

令和元年6月17日現在

機関番号：17401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26102015

研究課題名(和文) 造形科学のための理論設計・解析手法の開発と応用

研究課題名(英文) Development and Applications of Theoretical Molecular Design and Analytical Methods for Science of Pi-Figuration

研究代表者

杉本 学 (SUGIMOTO, MANABU)

熊本大学・大学院先端科学研究部(工)・准教授

研究者番号：80284735

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,200,000円

研究成果の概要(和文)：特徴的な機能を有する電子系分子およびその集合体の構造と機能の相関を解明し、予測するための計算手法の開発と応用を行なった。手法開発においては、電子状態計算を用いて分子の硬さ・柔らかさを調べる数値計算手法、ホスト分子内に捕獲されたゲスト分子の相互作用の可視化手法と類似性評価手法の開発、構造機能相関については電子状態計算により得られるパラメータを使った機械学習手法(電子状態インフォマティクス)の開発、を行なった。電子状態計算による応用研究では、曲面電子系の構造と電子状態の相関、大環状化合物の新合成反応経路、高分子からの燐光発光のメカニズム解析、などに関する研究を、実験研究者と共同して行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

電子系分子に関わる様々な実験研究を支援する計算科学研究を実施した。これによって、曲面電子系、大環状化合物、高分子材料などの各分野での学術面の進展に貢献した。手法の開発については、計算科学手法を「分子の数値表現を得るための手法」と捉えることで、実験的にも定量化が困難な物性値の算出や新たな可視化手法を開発した。加えて、分子の電子状態的特徴の数値データを活用することによって、実験値を予測し、重要因子を解明する統計手法や、それに基づく機能分子探索手法を新たに開発することができた。これらの手法は物質開発の効率化に貢献できるため、今後様々な研究分野での活用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We developed various computational methods and performed their applications in order to reveal structure-function relationships of pi-electron molecules and their aggregates. In the methodology development, we proposed numerical methods to evaluate softness and hardness of molecules, to visualize three-dimensional interaction patterns in host-guest chemistry, and to predict structure-function relationships using computational data using electronic-structure calculations ("Electronic-Structure Informatics"). In applications of electronic-structure calculations, we carried out collaborative researches with experimentalists on curved pi-electron systems, a new synthetic method of macrocyclic compounds, phosphorescence from pi-conjugated polymers, and so on.

研究分野：理論計算化学、ケモインフォマティクス、電子状態インフォマティクス

キーワード：理論計算化学 ケモインフォマティクス 電子状態インフォマティクス 造形科学

1. 研究開始当初の背景

様々な合成手法を駆使することで、各種の有機材料が創製され、その機能が研究されてきた。有機材料の機能は、個々の有機分子の特徴に由来するだけでなく、それを複数個合わせて用いる、ないしは膨大な数からなる集合体を形成することによって生み出される特徴に由来するものもある。研究開始時点において、既に膨大な数の合成手法が存在し、化合物の数も膨大な数存在することから、すでに様々な機能が実現されていた。しかしながら、有機材料の構造と機能の相関、特に有機分子の集団における構造と機能の相関については、体系化された学理が存在していなかった。

一方、近年、計算機性能の大幅な向上と、数値計算技術の大きな進展によって、様々な材料を研究するための計算科学手法が大きな発展を遂げている。研究開始時点においては、計算科学手法、特に量子論に基づく電子状態計算においては、様々なレベルのユーザーですら容易に使うことができるソフトウェアが数多く存在し、注目する分子の構造をコンピューターの画面上でグラフィカルに入力することによって、構造予測から物性予測まで、容易にできるようになっていた。ただし、必要な機能や求める物性値を示すと期待される物質設計のためのツールは、特に物質の電子状態的特徴を直接反映するような機能を対象とするものについては、全く開発されていなかった。

以上のような研究開始時点での状況の中で、学術として確立すべき問題は、個々の有機分子の機能として十分よく知られていないものを洗い出し、それを定量的に評価すること、社会で求められる機能を発現する有機分子や有機分子集合体を設計する技術を確立すること、そのような材料を実際に創出し、機能評価を行って、有用性を検討すること、であると思われた。そして、これらの課題を解決するには、(i) 設計指針に基づいて合成される有機材料の様々な特徴を解析する計算シミュレーションを実施し、構造機能相関の鍵となる知見を獲得すること、および(ii)構造機能相関を予測し、求められる機能を発現する物質を設計ないしは探索する計算技術を確立すること、の二つのアプローチが必要と思われた。

このような観点から、本研究では(i)に関して、従来見過ごされてきた分子機能を定量化する計算化学方法の開発、よく知られた分子ユニットを連結することで発現する機能に関する計算シミュレーション、実験で合成された新規電子系材料の構造と機能の相関の計算化学的解析、の3つの課題について取り組んだ。(ii)に関しては、電子状態計算を駆使して、求められる機能を発現することが期待される物質を定量的指標に基づいて探索する計算技術を新規に開発した。

2. 研究の目的

従来定量的評価が行われてこなかった分子機能を評価するための計算手法を開発すること(課題1)、分子集合体の形成によって発現する機能を計算機実験によって発見すること(課題2)、実験的に合成され、機能評価された材料に関する計算化学的解析によって、構造機能相関に関する新たな知見を獲得すること(課題3)および求められる機能を発現する電子系材料を探索する手法を開発すること(課題4)の4つを目的とした。

3. 研究の方法

従来から電子状態計算ソフトウェアに搭載されている計算技術を用いて機能性電子系材料の構造と機能の相関を解析するとともに、これらの技術を駆使して新たな分子機能を評価したり、物質を探索するための計算アルゴリズムや計算手順を開発した。本研究では、主に密度汎関数法による数値計算を行った。

4. 研究成果

(1) 分子の硬さ・柔らかさに関する研究(課題1)

従来の共役系は平面構造であるが、近年湾曲した共役系分子が相次いで合成されている。この湾曲電子系分子の構造を強制的に平面にする様な応力を印加できれば分子は不安定になり、その結果、特異な電子状態が実現されて、新たな機能が生じることが期待される。このような応力印加実験を行うためには、どの程度の応力が必要かを予め予想する必要がある。本研究では、電子状態計算を用いて分子を変形するために必要な応力を計算する方法を開発した。

応力の計算には、分子を圧縮するためのプローブ(圧縮プローブ)を導入することを考えた。分子と圧縮プローブの間で化学的な相互作用が起こることを避ける目的で、本研究では人為的にHeあるいはArのような希ガス原子を等間隔で並べた「原子プレート」を圧縮プローブとし、それをターゲット分子の上下に配置して計算を行った。計算では、圧縮プローブ間の距離(d)を少しずつ変えながら分子構造最適化計算を繰り返し行い、dを反応座標とするポテンシャルエネルギー面を描いて、その勾配からターゲット分子を変形するために必要な応力を算出した。

本手法を用いて、スマネンとフラーレンを変形するための圧縮応力を計算したところ、スマ

ネンの方が小さな圧縮応力で変形できることが示された。また、スマネンの変形においては、分子骨格の特徴であるお椀型の構造が平坦になっていくプロセスと、全体が平面になった後に縁にある CH_2 基の座屈が起こることが明らかになった。圧縮プローブの構成原子については、He を用いた場合と Ar を用いた場合の両方を検討した。原子半径の違いを反映して、ポテンシャル面は両者で大きくずれるような結果になったが、 d に対する依存性は等しく、同程度の圧縮応力が得られることがわかった。ほぼ球形であるフラーレンを圧縮する計算では、 d の減少に伴って、圧縮プローブの間で分子が回転する挙動が見られた。これは縦方向の応力を使って分子を横（垂直）方向に運動させることが可能であることを示しており、分子機械の一つの可能性を示しているように思われることから、興味深い結果であると考えられる。

本手法は圧縮応力の異方性を検討するには適しているが、等方圧縮の検討には適していない。この問題を解決するため、本研究では希ガス原子を球状に配置し、球の半径を少しずつ変化させることで形のエネルギー変化と求める計算を行い、各点での圧縮応力を計算することで、等方圧縮のための応力を計算できるようにした。

本手法の応用において、ターゲット分子の大きさがある程度大きくなると圧縮プローブを構成する原子の数が多くなり、計算時間が膨大になる。この問題を解決するために、本研究ではターゲット分子を密度汎関数法によって量子論 (QM) 的に高精度に計算する一方、圧縮プローブの記述には分子力場 (MM) 法を用いる QM/MM 法の応用を提案した。全ての原子を QM で取り扱う場合に比べて計算時間は大幅に軽減される一方、計算される圧縮応力も QM のみの場合とほぼ同程度の値が得られることがわかった。

(2) 電子系分子の集合化で発現する機能の予測 (課題 2)

電子系分子の代表例としてチオフェンに注目し、その環状オリゴマーの構造と電子状態、および電子励起に関する性質を計算する計算シミュレーションを行った。計算には密度汎関数法を用いた。まず最初に環状オリゴマーを平面的な構造に維持しつつ、大きさ（含まれるチオフェン分子の数）を変えた計算を行った。よく知られているように、環の大きさが大きくなるにつれて、UV/Vis スペクトルで観測される励起波長は長波長側にシフトした。本研究では構造を平面に保つたために、許容遷移の遷移双極子モーメントが著しく高い場合があった。従って、

電子系分子を特異な構造で集合化することによって、光吸収強度や発光強度を著しく強めることができることが明らかとなった。これは、有機材料による面発光レーザーを実現できる可能性を示唆しており、興味深い。

環の大きさによって光吸収波長や発光波長が異なると予測されたことから、複数の波長領域での光吸収や発光を実現するために、チオフェンによる環状オリゴマーを同心円状に配置すればよいと考えた。計算時間の関係から、チオフェン 10 量体と 20 量体を組み合わせた材料について密度汎関数計算を行ったところ、複数のピークを有するスペクトルが得られることがわかった。同時に、光学禁制ではあったが、2 つの環の間で電荷移動が起こる励起状態が存在することがわかった。これは、同じ材料の組み合わせであっても幾何学構造によって別の化学種を生成するかのような材料設計が可能であることを示す。同時に、オリゴマー間で電荷分離を引き起こし、生成したキャリア（荷電担体）の運動を制御すれば、新たな電子デバイスとなる可能性があるように思われる。

(3) 電子系材料の構造機能相関解析 (課題 3)

新学術領域研究「造形科学」で実験的に開発された興味深い機能性分子に関する電子論的な解析を行った。この研究では、密度汎関数法を用いて、分子構造を決定するとともに、計算により解明された電子状態的特徴と分光実験のデータの相関や反応性を系統的に検討した。本プロジェクトの実施中、偶然発見された高分子からの燐光発光現象や、ユニークな大環状化合物であるポルフィセンの合成反応機構については、構造モデルに関する仮説を立て、それに関する電子状態計算を行う「電子状態シミュレーション」によって、その起源に関する提案を行うことができた。

一方、近年のペロブスカイト太陽電池開発に関する興味から、金属ハライドペロブスカイトの表面に、電子系物質であるグラフェンを被覆したモデル系に関する電子状態計算を行った。表面近傍でキャリア輸送に関する性能劣化が実験的に報告されており、その起源が表面近傍の格子欠陥に由来するとの指摘がある。最近の研究では、ペロブスカイト層の表面をグラフェンで修飾するとエネルギー変換効率が向上することが報告されている。このような背景から、格子欠陥を有する金属ハライドペロブスカイトに関する計算を行ったところ、グラフェンを表面に修飾することによって、表面層での格子欠陥によるキャリア捕獲が抑制される可能性を示す結果が得られた。これは複合デバイスにおける電子系物質の興味深い機能の一つと捉えることができ、興味深い。

(4) 電子状態インフォマティクス手法の開発 (課題 4)

理論手法を用いた研究は通常、物質の構造・性質を解析する目的で行われるが、近年の計算機性能や計算手法の発展を背景として、有望な機能性分子の予測・探索を行うことが強く期待されるようになった。本研究では、この期待に応えるべく、電子状態計算を用いて、有望な機能性分子を探索する方法を考案した。具体的には、分子機能の支配因子となる可能性があるパ

ラメータ（記述子）を電子状態計算によって求め、分子機能に関する実験データと複数の記述子との相関を調べる機械学習を行う方法を考案した。

記述子としては、化学反応論に関する考察、および物性理論におけるモデル理論の応用に関する考察に基づいて、様々な電子遷移に伴うエネルギー変化や、電子遷移後の構造変化に関するパラメータ、および凝縮層中で重要となるとと思われる分子サイズや分子間相互作用のパラメータを記述子として用いた。

本研究で我々が提案し、用いた記述子は、基本的に化学反応や分子間相互作用過程におけるエネルギー変化に関するものである。我々はこれを「エネルギー記述子」と呼ぶことを提唱している。物質探索については、特に創薬分野での応用が進んでいるケモインフォマティクス分野での研究が活発に行われている。この分野では、ほぼ全ての研究において、分子の構造的特徴を数値化し、機能性分子探索を行っている。この分野では、「エネルギー記述子」に注目した提案はほぼ皆無であり、我々の手法はケモインフォマティクス分野において新しい取り組みであると言える。以上の観点から、我々の手法を「電子状態インフォマティクス」と呼んでいる。

エネルギー記述子を用いた電子状態インフォマティクスの応用として、我々是有機分子の類似性に関する検討、有機系ホール輸送材料の探索、カイコの摂食行動を制御する薬の探索、脂肪酸合成酵素阻害剤の探索、電子系物質からなるチロシナーゼ阻害剤の探索、抗結核薬の探索、有機分子の香りの決定、芳香族化合物からなる抗菌剤の探索、などの研究を行なった。

研究の結果、我々の提案する「エネルギー記述子」によって、実験データを精度よく再現できることが確認された。従って、従来電子状態計算のみではできなかったような分子機能の予測が、教師あり機械学習を通じて可能になった。また、電子系物質の一つであるカロテノイドに注目した電子的類似性研究を行なったところ、電子状態の類似性と生物種の分類の間に相関があることが示された。これは、生体内での有機分子の代謝との相関を示唆する点で興味深い知見である。

「エネルギー記述子」を活用した機械学習の結果に基づいて機能性分子を探索するため、電子状態計算の結果を集積した分子データベースを構築した。このデータベースは、現在利用可能な植物二次代謝物を集めたデータベースの構造式を用い、電子状態計算を行って作成した。機械学習においては、実験データを教師データとし、統計解析で重要となる記述子を系統的に選択するアルゴリズムを採用した。その結果、重要因子の解明と、その値域に関する知見に基づいて、電子状態データベースから有望物質を探索することができるようになった。探索された有望物質の可能性については、文献やインターネットで提供される言語情報も活用して検討する手法を考案した。その結果、探索された物質については有望な物質がいくつか含まれていることが判明し、現在実験研究者に候補物質の有用性に関する実験的検証を依頼しているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)

1. Y. Shoji, N. Shigeno, K. Takenouchi, M. Sugimoto, and T. Fukushima, "Mechanistic Study of Highly Efficient Direct 1,2-Carboboration of Alkynes with 9-Borafluorenes", *Chemistry - A European Journal*, 24(50), pp. 13223-13230 (2018).
2. N. Onozawa-Komatsuzaki, T. N. Murakami, T. Funaki, S. Kazaoui, M. Chikamatsu, H. Tampo, W.-W. Wang, and M. Sugimoto, "Effect of aromatic nitrogen heterocycle treatment on the performance of perovskite solar cells", *Japanese Journal of Applied Physics*, 57(8), 08RE08 (2018).
3. T. Ogoshi, H. Tsuchida, T. Kakuta, T. -A. Yamagishi, A. Taema, T. Ono, M. Sugimoto, M. Mizuno, "Ultralong Room-Temperature Phosphorescence from Amorphous Polymer Poly(Styrene Sulfonic Acid) in Air in the Dry Solid State", *Advanced Functional Materials*, 28(16), 1707369 (2018).
4. W.-W. Wang, J. -S. Dang, R. Jono, H. Segawa, and M. Sugimoto, A first-principles prediction on the "healing effect" of graphene preventing carrier trapping near the surface of metal halide perovskites, *Chemical Science*, 9(13), pp. 3341-3353 (2018).
5. T. Ono, N. Xu, D. Koga, T. Ideo, M. Sugimoto, and Y. Hisaeda, "Gram-scale synthesis of porphycenes through acid-catalyzed oxidative macrocyclizations of E/Z-mixed 5,6-diaryldipyrroethenes", *RSC Advances*, 8(69), pp. 39269-39273 (2018).
6. J. Xu, A. Takai, A. Bannaron, T. Nakagawa, Y. Matsuo, M. Sugimoto, Y. Matsushita, and M. Takeuchi, "A helically-twisted ladder based on 9,9'-bifluorenylidene: Synthesis, characterization, and carrier-transport properties", *Materials Chemistry Frontiers*, 2(4), pp. 780-784 (2018).

〔学会発表〕(計 90 件)

1. 杉本学, 「電子状態インフォマティクスによる分子探索と機能予測」、動物実験代替法学会 第 31 回大会、2018 年 11 月 24 日、崇城大学、熊本。(招待講演)

2. M. Sugimoto, "Electronic-Structure Informatics for Virtual Screening of Antagonists to Biogenic Amine Receptors of Silkworms", 7th French-Japanese Workshop on Computational Methods in Chemistry, Strasbourg, France, Jul. 2, 2018. (招待講演)
3. M. Sugimoto, "Electronic-Structure Informatics: Applications of Electronic-Structure Calculations for Discovery of Bio-functional Molecules", Symposium on Streamlining Drug Discovery, Tokyo, Jun. 5, 2018. (招待講演)
4. M. Sugimoto, "Concepts, Methods, and Applications of Electronic-Structure Informatics", The 7-th JCS (Japan-Czech-Slovak) Symposium, Prague, Czech, May 24, 2018. (招待講演)
5. 杉本 学, 「電子状態インフォマティクスによる機能物質探索」, 新化学技術推進協会講演会, 東京, May 11, 2018. (招待講演)
6. M. Sugimoto, "Electronic-Structure Informatics on Functional Molecules for Perovskite Solar Cells", Asia Pacific Conference in Theoretical and Computational Chemistry (APCTCC8), Mumbai, India, Dec. 15-17, 2017. (招待講演)
7. M. Sugimoto, "Electronic-Structure Informatics for Discovery/Design of Functional Molecules", 5th Autumn School of Chemoinformatics, Nara, Japan, Nov. 15, 2017. (招待講演)
8. M. Sugimoto, "Structures and Electronic Characteristics of Lattice Defects at Interfaces in the Perovskite Solar Cell. a First-Principles Study", 232nd Electrochemical Society (ECS) Meeting, National Harbor, USA, Oct. 1-6, 2017. (招待講演)
9. M. Sugimoto, "A First-Principles Study on Photo-induced Hole Injection into Organic Molecule on Metal Halide Perovskite Surface", 231nd Electrochemical Society, (ECS) Meeting New Orleans, USA, May 30, 2017. (招待講演)
10. M. Sugimoto, "Quantum Chemistry on Ratiometric Detection of Metal Ions for In-Vivo Imaging", Asian Conference on Coordination Chemistry (ACCC5), Hong Kong, China, Jul. 15, 2015. (招待講演)

〔図書〕(計 1 件)

杉本 学, 井手尾 俊宏, 田中 大佑生, 森川 郁美, 「電子状態計算を用いて機能性材料を探索する -電子状態インフォマティクスの開発と応用-」 技術情報協会編「マテリアルズ・インフォマティクスによる材料開発と活用集」, 技術情報協会, 2019, pp.367-376.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: ポリマー、発光材料

発明者: 生越 友樹, 土田 啓, 角田 貴洋, 山岸 忠明, 水野 元博, 小野 利和, 杉本 学

権利者: 国立大学法人 金沢大学, 国立大学法人 九州大学, 国立大学法人 熊本大学

種類: 特許

番号: 特願 2017-164402

出願年: 2016 年

国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.chem.kumamoto-u.ac.jp/~kucc/>

6. 研究組織

研究分担者 なし