

不斉自己触媒反応で迫る 生命のホモキラリティーの起源

川崎常臣・碓合憲三^{そ あい}

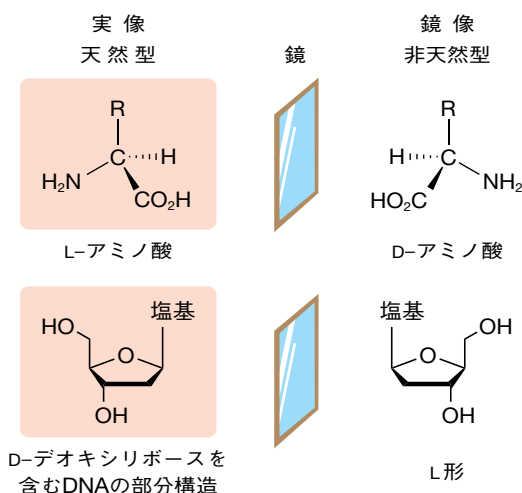
生命のホモキラリティー

地球上の生命はL-アミノ酸からタンパク質を、D-糖質から核酸を構成していることはよく知られている。L-アミノ酸とそれを鏡に映した形のD-アミノ酸は、実像と鏡像の関係にある。これらは、右手と左手の関係と同じく、互いに重ね合わせることができない鏡像異性体であり、それぞれキラル（不斉）化合物である（図1）。一般に、実像と鏡像が同一でない（重ね合わせることができない）分子がキラル分子となる。炭素原子に結合している四つの置換基（もしくは原子）が互いに異なる場合には、中心の炭素原子は不斉炭素原子となり、キラル分子となる。

生命が一方の鏡像異性体から構成されていることは、「生命のホモキラリティー」とよばれ、人々の興味を集めてきた。アミノ酸、糖質に限らず、ステロイドほか多くの生体関連化合物に見られるホモキラリティーは、自己増殖とともに生命の特質の一つとなっている。

ホモキラリティーは 生命の成立維持に必須である

なぜ生命はホモキラリティーであるのか考察しよう。アミ



アミノ酸や糖は実像と鏡像が重ならない鏡像異性体（エナンチオマー）であり、キラル化合物。

図1 生体関連化合物のホモキラリティー

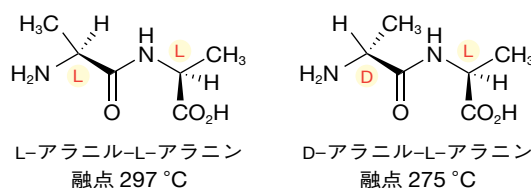
ノ酸であるアラニン2分子が縮合したジペプチドにおいて、L-アラニン2分子が形成するL-アラニル-L-アラニン（融点297℃）と、D-アラニンとL-アラニンから形成されるD-アラニル-L-アラニン（融点275℃）とは、実像と鏡像関係ではなく融点も異なるジアステレオマーとなる（図2）。これは、握手するときの状況を考えるとわかりやすい。二人が右手（同じ手）どうしで握手すると普通の握手である。しかし、一人が右手、もう一人が左手で手をつなぐ場合は、通常の握手とは様相および意味合いが大きく異なってくる。タンパク質はアミノ酸がつながって形成されるが、現存生命のホモキラリティー（L-アミノ酸）から形成されるタンパク質と、D-アミノ酸が不規則に混入したタンパク質とでは、物性、配座が大きく異なり、たとえば正常な酵素作用が発現できなくなるのは明らかである。

また、核酸を構成するD-デオキシリボースは、DNAが（右巻き）二重らせん構造を形成する主要因であり、遺伝情報伝達に必須である。もし、逆のL-デオキシリボースが不規則に混在すれば、らせん構造が乱され遺伝情報伝達に支障をきたし、生命は維持できなくなる。

以上のとおり、生命のホモキラリティーは単なる様相ではなく、生命活動を維持していくため、さらには生命の起源にも必須であるといえる。

分子ホモキラリティー研究の始め

では、そもそも人類が生体関連化合物の分子キラリティーを認識したのはいかなる経緯によるものであったか振り返ってみよう。分子キラリティー研究の事始めは、おもに19世紀



両者は鏡像異性体ではなくジアステレオマーであり、融点が異なる。

図2 アラニルアラニンのジアステレオマー

のフランスが舞台である。1809年、E.-L. Malusはガラスなどに当たって生じる反射光が平面（直線）偏光（光の振動面が一定の平面上にある偏光）であることを見いだした。また1811年にD. F. J. Aragoが、翌年にはJ.-B. Biotが、平面偏光が水晶の結晶を通過すると、観測者側から見て振動面が時計（右、+）回りまたは反時計（左、-）回りに回転すること、すなわち旋光性という現象を見いだした。ある水晶は時計回り、別の水晶は反時計回りの旋光性を示したが、その当時はなぜ水晶に右旋性と左旋性があるのか理由は不明であった（なお水晶は結晶状態でのみ旋光性を示す）。さらにBiotは生物に由来する多くの化合物、たとえばショ糖、ショウノウ、酒石酸などが旋光性を示すことを観察した。生体関連化合物の多くが旋光性を示すことから、当時の研究者には、旋光性と生命現象とがほぼ同義とみなされていたと考えられる。なにしろ人工的に初めて有機化合物を合成したとされるドイツのF. Wöhler（ウーラー）の尿素合成はのちの1828年のことであり、上記の生体関連化合物の旋光性発見当時は、旋光性は生命のみが生産できる化合物のもつ不思議な現象であると考えられていたのだろう。その後、英国のJ. F. W. Herschelが水晶の半面像（右水晶、左水晶）と旋光性の向きとが対応することを明らかにした（水晶は二酸化ケイ素の単結晶でありキラルな結晶構造をもつ。鉱物学の分野では、それ以前から右および左水晶の結晶スケッチで半面像が描かれてはいたが、旋光性、キラリティーとの関連は認識されていなかった）。

さて、分子キラリティーの研究分野を開いたとされる発見は、1848年にフランスのL. Pasteurが、旋光性を示さない酒石酸アンモニウムナトリウム（正体はラセミ体であった）を再結晶して生じる結晶の粒が、半面像であることに着目して両者を物理的に分別し、それぞれを溶液にして旋光性を測定したところ、一方が右旋性、他方が左旋性であることを明らかにしたことである。これにより、旋光性は「分子」自身が何らかの非対称性（Pasteurの表現ではdissymétrie、英語asymmetry）をもつためであることが明らかとなった。すなわち生体関連化合物の多くは非対称構造をもち、一方の鏡像異性体から構成されているのである（ホモキラリティー）。なお、のちの1874年になってJ. H. van't HoffとJ. A. Le Bellは、炭素正四面体説を提唱している。

ここで特筆すべきは、1848年のキラル分子非対称性の発見後、Pasteur自身がまず行ったことは、生命分子のホモキラリティーの成立起源を明らかにする実験である。彼は、ストラスブール大学（近年までPasteurにちなんでルイ・パスツール大学が名称であった）において電磁石を用いた実験を、リール大学においては太陽が西から上って東に沈むように植物に光をあてて育てる実験を行ったのである。これらは彼の後年の講演録に記載されている。ホモキラリティーの起源の

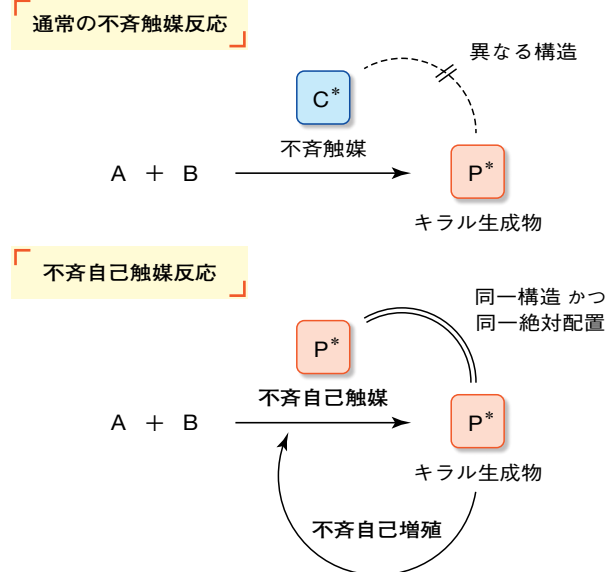


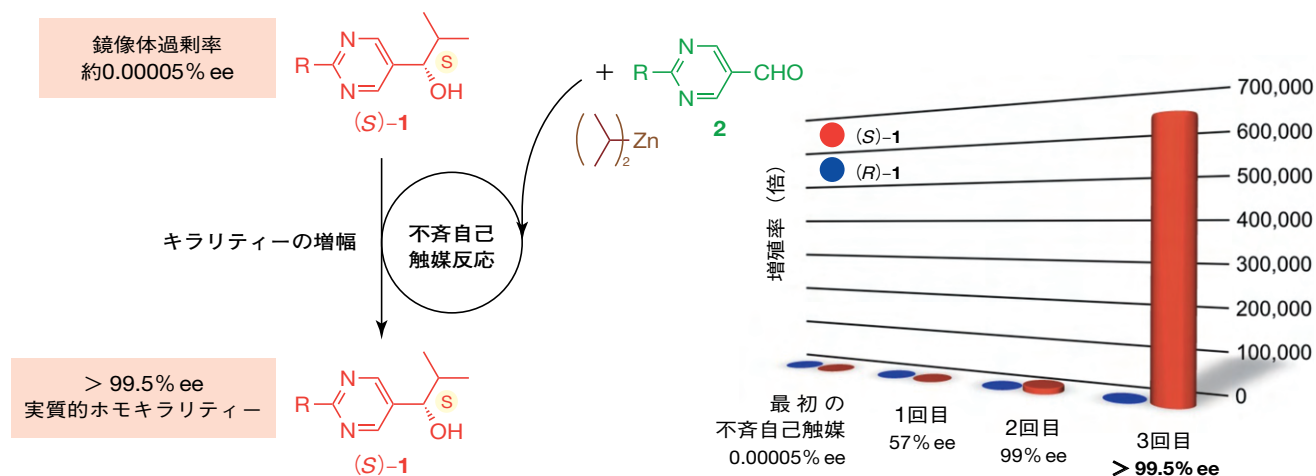
図3 不斉自己触媒反応の原理

研究は、Pasteurが世界で初めて取組んだ由緒正しい科学的かつ根源的な研究課題であり、今日まで広い科学分野から興味をもたれている。

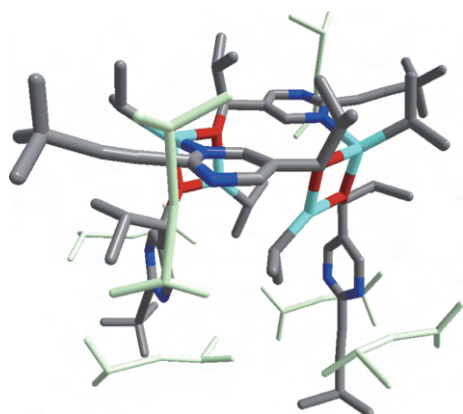
Pasteur以降、生命のホモキラリティーの起源としてさまざまな要因が提唱され実験されてきた。旋光性が最初に見いだされた水晶を用いて有機化合物に不斉の偏りを生じさせる試みは数多く報告されているが、誘導される偏りは検出限界以下やごくわずかである。また円偏光を用いて有機化合物を不斉誘導する実験も行われているが、わずかに偏るのみにとどまっている。さらに近年報告されたViedma ripeningとよばれる手法は、ラセミ化可能な二つの鏡像異性体の結晶が析出した状態で、過飽和溶液を物理的に攪拌して結晶どうしを擦り合わせると、やがては最初に優勢であった鏡像異性体の結晶が優位になるというものである。しかし、結晶を形成する物質に限られ、いずれかのキラリティーをもつ分子そのものの数が増加するものではない。以上のとおり、生命の圧倒的なホモキラリティーと関連づけることができる起源はほとんど知られていない。

筆者らは、今日ではSoai反応とよばれている不斉自己触媒反応を発見した（図3、文献1, 2）。本反応では、最初の不斉自己触媒（生成物自身）の鏡像体過剰率（ee, p.58の「KEY WORD」を参照）がごく微小でも、反応を繰返すとキラル生成物の量が増加してeeが増幅し、ホモキラリティー（>99.5% ee）に到達する。ホモキラリティーの起源存在下で不斉自己触媒が生成する反応を行い、初期に生じた不斉自己触媒のeeを増幅させることにより、ホモキラリティーの起源と高いeeの有機化合物とを関連づけることを目指して研究を行ってきた。

a Soai 反応によるキラリティーの増幅



b 不斉自己触媒の会合結晶構造



4[(S)-ピリミジルアルカノール(1)イソプロピル亜鉛
アルコキシド]6 ジイソプロピル亜鉛

c 不斉自己複製するキラル巨大分子

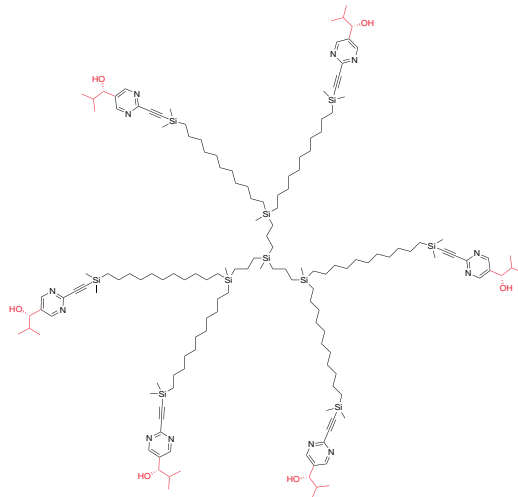


図4 不斉増幅を伴う不斉自己触媒 (Soai) 反応

キラリティーが増幅する Soai 反応

通常の不斉触媒反応においては、生成するキラル化合物と不斉触媒とは構造が異なる。これに対し、筆者らが見いだした不斉自己触媒反応 (the Soai reaction) は、生成物が絶対配置を含めて不斉触媒と同一の構造をもち、不斉自己増殖を示す反応である (図4)。この反応では、反応の進行に伴って ee が増幅される。不斉自己触媒とキラル生成物が同一構造であることから、ee が増幅した生成物を次の不斉自己触媒反応に用いることを繰り返すことで、エナンチオマーの偏りがますます増大し、最終的にはほぼ一方のエナンチオマーに到達する。

具体的には、ピリミジルアルカノール **1** が不斉自己触媒として作用し、ピリミジン-5-カルバルデヒド **2** とジイソプロピル亜鉛との反応において、ee が増幅しながら不斉自己増殖

する (図4a)。たとえば、約0.00005% ee というごく微小な ee のアルカノール **1** を用いてこの反応を3回繰返したところ、生成物の物質量は63万倍に増殖しながら、その ee は99.5% ee 以上に到達した (文献2, 3)。

この結果は、最初にごくわずかなエナンチオマーの偏りが存在すれば、最終的にはほぼ純粋なエナンチオマーが得られる不斉自己触媒反応が実在することを、世界で初めて実証したものである。なお、Soai 反応において ee が増幅する反応機構については、世界中の複数の研究グループが研究に組みさまざまな提案がされてきたものの、全貌はいまだ明らかになってはいない (文献1)。個々の不斉自己触媒 (ピリミジルアルカノール亜鉛アルコキシド) がそれぞれ単量体の触媒として作用するのではなく、会合状態で作用し、触媒会合体の鏡像異性体組成の違いが反応性の違いを生じて ee 増幅の要因となると考えられている。筆者らは、このS体の不斉自

己触媒四量体（およびジイソプロピル亜鉛6分子）の会合体結晶の構造を、単結晶X線構造解析によって直接決定することにも成功した（図4b, 文献4）。さらに、末端にピリミジン部位をもつデンドリマー型六量体分子を合成し、キラル巨大分子が自己複製・自己改善する不斉自己触媒反応を実現した（図4c, 文献5）。以下では、不斉自己触媒反応を用いてホモキラリティーの起源解明を目指す筆者らの研究の一端を紹介する。

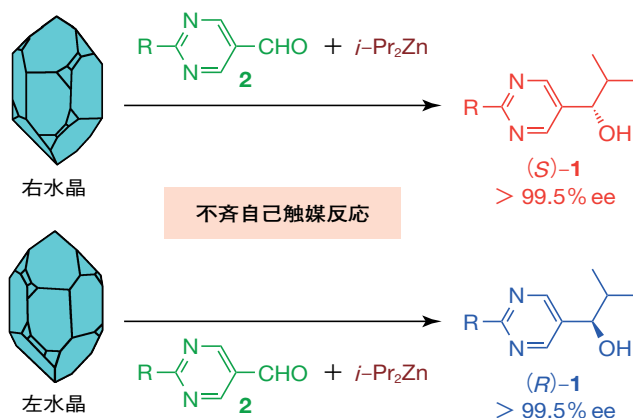
キラルな表面をもつ無機鉱物

前述のとおり、水晶は旋光現象が最初に観察された鉱物であり、自然界からは左右の半面像（鏡像結晶：左水晶および右水晶）がそれぞれ産出する。したがって、古くから水晶がエナンチオマーの偏りの起源であったとする仮説が提唱されており、いくつかの研究結果が報告されている。しかし、それらの報告はいずれも得られる化合物のeeが低く、明確な証拠とはなりえなかった。

筆者らは、右および左水晶の粉末存在下で不斉自己触媒反応を行ったところ、右水晶からは（S）-アルコール1が、左水晶からは（R）-アルコール1が、それぞれ高いeeで生成することを見いだした（図5, 文献6）。すなわち本結果は、水晶のキラル表面が不斉源として有効に作用して、最初のキラリティーの不均衡を誘起する起源となることを示すものである。これは、水晶結晶のキラリティーと高いeeのキラル有機化合物を関連づけることに初めて成功したものである。

一方、石膏（硫酸カルシウム二水和物）は、アキラルな無機鉱物であるが、その特定の結晶表面（劈開により生じる二つの面）は互いに鏡像関係にあるキラル表面となる。筆者らは、石膏のキラル表面において不斉自己触媒反応を行い、表面の不斉に対応する絶対配置のアルコール1を、高いeeで得ることに成功した（文献7）。石膏は、水晶とは異なり結晶構造としてはアキラルであるが、原子が規則的に並ぶキ

a キラルな水晶の表面におけるSoai反応



b 石膏のキラル表面におけるSoai反応

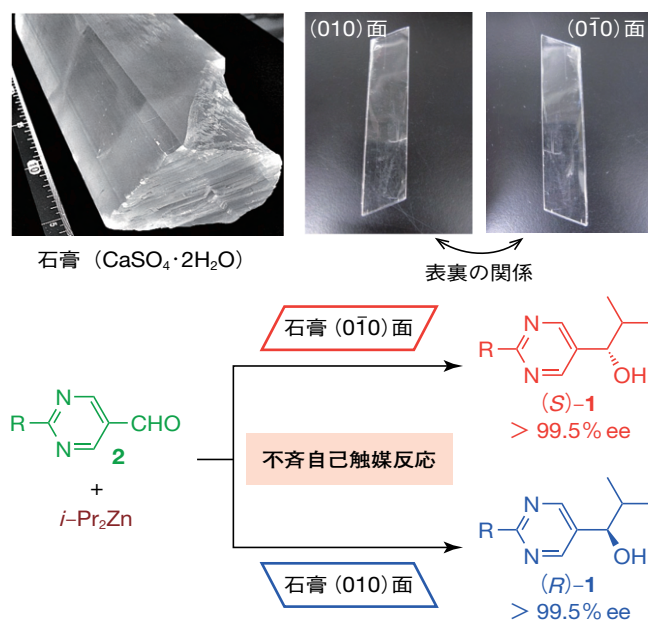


図5 無機鉱物のキラル表面におけるSoai反応

ラルな結晶表面で、エナンチオ選択的な反応が誘起されて、不斉自己触媒反応により実質的なホモキラリティーへ到達することを実証した初めての成果である。

アキラル化合物が 形成するキラル結晶

グリシン（ $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ）は、タンパク質を構成する20種ほどのアミノ酸のなかで唯一不斉炭素原子をもたないアミノ酸である。また、隕石や彗星などからも検出され、地球外にも分布する化合物として知られる。安定な結晶形3種類のうち、最も安定な γ 形はキラルであり、左右の半面像が存在する。筆者らは、 γ -グリシンを用いて不斉自己触媒反応を行った（図6, 文献8）。結晶中でグリシンは、左または右にねじ

KEY WORD

鏡像体過剰率 (enantiomeric excess)

ある試料中における二つの（RおよびS体）鏡像異性体の偏りの程度を示す尺度であり、% eeで表記する。両者の分子数の差の絶対値が全分子数の何%かを表すもので、次の式で導かれる。なおR, Sはそれぞれの分子数を表す。

$$\% \text{ ee} = \frac{|R - S|}{R + S} \times 100$$

たとえば、R体とS体の分子数比が99:1ならば鏡像体過剰率は98% ee、51:49ならば2% eeとなる。

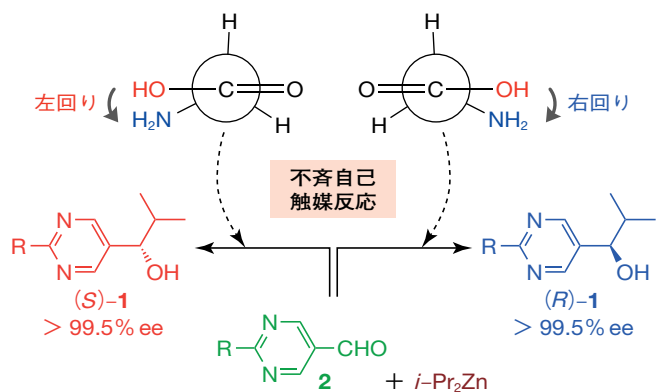


図6 γ -グリシンが形成する左右のキラル結晶が誘起する Soai 反応

れたキラルな配座をとり、右にねじれた γ -グリシンからは R 体の、左にねじれた γ -グリシンからは S 体のアルコール1が生成した。グリシンはアキラル化合物であることから、これまで不斉の起源として注目されることはほとんどなかった。しかし、グリシンの結晶不斉に相関した絶対配置のアルコール1が高いeeで生成した本結果は、アキラル分子であるグリシンが結晶状態でホモキラリティー成立の起源として作用しうることを示すものであり、大変興味深い。

グリシン以外にもアキラルな有機化合物がキラル結晶を形成する例が知られている。これらは分子が配列した結晶状態でのみキラルであり、溶解または融解するとアキラルとな

る。筆者らはこれまでに、シトシン（文献9）、馬尿酸、硫酸トリグリシン、チエニルグリシンなどのアキラル分子からなるキラル結晶をSoai反応の不斉開始剤として使用し、それぞれの結晶キラリティーと相関した絶対配置のアルコール1が高いeeで生成することを明らかにしている。

同位体置換キラル化合物

グリシンはアキラル分子であるが、二つのメチレン水素原子の一方を重水素（D）で置換するとキラルとなる。隕石中のアミノ酸は、重水素/水素の比率が地球上のアミノ酸よりも高いことから、地球外のグリシンには、より多くの重水素置換キラルグリシンが含まれている可能性がある。さらに、 ^{12}C を ^{13}C に置換することによってもキラル化合物が生じる。このような炭素同位体置換キラル化合物は、 ^{12}C と ^{13}C の違いがごくわずかであることから不斉の起源としてこれまで想定されていなかった。

ところが、重水素置換キラルグリシンを不斉開始剤として用いるSoai反応により、そのキラリティーに相関する絶対配置のアルコールが生成することがわかった。また、炭素同位体置換キラル化合物もSoai反応を誘導することが明らかになった（文献10）。炭素13の天然存在比は1.1%と高く、アキラル分子であっても炭素同位体を考慮するとキラル分子になる化合物は多く、ホモキラリティー成立の起源として炭素同位体キラリティーが作用することを示すことができた。

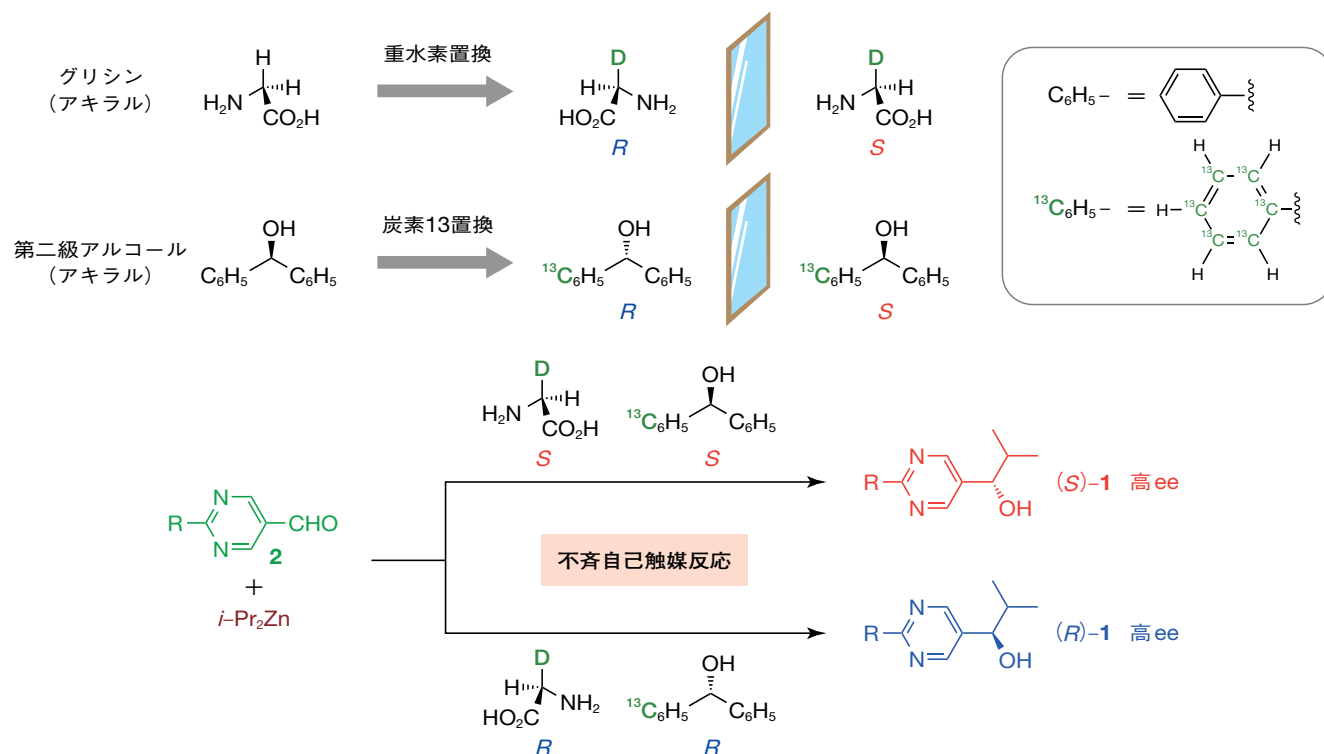


図7 同位体置換キラル化合物が誘起する Soai 反応

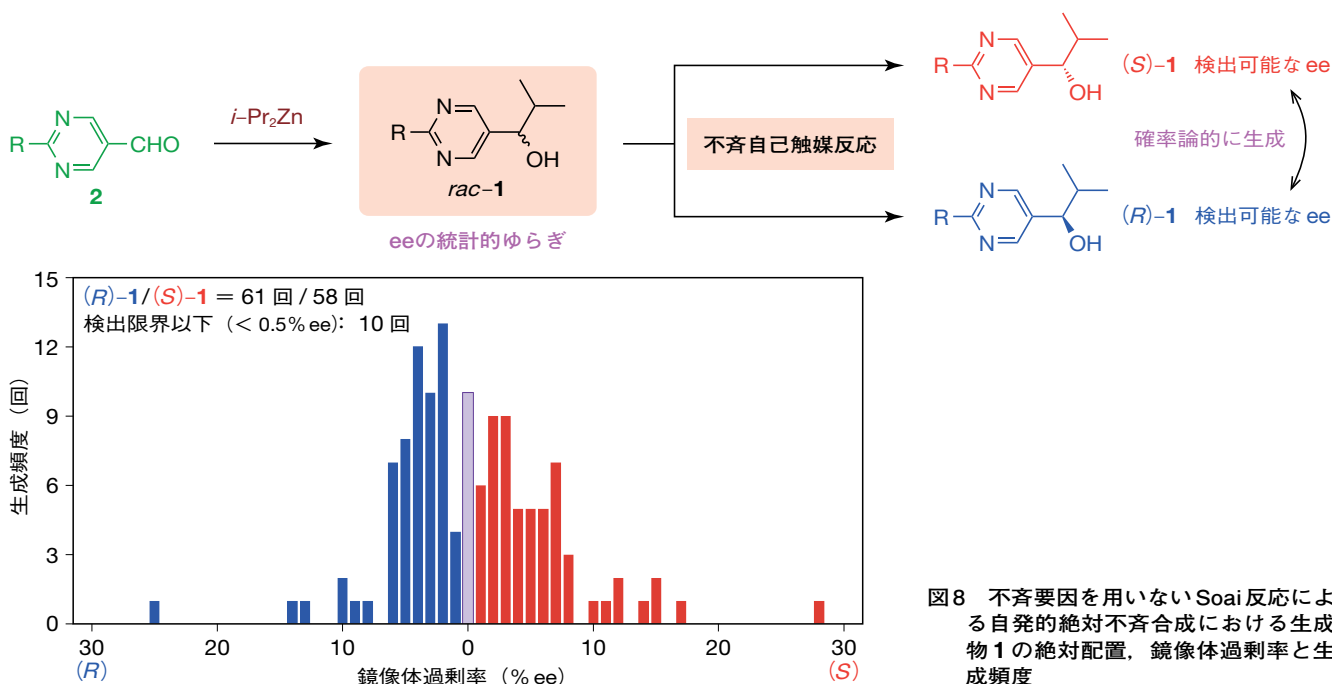


図8 不斉要因を用いないSoai反応による自発的絶対不斉合成における生成物1の絶対配置、鏡像体過剰率と生成頻度

Soai反応による 自発的絶対不斉合成

従来の化学の常識では、不斉源を一切用いず新たに不斉炭素原子が生じる反応を行うと、生成物は常にラセミ体となる。ラセミ体には二つの鏡像異性体が1:1で含まれるが、統計的なゆらぎのため、両方の分子が厳密に同数である可能性は低い。また総分子数が奇数ならば当然ながら二つの鏡像異性体は同数にはなりえない。たとえば分子数99個の混合物を考えると、最低eeは50:49のときで、 $(50-49)/(50+49) = 1/99$ となるので1% eeよりも高いことになる。不斉源を加えずに5-ピリミジンカルバルデヒド2とジアルキル亜鉛とを反応させると、反応初期に1が生成する。このとき、統計的ゆらぎにより初期の1に生じるeeが、系内でのSoai反応により増幅されるならば、検出可能なeeの範囲でS体またはR体のいずれかに偏ったアルコール1が確率的に生成することが期待される。

実際に不斉源をまったく加えず、たとえば粉末のアルデヒド2を気相状態のジイソプロピル亜鉛に室温で一晩暴露したのちに反応を停止したところ、検出限界以上のeeを示す(S)または(R)-アルコール1が生成した。生成物の絶対配置およびeeを分析した結果、検出限界以上のeeでS体とR体のいずれかに偏った回数はそれぞれ58回:61回となり、ほぼ1:1という統計的分布に従っていることがわかった(文献11)。本結果は、不斉要因を用いない条件下で検出限界を超えるeeをもつキラル生成物が統計的分布に従って得られるという自発的絶対不斉合成の必要条件を満たすものであり、従来の化学の常識を覆すものといえる。

ホモキラリティーの起源解明へ

ホモキラリティーの成立起源の謎を解明することは、長年にわたって広い分野から興味もたれている研究課題である。筆者らは、eeが向上する不斉自己触媒(Soai)反応を用いることにより、水晶や石膏、無機鉱物のキラル表面、アキラル有機化合物が形成するキラル結晶、同位体置換キラル化合物などがホモキラリティーの起源として作用することを示すことができた。さらにこれまでの化学の常識を覆す自発的絶対不斉合成を初めて実現することができた。Soai反応はホモキラリティーの成立起源解明の糸口を与えるものといえる。今後、さらに種々のキラル要因がSoai反応と組み合わせることにより、ホモキラリティーの起源となりうることが期待される。

参考文献

1. K. Soaiほか編, 『Asymmetric Autocatalysis: The Soai Reaction』, The Royal Society of Chemistry (2022).
2. K. Soaiほか, *Nature*, **378**, 767 (1995).
3. I. Satoほか, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 315 (2003).
4. A. Matsumotoほか, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**, 15218 (2015).
5. T. Kawasakiほか, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 11199 (2014).
6. K. Soaiほか, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11235 (1999).
7. A. Matsumotoほか, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 545 (2017).
8. A. Matsumotoほか, *Org. Biomol. Chem.*, **17**, 4200 (2019).
9. T. Kawasakiほか, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 496 (2008).
10. T. Kawasakiほか, *Science*, **324**, 492 (2009).
11. Y. Kaimoriほか, *Chem. Commun.*, **55**, 5223 (2019).