

# 合成化学者が理論化学に 魅せられたとき



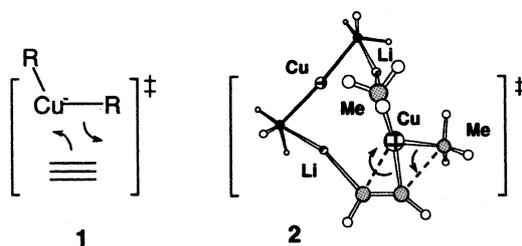
中村 栄一  
Eiichi Nakamura

有機合成化学者が実験台の脇で自らコンピュータで計算をし、インターネットで世界中から情報を集める、1970年代には想像だにできなかった光景である。過去20年間で一万倍以上に達した計算機の高速度と計算プログラムの発達により、今や、合成化学者が直面する複雑な問題が量子力学計算によって解決できる。なぜある時には銅、ある時にはパラジウムを使うと反応がうまく進むのだろうか、また元素の特性は何によって来たるのだろうか。よくある悩みである。元素の秘密の解明は化学者の究極の到達目標である。この哲学的命題を有機合成化学者が自分で解けるようになってきた。

1980年代初頭、コロンビア大学(当時、以下も同様)のStill先生、北大の大澤、白濱両先生らの分子力場計算を駆使した天然物合成を目の当たりにした。早速、大澤先生にお願いしてMM2を、また学内からMNDOをいただき、日立の大型計算機にコンパイル。しかし、当時は分子模型を方眼紙の上において入力座標を作り大型計算機のラインエディターで入力という時代で、助教昇進直後のエネルギーのある時期とはいえずがギブアップ<sup>1)</sup>。ところが1989年、分子研併任となり、理論の諸熊先生とめぐり合った。この時、ab initio計算が数年以内には実用域に達すると確信した。

理論研究のテーマは迷わず、 $R_2CuLi$ 二量体などの有機銅クラスターの反応経路と決めた。1983年に発見した $Me_3SiCl$ による有機銅共役付加反応の加速の機構を解明したい一心である。有機銅の化学は銅とアルカリ金属の混合金属クラスターの化学であるが、その反応経路は未踏の領域であった。教科書では $R_2CuLi$ クラスターの反応機構は対カチオンを無視して、 $Me_2Cu^-$ だけで説明している(1)。反応経路の精密な分子像(2)を求めて教科書を書きなおしたいものだと考えた。

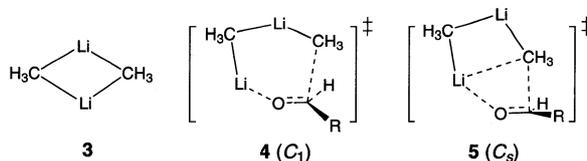
有機銅クラスターの反応には有機金属反応の理論研究の問題点が凝縮されている。(1)フレキシブルな配位構造、(2)自由度の大きな巨大反応系の複雑なポテンシ



ルエネルギー曲面、(3)配位溶媒と溶媒極性の効果、(4)遷移金属の動的挙動の記述に必要な電子相関を含む大規模計算(MP, B3LYP, CC), などである。このうち(1)–(3)までは実験化学研究にも共通の難しい問題である。相当に任意性の高い初期構造から出発して求めた反応経路が、金属の電子状態を含めて最終的に正しい経路に載っているかどうかは研究が終結に近づいて見ないとわからない。全合成のモデル研究、新反応探索と同じ境地である。

未知の反応系の計算研究では未知の合成経路の探索と似て、(1)解決すべき課題の同定、(2)解決への道筋の立案、(3)具体的解決法の開拓、(4)課題に照らした研究結果の理論的および化学的吟味、このすべての段階で研究者の創意工夫と化学的直感が必要である。課題の設定が大切であるが、問題解決の過程からも多くの発見があるのである。

研究の当面の目標を、 $Me_2CuLi$ 二量体の共役付加の反応経路の解明として、研究の道筋を設定した。第一は簡略化した銅試薬 $MeCu$ とアセチレンの反応の研究、第二は銅を離れアルキル金属クラスターの挙動一般からアプローチするための $MeLi$ 二量体(3)の反応性の検討である。



MeLi 二量体クラスター 3 が開環してはじめてカルボニル基に付加することの発見、すなわち遷移状態 4 の発見がブレイクスルーとなった。「結晶構造などでよく見られる 5 配位アルキル基は求核性を示さず、クラスターが開環して 4 配位アルキル基となって初めて求核性を示す」という一般則である<sup>2)</sup>。当初、我々は以前に Houk と Schleyer が提唱した閉環型の遷移状態 5 に捕らわれていたため、4 の構造を求めた後しばらくは 4 の方が正しい遷移状態であることに気づかなかった。4 と 5 は似ているように見えるが、4 では 3 の Li-CH<sub>3</sub> 結合が予め開裂して 4 配位のメチル基炭素が生成した後に遷移状態に至っている一方、5 ではこの結合の開裂と C=O 二重結合の開裂が同時に進行し求核炭素は遷移状態で 6 配位となっている。ここに決定的な違いがある。以前の論文では、対称性の高いホルムアルデヒドへの付加の遷移状態は C<sub>s</sub> 対称だろうという推定に基づき、誤った結論が導き出されていたのだった。他人の結果を鵜呑みにしてはいけぬ。

研究開始から 4 年目、スパコンが代替わり。Me<sub>2</sub>CuLi 二量体クラスターとアセチレンの反応経路のような大規模な計算が遂に可能になった。この状況をいち早く利用して世界ではじめてリチウムクプラートクラスターの反応の全反応経路を求めることができた。最初に求めることができたのが Me<sub>2</sub>CuLi·LiCl のアセチレンの付加反応の遷移状態 2 である。1995 年の 7 月にケンブリッジ大学で行われた有機合成の会議の講演に、6 月に求めたこの構造 2 を急遽挟み込んで発表した。この遷移状態が大変に新しいものであることは皆に理解されたが、発表者自身も当時はその本当の意味はよくわからなかった。研究が進んで、結果をアメリカの雑誌に速報として投稿したときにも、1 人の審査員がどうしても納得せず、ついでドイツの雑誌でもなぜか同じ審査員がついた。1 年ほどやり取りして喧嘩別れとなった。このやり取りの間にも研究を進め、結局、有機銅の共役付加の研究も完成し、アセチレンの反応と共役付加を 2 報連続の本論文として発表して論議を決着させた<sup>3)</sup>。余談であるが、理論と実験、有機と生物などの境界領域の論文の審査では、互いに異なる分野の専門家である審査員同士が相反する意見を述べることもあり、投稿者も粘り強く審査員と議論を尽くさなければならない。このためには、英語での議論の実力を磨く必要がある。

1998 年頃になると計算機の高速度化と密度汎関数法の進歩によって一段と大きな反応系が取り扱えるようになった。有機銅化学におけるダミー配位子の効果、BF<sub>3</sub> の効果、不斉共役付加の配位子設計などについて従来の定説を覆す考え方を提唱し<sup>4)</sup>、念願の Me<sub>3</sub>SiCl の効果も 17 年目にしてそろそろ明らかにできそうな気配である。

さらには遂に、なぜある反応にはある特定の元素が役立つのか、という根本命題が少しは解けてきたようにも思われ、胸が躍る昨今である。

理論や実験によって自然現象に新しい解釈を与えることと並ぶ自然科学の醍醐味は現象の発見である。この 3 年間にわたり、阪大の村井先生の旗の下、特定領域研究で有機化学新現象の発見に取り組む機会が与えられた。現在、分子機能を制御する物質の開拓というテーマのもとに理論研究を進める一方、細胞機能を制御する新物質を開拓している。そもそも、この研究は 1992 年の年末、京大の杉浦先生と飲み屋で意気投合して 2 週間で出した結果を発展させたものであり、1993 年夏、水溶性フラレンの生理活性の論文として世界に先駆けて発表した<sup>5)</sup>。この研究は最近、細胞の形質転換にまで発展して、東大医学部の岡山先生と共同研究を行っている。学内委員会の縁から始まった共同研究である。一期一会のチャンスをうまく捕まえられようかが研究を成功させる鍵である。

有機合成化学は新しい化合物を自在に創造できるという点で、数ある学問分野の中でも極めて特異な分野である。合成化学の中で閉じることなく、自分独自の化合物と反応を武器に異分野の第一線研究者と交流することが今後の研究展開に不可欠である。遺伝学と生化学が結びついて遺伝子工学が生まれ、計算機と通信の融合はインターネットビジネスを作り出した。昔から有機合成は近隣分野と融合して発展してきたが、この後、何と結びついて新分野を創り出すのであろうか。次世代の合成化学者が積極的に探索すべき重要課題である。

## 文 献

- 1) 中村栄一, 深沢義正, 有機化学, 45, 1044 (1987)
- 2) M. Nakamura, E. Nakamura, N. Koga, K. Morokuma, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 29, 1789 (1994)
- 3) E. Nakamura, S. Mori, M. Nakamura, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 4887 (1997)
- 4) E. Nakamura, M. Yamanaka, S. Mori, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 1826 (2000)
- 5) H. Tokuyama, S. Yamago, E. Nakamura, T. Shiraki, Y. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 7918 (1993)

(2000 年 2 月 2 日受理)

## PROFILE

中村栄一 東京大学大学院理学系研究科化学専攻教授 理学博士  
〔経歴〕 1973 年東京工業大学理学部化学科卒業, 1978 年東京工業大学大学院博士課程卒業, 1978 年米国コロロンビア大学化学科博士研究員, 1980 年東京工業大学理学部助手, 1984 年同助教授, 1989 年国立分子科学研究所助教授〔兼任〕, 1993 年東京工業大学理学部化学科教授, 1995 年東京大学大学院理学系研究科教授。〔受賞歴〕 1984 年日本化学会進歩賞, 1992 年有機合成化学協会山之内研究企画賞, 1993 年日本 IBM 科学賞, 1998 年 Fellow of the American Association for the Advancement of Science。〔連絡先〕