独創的発想で新触媒反応の 開発から不斉合成そして医化学、 生命科学への挑戦

尾 島 巖
Iwao Ojima

1972年4月、東京での日本化学会年会の直後、私はしばらく前から考えていたある反応の準備に取りかかった。それは未だ文献未知の Wilkinson 錯体を触媒とするケトンのヒドロシリル化反応である。私は大学紛争後の荒廃した東京大学を修士で出て当時顧問を兼任されていた(故)島村修先生にお願いして相模中研に入れていただき、2年間近藤聖博士のもとで硫黄とカルベンの化学を研究し、すでに博士論文を書き始めていた。丁度、(故)永井洋一郎先生が兼任で1972年春から相模中研で研究室を開きケイ素化学の研究を始められるというので、私はその新研究室に移ることになった。修士課程(稲本研究室)でリンの化学を研究していた頃から遷移金属化学とその触媒作用に興味を持っていた私は、ケイ素化学に触媒化学を導入し、しかも高選択的有機合成、特に不斉合成に応用できる反応を開発したいと考えていた。ヒドロボレーションは無触媒下で進行してしまうし、水素には置換基を変えることで立体電子効果を導入することができない。その点でヒドロシランは私の目的に最適であった。Wilkinson 錯体に関しては辻二郎先生の総説で興味を持った。不斉合成への興味は当時主席研究員であった(故)土橋源一博士との有機反応の将来に関する議論で大いに刺激されて培われた。そのような背景から私の上記の反応デザインが生まれたのである。Wilkinson 錯体は Inorganic Syntheses の方法に従い生まれて初めて合成したが、あの美しい深い赤紫色の結晶を手にした時はとても嬉しかったのを思い出す。トリエチルシランは結構曲者でトリクロロシランとエチルグリニャール試薬から合成したが、低沸点で発煙性のトリクロロシランの扱いにはちょっと手こずったのを憶えている。さて、その私にとって運命的な反応は一瞬にして起こった。窒素下でシュレンク管に触媒量の Wilkinson 錯体とスピナーを入れ、注射器で当量のシクロヘキサノンとトリエチルシランをセプタムを通して加えて攪拌した途端、軽い“ボン”という音がして反応は終わった。NMR は定量的

なシクロヘキシリルオキシトリエチルシランの生成を示し GC 分析も見事な反応結果を示していた。私はすぐに典型的なケトン、アルデヒドとの反応を行い、またトリエチルシランの Wilkinson 錯体への酸化的付加物を単離して、Chemical Communications 誌に投稿した。その短いけれども重要な速報は6月には印刷され、世界初のロジウム錯体触媒を用いるカルボニル化合物のヒドロシリル化反応として記録されたのである。その時まで私は遷移金属化学にも触媒化学にもケイ素化学にも素人であった。しかし、このいわば歴史的な反応を文献情報と論理から計画した時、私はこの反応は絶対に進行すると確信していた。今振り返るとこの反応の成功が私の将来の進路を決定したのだと思える。自分が今までやったことのない分野に物怖じせずに挑戦して行く自信を得たからである。

もう1つエピソードを紹介しよう。それは1974年梅雨の合間の曇りの土曜日の午後のことであった。私は前夜の発熱から微熱程度に回復して相模中研の実験室に出かけた。前夜仕込んだピルビン酸エステルの不斉ヒドロシリル化反応の結果が気になって休んでいるところではなかったからである。その頃、私はロジウム-不斉ホスフィン錯体を触媒とする不斉ヒドロシリル化反応の研究に没頭していた。触媒的不斉合成反応の研究はその当時未だ特殊な分野で、エナンチオ選択性50%を超える反応例はほんの一握りであった。ケトンの不斉ヒドロシリル化反応はそのひとつで(40–55% ee)、駆け出しの私、京大熊田研山本経二博士(後東工大教授)さらにフランスの Kagan 教授、Corriu 教授がいわば四どもえのつば迫り合いをしていた。私は、カルボニル化合物が二座配位すればロジウム-不斉ホスフィン錯体による立体制御がより効果的になるはずだと考え、ピルビン酸エステルを選んだのである。実際(+)ベンジルメチルホスフィン、ジフェニルシランを用いた反応では60%の不斉収率をその週前半に得ていた。前夜仕込んだ反応では

Kagan 教授が開発して欧州を中心に使われだしていた (+)-DIOP を用いた。またそれまで標準のヒドロシランとして用いていたジフェニルシランの代わりに α -ナフチルフェニルシランを合成して使用した。さて、GC 分析してみたところ反応は予想していたように一晩で完結していた。パラトルエンスルホン酸のメタノール溶液で反応混合物を処理し、短いシリカゲルのカラムを通してロジウム触媒とシリコン成分を除き減圧蒸留で酪酸エステルを得た。測定室に行きフラスコからスポイトでセルに試料を移し、さあいよいよ旋光度の測定である。自分でぐっと緊張してくるのが分かる。自分のアイデアが正しかったかどうか、無理を重ねた努力が報われるのか否か、天よ我に味方あれ！その当時パーキンエルマーの旋光計はまだデジタルではなかった。従って旋光度があると大きなダイヤルが“カチカチ”あるいは“ギリギリ”と音を立てて回るのである。試料セルを旋光計に入れ測定温度を 20 度にセットし安定したのを確かめた後、測定ボタンを押した。運命の決まる瞬間である。高度の緊張の中で私を驚かせたのが旋光計の出した音と動きであった。それは“カチカチ”でも“ギリギリ”でもなく“ジャー”という大きな音で、その音とともにダイヤルが思いがけない速度で回転したのである。その瞬間私は“やった！”と思った。すぐに分子旋光度そして不斉収率を計算してみると 81.5 % であった。その当時の世界新記録誕生の瞬間である（その後反応の最適化により不斉収率は 85.4 % に達した）。興奮を押さえて実験室にもどり当時一緒に研究をしていた木暮哲夫氏（後東北大理学博士）に「木暮君、やったぞ、81.5 % だ！」と叫ぶ、「えー！本当ですか?! やりましたね！」と木暮氏。折良くゴルフから戻られた（故）永井洋一郎先生がいつものように「ようー！どうだい？」と笑顔で実験室に入って来られた。「先生、世界新記録です、不斉が 80 % を超えました！」「えー！本当か？ そりゃ凄い。よし、今夜は祝杯だ！」こうなると若さは強い。疲れも風邪もどこかへ吹っ飛んでしまった。この土曜日の午後のことは 25 年以上を経た今でも鮮明に覚えている。こうした興奮と達成感が研究者の醍醐味なのであり、その積み重ねが研究者を励まし成長させていく。このエピソードにはいくつかの大切な要素が含まれている。すなわち、良いアイデアと入魂の努力、実験の成功、良い競争相手の存在、そして喜びを心から分かち合える仲間の存在である。研究者は多かれ少なかれ孤独である。良い仲間や理解のある指導者の存在がいかに大切なことか。このエピソードは触媒的不斉合成反応の研究が爆発的な発展を始める前の先駆的開拓時代の出来事であるが、画期的な研究を支える大切な要素は当時も今もそして 21 世紀にも変りはない。

1983 年に現在所属の New York 州立大学 Stony Brook

校化学部に赴任したが、米国でのポスト経験もない私が生き馬の目を抜く競争の中で生き抜けるかは全くの未知数であった。しかし最初のエピソードで述べたように、自分が今までやったことのないことに物怖じせずに挑戦していく自信が私を支えた。理解のある妻、気持ちの良い同僚の教授達、フェアな米国の評価制度が自分の研究室そして研究プロジェクトの確立を助けてくれた。私の研究テーマは有機合成化学、有機金属化学を軸に有機フッ素化学、ペプチド化学、メデイシナルケミストリー、生物有機化学、化学生物学、癌医学へと広がり、現在は多くの異なる分野の専門家達との共同研究を行っている。現時点でも化学研究の先端は明らかに物質科学と生命科学に切り込んでいるが、21 世紀にはますます深く入り込んで行くことは間違いない。これらの分野には前人未踏の興味深く重要で大きな問題が至る所にある。そのような大きな問題に挑戦するには、1 つの専門知識や技術では歯が立たない。どうしても境界を超えた共同研究が必要である。私は現在癌の医化学の研究に深くのめり込みつつあるが、共同研究の重要性和醍醐味を日々噛み締めている。共同研究を成功させる最も重要な要素は、自分が秀でた専門分野を明確に持ち、他分野の「言語」を理解して広い知識の習得に勉め、チームワークを大切にすることである。

「化学」が他の学問と決定的に異なる点は、この学問が新物質を創造できることである。炭素ナノチューブ、分子スイッチから蛋白質、DNA に至るまで今や物質科学と生命科学で重要な物質はほとんど有機化合物になった感がある。有機合成化学のさらなる発展とこれらの先端科学分野への大きな寄与が今程必要とされている時はない。有機合成化学を武器にして、分子レベルでの物質科学と生命科学研究に多くの才能ある若者達が参入して 21 世紀の科学の発展に貢献することを大いに期待する。

(2000 年 1 月 31 日受理)

PROFILE

尾島 巖 New York 州立大学 Stony Brook 校化学部教授 (Distinguished Professor) および化学部部长 (Chairman) 理学博士 [経歴] 1968 年東京大学理学部化学科卒業、1970 年東京大学理学系研究科化学専門課程修士課程終了、同年財団法人相模中央化学研究所研究員、1973 年東京大学理学博士、1976 ~ 82 年相模中央化学研究所、副主任研究員、主任研究員、1983 年 New York 州立大学 Stony Brook 校化学部准教授、1984 年同教授、1995 年同 Distinguished Professor、1997 年同化学部部长 現在に至る。[専門] 有機合成化学、メデイシナルケミストリー、有機金属化学。[受賞歴] 1976 年第 25 回日本化学会進歩賞、1994 年米国化学会 Arthur C. Cope Scholar Award、1999 年第 51 回日本化学会賞。[連絡先]