

Chap 15 モレキュラー・キラリティ最前線①

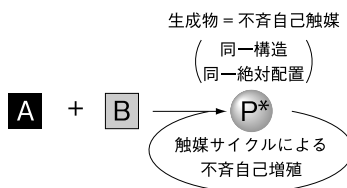
不斉自己増殖と ホモキラリティの起源

Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality

硯合 憲三 松本 有正
(東京理科大学理学部)

Overview

地 球上のすべての生物は、L-アミノ酸やD-糖などのキラル化合物から構成されている。生命がホモキラリティに至った起源とプロセスは、生命の起源にも関連し、多くの関心を集めてきた長年の謎とされている。初期のわずかなキラリティの偏りが圧倒的なホモキラリティを獲得するためには、不斉増幅を伴う不斉自己増殖反応が最も直接的である。また、本反応はきわめて効率的な不斉触媒反応でもある。近年、含窒素アルコールの不斉自己増殖反応において、極微小不斉からほかのキラル要因なしで自己増殖しながらホモキラリティに到達する現象が見いだされた。不斉の起源として提唱されてきた水晶、円偏光、自発的絶対不斉合成などと不斉自己増殖反応を組み合わせることにより、ホモキラリティに至る化学プロセスが実現されたので紹介する。



KEYWORD

- 不斉の起源 (origin of chirality)
- ホモキラリティ (homochirality)
- 鏡像体過剰率 (enantiomeric excess)
- 不斉自己触媒 (asymmetric autocatalysis)
- 不斉増幅 (asymmetric amplification)
- 右および左水晶 (d and l-quartz)
- 自発的絶対不斉合成 (spontaneous absolute asymmetric synthesis)
- アキラル化合物のキラル結晶 (chiral crystal of achiral compound)
- エナンチオトピック面 (enantiotopic face)
- 同位体置換不斉 (chiral isotopomer)

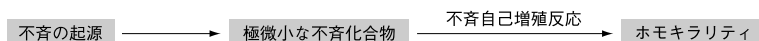


図 15-1 不斉の発現からホモキラリティへのプロセス

はじめに

生物のタンパク質はL-アミノ酸から、DNA、RNAはD-(デオキシ)リボースから構成されていることに代表されるとおり、生体関連化合物の多くはキラル化合物であり、しかもこれらのキラリティは地球上のどの生物にも共通であるので、生命のホモキラリティとよばれている。生体がキラルであるので、医農薬品においてもキラル化合物を不斉合成することが活発に研究されている。

そもそも生体はなぜキラルであり、しかもL-アミノ酸、D-糖類から成り立っているのか、通常反応ではラセミ体が生成するのに対し、生体はいかなるプロセスでホモキラリティを獲得したのか(図 15-1)。最初の不斉の起源およびホモキラリティに至ったプロセスは何か。キラル化合物の不斉の起源の問題は、19世紀半ばキラル化学の開祖とされるL. Pasteur 自身も興味をもち、地球の回転方向と関連づけた実験を行った旨を後の講演で述べている(ただし、明確な結論は述べていない)。その後、現代に至るまで多くの研究者がこの問題に興味をもってきた。生体分子のホモキラリティの起源解明は、生命の起源を解明するうえでも重要な課題とされている^[1, 2]。

これまでに、キラル化合物の不斉の起源として、円偏光、水晶などのキラル無機結晶、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、統計的ゆらぎなどが提唱されてきた。しかし、これらの不斉要因により実際にキラル化合物にもたらされる鏡像体過剰率は、極微小で検出限界以下の場合もあり、高い鏡像体過剰率のキラル化合物との関連づけは明らかにされていなかった。何らかの不斉の起源により少量かつ低鏡像体過剰率のキラル化合物が生成したとしても、ホモキラリティを獲得するためには大量かつ高鏡像体過剰率のキラル化合物に至るプロセスが必要である。これに関して、最初に生成したキラル化合物が自己増殖したのではないかというアイデア自体も古くから提唱されてきたが、

具体的なキラル化合物の構造や反応は長い間まったく知られておらず、長年の懸案とされてきた。

近年になって碓合らは、含窒素アルデヒドとアルキル亜鉛との反応ではじめて不斉自己増殖を見いだした。本反応は、はじめに極微小不斉のピリミジアルカノールを不斉自己触媒として用いても自己増殖しながら不斉が増幅し、ついには>99.5% eeのキラル化合物に到達する。ここでは、不斉自己増殖反応とこれを用いるホモキラリティの起源の研究について記述する^[3~5]。

1 不斉自己増殖反応

不斉自己増殖反応は、生成物が自己を合成する不斉触媒として作用し、キラル分子が自己増殖するものである^[6, 7]。不斉自己増殖反応は、通常の不斉触媒反応に比べて、(1)生成物とは異なる構造の不斉触媒が不要であり、(2)反応中に生成物すなわち触媒の量が増え触媒活性が劣化しない、(3)生成物と不斉自己触媒の構造が同一であるので両者の分離操作が不要である、という特色をもっている(図 15-2)。

2 キラリティが増幅する不斉自己増殖反応

碓合らは、生成物が自己を合成する不斉触媒として作用して不斉自己増殖する不斉自己増殖反応を見

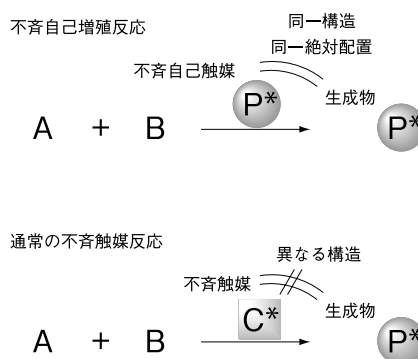


図 15-2 不斉自己増殖反応と通常の不斉触媒反応の違い

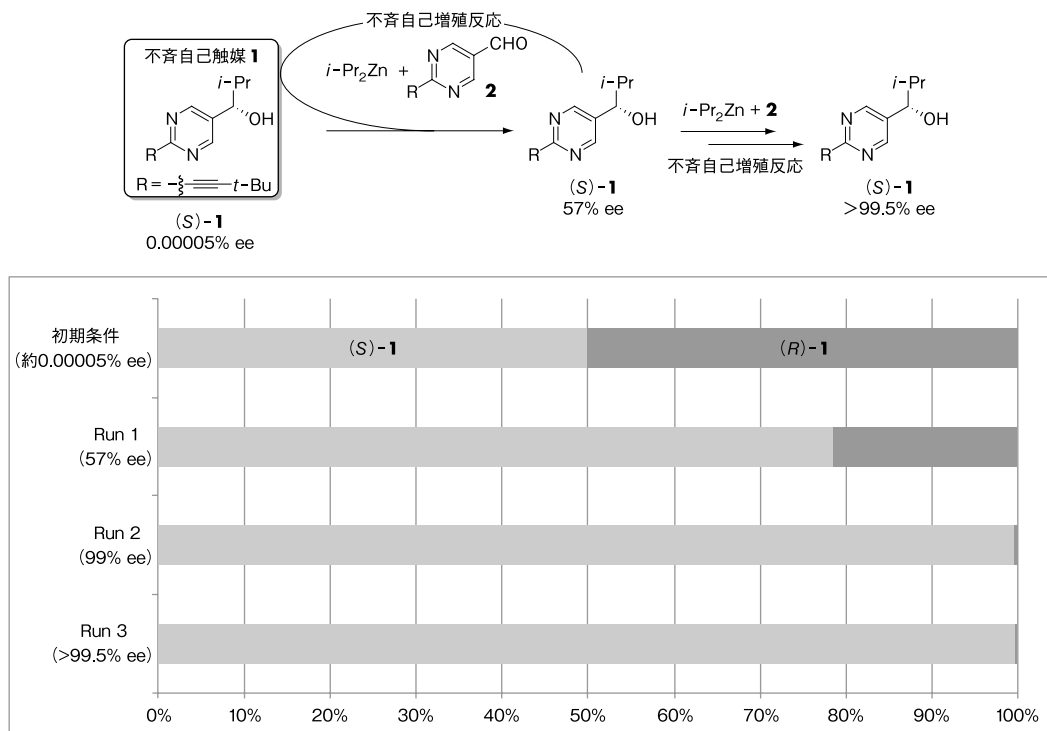


図 15-3 不斉自己増殖反応による鏡像体過剰率の増幅

いだした。本反応では不斉触媒とキラル生成物の構造が絶対配置を含めて同一であり、さらに反応中に鏡像体過剰率が増加する。1回の反応で得られた生成物を次の不斉自己増殖反応の触媒として用いることにより、極微小不斉のキラル化合物から出発しても、連続反応を行うことにより最終的にほぼ一方のエナンチオマーに到達する反応である^[8]。具体的には、ピリミジルアルコール **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の反応において不斉自己増殖する(図 15-3)。約 0.00005% ee というきわめてわずかな鏡像体過剰率をもつアルコール **1** を用いて不斉自己増殖反応を 3 回行ったところ、全体の物質質量が約 63 万倍に増えて鏡像体過剰率が 99.5% ee 以上に到達した^[9]。これは、最初にごくわずかでも不斉の偏りがあれば、ほかのキラル要因の助けを借りず

+ COLUMN +

★いま一番気になっている研究者

Svetlana B. Tsogoeva

(ドイツ・エアランゲン ニュルンベルク大学教授)

ウクライナ出身でドイツの大学で活躍中の若手女性有機化学者である。不斉 Mannich 反応において、キラル生成物を不斉触媒に用いると高い鏡像体過剰率で不斉自己増殖することを見いだしている。本反応は、現在までに知られている数少な

い不斉自己増殖反応の一角をなすものであり、基質が不斉有機触媒であることが特徴である。これまでのところ不斉の増幅が見られず、また触媒活性が十分ではないが、将来の進展が期待できる。M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, I. M. Martynova, S.-W. Wei, "Evidence of Asymmetric Autocatalysis in Organocatalytic Reactions," *Angew. Chem., Int. Ed.*, 46, 393 (2007).

に、ほぼ純粋なエナンチオマーに到達する反応が現実存在することが見いだされたのである。本反応の機構は、複数のグループにより研究されつつあり、触媒の会合を経由して進行するプロセスであることが提唱されている^[10]。

3 不斉自己増殖型 Mannich 反応

S. B. Tsogoeva らは、キラルなベータアミノカルボニル化合物 **3** を不斉触媒に用いて、イミノエステル **4** とアセトンとの不斉マンニッヒ (Mannich) 反応で、触媒と同一構造の生成物を高い鏡像体過剰率で得る不斉自己増殖反応を見いだした^[11]。本反応は、現在のところ触媒サイクルが十分ではなく、また ee の増幅は起こらないが、有機触媒での不斉自己増殖という意義をもち、今後の進展が期待される (図 15-4)。

4 不斉自己増殖反応を用いるホモキラリティの起源の解明^[3~5]

従来提唱されている不斉の起源により有機化合物にもたらされる不斉の偏りは極微小 (< 2% ee) であ

ることが多いので、不斉自己増殖反応を用いれば極微小不斉を増幅させホモキラリティに誘導することができると考えられる。

4-1 円偏光を不斉起源とする不斉自己増殖反応

右および左円偏光はキラルな物理力であり、それによって引き起こされる光反応は有機化合物の不斉の起源として提唱されている。しかし、円偏光により有機化合物に生じる不斉の偏りは通常は微小であり、高い鏡像体過剰率のキラル化合物との関連づけはなされていなかった。右および左円偏光をラセミ体の不斉自己触媒 **1** に照射して不斉光分解後に不斉自己増殖反応を行ったところ、右および左円偏光の向きと相関する絶対配置をもつ (*R*) および (*S*)-アルカノール **1** がそれぞれ 99.5% ee 以上で得られた (図 15-5)^[12]。これにより、円偏光の不斉の向きと高鏡像体過剰率をもつキラル化合物とをはじめて関連づけることができた。

4-2 アキラル有機化合物が形成するキラル結晶を不斉起源とする不斉自己増殖反応^[4]

アキラルな有機化合物であっても、結晶配列のしかたによりキラル結晶を形成するものが知られてい

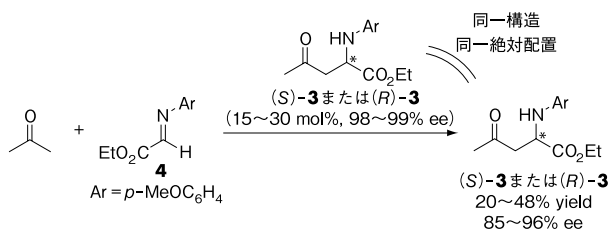


図 15-4 Tsogoeva らによる不斉自己増殖型 Mannich 反応

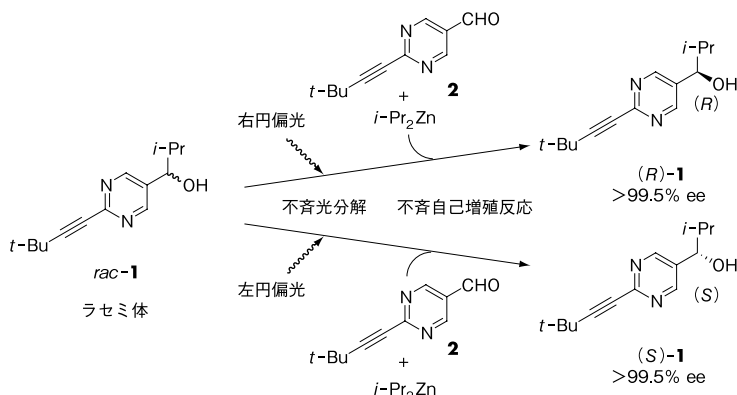


図 15-5 円偏光を不斉起源とした不斉自己増殖反応

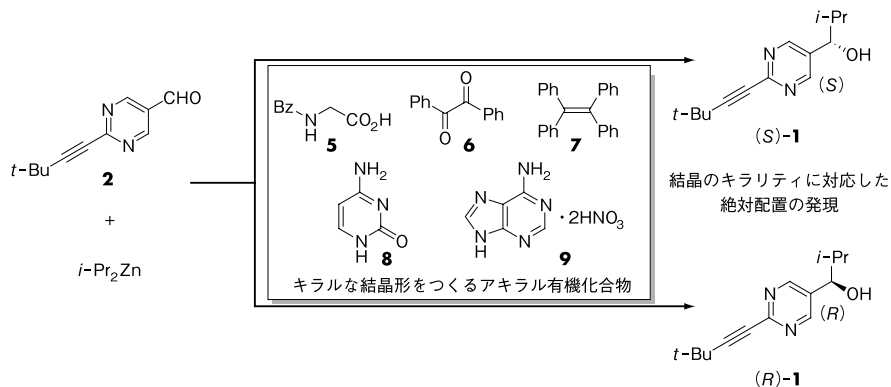


図 15-6 アキラルな有機化合物が形成するキラル結晶による不斉の発現

る。アキラル有機化合物として、馬尿酸 **5**、ベンジル **6**、テトラフェニルエチレン **7**、シトシン **8**^[13]、アデニン二硝酸塩 **9**^[14] などを用い、これらが形成するキラル結晶を不斉開始剤とする不斉自己増殖反応を行ったところ、結晶のキラリティに対応した絶対配置をもつ生成物が高い鏡像体過剰率で得られた(図 15-6)。これでアキラルな有機化合物が形成するキラル結晶が、不斉の起源となりうるということが明らかとなった。とくに、核酸塩基であるシトシンやアデニンのような生体関連化合物がキラル結晶状態で不斉の起源として作用しうることが示された。さらに、アミノ酸の一種であるラセミ体の DL-セリンを含むキラル結晶が不斉自己増殖反応の不斉開始剤として有効に作用することも明らかとした^[4]。

4-3 水晶などのキラル無機結晶を不斉起源とする不斉自己増殖反応

水晶には、キラルな右および左水晶が存在することが古くから知られており、これをキラル化合物の不斉の起源とする実験報告があるが、いずれも鏡像体過剰率が低く明確な結論には至っていない。右および左水晶の存在下で不斉自己増殖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、それぞれ高い鏡像体過剰率で生成することを見いだした(図 15-7)^[15]。これにより、水晶や塩素酸ナトリウム^[16] というキラルな無機結晶と高鏡像体過剰率のキラル有機化合物とを関連づけることができた。

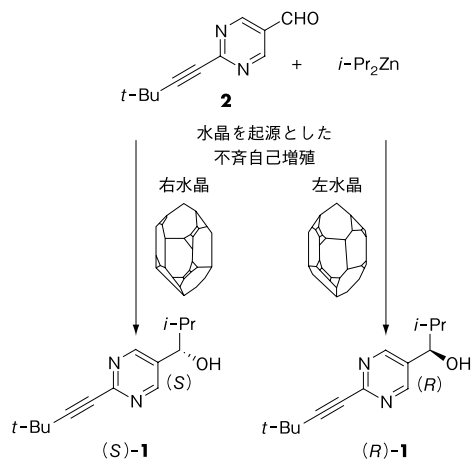


図 15-7 水晶を不斉起源とした不斉自己増殖反応

4-4 統計的ゆらぎを不斉起源とする自発的絶対不斉合成

不斉の起源として、統計的ゆらぎが提唱されている。これは不斉源を用いないで反応を行うと、生成物は二つのエナンチオマーの比率が 1:1 で混ざったいわゆるラセミ体を与えるが、二つのエナンチオマーの分子数がまったく同じである確率は大変低く、いずれか一方に偏るというものである。たとえば、コインを 100 回トスした場合、表裏が 50 回ずつの同数になる確率は 8% しかなく、残りの 92% はいずれか一方が多くなる^[1]。分子数が大きくなるにつれ同数になる確率はかぎりなく小さくなり、そもそも分子数が奇数ならば同数にはなりえない。ただし、通常扱う分子数はさきわめて多いため、統計的ゆらぎ

により生じる鏡像体過剰率は一般に検出限界以下となる。

われわれは、鏡像体過剰率が増幅する不斉自己増殖反応において、不斉源なしで反応を行うと、初期の統計的ゆらぎにより生じた不斉の偏りが反応進行につれて増幅し、検出限界以上の ee をもつ生成物が得られると期待して検討を行った。実際、ピリミジルアルカノール **1** の不斉自己増殖反応においてピリミジンカルバルデヒド **2** とジアルキル亜鉛とを不斉源を加えずに反応させると、検出限界以上の ee をもつ (S)- または (R)-**1** が生成し、その出現頻度はほぼ 1 : 1 という統計的分布に従うことがわかった^[17]。アキラルなシリカゲル存在下でも(図 15-8)^[18]、またアキラルアミン存在下でも^[19]、(S)- または (R)-アルカノール **1** が生成した。本結果は、はじめて自発的絶対不斉合成の必要条件を満たすものであり、不斉源を加えない反応ではラセミ体(検出限界以下の ee)が生成するという従来の反応の常識を覆すものである。

5 アキラル結晶のエナンチオトピック面を不斉起源とする不斉自己増殖反応^[4]

アキラルなピリミジン-5-カルバルデヒド **10** は、空間群 *P*-1 に属するアキラルな単結晶を形成する。この単結晶は、エナンチオトピックな面を有し、一方の結晶面に対しアルデヒド **10** は *Si* 面を、対となるエナンチオトピック面には *Re* 面を向けて配列している。したがって、一方のエナンチオトピックな結晶面にのみ試薬を反応させることができれば、単結晶中でのアルデヒド **10** の配向を利用したエナンチオ選択的不斉合成反応が可能と考えられる。われわれは、アルデヒド **10** が形成する単結晶の特定のエナンチオトピック面だけにジイソプロピル亜鉛を気体状態で作用させた。その結果、あるエナンチオトピック面から反応させた際には (R)-ピリミジルアルカノール **11** が得られ、逆に対となる面からは (S)-**11** が生成することが明らかとなった(図 15-9)^[20]。生成したアルカノールの ee は、不斉自己増殖反応により >99.5% ee に向上した。

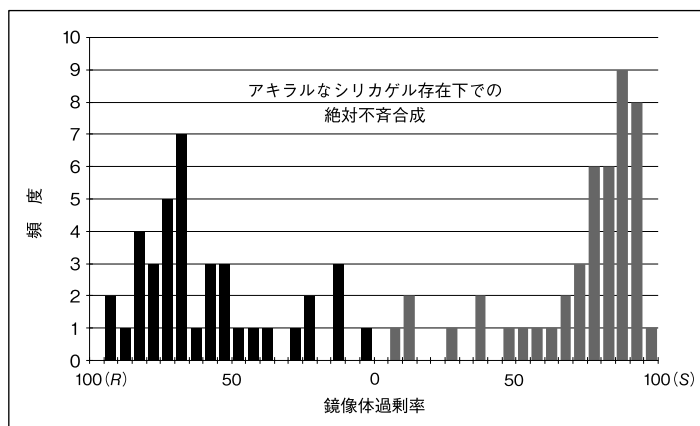
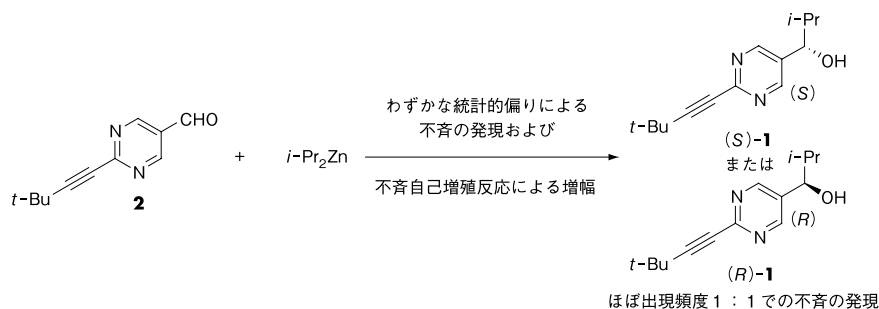


図 15-8 不斉自己増殖による自発的絶対不斉合成

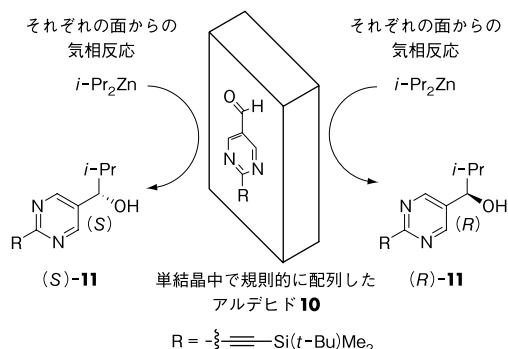


図 15-9 アクリル結晶のエナントトピック面を不斉起源とする不斉自己増殖反応

6 同位体置換によるキラル化合物を不斉起源とする不斉自己増殖反応

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大きいことが知られており、グ

リシンのメチレン水素の一方が重水素置換されたキラルグリシンが隕石中に存在している可能性が考えられる。重水素置換キラルグリシンや重水素置換 α -メチルアラニンを不斉起源として用いる不斉自己増殖反応を行ったところ、重水素置換アミノ酸のキラリティに相関する絶対配置のアルコール **1** が生成することがわかった(図 15-10)^[21]。これは、水素重水素置換キラル化合物が不斉起源として作用したものである。

炭素および酸素同位体置換キラル化合物は、同位体間の質量差がきわめて小さく、これまで不斉起源として作用するとは考えられていなかった^[22]。炭素同位体置換キラル化合物が、不斉自己増殖反応の不斉起源として作用し不斉誘導することが明らかになった^[22]。炭素 13 は炭素 12 の約 1.1% 存在し、炭素同位体を考慮すると従来はキラルではないとし

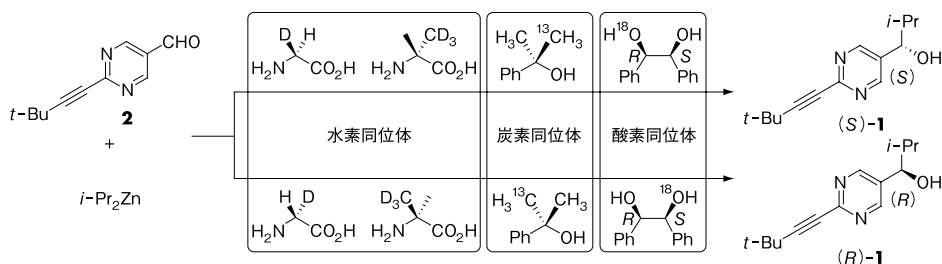


図 15-10 同位体置換による不斉化合物を起源とした不斉自己増殖反応

+ COLUMN +

★いま一番気になっている研究者

Cristobal Viedma

(スペイン・マドリードコンプルテンセ大学教授)

塩素酸ナトリウム (NaClO_3) が、(+) または (-) 体のキラルな結晶を形成することは古くから知られている。Viedma は、(+) および (-) 体のキラル結晶両方を飽和水溶液中で物理的に撹拌すると、すべての結晶がはじめに優勢であった結晶のキラリティになることを報告した。すなわち劣勢キラリティであった結晶は、溶解と結晶化の繰り返し中に消失する。本現象は、物質量が増えるわけで

はないが、一方のキラリティが優勢になる興味深いもので Viedma Ripening とよばれている。また、同氏は鉱物学者であり、化学や物理が専門の多くの研究者をアツといわせたことから明らかのように、キラリティはきわめて学際的な研究対象といえる。

C. Viedma, "Chiral Symmetry Breaking During Crystallization: Complete Chiral Purity Induced by Nonlinear Autocatalysis and Recycling," *Phys. Rev. Lett.*, **94**, 065504 (2005).

で扱われていた多くの化合物(たとえば, 2-プロパノールなど)もキラル分子となる。さらに, 酸素 16 と 18 同位体置換キラル化合物も不斉自己増殖反応を不斉誘導する^[23]。

おわりに

生命の特質として自己増殖(複製)すること, およびキラル化合物から構成されていることなどがあげられよう。キラル分子が不斉自己増殖する場合, これは生命の特質を併せもっている機能性分子であるといえる。現在までのところ, 不斉自己増殖を行う分子はかぎられた例しか知られていないが, 有機反応の種類は多く, 基質構造のバリエーションは無限大といえるので, 将来, ほかの不斉自己増殖反応が見いだされることが期待される。また, 不斉およびホモキラリティの起源の解明は, 生命の起源解明にも関連し, 広く長年に渡り興味をもたれている懸案である。ここで述べた研究成果が少しでもその解明に役立ち, この分野に多くの興味を喚起することを願っている。

◆ 文 献 ◆

- [1] K. Mislow, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **68**, 849 (2003).
- [2] B. L. Feringa, R. A. Van Delden, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 3419 (1999).
- [3] T. Kawasaki, K. Soai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **84**, 879 (2011).
- [4] T. Kawasaki, K. Soai, *Isr. J. Chem.*, **52**, 582 (2012).
- [5] 川崎常臣, 佐藤 格, 峯木紘子, 松本有正, 硯合憲三, 『有合化』, **71**, 109 (2013).
- [6] K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 982.
- [7] T. Shibata, H. Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 471 (1996).
- [8] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature*, **378**, 767 (1995).
- [9] I. Sato, H. Urabe, S. Ishiguro, T. Shibata, K. Soai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 315 (2003).
- [10] "The Soai Reaction and Related Topic," ed. by G. Palyi, C. Zucchi, L. Caglioti, *Accademia Nazionale di Scienze, Lettere et Arti, Modena* (2012).
- [11] M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, I. M. Martynova, S.-W. Wei, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 393 (2007).
- [12] T. Kawasaki, M. Sato, S. Ishiguro, T. Saito, Y. Morishita, I. Sato, H. Nishino, Y. Inoue, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 3274 (2005).
- [13] T. Kawasaki, Y. Hakoda, H. Mineki, K. Suzuki, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 2874 (2010).
- [14] H. Mineki, T. Hanasaki, A. Matsumoto, T. Kawasaki, K. Soai, *Chem. Commun.*, **48**, 10538 (2012).
- [15] K. Soai, S. Osanai, K. Kadowaki, S. Yonekubo, T. Shibata, I. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11235 (1999).
- [16] I. Sato, K. Kadowaki, K. Soai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 1510 (2000).
- [17] K. Soai, I. Sato, T. Shibata, S. Komiya, M. Hayashi, Y. Matsueda, H. Imamura, T. Hayase, H. Morioka, H. Tabira, J. Yamamoto, Y. Kowata, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 185 (2003).
- [18] T. Kawasaki, K. Suzuki, M. Shimizu, K. Ishikawa, K. Soai, *Chirality*, **18**, 479 (2006).
- [19] K. Suzuki, K. Hatase, D. Nishiyama, T. Kawasaki, K. Soai, *J. Systems Chem.*, **1**, 5 (2010).
- [20] T. Kawasaki, S. Kamimura, A. Amihara, K. Suzuki, K. Soai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 6796 (2011).
- [21] T. Kawasaki, M. Shimizu, D. Nishiyama, M. Ito, H. Ozawa, K. Soai, *Chem. Commun.*, **2009**, 4396.
- [22] T. Kawasaki, Y. Matsumura, T. Tsutsumi, K. Suzuki, M. Ito, K. Soai, *Science*, **324**, 492 (2009).
- [23] T. Kawasaki, Y. Okano, E. Suzuki, S. Takano, S. Oji, K. Soai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 8131 (2011).