

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03781

研究課題名(和文) 不斉自己触媒反応を活用したキラル化合物の不斉起源の研究

研究課題名(英文) Study on the Origin of Chirality of Chiral Compounds by Using Asymmetric Autocatalysis

研究代表者

そ合 憲三 (Soai, Kenso)

東京理科大学・理学部第一部応用化学科・教授

研究者番号：90147504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,600,000円

研究成果の概要(和文)：ピリミジルアルカノールの不斉自己触媒反応(そ合反応)は、キラル化合物が自己を生成する触媒として作用して自己増殖しつつ、鏡像異性体過剰率を向上させる。不斉の起源の解明は多くの興味を集めている。そ合反応を用いてキラル化合物の不斉起源の研究を行った。アキラルな無機結晶である石膏のエナンチオトピック表面、窒素同位体によるキラルジアミン、アキラルな化合物が形成するキラル結晶を、鉱物であるレトゲルサイトのキラル結晶、およびキラルなメソポーラスシリカ等が、不斉自己触媒反応の不斉起源として有効に作用することを見出した。さらに、不斉自己触媒の構造を解明し、温度によるエナンチオ選択性の逆転現象を見出した。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric autocatalysis of pyrimidyl alkanol between diisopropylzinc and pyrimidine-5-carbaldehyde is a reaction in which chiral product acts as a chiral catalyst for its own production with amplification of enantiomeric excess (Soai reaction). The origin of chirality of chiral compounds has attracted much attention. We examined the origin of homochirality by using asymmetric autocatalysis. We found the enantiotopic face of achiral inorganic gypsum, nitrogen isotope ($^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$) chiral diamine, chiral retgersite mineral, and chiral mesoporous silica act as chiral triggers of asymmetric autocatalysis to afford enantioenriched pyrimidyl alkanols with the corresponding absolute configurations with those of chiral triggers. We also elucidated the catalyst structure of asymmetric autocatalysis. We found that the change of temperature reverses of the sense of enantioselectivity of asymmetric autocatalysis using aromatic alkanols and amines as chiral triggers.

研究分野：有機合成化学，キラル化学，有機化学

キーワード：不斉自己触媒反応 不斉の起源 そ合反応 キラリティー 不斉増幅 同位体 石膏 不斉触媒

1. 研究開始当初の背景

生体関連化合物には、L-アミノ酸や D-糖質に代表されるように、可能な光学異性体のうち一方の絶対配置を持つキラルな分子が多い。従って生命の起源を考察する上で、これらのキラル化合物が如何に生成し、一方の鏡像異性体に（生命のホモキラリティーと呼ばれている）到達したのが、長年の謎とされている。不斉の起源としていくつか要因が提唱されているが、これにより誘導されるキラリティーは通常極微小に過ぎない。我々は不斉自己触媒反応、すなわち、反応の進行により生成物すなわち触媒が効率的に増殖し、かつ超低鏡像体過剰率の触媒から出発して連続的不斉自己触媒反応により、不斉が >99.5% ee に増幅する反応を見出している。この型の反応は、現在までに我々のものが知られているのみであり、極めて独創的である。本反応に対する国際的関心は極めて高く、Soai Reaction (Soai Asymmetric Autocatalysis, 碓合反応) として他研究者により引用言及されている。

2. 研究の目的

我々は従来の不斉触媒とは全く異なる原理に基づく不斉自己触媒反応、すなわち生成物自身が自己を生成する不斉触媒となり自己増殖する効率的な不斉増殖法を見出している。本研究は、この不斉自己触媒反応の触媒構造・反応機構の解明を行い、その不斉増幅の原理の解明を行う。さらに、不斉自己触媒反応を用いて同位体不斉化合物やアキラル結晶のエナンチオトピック面をはじめとするこれまで不斉起源としてほとんど用いられたことがない要因がキラル化合物の不斉源として作用する反応を具現化し、新たな不斉誘導、不斉起源の提唱を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

種々の不斉の起源存在下で、ピリミジン-5-カルバルデヒドとジイソプロピル亜鉛を反応させて、不斉の起源のキラリティーに相關した絶対配置を持つピリミジルアルカノール（亜鉛アルコキッド）を生成させる。引続きこれが不斉自己触媒として作用し、自己と同一構造・同一絶対配置を持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。最初に存在した不斉起源と生成物の立体相関を明らかにすることにより、キラル化合物の不斉起源を明らかにする。また、ピリミジルアルカノール亜鉛アルコキッドの単結晶 X 線構造解析を行い、不斉自己触媒の構造を明らかにする。

4. 研究成果

「[1-アザ\[6\]ヘリセンと 2-アザ\[6\]ヘリセンによる不斉自己触媒反応における不斉誘導方向の逆転 \(論文\)](#)」 [6]ヘリセンは右または左巻のらせん構造をもつキラル化合物

である。1-アザ[6]ヘリセンと 2-アザ[6]ヘリセンとは、らせん構造の向きが同じでも不斉自己触媒反応の不斉誘導の方向が逆転することを見出した。

「[キラルな芳香族アルコール及びアミンを不斉開始剤とする不斉自己触媒反応における温度によるエナンチオ選択性の逆転現象 \(論文\)](#)」キラルな芳香族アルコールである (S)-1-フェニルエタノールを不斉開始剤とする不斉自己触媒反応において、反応温度 0 °C では生成物として S 体のピリミジルアルカノールが生じ、(R)-1-フェニルエタノール存在下では R 体のアルカノールが生じる。ところが温度を -44 °C で反応を行ったところ、生成物の絶対配置が 0 °C とは逆転し、(S)-1-フェニルエタノール存在下で (R)-アルカノールが得られた。本結果は、不斉開始剤の絶対配置のみならず、反応温度条件が不斉誘導の方向を決める重要な因子であることを示すものである。本結果は、Chemistry World のハイライトとして紹介された。<https://www.chemistryworld.com/news/temperature-drop-triggers-chirality-twist/2500256.article>

「[アキラルな無機結晶である石膏のエナンチオトピック表面を用いる不斉自己触媒反応 \(論文\)](#)」石膏（硫酸カルシウム二水和物）は広く天然に存在するアキラル無機結晶であり、その劈開面がエナンチオトピックなキラル表面であることが知られている。しかし、このキラル表面とキラル化合物との関連はこれまで殆ど知られていない。不斉自己触媒反応をアキラル石膏のキラル表面で行ったところ、石膏のキラル表面と相關する絶対配置を持つピリミジルアルカノールが再現性良く生成することを見出した。本結果は、アキラルな無機結晶のキラル表面が、分子不斉の起源として作用することを初めて明確に示したものである。

「[フレキシブルな長鎖を持つ分子における超遠隔分子内不斉誘導 \(論文\)](#)」長鎖の両末端にピリミジルアルカノールおよびピリミジンカルバルデヒドを持つ分子にジイソプロピル亜鉛を作用させたところ、超遠隔分子内不斉誘導が起こることを明らかにした。

「[種々の官能基を持つキラル化合物の鏡像体過剰率を決定する手法としての不斉自己触媒反応 \(論文\)](#)」不斉自己触媒反応を用いて種々のキラル化合物の鏡像体を決定することを目指して、種々のキラル化合物をトリガーとする不斉自己触媒反応を行い、トリガーと生成物の鏡像体過剰率の相関を測定した。

「[窒素同位体によるキラルジアミンを不斉開始剤に用いる不斉自己触媒反応 \(論文\)](#)」窒素同位体 (15N/14N) によるキラル化合物が不斉誘導を行った例は全く知られていない。窒素同位体によるキラルアミン存在下で不斉自己触媒反応を行ったところ、立体

相関性良く対応するピリミジルアルコールが得られた。これにより窒素同位体キラル化合物が不斉起源となり得ることを明らかにした。

「[アキラルな化合物が形成するキラル結晶を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応](#) (論文)」アキラルなジブチルヒドロキシルトルエンが形成するキラル結晶を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応を行い、これが不斉起源として作用することを明らかにした。

「[不斉自己触媒の単結晶 X 線構造解析](#) (論文)」不斉自己触媒であるピリミジルアルコール亜鉛アルコキシドの単結晶 X 線構造解析を行い、ジイソプロピル亜鉛のモル数に応じて四量体構造およびオリゴマー構造を持つことを明らかにした。

「[無機鉱物であるレトゲルサイトのキラル結晶を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応](#) (論文)」キラルな無機結晶である硫酸ニッケル・五水和物 (レトゲルサイト) を不斉開始剤として不斉自己触媒反応を行い、レトゲルサイトが不斉起源として作用することを見出した。

「[キラルなメソポーラスシリカを不斉開始剤とする不斉自己触媒反応](#) (論文)」らせん不斉を有するメソポーラスシリカ存在下で不斉自己触媒反応を行い、シリカのキラリティーに相関した絶対配置をもつ生成物が得られた。これは人工的に調製したキラル無機シリカが有機化合物に不斉誘導を行い、不斉起源として作用することを示したものである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者及び研究分担者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto, Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alcohol and Related Compounds. Self-replication, Amplification of Chirality and Implication for the Origin of Biological Enantioenriched Chirality, *Tetrahedron*, 査読有, Vol. 74, 2018, pp. 1973-1990,

DOI: doi.org/10.1016/j.tet.2018.02.040

A. Matsumoto, K. Yonemitsu, H. Ozaki, J. Misek, I. Sary, I. G. Stara, K. Soai, Reversal of the Sense of Enantioselectivity between 1- and 2-Aza[6]helicenes Used as Chiral Inducers of Asymmetric Autocatalysis, *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, Vol. 15, 2017, pp.1321-1324. DOI: 10.1039/c6ob02745h

A. Matsumoto, S. Fujiwara, Y. Hiyoshi, K. Zawatzky, A. Makarov, C. J. Welch, K. Soai, Unusual Reversal of Enantioselectivity in the Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alcohol

Triggered by Chiral Aromatic Alkanols and Amines, *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, Vol. 15, 2017, pp. 555-558, DOI: 10.1039/C6OB02415G

A. Matsumoto, Y. Kaimori, M. Uchida, H. Omori, T. Kawasaki, K. Soai, Achiral Inorganic Gypsum Acts as an Origin of Chirality through Its Enantiotopic Surface in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, Vol. 56, 2017, pp. 545-548, DOI:10.1002/anie.201610099

T. Kawasaki, Y. Ishikawa, Y. Minato, T. Otsuka, S. Yonekubo, I. Sato, T. Shibata, A. Matsumoto, K. Soai, Point-to-Point Ultra-Remote Asymmetric Control with Flexible Linker, *Chem. - A Eur. J.*, 査読有, Vol. 23, 2017, pp. 282-285, DOI: 10.1002/chem.201605076

C. J. Welch, K. Zawatzky, A. A. Makarov, S. Fujiwara, A. Matsumoto, K. Soai, Can the Analyte-Triggered Asymmetric Autocatalytic Soai Reaction Serve as a Universal Analytical Tool for Measuring Enantiopurity and Assigning Absolute Configuration? *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, Vol. 15, 2017, pp. 96-101, Front Cover, DOI: 10.1039/C6OB01939K

A. Matsumoto, H. Ozaki, S. Harada, K. Tada, T. Ayugase, H. Ozawa, T. Kawasaki, K. Soai, Asymmetric Induction by Nitrogen ¹⁴N/¹⁵N Isotopomer in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, Vol. 55, 2016, pp. 15246-15249, Very Important Paper, Front Cover, DOI: 10.1002/anie.201608955

A. Matsumoto, S. Takeda, S. Harada, K. Soai, Determination of the Absolute Structure of the Chiral Crystal Consisting of Achiral Dibutylhydroxytoluene and Asymmetric Autocatalysis Triggered by This Chiral Crystal, *Tetrahedron: Asymmetry*, 査読有, Vol. 27, 2016, pp. 943-946, DOI:

doi.org/10.1016/j.tetasy.2016.07.013

A. Matsumoto, S. Fujiwara, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki, K. Soai, Elucidation of the Structures of Asymmetric Autocatalyst Based on X-Ray Crystallography, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 査読有, Vol. 89, 2016, pp.1170-1177, Doi: 10.1246/bcsj.20160160

A. Matsumoto, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki, K. Soai, Crystal Structure of Isopropylzinc Alkoxide of Pyrimidyl Alcohol: Mechanistic Insights for Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, Vol.54, 2015, pp. 15218-15221,

DOI: 10.1002/anie.201508036R1

A. Matsumoto, H. Ozawa, A. Inumaru, K. Soai, Asymmetric Induction by Retgersite, Nickel Sulfate Hexahydrate, in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis, *New. J. Chem.*, 査読有, Vol. 39, 2015, pp. 6742-6745,

DOI: 10.1039/C5NJ01459J

T. Kawasaki, Y. Araki, K. Hatase, K. Suzuki, A. Matsumoto, T. Yokoi, Y. Kubota, T. Tatsumi, K. Soai, Helical Mesoporous Silica as an Inorganic Heterogeneous Chiral Trigger for Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess, *Chem. Commun.*, 査読有, Vol. 51, 2015, pp. 8742-8744, Front Cover, Doi: 10.1039/C5CC01750E

[学会発表](計 20件)

K. Soai, Chirality Determination of Organic Compounds and Chiral Drugs by Using Asymmetric Autocatalysis, BIT's 15th Annual Congress of International Drug Discovery & Chiral Drugs-2017, 2017, Xi'an, China.

K. Soai, Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality, Norwegian Chemical Society 21st National Fall Meeting in Organic Chemistry, 2017, Oslo, Norway.

K. Soai, Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality, Chirality 2017, 2017, 東京.

K. Soai, Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality, 12th International Symposium on Macrocyclic & Supramolecular Chemistry, Challenges in Organic materials & Supramolecular Chemistry, 2017, Cambridge, UK.

K. Soai, Enantiotopic Surfaces of Chiral and Achiral Crystals Trigger Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess. Implications in the Origin of Homochirality of Biomolecules, ENN Phuket Meeting, 2016, Phuket, Thailand.

K. Soai, Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality, 252nd National Fall Meeting of American Chemical Society, 2016, Philadelphia, USA.

K. Soai, The Origin of Homochirality and Asymmetric Autocatalysis, Chirality 2016, 2016, Heidelberg, Germany.

K. Soai, Homochirality Originated from Chiral Crystal compose of Achiral

Compound in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis, 80 Years of Self Assembly and Chirality, 2016, Rehovot, Israel.

K. Soai, Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess and the Origin of Homochirality, PacifiChem 2015, Frontiers of Chirality in Organic Chemistry, 2015, Honolulu, USA.

K. Soai, Asymmetric Autocatalysis and Its Role in the Origin of Homochirality, 3rd International Symposium on Soai Reaction and Related Topic, 2015, Felsomocsolad, Hungary.

T. Kawasaki, 他, Synthesis of Pyrimidine-Terminated Chiral Large Molecular Architectures with Functions of Self-Replication and Self-Improvement by Asymmetric Autocatalysis, 3rd International Symposium on Soai Reaction and Related Topic, 2015, Felsomocsolad, Hungary.

A. Matsumoto, 他, Structural Study of Asymmetric Autocatalysis by X-Ray Crystallography, 3rd International Symposium on Soai Reaction and Related Topic, 2015, Felsomocsolad, Hungary.

碓合憲三, 不斉自己触媒反応とホモキラリティーの起源, モレキュラーキラリティー-2015, 2015, 東京.

[図書](計 5件)

K. Soai, A. Matsumoto, Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality, in "Stereochemistry and Global Connectivity: The Legacy of Ernest L. Eliel, Volume 2," ACS Symposium Series, Vol. 1258, Chap. 3, pp.27-47, American Chemical Society, 2017. ISBN13: 9780841232402, eISBN: 9780841232396

K. Soai, A. Matsumoto, T. Kawasaki, Asymmetric Autocatalysis and the Origins of Homochirality of Organic Compounds. An Overview, in "Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topic," Chap. 1, pp. 1-30, Ed. G. Palyi, R. Kurdi, C. Zucchi, Academic Press, Cambridge, 2017.

T. Kawasaki, A. Matsumoto, I. Sato, K. Soai, Synthesis of Pyrimidine-Terminated Chiral Large Molecular Architectures with Functions of Self-Replication and Self-Improvement by Asymmetric Autocatalysis, in "Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topic," Chap. 8, pp. 149-165, Ed. G. Palyi, R. Kurdi, C. Zucchi, Academic Press, Cambridge, 2017.

A. Matsumoto, T. Kawasaki, K. Soai, Structural Study of Asymmetric

Autocatalysis by X-Ray Crystallography,
in "Advances in Asymmetric
Autocatalysis and Related Topic," Chap.
10, pp. 183-202, Ed. G. Palyi, R. Kurdi,
C. Zucchi, Academic Press, Cambridge,
2017.

A. Matsumoto, Y. Kaimori, T. Kawasaki,
K. Soai, Asymmetric Autocatalysis
Initiated by Crystal Chirality of Achiral
Compounds, in "Advances in Asymmetric
Autocatalysis and Related Topic," Chap.
10, pp. 183-202, Ed. G. Palyi, R. Kurdi,
C. Zucchi, Academic Press, Cambridge,
2017.

〔その他〕

研究期間中、研究代表者であるそ合は、第
57 回（平成 28 年度）東レ科学技術賞および
University of Pannonia, Hungary から
Doctor Honoris Causa（名誉博士号）を受賞
した。また、Soai Reaction を主題にしたシ
ンポジウム、"The 3rd International
Symposium on the Soai Reaction and Related
Topic, Felsomocsolad, Hungary," が 2015
年にハンガリーで開催された。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

そ合 憲三 (SOAI, Kenso)
東京理科大学・理学部・教授
研究者番号：90147504

(2) 研究分担者

松本 有正 (MATSUMOTO, Arimasa)
奈良女子大学・自然科学系・助教
研究者番号：20633407

川崎 常臣 (KAWASAKI, Tsuneomi)
東京理科大学・理学部・准教授
研究者番号：40385513
(平成 29 年度から研究分担者)