

16-571

不斉自己触媒反応の発見とホモキラリティーの起源の研究

Discovery of asymmetric autocatalysis and studies on the origin of homochirality

東京理科大学理学部教授 硯 合 憲 三
Kenso Soai

略 歴 昭和25年5月3日生

- ♪ 49年 東京大学理学部化学科卒業
- ♪ 51年 東京大学大学院理学系研究科修士課程修了
- ♪ 54年 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了 (理学博士)
- ♪ 54年 日本学術振興会奨励研究員
- ♪ 54年 University of North Carolina at Chapel Hill 博士研究員
- ♪ 56年 東京理科大学理学部専任講師
- ♪ 61年 同助教授
- 平成 3年 同教授 (現在に至る)

受賞歴 平成12年 井上学術賞

- ♪ 12年 日本化学会学術賞
- ♪ 14年 モレキュラーキラリティー賞
- ♪ 14年 東京都科学技術功労者
- ♪ 15年 有機合成化学協会賞
- ♪ 15年 モデナ科学文学芸術アカデミー賞
- ♪ 17年 Chirality Medal
- ♪ 19年 文部科学大臣表彰 科学技術賞
- ♪ 23年 日本化学会賞
- ♪ 24年 紫綬褒章
- ♪ 27年 University of Pannonia 名誉博士

業績の概要

生体関連化合物にはL-アミノ酸のように右手型と左手型のうち一方の対掌体のみから成るキラル化合物が多く存在する。それらの不斉合成およびホモ (同一) キラリティーの起源解明は、医薬品開発や生命の起源にも関連する重要な研究課題である。硯合憲三博士は、不斉自己触媒反応という従来とは全く異なる原理に基づく革新的な反応を発見した¹⁾。すなわち、キラル生成物が自己を不斉合成する触媒として作用し、キラル化合物が自己増殖するというものである。従来の不斉触媒反応では、触媒の量的減少や触媒活性の劣化が起き、さらに反応後に生成物と触媒の分離が必要である。これに対し、不斉自己触媒反応では、生成物が触媒と同じ構造を持つため、生成物すなわち触媒が増し、触媒活性が保たれる上に、生成物と触媒の分離が不要となる利点も持ち、きわめて効率的である。さらに当初の不斉自己触媒の不斉の偏りが極く小さくても反応中に偏りが増し、キラル化合物が自己増殖しながらきわめて高い不斉の偏りに到達する利点を持つ。硯合氏は、不斉の起源として提唱されている水晶、円偏光等を不斉源として不斉自己触媒反応を行ってきわめて高いキラル化合物に至る化学プロセスを初めて実現した。また不斉源を加えず反応を行い、統計的揺らぎを増幅させてキラル化合物を得る自発的絶対不斉合成の実現および炭素同位体置換キラル化合物による不斉誘導にも成功している。硯合氏の業績は、ホモキラリティーに

至る化学プロセスを具現化し、ホモキラリティー成立の起源を解明する大きな鍵を与えるものである。

不斉自己触媒反応は、1953年にFrankが数式のみで概念を提唱したが、1995年、硯合氏が実験室で実現するまで40年以上を要した。硯合氏が発見した不斉自己触媒反応では、含窒素アルコールであるピリミジルアルカノールがピリミジンカルバルデヒドと有機亜鉛試薬との反応において生成し、このものが不斉自己触媒として作用し、自己増殖しつつ同一構造および同一絶対配置をもつ生成物を与えるというものである。実際、鏡像体過剰率99.5%以上の不斉自己触媒を用いて反応を行うと、鏡像体過剰率99.5%以上かつきわめて高い収率でほぼ完全な不斉自己増殖が起こる。

硯合氏は、さらに驚くべき現象を見出している。すなわち鏡像体過剰率が低い不斉自己触媒を用いて反応を行うと、鏡像体過剰率が向上した生成物が得られる。不斉触媒と生成物の構造が同じであるという不斉自己触媒反応の特質を生かし、1回の不斉自己触媒反応で得られた生成物をつぎの反応の不斉自己触媒として用いる連続反応により、きわめて低い鏡像体過剰率 (約0.00005%) から計3回の不斉自己触媒反応で²⁾、ピリミジルアルカノールが約63万倍に自己増殖し、その鏡像体過剰率は99.5%以上に増幅する。これは、最初に僅かでもキラリティーの偏りがあれば、不斉自己触媒反応により、自己増殖しつつほぼ一方の鏡像異性体に

至る現象を実証したものであり、分子キラル化学の分野できわめて大きな意義をもつ。

つぎに碓合氏は、自身が発見した不斉自己触媒反応を活用してホモキラリティーの起源の解明研究を行った。キラル化合物の不斉起源としてこれまで提唱されてきた説により実際に有機化合物にもたらされる不斉の偏りは一般にごく僅かであり、天然に見られる一方の鏡像異性体との関連付けは明らかにされていなかった。碓合氏は、天然に存在するキラルな鉱物結晶である右および左水晶存在下で不斉自己触媒反応を行うことにより、水晶の不斉に相関した絶対配置をもつピリミジルアルカノールが高い鏡像体過剰率で得られることを初めて明らかにした。これにより、水晶のキラリティーと光学的にほぼ純粋なキラル有機化合物とを関連付けることに成功している³⁾。

さらに、キラルな物理力である右および左円偏光を照射して不斉自己触媒反応を行い、円偏光のキラリティーと相関する絶対配置をもつ生成物が高い鏡像体過剰率で得られることを見出した。本結果は、円偏光のキラリティーと高い鏡像体過剰率のキラル化合物を関連付けたという意義を持つ⁴⁾。碓合氏はさらに、アキラルな有機化合物が形成するキラル結晶、炭素等の同位体置換によるキラル化合物⁵⁾を不斉開始剤として用いて不斉自己触媒反応を行い、相関する絶対配置を持つ生成物が高い鏡像体過剰率で得られることを明らかにし、これらの不斉起源と高い鏡像体過剰率の生成物を関連付けることにも成功している。

また、不斉源を全く加えずにピリミジンカルバルデヒドと有機亜鉛試薬を反応させ、初期に生じる揺らぎによる不斉の偏りを、引き続き不斉自己触媒反応により増幅させてキラル生成物を得る自発的な絶対不斉合成を初めて実現した⁶⁾。これは、不斉源を用いない反応では2つの鏡像異性体が1対1の比率で生成してキラリティーが偏らないラセミ体になるという従来の有機化学反応の常識を覆すものであり、ホモキラリティーの起源の研究に大きなインパクトを与えている。さらに、キラル化合物でありながらその不斉認識が現代の分析機器では不可能とされているクリプトキラル化合物群を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応を行うことにより、それらの不斉認識に成功している。

碓合氏の研究は、Nature¹⁾、Science²⁾誌にも掲載され、前者はNatureに過去50年間(1950-2000)に掲載された化学厳選論文(35報)の一つに選定されている(www.nature.com/chemistry/looking_back/index.html)。碓合氏の発見した不斉自己触媒反応は国際的に大きな影響を与え、他の研究者から人名(Soai)反応として引用言及されている。これまでに、他の研究者の論文題目中にSoai Reactionを含むものだけでも40報以上報告され、化学のみならず生物、物理、宇宙科学や生命の起源分野などの論文にも引用されている。碓合氏はさ

らに野依、Sharpless、Prelog、Feringaらノーベル賞受賞者も受賞したキラリティー分野における最高賞とされるChirality Medalを受賞している。これらは、碓合氏が国際的にきわめて高く評価されていることを示すものである。

以上、碓合博士は、キラル化学の研究において、全く前例がなかったきわめて革新的な不斉自己触媒反応を発見し、さらにこれを用いて不斉の起源解明に関する研究を行い、この分野で大きな貢献をした⁷⁾。

業績に関する主要文献

- 1) K. Soai, T. Shibata, H. Morioka and K. Choji: Asymmetric Autocatalysis and Amplification of Enantiomeric Excess of a Chiral Molecule, *Nature*, **378**, 767-768 (1995).
- 2) I. Sato, H. Urabe, S. Ishiguro, T. Shibata and K. Soai: Amplification of Chirality from Extremely Low to Greater than 99.5% ee by Asymmetric Autocatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 315-317 (2003).
- 3) K. Soai, S. Osanai, K. Kadowaki, S. Yonekubo, T. Shibata and I. Sato: *d*- and *l*-Quartz-Promoted Highly Enantioselective Synthesis of a Chiral Compound, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11235-11236 (1999).
- 4) T. Kawasaki, M. Sato, S. Ishiguro, T. Saito, Y. Morishita, I. Sato, H. Nishino, Y. Inoue, K. Soai: Enantioselective Synthesis of Near Enantiopure Compound by Asymmetric Autocatalysis Triggered by Asymmetric Photolysis with Circularly Polarized Light, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 3274-3275 (2005).
- 5) T. Kawasaki, Y. Matsumura, T. Tsutsumi, K. Suzuki, M. Ito, K. Soai: Asymmetric Autocatalysis Triggered by Carbon Isotope (¹³C/¹²C) Chirality, *Science*, **324**, 492-495 (2009).
- 6) K. Soai, I. Sato, T. Shibata, S. Komiya, M. Hayashi, Y. Matsueda, H. Imamura, T. Hayase, H. Morioka, H. Tabira, J. Yamamoto, Y. Kowata: Asymmetric Synthesis of Pyrimidyl Alkanol without Adding Chiral Substances by the Addition of Diisopropylzinc to Pyrimidine-5-carbaldehyde in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 185-188 (2003).
- 7) K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto: Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol and Its Application to the Study on the Origin of Homochirality, *Acc. Chem. Res.*, **47**, 3643-3654 (2014).