

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2008～2012

課題番号：20225002

研究課題名（和文） 不斉自己触媒反応における不斉の発生・増幅と伝播の研究

 研究課題名（英文） The Origins of Chirality and Amplification  
in Asymmetric Autocatalysis

研究代表者

碓合 憲三（SOAI KENSO）

東京理科大学・理学部・教授

研究者番号：90147504

研究成果の概要（和文）：生物物質は L-アミノ酸等，右手と左手の関係にある 2 つの鏡像異性体のうち一方のみに偏っている不斉（キラル）化合物が多い。したがって不斉の起源と増幅過程は多くの興味を集める長年の謎である。不斉化合物が自己増殖し，鏡像体過剰率が増幅する不斉自己触媒反応（碓合反応）を用いて，炭素，水素，酸素同位体置換キラル化合物，自発的絶対不斉合成，核酸塩基等のアキラル化合物が形成するキラル結晶等，従来は不可能とされていた不斉の起源が有効に作用し，ほぼ純粋なキラル化合物を与えることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Biologically related compounds such as L-amino acids are composed of one of the enantiomers. The phenomenon is called biological homochirality, and the origin of homochirality has attracted broad interest. Asymmetric autocatalysis, i.e., Soai reaction, is a reaction in which chiral product acts as a chiral catalyst for its own production. It was found that chiral isotopomers of carbon, hydrogen and oxygen, spontaneous absolute asymmetric synthesis, chiral crystals formed from achiral organic compounds such as nucleic acid base act as chiral initiators of asymmetric autocatalysis. Highly enantioenriched chiral compounds with the corresponding absolute configurations with those of chiral initiators are obtained.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	51,200,000	15,360,000	66,560,000
2009 年度	40,000,000	12,000,000	52,000,000
2010 年度	24,000,000	7,200,000	31,200,000
2011 年度	24,000,000	7,200,000	31,200,000
2012 年度	20,000,000	6,000,000	26,000,000
総計	159,200,000	47,760,000	206,960,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：反応有機化学・不斉自己触媒・不斉の起源・不斉認識・ホモキラリティー・不斉触媒・キラル結晶

## 1. 研究開始当初の背景

有機化合物の不斉の起源と増幅過程の解明は、長年多くの科学者の知的好奇心を集めてきた未解決の課題の一つである。不斉の起源としてアキラル化合物が形成するキラル

結晶や自発的絶対不斉合成等が提唱されているが、これらが誘起する不斉は通常極めて微小で、高い鏡像体過剰率との関連は不明であった。我々は、鏡像体過剰率が増幅する不斉自己触媒反応を見出した。

## 2. 研究の目的

不斉自己触媒反応（嵌合反応）において、不斉無機結晶やアキラルな有機化合物の不斉結晶等が不斉の発生起源として如何に作用するか、同位体置換不斉や統計的揺らぎが不斉の起源となることは可能か等に関して検証し、ホモキラリティーに到る過程を明らかにする。

## 3. 研究の方法

アキラル化合物が形成する不斉結晶やキラル表面、同位体キラル化合物等の不斉要因を用いて鏡像体過剰率が向上する不斉自己触媒反応を行なうことにより、不斉の発生・増幅の過程を明らかにする。さらに、自発的絶対不斉合成について不斉自己触媒反応と組合わせて検証する。

## 4. 研究成果

### (1) 主な成果

①炭素同位体キラル化合物による不斉誘導現象：炭素 12 を同位体である炭素 13 に置換することにより生じる炭素同位体キラル化合物は、同位体間の極微小差に基づくものであり、これまで不斉誘導を発現するとは全く予想されていなかった。本研究で炭素同位体キラルアルコールが不斉源として作用し不斉誘導を発現することを、不斉自己触媒反応と組み合わせることにより明らかにした。本成果は、炭素同位体キラル化合物を用いた初めてのエナンチオ選択的合成であり、これまで見過ごされてきた炭素 13 置換によるキラル化合物の不斉起源としての重要性を認識させるものである。

②重水素置換キラル化合物を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応：グリシンのメチレン基の水素原子 1 個を重水素置換したキラルグリシンを不斉源として不斉自己触媒反応を行い、キラルグリシンの不斉に相関したピリミジアルカノールが得られることを見出した。さらに、*N*-ベンゾイルアルファメチルグリシンのメチル基の水素原子 1 個を重水素置換したキラル化合物が不斉自己触媒反応を誘導することを明らかにした。隕石中に含まれるグリシン等のアミノ酸には地球上のアミノ酸よりも重水素が多く含まれており、グリシンが重水素置換によりキラリティーが生じている可能性が考えられ、本成果はこれらの重水素置換アミノ酸の不斉認識を実現するものと言える。

③エナンチオトピック面からの結晶水除去によるキラル結晶の合成：アキラル結晶であるシトシン-水和物のエナンチオトピック面を加熱して結晶水を除去すると、絶対配置

の制御されたキラル結晶が生成することを見出した。絶対配置を制御してアキラル化合物のキラル結晶を合成した初めての成果である。さらに、生成したシトシンのキラル結晶が不斉自己触媒反応を不斉誘導することを明らかにした。シトシンは核酸塩基であり不斉の起源として作用する知見は興味深い。

④2種のキラル触媒を用いたエナンチオ選択性逆転：2種類の同一の面選択性を持つベータ-アミノアルコールを混合触媒として用いてジアルキル亜鉛の不斉付加反応を行うと、生成物の絶対配置が逆転するという従来の常識を覆す現象を見出した。

⑤不斉自己触媒反応によるアイソタクチックポリマーの不斉認識：キラルなアイソタクチックポリスチレンは、疑似対称面を持つため分子量が大きくなると旋光性が検出限界以下となる。不斉自己触媒反応を用いてクリプトキラルなアイソタクチックポリスチレンの不斉認識に成功した。

⑥アキラルアミン存在下での自発的絶対不斉合成：アキラルなアミン存在下で、不斉源を添加せずピリミジンカルバルデヒドとジイソプロピル亜鉛を作用させると、検出限界以上の鏡像体過剰率をもつ (*S*) および (*R*)-ピリミジアルカノールが統計的な分布に従って生成することを明らかにした。

⑦DL-セリンを含む結晶を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応：DL-セリン硫酸塩結晶が不斉自己触媒反応の不斉開始剤として作用することを明らかにした。ラセミ体である DL-セリンを含む物質が不斉の起源として作用する本結果は、不斉の起源を考察する上でインパクトを与えるものと考えられる。

⑧アキラルなテトラフェニルエチレ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：テトラフェニルエチレンが形成するキラル結晶の半面像を特定し、これを用いて不斉自己触媒反応を行った。

⑨ベンジル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：ベンジルは不斉炭素原子を持たないが、キラル結晶を形成することが知られている。ベンジルのキラル結晶が不斉自己触媒反応を誘導することを明らかにした。

⑩キラルなルテニウムイオン交換ヘクトライトを不斉開始剤とする不斉自己触媒反応：鉱物であるヘクトライトにルテニウムイオン交換によりキラリティーを付与したキラル物質が不斉自己触媒反応の開始剤とな

ることを見出した。

⑪アキラルな核酸塩基アデニンが形成するキラル結晶を用いる不斉自己触媒反応：アデニンは遺伝情報を伝達する役目を担っているアキラルな生体関連化合物である。アデニン二硝酸塩が形成するキラル結晶が不斉自己触媒反応を誘導することを見出した。本成果は、アキラルな核酸塩基が不斉の起源として作用し得ることを明らかにしたものである。

⑫キラルアルコールとアキラルアルコールの混合によるエナンチオ選択性の逆転現象：キラルジオールは不斉自己触媒反応を誘導するが、これにアキラルなフェノールを混合して用いるとエナンチオ選択性が逆転することを見出した。

⑬アキラルな *N*-テノイルグリシンが形成するキラル結晶による不斉の発生：アキラルな *N*-テノイルグリシンが形成するキラル結晶の絶対構造と不斉自己触媒反応のエナンチオ選択性の相関を実験及び計算化学により明らかにした。

⑭酸素同位体キラル化合物による不斉自己触媒反応の不斉誘導：酸素 16 を酸素 18 で置換したキラルアルコールが不斉自己触媒反応を誘導することを見出した。本成果は、酸素同位体置換キラル化合物を不斉源とする初めての例である。

⑮アキラルなアルデヒドが形成するアキラル結晶のエナンチオトピック面を用いる不斉自己触媒反応：ある種のアキラルなピリミジンカルバルデヒドのアキラル結晶は、エナンチオトピック面を持つ。特定のエナンチオトピック面からのみジイソプロピル亜鉛を気相状態で作用させ、不斉自己触媒反応によりキラルなピリミジルアルコールを得ることに成功した。逆のエナンチオトピック面からは逆の絶対配置を持つアルコールが生成することを明らかにした。

(2) 成果の国内外における位置づけとインパクト

以上のとおり、鏡像体過剰率が増幅する不斉自己触媒反応 (Soai reaction) を用いることによって、種々の不斉起源により高い鏡像体過剰率のキラル化合物に至る化学プロセスを具現化できた。本研究成果は、従来は到底不可能と考えられていた不斉要因を用いてキラル化合物に到達する化学プロセスを具現化したものであり、不斉の起源と増幅に関する自然観を深化させるものと言える。国内外における招待講演数は 58 件である (平

成 20 年 4 月以降分)。

また、他の研究者の「論文題目」中に Soai Reaction または Soai asymmetric Autocatalysis が含まれ、研究の主題とされている学術論文だけでも少なくとも 20 報 (平成 20 年 4 月以降分) あり、本成果は大きなインパクトを与えていると言える。さらに、碓合憲三は日本化学会賞 (平成 23 年) および紫綬褒章 (平成 24 年) を、川崎常臣は日本化学会進歩賞 (平成 22 年)、文部科学大臣表彰若手科学者賞 (平成 22 年) および Banyu Chemist Award (平成 23 年) をそれぞれ研究期間中に受賞している。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 36 件)

- ① Asymmetric Autocatalysis Triggered by Oxygen Isotopically Chiral Glycerin, A. Matsumoto, S. Oji, S. Takano, K. Tada, T. Kawasaki, K. Soai, *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, **2013**, *11*, 2928-2931.  
DOI: 10.1039/C3OB40293B
- ② Asymmetric Autocatalysis. Pathway to The Biological Homochirality.  
T. Kawasaki, A. Matsumoto, K. Soai, *Chimica Oggi/Chemistry Today*, 査読有, **2012**, *30* (n. 5), 10-13.  
<http://chemistry-today.teknoscienze.com/>
- ③ Asymmetric Autocatalysis Initiated by Achiral Nucleic Acid Base Adenine: Implications on the Origin of Homochirality of Biomolecules.  
H. Mineki, T. Hanasaki, A. Matsumoto, T. Kawasaki, K. Soai, *Chem. Commun.*, 査読有, **2012**, *48*, 10538-10540.  
DOI: 10.1039/C2CC34928K
- ④ Reversal in Enantioselectivity Induced by Achiral Alcohols in Asymmetric Autocatalysis in the Presence of a Chiral Diol as a Chiral Initiator.

- T. Shibata, H. Tarumi, T. Kawasaki, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, 査読有, **2012**, *23*, 1023-1027.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.07.010>
- ⑤ Asymmetric Autocatalysis: Triggered by Chiral Isotopomer Arising from Oxygen Isotope Substitution.  
T. Kawasaki, Y. Okano, E. Suzuki, S. Takano, S. Oji, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **2011**, *50*, 8131-8133.  
 DOI: 10.1002/anie.201102263
- ⑥ Enantioselective C-C Bond Formation as a Result of the Oriented Prochirality of an Achiral Aldehyde at the Single-Crystal Face upon Treatment with a Dialkyl Zinc Vapor.  
T. Kawasaki, S. Kamimura, A. Amihara, K. Suzuki, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **2011**, *50*, 6796-6798.  
 DOI: 10.1002/anie.201102031
- ⑦ Reversal Phenomenon of Enantioface Selectivity by the Cooperative Operation of Two Chiral Catalysts.  
T. Kawasaki, Y. Wakushima, M. Asahina, K. Shiozawa, T. Kinoshita, F. Lutz, K. Soai, *Chem. Commun.*, 査読有, **2011**, *47*, 5277-5279.  
 DOI: 10.1039/c1cc10136f
- ⑧ Spontaneous Absolute Asymmetric Synthesis Promoted by Achiral Amines in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. K. Suzuki, K. Hatase, D. Nishiyama, T. Kawasaki, K. Soai, *J. Systems Chem.*, 査読有, **2010**, *1*, 5.  
 DOI:10.1186/1759-2208-1-5
- ⑨ Generation of Absolute Controlled Crystal Chirality by the Removal of Crystal Water from Achiral Crystal of Nucleobase Cytosine. T. Kawasaki, Y. Hakoda, H. Mineki, K. Suzuki, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, **2010**, *132*, 2874-2875.  
 DOI: 10.1021/ja1000938
- ⑩ Discrimination of Cryptochirality in Chiral Isotactic Polystyrene by Asymmetric Autocatalysis. T. Kawasaki, C. Hohberger, T. Araki, K. Hatase, K. Beckerle, J. Okuda, K. Soai, *Chem. Commun.*, 査読有, **2009**, 5621-5623.  
 DOI: 10.1039/b912813a
- ⑪ Asymmetric Autocatalysis Induced by Meteoritic Amino Acids with Hydrogen Isotope Chirality. T. Kawasaki, M. Shimizu, D. Nishiyama, M. Ito, H. Ozawa, K. Soai, *Chem. Commun.*, 査読有, **2009**, 4396-4398.  
 DOI: 10.1039/b908754k
- ⑫ Asymmetric Autocatalysis Triggered by Carbon Isotope (<sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C) Chirality. T. Kawasaki, Y. Matsumura, T. Tsutsumi, K. Suzuki, M. Ito, K. Soai, *Science*, 査読有, **2009**, *324*, 492-495.  
 DOI:10.1126/science.1170322
- [学会発表] (計 170 件)
- ① 碓合憲三, Asymmetric Autocatalysis and Its Role in the Origin of Homochirality, COOL EDGE 2013, 平成 25 年 2 月 26 日, ジュネーブ, スイス.
- ② 碓合憲三, キラル有機化合物の不斉の起源とホモキラリティーの研究, 日本化学会第 92 春季年会, 平成 24 年 3 月 27 日, 横浜.
- ③ 新藤 斎, Adsorption structures of pyrimidine derivatives observed with atomic force microscopy at chiral

HgS(10-10)surfaces, 2nd International Symposium on the Soai Reaction and Related Topic, 平成 22 年 9 月 10-13 日, Mocsolad, Hungary.

- ④ 宮村一夫, Slow dynamics of the 2-dimensional chiral domain constituted of indigo dye derivatives, 2nd International Symposium on the Soai Reaction and Related Topic, 平成 22 年 9 月 10-13 日, Mocsolad, Hungary.
- ⑤ 斎藤幸夫, EE amplification and homochirality in chemical reaction systems, 2nd International Symposium on the Soai Reaction and Related Topic, 平成 22 年 9 月 10-13 日, Mocsolad, Hungary.

[図書] (計 5 件)

- ① K. Soai, T. Kawasaki, Asymmetric Autocatalysis - Discovery and State of The Art. In The Soai Reaction and Related Topic, Ed. by G. Palyi, C. Zicchi, L. Caglioti, pp. 9-34, Academia Nazionale di Scienze Lettere e Arti Modena, Modena, 2012.
- ② K. Soai, T. Kawasaki, Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Chirality. In Amplification of Chirality, *Top. Curr. Chem.*, Ed. By K. Soai, pp. 1-33, Springer, 2008.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 5-ピリミジルアルカノール化合物の製造方法

発明者: 碓合憲三・川崎常臣

権利者: 学校法人東京理科大学

種類: 特許願

番号: 特願 2010053107

出願年月日: 平成 22 年 3 月 10 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称: 光学活性アルコールの製造方法

発明者: 碓合憲三・川崎常臣

権利者: 学校法人東京理科大学

種類: 特許

番号: 特許第 4962924 号

取得年月日: 平成 24 年 4 月 6 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.rs.kagu.tus.ac.jp/soai/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

碓合 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

川崎 常臣 (KAWASAKI TSUNEOMI)

福井大学・工学 (系) 研究科 (研究院)・  
准教授

研究者番号: 40385513

柴田 高範 (SHIBATA TAKANORI)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号: 80265735

新藤 斎 (SHINDO HITOSHI)

中央大学・理工学部・教授

研究者番号: 90245986

松本 有正 (MATSUMOTO ARIMASA)

東京理科大学・理学部・助教

研究者番号: 20633407

### (3) 連携研究者

築山 光一 (TSUKIYAMA KOICHI)

東京理科大学・理学部・教授

研究者番号: 20188519

宮村 一夫 (MIYAMURA KAZUO)

東京理科大学・理学部・教授

研究者番号: 40157673

斎藤 幸夫 (SAITO YUKIO)

慶応大学・理工学部・教授

研究者番号: 20162240