研　究　報　告　書

「発光・消光経路のデータベース化によるランタノイド発光センサーの分子設計指針の構築」

研究タイプ：通常型
研究期間：　平成27年12月～平成31年3月
研　究　者：　畑中　美穂

1.　研究のねらい

発光センサーとは、環境変化・分子認識・化学反応により、発光の有無・強度・色が変わる分子のことであり、生体内や電子機器内での様々な物理量を測定するための「目」として広く用いられている。中でもランタノイド三価陽イオン(Ln^{3+})、特にEu^{3+}とTb^{3+}を含む化合物は、測定が簡便な可視光領域の発光を示すため、生体内プローブや航空機表面の温度センサーなど、幅広い分野で実用化されている。Ln^{3+}化合物の発光・消光の起こりやすさを決めるのは、主に配位子の三重項励起状態と基底状態のポテンシャルエネルギー曲面(PES)の交差点の安定性である。しかし、従来の量子化学計算法では、Ln^{3+}化合物の PES 交差点の計算はほとんど不可能であった。報告者はこの状況を打開するべく、Ln^{3+}化合物の励起状態の PES を近似的に記述する方法「エネルギーシフト法」を提案した。この近似法では、煩雑な励起状態計算を完全に回避し、一重項と三重項の基底状態の PES の情報のみから、励起状態の PES を構築するので、計算コストが小さくなるという利点がある。しかし、一種の化合物に対し、PES の交差点は多数存在するため、最安定交差点を求めるには、網羅的探索が必要であり、実在系化合物への適用には依然として困難が伴っていた。

そこで本研究では、多数のLn^{3+}化合物について、PES の局所安定構造及び交差点をエネルギーシフト法を用いて計算し、計算結果のデータベースを構築する。得られたデータベースを元に、化合物と PES 交差点の安定性、または、発光・消光の起こりやすさと強い相関を持つ「説明変数 X」を抽出することで、望む発光特性を持つLn^{3+}化合物を設計するための指針を構築し、新規 Ln^{3+}発光材料の発見を促進することを目指す。これを達成することで、未知の配位子を持つ Ln^{3+}化合物の発光・消光特性を高精度に予測し、合成・評価の実験計画に資する候補分子を、計算化学が先行して見つけ出すことを目指していく。

2.　研究成果

（1）概要

まず、様々な配位子を持つモデル化合物の局所安定構造及び交差点を網羅的に探した結果をデータベース化し、これを元に、複雑な実在系化合物の最安定交差点に至る分子振動モードを簡便に予測するシステムを構築することを目指した。予備的な検討から、発光の経路上にある交差点のエネルギー準位は、その近傍の局所安定構造とほとんど変わらないことが分かったため、データベースには、消光の経路に相当する三種の構造（基底状態・配位子の三重項状態の局所安定構造及びそれらの PES 間の交差点）を収録することとした。化合物データベース PubChem に収録されているEu^{3+}錯体のモデル分子について、エネルギーシフト法を用いた計算を行い、データベース化したところ、データから次の法則を見出した。(i)交差点に

至る分子振動モードは、局所的な一部分の変角振動モードである。(ii)安定な交差点に至りやすい「部分」の序列（ランキング）がある。このランキングを実在系 Tb^{3+}化合物に適用することで、複雑な化合物の最安定交差点の効率的探索や、強発光体の配位子設計に成功した。

この戦略によって様々な Tb^{3+}錯体やその分子結晶の発光特性について、機構解明や理論的発光特性予測を達成することができたが、Eu^{3+}化合物に関しては、その発光強度を交差点の安定性のみで説明できない事例が複数あった。そこで、1995 年以降に出版された原著論文から Eu^{3+}錯体の発光量子収率の実験値のデータを抽出し、実験値を目的変数とする PLS 回帰モデルを構築した。その結果、発光量子収率に大きく寄与する因子として、交差点のエネルギー以外にも、配位子から Eu^{3+}への電荷移動(LMCT)の起こりやすさや補助配位子のかさ高さがあることを明らかにした。

さらに、Ln^{3+}発光材料に限らず、化学分野一般への機械学習の効果的適用法についても検討した。その結果、自動反応経路探索で得られる多数の構造の自動分類や、触媒能の学習モデル構築による超高速触媒スクリーニングに機械学習が非常に有用であることを見出した。

（2）詳細

研究テーマ A「ランタノイド錯体の発光・消光経路のデータベースの作成と発光強度を決める因子の抽出」

まず、様々な配位子を持つモデル化合物の局所安定構造及び交差点を網羅的に探した結果をデータベース化し、複雑な実在系化合物の中での最も安定な交差点に至る分子振動モードを簡便に予測するシステムを構築することを目指した。図 1 に示す通り、配位子の三重項励起状態(T1)から Ln^{3+}の励起状態($^5D_{J'}$)への経路(3)が発光の経路に、T1 から基底状態(S0)への経路(6)が消光の経路に相当する。予備的な検討として、様々な Tb^{3+}錯体の交差点の計算を行ったところ、(3)の交差点のエネルギーは、T1 もしくは Tb^{3+}の励起状態のエネルギーに非常に近いことが分かった。そのため、データベースには、消光の経路(6)に相当する以下の三種の構造（S0 と T1 の局所安定構造、及び、S0 と T1 の交差点）を収録することとした。

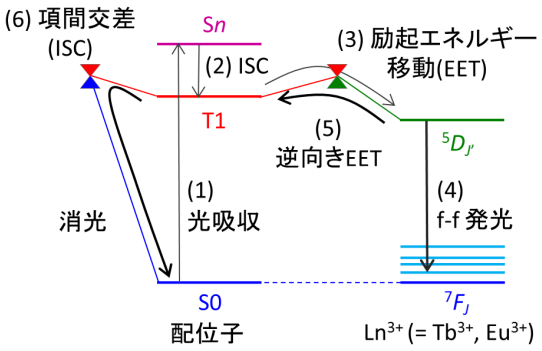


図 1：Ln^{3+}化合物の発光・消光過程

化合物データベース PubChem の中から有機配位子を持つ Eu^{3+}錯体を取り出し、そのモデル分子 450 種について交差点の探索を行った。450 種の内、基本骨格となる 8 種の化合物については、反応経路自動探索(GRRM)を用いた交差点の網羅的探索も行った。得られたデータを元に、配位子の構造式から、最安定交差点のエネルギーを予測する包括的な回帰モデルは構築できなかったものの、共通の基本骨格を持つ化合物群の枠組みの中では、最安定交差点のエネルギーを予測する回帰モデルを構築することができた。（例えば 1,3−ジケトン骨格を持つ配位子の場合、最安定交差点のエネルギーは、ジケトン部分のスピン密度に依存す

る。）さらにデータの解析を続けたところ、（機械学習を使わずとも）次の特徴があることを見出した。(i)最安定交差点に至る振動モードは、配位子の一“部分”の局所的な変角振動である。(ii)安定な交差点に至りやすい”部分”には序列（ランキング）がある。[5] 配位子の中に部分A、B、C が含まれる場合、ランキング上位の部分の変角振動に起因する交差点ほど安定になる。この部分のランキングは、−HC=N−, −N=N−部分が最上位で、これに続く代表的なものを挙げると、共役系複素環、1,3−ジケトン(アニオン)、電子供与基を持つフェニル基、電子求引基を持つフェニル基、カルボン酸・エステル・アミド、ケトンの順に続く。(ii)のランキングを用いることで、実在系巨大化合物に対しても、最も安定な交差点構造に至る振動モードを簡便に知ることができるため、交差点の網羅的探索の必要がなくなった。言い換えると、発光強度が強いことを説明・予測するためには、安定な交差点が一つもないことを示さなければならないため、様々な交差点を網羅的に探さなければならないという難しさがあったが、最安定交差点のみを決め打ちで求めることが可能になり、大幅な計算コスト削減を達成した。

実際に、上記のランキングを実在系 Tb^{3+}化合物に適用することで、複雑な化合物の最安定交差点の効率的探索[1]や、強発光体の設計[2]に成功した。例えば、発光強度の弱い Tb^{3+}錯体 1（図2）には(ii)のランキング最上位である−HC=N−結合が含まれている。この発光強度を強めるためには、−HC=N−部分をランキング下位の単結合に置き換えると(錯体 2-3)、−HC=N−結合部分の面外変角振動に起因する交差点が存在しなくなるため、強い発光を示すことが理論的に予測できる。実際に錯体 **2** や、誘導体 **4** の発光強度（量子収率）の測定結果は、予測通り錯体 **1** よりも大きく上昇しており、本分子設計指針の正当性を示していた。[2-3]

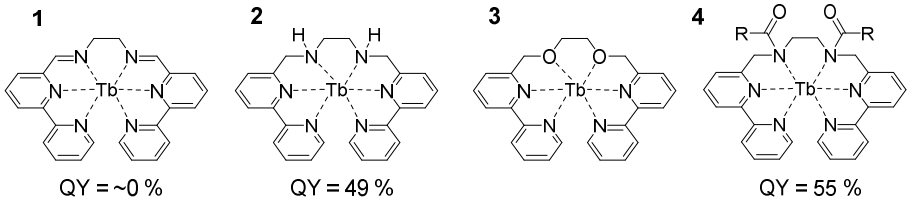


図 2 テルビウム錯体とその発光量子収率(QY)

ここまでの戦略で、種々の Tb^{3+}錯体の発光強度の説明や理論的配位子設計には成功してきており、更に Tb^{3+}錯体の分子結晶においても、最安定な交差点に至る振動モードは、孤立分子系の場合と変わらないことも明らかにした。[4] しかし、ここで新たな問題が生じた。Eu^{3+}化合物の発光強度が、エネルギーシフト法で求めた交差点のエネルギーだけで説明できない事例が複数存在したのだ。Tb^{3+}錯体に適用可能な方法が、なぜ Eu^{3+}錯体には適用できないのだろうか？そこで、1995 年以降の論文から、アニオン配位子を一つ以上含み、室温条件下、溶液中で測定されたEu^{3+}錯体の発光量子収率（実験値）のデータ480個を抽出し、この実験値を目的変数、配位子や溶媒の様々なパラメタを説明変数とする PLS 回帰を行った。その結果、光吸収を担う光アンテナ配位子の交差点のエネルギーの他にも、光アンテナ配位子の共有結合性パラメタや、補助配位子のかさ高さ、補助配位子の HOMO 準位等が発光量子収率に大きく寄与することが分かった。この結果から、交差点のエネルギー準位以外の因子の影響について、以下の三点のことが読み取れた。(i)補助配位子がかさ高い程、S0 と T1 の交差点に至る振動モードが抑制されるため、消光しにくくなる。(ii)光アンテナ配位子または補助配位子から Eu^{3+}への電荷移動(LMCT)が起こりやすいほど、発光量子収率が低くなる傾向がある。

(iii)Tb^{3+}錯体については発光強度を交差点のエネルギーから説明できたのに対し、Eu^{3+}錯体についてはできない例があったのは、Eu が LMCT によって半閉殻 $4f^7$ なることから、上記(ii)の効果が顕著に表れやすいためである。(ii)(iii)の LMCT の効果は、本研究で用いた近似法（エネルギーシフト法）では考慮できない効果であったため、機械学習を用いた発光量子収率予測モデルを構築することで、初めて説明・予測が可能になったと言える。

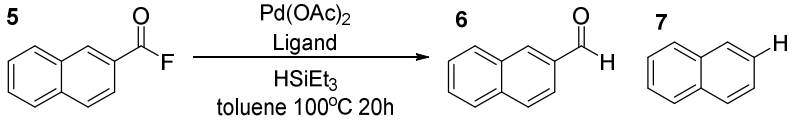
以上のことから、Ln^{3+}化合物に含まれる様々な配位子を持つモデル分子の交差点の情報をデータベース化することで、交差点の安定性を決める“部分”のランキングを見出しただけでなく、実験結果を目的変数とする学習モデルを構築することで、交差点の安定性以外にも、補助配位子のかさ高さや LMCT 等の因子が、発光強度（発光量子収率）に寄与していることを見出すことに成功した。これらのランキング・因子の情報は、効率的分子設計指針構築に大きく貢献するものである。

研究テーマ B「触媒反応の解析・設計における機械学習の効率的利用法の検討」

研究テーマ A では、消光の活性化障壁を決める PES の交差点に着目し、その網羅的探索のために、反応経路自動探索(GRRM)の一つである人工力誘起反応(AFIR)法を利用していた。化学反応においても同様に、反応の活性化障壁を決める遷移状態(TS)を AFIR 法によって網羅的に探索することができる。交差点のエネルギーは、局所的な構造変化によって決まるため、網羅的に探索してもその数は、数個～数十個程度しかなく、また、構造の分類も手動で簡単に行うことができた。しかし、TS の場合は、網羅的に探索することで数百個の構造が得られる場合があるだけでなく、その構造も複雑であるため、手動での分類が困難な場合が多い。そこで、テーマ A の延長として、TS の網羅的探索や効率的解析に機械学習が利用できないか検討した。

一例として、不斉亜鉛錯体を触媒とするアルドール反応に着目し、AFIR 法を用いて生成物の立体選択性を決める C–C 結合生成段階における TS を探索した。得られた 480 個の TS を用いることで、生成物の立体選択比の実験結果を再現することはできたものの、TS の特徴を掴むことが困難であった。そこで、各 TS 構造をヘテロ原子間距離のベクトルによって表記し、教師なし学習（K–Means++法）を用いた構造の分類を行ったところ、反応物の接近方向毎に分類することができ、TS の特徴を容易につかめるようになった。

さらに、上記の検討で最も計算コストの高かった、TS の計算を回避し、触媒の構造の情報から、その触媒能（生成物の収率や選択性）を予測することができないか検討した。Scheme 1 に示す反応物 **5** から二種の生成物(**6**、**7**)を与える触媒反応に着目し、**6** と **7** の収率の和と、**6** と **7** の選択性過剰率を目的変数とする PLS 回帰を行った。PLS 回帰において寄与の大きかった記述子に着目すると、化学的知見や量子化学計算による反応機構解析で重要度が高いと判明していた記述子だけでなく、予想外の記述子が重要なパラメタとして浮かび上がってきた。この PLS 回帰モデルを用いて未検討の 670 個の触媒を用いた際の収率及び選択性過剰率の予測を行ったところ、本反応に有用な触媒として新たに 27 種を発掘することができた。



Scheme 1

3. 今後の展開

本研究を通して、化学分野における機械学習の効果的活用法が見えてきた。従来の化学の勘や、量子化学計算による解析は、発光特性や触媒能といった性質に最も大きく寄与する因子を捉えることには成功していたが、それ以外の因子の効果については捉えることが出来ていなかった。本さきがけ研究を通して行った Eu^{3+}発光材料と Pd 触媒の事例は、実験結果を目的変数とした学習モデルの構築、及び、そこからの重要因子の抽出によって、今まで捉えられなかった因子をも抽出できることを示唆している。現在、汎用的な化合物データベースの構築が行われているが、本研究のような実在系材料への応用を見据えて、材料として利用されている巨大分子の量子化学計算結果のデータベース構築が必要であると考えている。

また、Eu^{3+}発光材料の事例は、量子化学計算によって直接的に計算できない量であっても、実験データと量子化学計算結果を組み合わせた学習モデルを構築すれば、その値の予測だけでなく、機構についても議論することが可能であることを示唆している。今回の研究では、比較的量子化学計算の適用しやすい系をターゲットとしていたが、今後、量子化学計算の適用が難しい化合物群・材料へ応用することで、データ駆動型の機構解析が可能になっていくことを期待している。

4. 自己評価

申請時に計画していた主テーマ「ランタノイド錯体の発光・消光経路のデータベースの作成と発光強度を決める因子の抽出」については、機械学習を行うためのデータベースを構築した結果、機械学習を用いなくとも最安定交差点における分子構造が予測可能であるという結論に至った。これによって、データ駆動で新たな化学的知見を得ることに成功し、交差点の効率的探索を可能にするという最終目標を達成することはできたが、機械学習を用いる機会がなかったため、従来の理論計算による研究の枠の中に収まってしまったという印象が拭えなかった。

そこで、化学分野における機械学習の効果的利用法を模索するため、研究ターゲットを Ln^{3+}発光材料から、化学反応全般に広げて検討を行うこととした。そのため、研究の進め方は申請時の計画とは大きく異なるものとなったが、この検討を通して、化学研究における様々な局面での機械学習の効果的適用法（例えば、多数の構造の自動分類法や、触媒能の回帰モデル構築による超高速触媒スクリーニングなど）を見出すことができた。特に触媒能の回帰モデル構築での知見から、目的変数に実験結果、説明変数に量子化学計算結果を用いるモデル構築の有用性を認識したことがきっかけで、Ln^{3+}発光材料の二つ目のテーマである Eu^{3+}化合物の発光量子収率の予測モデル構築の着想を得ることができた。

当初の研究計画では、実験データを集めることの難しさを理由に、目的変数として量子化学計算結果を想定していたが、この方法では、ある程度予見できる結果しか得られないのが現状であった。これに対し、目的変数に実験結果、説明変数に量子化学計算結果を用いる機械学習には、未知物質に対する高速スクリーニングを可能にするだけでなく、実験研究者・理論研究者のどちらも気付かなかった重要因子を抽出できる可能性があることを示すことができた。この方法は、発光材料・触媒反応の両方に対して有効であったことから、今後化学分野における機械学習の適用法のスタンダードになっていくことが期待できる。

５．　主な研究成果リスト

（1）論文（原著論文）発表

1. M. Hatanaka,* T. Wakabayashi, “Theoretical study of lanthanide-based in vivo luminescent probes for detecting hydrogen peroxide”, *J. Comput. Chem.* **2018**, in press.
2. M. Hatanaka,* A. Osawa, T. Wakabayashi, K. Morokuma, M. Hasegawa, “Computational study on the luminescence quantum yields of terbium complexes with 2,2’-bipyridine derivative ligands”, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, 20 3328-3333.
3. S. Ogata, N. Goto, S. Sakurai, A. Ishii, M. Hatanaka,* K. Yoshihara, R. Tanabe, K. Kayano, R. Magaribuchi, K. Goto, M. Hasegawa* “Alkyl chain elongation and acyl group effects in a series of Eu/Tb complexes with hexadentate p-electronic skeletons and their enhanced luminescence in solutions”, *Dalton Trans.* **2018**, 47, 7135-7143.
4. M. Hatanaka,* Y. Hirai, Y. Kitagawa, T. Nakanishi, Y. Hasegawa,* K. Morokuma,* “Organic linkers control the thermosensitivity of the emission intensities from Tb(III) and Eu(III) in a chameleon polymer”, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 423-429.
5. M. Hatanaka,* Y. Tsuji, R. Ueshima, T. Wakabayashi, “The strategy to compute the most stable minimum seams of crossing between two potential energy surfaces”, *Phys. Chem. Chem. Phys.* submitted

（2）特許出願

研究期間累積件数：0 件

（3）その他の成果（主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等）

主な海外招待講演

1. M. Hatanaka, “Computational study on the lanthanide luminescent materials”, 43rd International Conference on Coordination Chemistry, Sendai, Japan, 2018/8/3.
2. M. Hatanaka, “Application of Automated Reaction Path Search Method to a Systematic Search of Transition States: A Case Study on Asymmetric Catalytic Reaction”, Computational Catalysis for Sustainable Chemistry, Tarragona, Spain, 2018/6/14.
3. M. Hatanaka, “Lanthanide Chemistry: Catalytic Reaction and Luminescence”, The 21th East Asian Workshop on Chemical Dynamics, Kyoto, Japan, 2017/12/19.
4. M. Hatanaka, “Computational study on the thermosensitivity of the emission intensities from lanthanide materials”, 9th Asian Consortium on Computational Materials Science, Kuala Lumpur, Malaysia, 2017/8/9.
5. M. Hatanaka, “Global Reaction Route Mapping Study on Asymmetric C-C Bond Formation”, 4th Challenges in Computational Homogeneous Catalysis, Stockholm, Sweden, 2017/6/16.

受賞

1. 第 11 回 PCCP 賞
   受賞題目："Theoretical Study on the Lanthanide Chemistry: Structural Fluctuation, Catalytic Ability, and Luminescence".

著作物

1. 畑中美穂, “マテリアルズ・インフォマティクス ～データ科学と計算・実験の融合による材料開発～”, pp 25-34, 情報機構(2018).
2. 畑中美穂, “データ数が少ない系におけるマテリアルズ・インフォマティクス技術の効率的活用を目指して”, 日本化学会情報化学部会誌, 36, 2-4 (2018).