

真理の探求

波多野 学

The Quest for Truth

Manabu Hatano

2020年4月に神戸薬科大学で自分の研究室をもつことができ、その立ち上げから3回目の盛夏にMyPR執筆のお話を思いがけず戴いた。化学に向ける情熱やこだわりのような内容を、ということだった。学部4年生でこの世界に飛び込んで以来、大学という場所でただひたむきに研究に取り組んできた。そこで、趣旨に正しく合致するかわからないが、改めてこれまでの研究を振り返って少し考えてみた。

研究のスタート

東京工業大学では、学部の有機化学でも授業を兼ねた講演会があったり、学生実験で研究室を見学する機会があったりして、研究という異世界が比較的身近だった。それもあって学部3年までには、研究室選びは有機化学系しかないと決めていた。他の分野と違い、同じ道具や機器を使っても多種多様な有機化合物を相手に世界最先端の研究が何でもできる夢のようなイメージがあった。特に芸術的にデザインされた人工のキラル分子触媒で付加価値の高い化合物が選択的に作り出せることは魅力的だった。願いが叶い、学部4年で中井武先生・三上幸一先生が主宰する研究室に配属になり、実験現場では寺田眞浩助手(現東北大学教授)の直接のご指導で研究することになった。当時の研究室ではキラルピナフトールチタン触媒の関係する研究が多かったが、私の担当する研究テーマはキラルパラジウム触媒を用いる藤原-守谷反応の不斉触媒化という前任者のいない新しい研究テーマで、とても嬉しかった。やりがいにはあったのだが、当然最初の半年くらいはあまりうまく行かなくて、朝元気が出ず研究室に遅れて行く日もあった。しかし、結果が出ないにしても、比較する前任者のデータがないのでどんな結果でも新しく、ありがたかった。ある日、4年生ながらも結果を出したいという焦る気持ちを見抜かれてのことだと思うが、寺田先生から大学での研究は何のために行うかわかるか、と問われた。工学部の所属だったので、研究成果を社会に還元して実益をもたらすべきという教育を受けてきたので、そう答えた。しかし、出され

た答えは「真理の探求」というものだった。その時は、思いもよらない答えに、大学教員らしいことを言う人だなあと考えた(失礼)。しかし、確かに実益に結びつく表面的な結果を追いがちな企業と大学との決定的な違いなのだろうと、深い意味も理解できずにその場は納得した。当時は何気ない会話だったが、今でこそしばしば思い起こすように、私の大学における研究観は、この事があったからこそ変わったように思う。キラルパラジウム触媒を用いる藤原-守谷反応の不斉触媒化の研究は2年ほどでなんとか形になった¹⁾。その後、エンイン化合物の不斉エン環化反応の開発をスタートさせ、かたや高活性なキラルカチオン性パラジウム種をルイス酸触媒としても活用し、後輩や海外の大学からの短期滞在研究者らが加わってくれた。こうして急速に関連する研究が連続して進展して行くのを目の当たりにできたことは、研究歴を重ねる上で大きな資産となった。ただ、幸い結果に恵まれたこともあり、一介の学生として先の「真理の探求」を意識することは殆どなかったように思う。

不斉触媒的 Grignard 付加反応の挑戦の中で

東京工業大学で学位をとってすぐに助手として赴任した名古屋大学・石原一彰研究室では、まず不斉触媒的 Grignard 付加反応を始めた。古典的なカルボニル化合物に対する Grignard 付加反応を不斉触媒化できないかという単純な発想に基づくものだが、100 有余年にわたって例がないことから難易度がわかるように、1 年近く時間を費やしても全くうまく行かなかった。触媒を入れなくても反応が勝手に進行するため、Grignard 試薬を添加剤で不活性化した上で再び触媒で活性化するという明らかに非効率的な方向に研究が進み、頓挫した。しかし、こうした試行錯誤の中で、非触媒的ないわゆる教科書どおりのケトンの Grignard 付加反応は、意外にも副反応が多く、実際には収率が悪いことに気づいた。Grignard 試薬は求核性に比べて相対的に塩基性がかなり高いことが理由だった。不斉触媒反応の開発どころではなく、そもそもこの反応の改善をしたほうが良いと直

感した。こうして純粋に Grignard 試薬を活性化する健全な方向に軌道修正し、Mg アート錯体や Zn アート錯体による高効率なアルキル付加反応を開発した。しかも、Zn アート錯体は触媒(量)化が可能で、見出したときは学生とともに驚いた。教科書どおりのケトンの Grignard 付加反応に塩化亜鉛を少量混ぜるだけで、副反応を抑制して大幅に収率が改善するという単純さが最大のポイントである。後に、投稿先の *JACS* の期間アクセスランキング 1 位となって、我ながら成果のインパクトの大きさを実感した²⁾。100 年以上だれもが常識として疑わなかった Grignard 付加反応の真理を探索できたからこそたどり着いた成果であり、このとき先の学生時代の寺田先生とのやり取りが鮮明に蘇ったことを覚えている。

4 年生がいきなりブレイク・スルー

他方、キラルピナフトール系触媒を用いる研究開発の一環として、Kagan らが開発したアルデヒドの不斉シアノ化反応に着目した。無置換の単純なキラルピナフトールリチウムが触媒として有効だとする論文³⁾だったが、50% ee 台のエナンチオ選択性であり、改善の余地が残っていた。しかし、私たちのデザインした新しいキラルピナフトール系リチウム触媒はうまく行かなかった。そこへ新しい 4 年生が配属され、練習のために無置換のキラルピナフトールリチウム触媒を使って Kagan の論文の再現をやってもらった。びっくりしたことに、まもなく 90% ee 超えの GC チャートを持ってきた。もう一度 GC を打ってもらったが結果は同じだった。本当にビギナズラックというのは存在するのだと知った。ただ、文献とは逆のエナンチオマーが生成しており、当時は自分でも実験していたので、すぐさま学生の研究に合流して確認の実験を始めた。ところが、何度やってもその学生のように高い選択性は出なかった。しかも、基本的に学生とは逆の(つまり文献と同じ)エナンチオマーが得られ、数値に若干のばらつきも見られた。学生の何が良いか私の何が悪いのか・・・学生と並んで同時に反応を仕込んでみたり、仕込んだ反応フラスコの処理を途中で互いに交換してみたりした。しかし、学生が仕込むと安定して素晴らしい結果が出るのに対して、私が仕込むと良い結果が全く出なかった。そうこうしているうちにその 4 年生の学生は院試休みに入り、私だけで謎解きをするようになった。しばらくすると、学生と同じエナンチオマーの方が得られることが何回かあった。慣れてきたのかと思ったが、まだ学生のレベルにはならなかった。梅雨が明けきらず、湿気がなにか関係しているかもしれないと不意に思い、意図的に水を少し加えてみると、あっさり学生同様の 90% ee 超えの結果が出た。すぐに合点がいった。実験にまだ不慣れだった学生は、反応前に行うフラスコのフレームドライが不十分で、水分がわずかに残存してうまく行っていたと思われた。

翻って Kagan らは、きちんと乾燥した雰囲気ですぐに“上手に”実験していたと考えられ、このブレイク・スルーには到達しなかった。このとき強く感じたのは、やはり「真理の探求」という言葉であった。もちろん偶然の発見が引き金ではあるが、Kagan らもあきらめずにこだわり通せば、キラルピナフトールリチウムアクア錯体を見出して無水時の会合体触媒に比べて劇的に活性が向上した単量体触媒としての真価を発揮したはずである⁴⁾。些細な気づきがあるかどうかだけで、真理に到達できず見逃されてしまう成果がこんなにも身近にあった。分子触媒による有機反応化学の面白さにぐんぐん引きずりこまれた研究だった。

いばらの道だったキラル超分子触媒の開発

名古屋大学に赴任時に、不斉触媒の Grignard 付加反応の開発と同時に立ち上げたテーマが、キラル超分子触媒の創製と反応制御であった。石原研究室は生物機能工学分野に属しており、周りは遺伝子工学、タンパク質工学、抗体工学、細胞工学などを扱う研究室だった。それゆえ、生体反応に倣って、特に酵素のようにキャビティの中で化学反応をマルチ制御できる人工分子触媒が開発できないかという着想はごく自然なことだった。キラル超分子触媒の特徴の一つは、労力を要する化学合成に頼ることなく、複数の触媒のパーツを系中で混ぜ合わせるだけで、基質認識に必要な大きな鍵穴構造を一挙に作り出すことである。当該分野では藤田誠先生が素晴らしい触媒を創製していたが、私たちが独自のキラル触媒パーツをデザインし、対応するキラル超分子構造体を反応に用いた。ところが肝心の触媒としての性能(触媒活性)が低く、単なる硬い容器物としての機能しかできないことが 1 年半位やって心底わかった⁵⁾。J.-M. Lehn の定義のごとく、ただ文字どおり配位結合でパーツをつなげても、それだけでは触媒として役に立つ超分子にはならないことを確信した。そこで私たちがこだわったのは、超分子化の際、もとのコアパーツの触媒活性を遥かに向上させることであった。酸と塩基を適切にデザインして、配位結合により中和させずに活性化させる技術の開発に試行錯誤した。ついに私たちは研究開始から丸 5 年を費やして、超分子がもつ新しい価値となる、キラルキャビティ構造を造りつつ触媒活性が劇的に向上する仕組みを手に入れた。具体的には、キラルピナフトール主触媒に対し、さらに 2 種類の別のホウ素化合物を混ぜることで、系中で所望の超分子触媒ができた。通常ならば基質支配の *endo/exo* 選択性を受ける Diels-Alder 反応で、触媒支配によって基質支配とは逆の異常 *endo/exo* 選択性と高エナンチオ選択性の制御ができる新しい触媒反応システムを実現したのである⁶⁾。創製した触媒は 5 年前の低活性な硬い触媒とは正反対で、構造的に柔軟性に富み、高活性だった。私たちの目指す触媒反応システムでは、

基質や反応剤が入るときにはキャビティが開いていなければならないが、中に入ったらしっかり閉じないといけない。硬い構造では基質がそもそも中に入らないし、生成物ができたとしても今度は中から出て行かない。したがって私たちの触媒には自由に動く仕組みがどうしても必要で、超分子触媒はその要求に応えるものだったのである。それゆえ、できあがったキラル超分子触媒は、X線結晶構造解析ができるような代物ではなかった。しかし、さらに5年程度の年月をかけ、あらゆる実験事実と分析結果をもとにして、想定どおりのキラル超分子構造を確定した⁷⁾。長年に渡りテーマを継投しながら辛抱強く担当してくれた学生諸氏はもちろん、生体反応を模した触媒反応システムを開発したいという淡い思いを単なる夢で終わらせず、長い間結果が出ないときも常に見守って戴いた石原先生のブレのなさや寛容さにはただただ感謝しかない。面白いことに、私たちのキラル超分子触媒が制御できる反応は、幅広い基質一般性はほとんど出ない。基質(と反応剤)を認識するのでいい意味で基質特異的である。したがって、より完璧を目指し、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性、レジオ選択性、サイト選択性、基質選択性などのマルチ選択性を十分に出すには、用いる基質に対して触媒をテーラーメイドしなくてはならない。私たちは酵素そのものを扱うことはないが、これこそ当初から目指していた人工酵素の一つのかたちであると実感している。この長年かけて築き上げた針の穴を通すような精密な触媒反応システムこそが、私たちが到達したマルチ選択性制御の真理だったのである。時を前後して、順当に他のいくつかの新しいタイプのキラル超分子触媒を創製することができた。この研究での経験により、他の研究でも、それまであまりうまく行かない実験が真理に到達すると大概意図したとおりの結果が出る、という手応えがはっきり感じられるようになった。苦心の末にそれまでが嘘のように一気に研究が進むことがあるのはそのためだ。触媒反応化学に携わる方ならおわかりいただけると思うが、触媒・基質・反応剤などの‘分子からの声’も聞こえるようになる。

100%を超える価値を創り出すこと

名古屋大学で5年目くらいのときに、研究室として戦略的に取り組んでいたエステル交換反応の仕事を石原先生から任されて引き継いだ。エステル合成は神戸薬科大学に移った際も一部を共同研究として携わるほど、その後長く続く研究となった。しかし、一般的にエステル合成はやり尽くされているかのようなイメージが先行しており、当事者の私もテーマ引き継ぎの打診の当初はあまり気乗りしなかった。しかし、これとて実際に取り組んでみると全く違った。特に第三級アルコールを原料とするエステル交換反応はとても難しかった。また、私たちも着実に成果を出して来たものの、アクリレート系のエ

ステル交換反応は信じられないくらい難しいし、バイオディーゼル合成もいまだに課題が残されている。とはいえ、やはりエステル合成はできて当たり前のようなところがあり、収率100%でも特に不思議がられない。しかし、エステル合成に限らず、もしそうした研究があるのなら、まず誤解を解くことから始められるのが大学での研究の醍醐味だと信じている。神戸薬科大学では名古屋大学のように未踏破の高くそびえ立つ山(テーマ)にひとり単独で登るような研究は難しい。力量にあった山を選び、パーティーで力を合わせて登る必要がある。まだ見ぬ一番高い山の頂に到達することはそれ自体素晴らしい価値がある。しかし、そうした山にしか価値がないことは決してないと思う。だれもが登れる山でさえ、頂上に至るまでにどこかに見落としてきたルートや頂上から眺めるまだ見ぬ景色があるのではないだろうか。当たり前の山登り(100%)を当たり前と思わず、新しい境地(価値の創造)を見出すためには何が必要だろうか。真理にたどり着かない表面的な研究成果は、社会の実益になるどころか、きつとすぐにだれかに追い抜かれる。一方、真理に到達した研究は、自ずと一貫性や独創性も出て、幹が太く長い時間をかけられる価値あるものとなるのではないだろうか。もちろん研究は人材と時間をかけてひたすら頑張れば、それなりに発展していくだろう。しかし、だれもが認める新しい価値の創造を成し得るためには、どんな研究テーマであれ、大学だからこそできる真理の探求が何よりも大切だと思う。

文 献

- 1) K. Mikami, M. Hatano, M. Terada, *Chem. Lett.*, **28**, 55(1999)
- 2) M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9998(2006)
- 3) I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7453(2000)
- 4) M. Hatano, T. Ikeno, T. Miyamoto, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10776(2005)
- 5) M. Hatano, T. Asai, K. Ishihara, *Chem. Lett.*, **35**, 172(2006)
- 6) M. Hatano, T. Mizuno, A. Izumiseki, R. Usami, T. Asai, M. Akakura, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 12189(2011)
- 7) M. Hatano, T. Sakamoto, T. Mizuno, Y. Goto, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 16253(2018)

(2022年8月22日受理)

PROFILE



波多野 学 神戸薬科大学薬学部・教授 博士(工学)

〔経歴〕2003年東京工業大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士課程修了, 2003年名古屋大学大学院工学研究科助手, 2007年同講師, 2012年同准教授, 2020年より現職。
〔専門〕有機合成化学, 不斉触媒化学。〔連絡先〕e-mail: mhatano@kobepharm-u.ac.jp