

研 究 報 告 書

「円錐交差データベースに基づく蛍光分子自動設計法の開発」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 2016 年 10 月～2020 年 3 月

研 究 者: 原 渕 祐

1. 研究のねらい

一般的な分子設計のサイクルは三段階からなる。ある対象分子に対し、実験・計算から分子の機能や化学反応の機構を調べる評価の段階、得られた情報を収集・整理する蓄積の段階、そして、得られた過去の知見から新規分子を提案する予想の段階である。近年、計算機性能の向上と計算手法の発展に伴い、分子の安定構造や励起エネルギーを高速に計算することが可能となった。また、量子化学計算に基づく化学反応の解析では、GRRM(Global Reaction Route Mapping)のような反応経路自動探索プログラムの発展に伴い、分子に対する事前知識によらない化学反応の機構解析が可能となりつつある。しかし、新規分子の予想については、現在も熟練の研究者が行う場合がほとんどである。そこで、本研究では、新規分子の予想の自動化に着目し、量子化学計算に基づいて分子設計を行う方法の開発を目指す。

本研究では、有機 EL や蛍光プローブなどへの応用が期待される分子の蛍光に着目する。一般の光反応では、光励起した分子は、円錐交差を通じた内部転換過程、シーム交差を通じた項間交差過程、蛍光過程、りん光過程によって最終的には基底状態へと失活する。この時、円錐交差構造とそれに到達するための反応経路を網羅的に調べることで、励起分子が内部転換によって無輻射失活するか否かを議論することができる。しかし、円錐交差領域の情報は実験的にも理論的にも求めることが難しく、交差構造の情報を蓄積することは困難であった。これは、分子の交差領域滞在時間が光反応全体に比べて非常に短いため実験的に観測することが容易ではなく、理論的には円錐交差構造が分子の安定構造とはかけ離れているために推定が難しいことに起因する。これに対して提案者は、円錐交差構造を網羅的・自動的に探索する手法の開発に取り組んできた。現在では、研究室規模の計算機を用いた場合でも30原子程度の分子に対して、交差探索計算を適用出来るようになってきている。

本研究では、多様な分子に対して円錐交差探索を適用し、円錐交差データベースを構築する。また、得られた円錐交差の情報から、個々の光反応機構を解析する。さらに、円錐交差データベース、量子化学計算、情報学手法を組み合わせることで、新規分子構造を提案する手法の開発を目指す。

2. 研究成果

(1) 概要

初めに、円錐交差データの蓄積と、データベース構築に取り組んだ。基底状態の分子に対する構造データベースは存在するが、光反応で重要となる円錐交差領域の情報は求めることが難しく、データの蓄積は困難であった。本研究では、提案者が拡張を進めてきた円錐交差探索手法を用い、芳香族化合物を中心に、様々な有機分子の円錐交差構造を探索し、情報(交差構造、エネルギー)を利用可能な形で集約した。データベース構築においては、探索計

算の結果を簡便に登録し、情報を取り出しやすい形で格納する方法の研究も進めた。また、得られた円錐交差の情報を、様々な光反応の機構解析に応用した(図1A)。

蛍光分子自動設計法を開発では、新規分子構造予想の自動化に取り組んだ。新規分子構造の予想は、参照分子リスト生成手法と分子評価の方法を組み合わせる方針で進めた。参照分子リストでは、ケモインフォマティクス分野で用いられる SMILES 記法を用い、与えられた分子骨格に対して置換を行うことで分子リストを得る方法を導入した。これにより、多くの未知分子構造を得ることが出来た。得られた分子構造リストに対して、円錐交差探索法に基づく励起状態計算を用いて蛍光特性の評価を行った。その結果、1000分子を超える参照分子リストの中から、計算に基づいて蛍光を発しやすいと予想される分子を選ぶことが出来た。また、データベースに基づき円錐交差エネルギーを推定し、参照分子リストから有力候補分子を予想する方法についても開発を進めた(図1B)。

円錐交差データの蓄積を加速するために、交差探索手法の汎用化と高速化に取り組んだ。通常の TDDFT 法に基づく交差探索法を導入することで、溶媒効果を考慮した分子特性評価を可能にした。続く研究として、これまで

30原子程度の分子にしか適用できなかった探索手法を70原子以上の大きな分子に対しても適用できるように拡張した(図1C)。また、反応経路探索結果の解析におけるケモインフォマティクス手法の利用を進め、実際のデータ解析で活用した(図1D)。

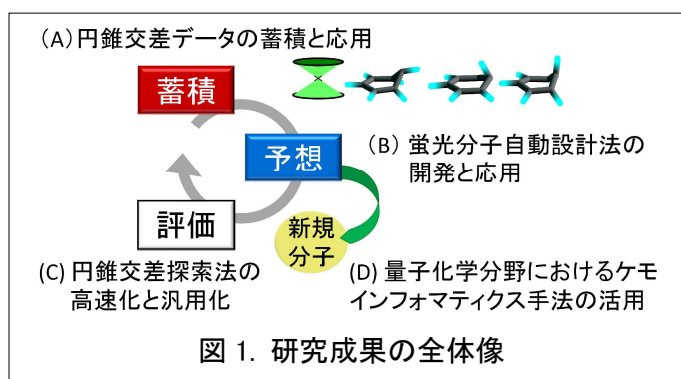


図 1. 研究成果の全体像

(2) 詳細

研究テーマ A 「円錐交差データベースの構築と円錐交差データに基づく光反応解析」

円錐交差のデータ蓄積を行うにあたって、GRRM プログラムを用いた円錐交差探索計算の実行と計算結果の収集を出来る限り自動的に行う必要があった。研究初期には、探索計算の入力ファイル作成と計算結果の自動集計を行う枠組みを構築することで、芳香族化合物を中心として様々な分子に対する円錐交差探索計算を適用した。計算結果の集計においては、データ格納の形式を統一することにより、分子構造を入力とする計算結果の検索も可能となった。また、データとして登録された円錐交差構造を整理し、情報学手法を適用するために必要な情報を簡便に取り出せる方法を導入した。これにより、円錐交差構造に基づいた情報学的な解析を行うことが可能になり、円錐交差構造の類似性と交差エネルギーに関する研究を行うことができた。円錐交差計算では、スピンフリップ(SF)-時間依存密度汎関数法(TDDFT)を用いた交差探索を230種の分子に対して適用した。さらに、本研究(テーマ C)で開発した Energy Shift (ES)-TDDFT 法を適用することにより、100種以上の分子の円錐交差構造を最適化した。全体として、当初の目標とした分子数を達成した。

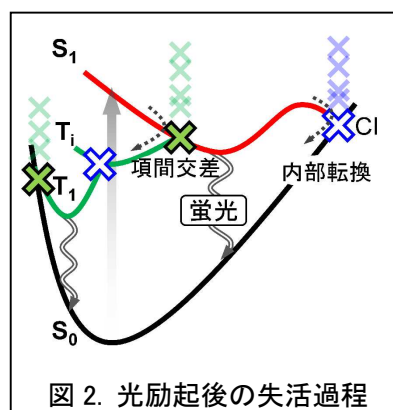
円錐交差データを用いた光反応の機構解析にも取り組んだ。インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリンに対して、円錐交差、円錐交差に至る反応経路の障壁、励起状態安定

構造、振動子強度、三重項状態とのシーム交差、スピン軌道相互作用を計算することで、蛍光量子収率、及び、三重項状態への項間交差量子収率が異なる機構を説明した(論文4)。また、分光実験との共同研究によって、桂皮酸誘導体の失活過程、2'-ヒドロキシカルコンの超高速過程に関して機構を解析した。続く研究では、大環状芳香族化合物における蛍光量子収率骨格依存性の機構を円錐交差と励起状態の安定性に基づき解析した。この研究を通じて、円錐交差探索に基づく励起状態解析が実際の蛍光分子設計においても有効であることが示された(論文1)。

研究テーマB「蛍光分子自動設計法の開発と応用」

自動設計法では、参照分子リストの生成を行い、量子化学計算と情報学手法に基づき有力分子を選ぶ方法について研究を進めた。参照分子リストでは、与えられた分子骨格に対して置換を行うことで分子リストを得る方法を導入した。また、研究者が予め用意した分子部分構造を用いて、3次元空間で分子部品を立体的に組み上げることで分子リストを生成する方法についても手法の開発に取り組んだ。これらの方法を組み合わせることで、多くの未知分子構造を得た。

蛍光過程では、図2に示すように、内部転換、項間交差、蛍光の3つの過程が競合する。そのため、これらの過程を量子化学計算に基づき評価することが重要となる。本研究では、得られた分子構造リストに対して、高速な円錐交差探索を用いた絞り込みを行い、TDDFT に基づく交差構造を最適化することで順位付けする方法を適用した。この方法を上述の参照分子リストと組み合わせることで、量子化学計算に基づき未知分子構造の中から有力分子を提案することが可能になった。作成した方法を用いることにより、1000分子を超える未知分子リストの中から、



内部転換、項間交差過程、蛍光過程の競合を考慮した計算結果に基づき、蛍光過程が有利となる分子を予測した(学会1)。また、データベースの情報に基づき交差エネルギーを推定する方法についても研究を進め、新規分子リストへと適用した。続く研究として、同さきがけ研究領域に所属する相澤直矢博士と協力し、蛍光分子設計技術の実際の分子開発への応用にも着手した。

研究テーマC「円錐交差データベース構築の加速を目指した探索手法の高速化と汎用化」

円錐交差データの蓄積における探索計算のコストが、さきがけ期間を通じて1つの課題であった。そのため、本研究中にも、より高速で汎用性の高い円錐交差探索手法の開発を並行して進めた。従来、GRRM プログラムでは、ポテンシャル交差構造で極小となるペナルティ関数を用いる交差探索手法が用いられていた。本研究では、ペナルティ関数に基づく交差最適化の収束が一般的に良くないことに着目し、勾配射影法を導入することで交差最適化の収束性を高めることで探索を効率化した(論文5)。更に、同さきがけ研究領域に所属した畑中美穂准教授と共同し、通常の TDDFT 法に基づく円錐交差探索法の開発に取り組んだ。畑中美穂准教授が開発した Energy Shift 法を有機分子の交差計算に活用し、通常の TDDFT に基づ

いて円錐交差計算が行える手法を開発した(論文3)。この手法の開発により、研究開始時に問題点として考えていた、実際の蛍光量子収率の評価において溶媒効果を考慮する必要がある点と、全ての失活経路(内部転換・項間交差・蛍光)を同等の計算レベルで評価する必要がある点に対しても取り扱うことが可能となった。本手法は、テーマBの蛍光分子評価の計算で利用した。また、半経験的な方法を取り入れた高速な円錐交差探索法の開発にも取り組んだ。大環状芳香族化合物の課題では、密度汎関数強束縛(DFTB)を用いた反応経路探索を用い、66原子分子の円錐交差を探索した(論文1)。更に、経験的分子軌道法を用いた円錐交差探索法の高速化にも取り組み、70原子以上を含む大きな分子に対しても、交差探索が適用可能であるという結果を得た(学会1)。

研究テーマD「反応経路探索結果の解析におけるケモインフォマティクス手法の活用」

近年の反応経路探索の発展に伴い、未知の分子に対する反応経路計算が可能となってきたが、その一方で、探索計算の中で多くの反応経路が得られるため、どのように得られた結果を解析するかが課題となってきている。例えば、 γ -ketohydroperoxid (KHP)を反応物とする反応経路を単成分-人工力誘起反応(SC-AFIR)法によって探索した場合、KHPからKHP以外の分子構造に到達する反応の遷移状態が401個、KHPのコンフォメーション変化の遷移状態が99

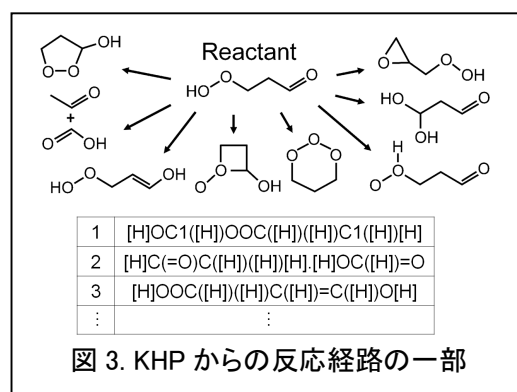


図3. KHPからの反応経路の一部

個得られる。この結果について何種類の反応経路が得られたのかを研究者が解析するのは容易ではない。これに対して提案者は、SMILES記法を用いることでGRRMプログラムによって得られた反応経路を結合パターンの変化によって分類し、解析した(論文2)。また、円錐交差データベースの解析においても、分子リストの可視化手法を導入することでデータ解析を効率化した。

3. 今後の展開:

本研究では、芳香族化合物を中心に多数の分子に対して円錐交差構造を計算した。今後、更に多くの分子に対して交差情報を蓄積する。また、既に計算されたデータには、これまで光反応の機構が理論的に議論されていない分子も含まれるため、交差に基づく光反応の解析にも応用を進める。本研究では、円錐交差構造、基底状態安定構造、励起状態安定構造のデータを登録する形で開発を進めてきたが、実際の光反応では遷移状態やスピン軌道相互作用の情報も重要となる。これらの情報も同時に管理できるように拡張することで、一般の光機能性分子の設計へと応用の幅が広がると考えている。また、計算効率と汎用性が向上した円錐交差探索法は、実際に応用が期待される大きさの光機能性分子に対しても適用できると考えており、今後、更なる応用が期待される。

蛍光分子設計法に関しては、実際に未知の分子を予測したが、その分子が合成可能かと、安定に存在できるかについては現在考慮できていない。また、光励起後に分解してしまう反応経路については交差探索によって暗に含まれるが、基底状態へ失活後に分解するかについては評

価していない。一方で、実際の分子設計においては、これらの点は重要な要素であるため、予測した分子の安定性の問題を解決することで、より手法の有用性を高めることが出来ると考えている。今後、実際の実験研究との共同によって、予想した新規分子を合成して蛍光特性評価を行うことで方法の有用性を検証していく。また、実験研究者と議論においては、本研究の中で開発を進めた計算結果可視化手法が有用であると考えており、一般の反応解析にも利用可能な形に拡張を進める。

4. 自己評価:

本研究では、円錐交差データベースの構築と、円錐交差の情報に基づく蛍光分子自動設計法の開発についてそれぞれ研究を進めた。円錐交差データベースに関しては、当初予定した分子の数を超えて、分子の円錐交差構造を計算し情報を蓄積することが出来た。円錐交差データの蓄積を通じて、自動探索によって得られる計算結果をどのようにまとめ、簡便にとりだせる形として集約するかという観点で試行錯誤し、探索データ蓄積方法の観点でも進展があったと考えている。また、円錐交差探索手法の高速化・汎用化を進めたことで、当初想定していたよりも多様な分子に対する円錐交差構造の最適化を適用することが出来た。円錐交差計算については、当初問題として考えていた溶媒効果の影響に関して、溶媒中の分子に対する機能を評価することが可能となった。本手法は、今後の光化学研究における活用も期待できる。蛍光分子自動設計については、分子構造を生成する手法を導入し、与えられた構造に対して、量子化学計算および機械学習を用いて順位付けを行うことで、有力な分子構造を選ぶことが出来た。このことは、円錐交差構造の情報を未知分子の予測へと応用した点で意義があると考えている。

本研究で用いた円錐交差の自動探索計算は、1つの分子に対して多くの交差構造を網羅探索するため、相応の計算コストが求められる。特に、本課題では、実在しない分子や、全く蛍光を発しない分子に関してもデータを得る必要があったため、一般の量子化学の研究では除外されるような分子に対する計算を数多く実行する必要があった。これに対して本課題では、計算機システムの導入に加え、計算機センターを利用することで計算を行った。また、これらの計算資源を活用することで、予測された分子の評価も行うことが出来た。提案者自身がプログラム開発を行うことで、実験研究者や情報学研究者と議論しながら柔軟に研究を進められたと考えている。

本研究を通じて蓄積した円錐交差データは、これまで計算することさえ容易ではなかった円錐交差構造を多数の分子に対して探索しており、将来、蛍光分子だけでなく一般の光機能性分子の設計に利用できると期待される。同時に、本研究を通じて導入された効率的・汎用的な円錐交差探索法は、今後の光反応の理論解析をリードする手法になると期待される。蛍光分子設計については、現在、実験研究者との連携を進めており、予測した分子を実際に合成することで交差まで考慮した分子設計の有用性を示し、社会貢献に近づけると考えている。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. K. Ikemoto, T. Tokuhira, A. Uetani, Y. Harabuchi, S. Sato, S. Maeda, H. Isobe, Fluorescence Enhancement of Aromatic Macrocycles by Lowering Excited Singlet State Energies, *J. Org. Chem.*, 85, 1, 150–157 (2020).
2. S. Maeda, Y. Harabuchi, On Benchmarking of Automated Methods for Performing Exhaustive Reaction Path Search, *J. Chem. Theory Comput.*, 15, 4, 2111 (2019).
3. Y. Harabuchi, M. Hatanaka, S. Maeda, Exploring approximate geometries of minimum energy conical intersections by TDDFT calculations, *Chem. Phys. Lett.*, 2, 100007 (2019).
4. Y. Harabuchi, K. Saita, S. Maeda, Exploring radiative and nonradiative decay paths in indole, isoindole, quinoline, and isoquinoline, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 17, 315 (2018).
5. Y. Harabuchi, T. Taketsugu, S. Maeda, Combined Gradient Projection / Single Component Artificial Force Induced Reaction (GP/SC-AFIR) Method for an Efficient Search of Minimum Energy Conical Intersection (MECI) Geometries, *Chem. Phys. Lett.*, 674, 141 (2017).

(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)

主要な学会発表:

1. 原 遡 祐、W. Thiel、前田 理、半経験的分子軌道法を用いた S_0/S_1 -円錐交差構造の網羅探索: 量子化学計算に基づく蛍光分子設計に向けて、1E2-33、日本化学会 第100春季年会 (2020)、東京理科大学 野田キャンパス, 東京, 2020/3/22.
2. Y. Harabuchi and S. Maeda, Systematic Exploration of Conical Intersection Geometries Between the Ground and First Excited Electronic States Based on Time Dependent Density Functional Theory: Application to Photoreactions, IC067, APATCC 2019, Sydney, Australia, 2019/10/3. (invited)
3. 原 遡 祐, 前田 理、SMILES 記法による反応経路の分類: γ -ketohydroperoxide の反応経路探索, P18、シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア2019」、名古屋大学 野依記念学術交流館, 愛知, 2019/9/16.
4. Y. Harabuchi, Automated search for internal conversion and intersystem crossing pathways: Application to photoreactions, The 77th Okazaki Conference Series: International Symposium on Ultrafast Dynamics in Molecular and Material Sciences, 分子科学研究所、愛知県, 2017/3/6. (invited)
5. Y. Harabuchi, Automated Search for Minimum Energy Conical Intersection and Seam of Crossing Geometries: Application to Photoreactions, CJK-WTCC-III, KAIST, South Korea, 2017/1/11. (invited)