—— 一般論文 ——

ラセミ触媒の立体選択的反応により鏡像異性体を発生する反応モデル¹⁾

(1999年1月11日受理)

岩元和敏

自発的に光学活性状態が出現する新規な反応モデルを組み立て、その挙動を調べた。反応モデルは立体選択的に複合体を形成するキラルな触媒を含み、このとき $L=D$ となる定常状態が不安定となることから、光学活性な状態が自発的に出現する。一方、アキラルな触媒では光学活性状態が出現しないことが示唆された。

1 緒 言

絶対不斉合成とは、キラルな化学的試薬が全く存在しない反応条件下で光学活性のない物質から光学活性な生成物を得る方法と定義されており²⁾、通常、円偏光などのキラルな物理力の影響下で光学活性物質が生成する反応が研究対象とされている³⁾⁴⁾。しかしながら、もしキラルな物理力および化学的試薬が全く存在しない反応条件下で光学活性のない物質から光学活性な化合物が生成する反応があれば、これも絶対不斉合成である。

自然界に存在するアミノ酸や糖などの化合物は、わずかな例外を除いて、鏡像異性体の一方の濃度が圧倒的に高い。立体異性体におけるこのような非対称は地球上に生命体が誕生する前に出現したと考えられているが、その機構についてはほとんどわかっていない⁵⁾⁶⁾。地球誕生時には二酸化炭素や水などの簡単な分子のみが存在し、長い年月の間に徐々に複雑な分子が生成したのであろう⁷⁾。この過程で鏡像異性体の濃度の偏りが生じたはずであり、このような非対称の起源を、1)絶対不斉合成による対称性破壊^{8)–11)}、2)海や大気による太陽光の散乱による円偏光や非対称なβ崩壊などの非対称な物理力³⁾⁴⁾¹²⁾¹³⁾、3)地球外の宇宙空間で生成したL-アミノ酸など^{14)–18)}とする説がある。いずれの説も積極的に支持する物的証拠を欠いており、容易に解決される問題ではない。なお、鏡像異性体の一方の濃度が高い状態を光学活性状態とよぶこととする。

地球上で絶対不斉合成が実際に起こったか否かを答えることは困難であるが、絶対不斉合成が実現可能な現象か否かを判定することは科学的興味のあることである。そこで、絶対不斉合成を可能とする反応モデルを組み立て、そのために必要な条件を明らかにすることが試みられてきた^{8)–11)}。これまで幾つかの反応モデルが提案されてきたが、いずれも立体選択的自己触媒反応を含んでいる。すなわち、絶対不斉合成に立体選択的自己触媒反応が必要なことは確かであろう。さらに、これまで提案された反応モデルはいくつかの反応を含み、それらが構成する反応システムの挙

動として光学活性状態が出現している。絶対不斉合成は立体選択的自己触媒反応だけで生みだされる現象ではなく、反応システムにより作りだされた散逸構造¹⁹⁾とよばれる現象の一つと理解すべきである。

絶対不斉合成を可能とする反応システムには幾つかのタイプが可能であろう。これまでに報告されてきた反応モデルは二つのタイプに分類できる。一つのタイプは、キラル化合物のL-体とD-体が複合体を形成して反応系から消滅する過程を考慮する場合である。このとき、鏡像異性体のわずかな濃度差が立体選択的自己触媒反応で増幅されれば絶対不斉合成が実現されることとなる。この反応モデルはFrankにより提案され⁸⁾、Kondepudiらにより改良されて詳細な検討が行われてきた⁹⁾¹⁰⁾。Soaiらは立体選択的自己触媒反応を報告しているが、この反応とKondepudiらのモデルとの類似性が指摘されている²⁰⁾。

もう一つの反応モデルは、L-体とD-体の化合物を含む立体選択的自己触媒反応が平行して進行する間に反応間競争が起こり、一方の反応が生き残るタイプである¹¹⁾。この反応モデルでは、立体選択的自己触媒反応が含まれることと、多重定常状態を含む化学振動系であることが必要であると指摘された²¹⁾。本報では、これらの指摘をさらに確認するために、多重定常状態を含む化学振動モデルをもとに新規反応モデルを作り、その挙動について検討したので報告する。

2 反応モデル

次に示す反応モデルは、著者らが化学振動モデルとして報告したものである²²⁾。

P は反応物, B は生成物であり, 一定値に維持されていると仮定する. すべての反応は可逆であり, 平衡状態では

$$[P]_{eq} = \frac{k_2 k_4 k_6 k_8 [B]_{eq}}{k_1 k_3 k_5 k_7} \quad (1)$$

が成り立つ. ただし, $[P]_{eq}$, $[B]_{eq}$ は平衡状態における P, B の濃度である. P の濃度を $[P]_{eq}$ より大きく保つことで, P が消費され, B が生成する非平衡状態に維持することができる. A, X, Y, Z は反応中間体であり, さらに Y は触媒, Z は触媒 Y と X の複合体である. それゆえ, Y と Z の濃度の和は一定である.

反応中間体に対する反応速度式は, 化学種の濃度をイタリックで表すと

$$\frac{dA}{dt} = k_1 P - k_2 A - k_3 A X + k_4 X^2 \quad (2)$$

$$\frac{dX}{dt} = k_3 A X - k_4 X^2 - k_5 X Y + k_6 (C - Y) \quad (3)$$

$$\frac{dY}{dt} = -k_5 X Y + k_6 (C - Y) + k_7 (C - Y) - k_8 B Y \quad (4)$$

である. ここで $Y + Z = C$ (定数) とする. 定常状態は $dA/dt = dX/dt = dY/dt = 0$ より定まる. $dX/dt = dY/dt = 0$ より A と X の関係を求めると, Fig. 1 の多重定常状態を表す曲線(a)が得られる. パラメーターには $B=0.2$, $C=30$, $k_3=1.5$, $k_4=2$, $k_5=5$, $k_6=1$, $k_7=1$, $k_8=1$ を代入した. さらに $dA/dt=0$ より曲線(b)が描かれる. 反応モデル(R1)–(R4)の定常状態は二つの曲線(a), (b)の交点であり, 交点が点線上にあるとき定常状態は不安定となり得る. $k_1=1$, $k_2=0.1$, $P=19$ の場合を Fig. 1 に示した. なお, 式(1)に $[B]_{eq}=0.2$ を代入して得られる平衡状態における P の濃度は $[P]_{eq}=5.3 \times 10^{-3}$ であり, Fig. 1 は平衡状態から遠く離れた非平衡状態で成り立つ関係を示している.

Fig. 1 で与えられた定常状態の安定性を判定するためには, 定常状態における反応中間体の濃度に微小な変位を加え, その変位が時間とともに増大するかまたは消滅するかを調べればよい. すなわち, 定常状態における中間体濃度が A_0 , X_0 , Y_0 のとき, $A =$

Fig. 1 Plots of X vs. A defined by $dX/dt = dY/dt = 0$ (a) and $dA/dt = 0$ (b). The crossing point of curves (a) and (b) is a steady state of the reaction model (R1)–(R4), and is unstable in this case. $k_1=1$, $k_2=0.1$, $k_3=1.5$, $k_4=2$, $k_5=5$, $k_6=1$, $k_7=1$, $k_8=1$, $B=0.2$, $C=30$, and $P=19$.

$A_0 + ae^{(\alpha+i\beta)t}$, $X = X_0 + xe^{(\alpha+i\beta)t}$, $Y = Y_0 + ye^{(\alpha+i\beta)t}$ を反応速度式(2)–(4)に代入し, $|a| \ll 1$, $|x| \ll 1$, $|y| \ll 1$ より式を線形化して解く. 反応速度式(2)–(4)の場合, $(\alpha+i\beta)$ は三つの値をもつが, すべての α について $\alpha < 0$ であれば定常状態は安定, 一つでも $\alpha \geq 0$ であれば定常状態は不安定である¹⁹⁾. 定常状態が不安定な場合, 反応速度式(2)–(4)から定まる軌跡を A – X – Y 三次元空間上に表すと, 不安定定常状態近傍から出発して閉曲線または新しい定常状態へと向かう軌跡を描く. なお, 軌跡が閉曲線に落ち込むとき反応中間体濃度は振動する¹⁹⁾.

前報²¹⁾で, 多重定常状態をもつ化学振動系が立体選択的自己触媒反応を含むとき, 自発的な光学活性状態への移行が起こり得ることを示した. この結果をさらに確認するために, 化学振動モデル(R1)–(R4)を次のように書き換えた.

X を鏡像異性体 L と D に置き換え, 触媒も鏡像異性体 Y_L と Y_D を仮定し, それぞれの反応は立体選択的に進むとした. それぞれのパラメーターについて, $k_{3L}=k_{3D}=k_3$, $k_{4L}=k_{4D}=k_4$, $k_{5L}=k_{5D}=k_5$, $k_{6L}=k_{6D}=k_6$, $k_{7L}=k_{7D}=k_7$, $k_{8L}=k_{8D}=k_8$, $Y_L + Z_L = C_L$, $Y_D + Z_D = C_D$, $C_L = C_D = C$ を仮定する. このとき, 反応速度式は

$$\frac{dA}{dt} = k_1 P - k_2 A - k_3 A L + k_4 L^2 - k_3 A D + k_4 D^2 \quad (5)$$

$$\frac{dL}{dt} = k_3 A L - k_4 L^2 - k_5 L Y_L + k_6 (C - Y_L) \quad (6)$$

$$\frac{dY_L}{dt} = -k_5 L Y_L + k_6 (C - Y_L) + k_7 (C - Y_L) - k_8 B Y_L \quad (7)$$

$$\frac{dD}{dt} = k_3 A D - k_4 D^2 - k_5 D Y_D + k_6 (C - Y_D) \quad (8)$$

$$\frac{dY_D}{dt} = -k_5 D Y_D + k_6 (C - Y_D) + k_7 (C - Y_D) - k_8 B Y_D \quad (9)$$

である.

3 反応系の挙動

反応モデルの挙動を調べるために, まず定常状態の安定性を判定した. 定常状態は $dA/dt = dL/dt = dD/dt = dY_L/dt = dY_D/dt = 0$ から定まる. まず, $L=D$ の定常状態を求めた. そのために $dL/dt = dD/dt = dY_L/dt = dY_D/dt = 0$ から定まる $L+D (=2L)$ と A の関係および $dA/dt=0$ から定まる $L+D (=2L)$ と A の関係を Fig. 2 に示した. 二つの曲線の交点が定常状態であり, その安定性により反応系の挙動が決まる. $P=35$ の場合, 二つの曲

Fig. 2 Plots of $L+D (=2L)$ vs. A defined by $dL/dt=dD/dt=dY_L/dt=dY_D/dt=0$ (a) and $dA/dt=0$ (b). The crossing point of curves (a) and (b) is an unstable steady state for the reaction model (R5)–(R11). $P=35$ and other parameter values are the same as those of Fig. 1.

Fig. 3 Temporal changes in L and D falling into an optically active state, starting from an initial state $(A, L, D, Y_L, Y_D) = (0, 0.1 + 10^{-13}, 0.1, 20, 20)$. $P=35$ and other parameter values are the same as those of Fig. 1. In this case, a small difference less than 10^{-13} in the initial values between L and D is amplified and an optically active states appears.

線は点線部分で交わるので $L=D$ の定常状態は不安定となり、微小な差が増幅されて $L \neq D$ の状態が出現することが期待される。そこで反応速度式(5)–(9)を計算したところ、初期値として $L=D=10^{-13}$ 程度の微小な差が増幅されて $L \neq D$ の定常状態が出現することが確かめられた。Fig. 3 に、この定常状態に至る過程の L と D の時間変化を示す。 $A=0$, $L=0.1+10^{-13}$, $D=0.1$, $Y_L=20$, $Y_D=20$ を初期値に代入し、富士通㈱の科学用ライブラリー DRKG²³⁾を用い、倍精度で計算した。

P の値を変えながら $L=D$ の定常状態を求め、その安定性を判定した結果を Fig. 4 にまとめた。まず、 $\delta L=\delta D$ となる微小変位に対する安定性を判定した。そのために、式(5)–(9)に $L=D$ と $Y_L=Y_D$ を代入すると、式(6)と(8)、式(7)と(9)は同じ式となるので式(8)、(9)は除くことができる。そこで、残りの式(5)–(7)について安定性を判定すればよい。その結果、すべての P の値における定常状態は、 $\delta L=\delta D$ となる微小変位に対して安定であることが判明した。一方、式(5)–(9)について安定性を判定することにより、 $\delta L \neq \delta D$ となる微小変位に対する安定性を定めることができる。Fig. 4 の細い点線は $\delta L \neq \delta D$ となる微小変位について定常状態が不安定となる領域、細い実線は安定となる領域を示す。なお、安定性の判定には富士通㈱の科学用ライブラリー EIG1²⁴⁾を用いた。点線領域で $L=D$, $Y_L=Y_D$ となる初期値を代入して反応速度式(5)–(9)を計算すると、点線上の定常状態が出現するが、初期値に 10^{-13} 程度の微小な差があると、まず点線上の定常状態に近づき、その後 $L \neq D$ である光学活性状態へと移行する。Fig. 3 はその例である。

Fig. 4 の太い実線は光学活性な定常状態の L および D の値を表し、初期値の選び方により、 L または D の一方が大きな値、他方が小さな値をもつ。光学活性な定常状態を求めるために、適当な P 値と初期値を式(5)–(9)に代入し、数値計算することにより $L \neq D$ の定常状態を求め、次にその定常状態を初期値に代入し、 P の値を少し変えて式(5)–(9)を計算することにより新しい P 値に対する定常状態を求めた。この方法を繰り返すこ

Fig. 4 Plots of L and D in the steady states of the reaction model (R5)–(R11). Thin solid and dotted lines represent stable and unstable steady states of $L=D$, respectively. Thick solid lines represent L (or D) and D (or L) in the optically active steady states. The whole region is divided into seven regions.

とにより Fig. 4 の太い実線を決定した。

Fig. 4 には、定常状態が不安定にもかかわらず、光学活性な定常状態が現れない領域がある。この領域で式(5)–(9)を計算してみると、 L と D の振幅が異なる振動が現れた。Fig. 5 に $P=22$ および 45 の場合について、それぞれの振動状態に至る過程の L と D の時間変化を示した。初期値は $A=0$, $L=0.1+10^{-13}$, $D=0.1$, $Y_L=20$, $Y_D=20$ であり、Fig. 3 の場合と同じである。

以上の結果をまとめると、Fig. 4 は七つの領域に分けることができる。

Fig. 5 Temporal changes in L and D falling into the oscillatory states in cases (a) $P=22$ and (b) $P=45$, respectively. The initial state is the same as that of Fig. 3.

- 領域Ⅰ $P < 16.2$. $L=D$ の定常状態は安定であり、初期値にかかわらず $L=D$ の定常状態が出現する。
- 領域Ⅱ $16.2 < P < 20.9$. $L=D$ の定常状態は不安定であり、光学活性な定常状態が自発的に出現する。
- 領域Ⅲ $20.9 < P < 23.0$. $L=D$ の定常状態は不安定であり、振幅が異なる L と D の振動が自発的に出現する。
- 領域Ⅳ $23.0 < P < 41.0$. $L=D$ の定常状態は不安定であり、光学活性な定常状態が自発的に出現する。
- 領域Ⅴ $41.0 < P < 53.2$. $L=D$ の定常状態は不安定であり、振幅が異なる L と D の振動が自発的に出現する。
- 領域Ⅵ $53.2 < P < 53.4$. $L=D$ の定常状態は不安定であり、光学活性な定常状態が自発的に出現する。
- 領域Ⅶ $P > 53.4$. $L=D$ の定常状態は安定であり、初期値にかかわらず $L=D$ の定常状態が出現する。

すなわち、領域Ⅱ～Ⅵにおいて光学活性状態が自発的に出現する。

4 考 察

多重定常状態を含む化学振動系で立体選択的自己触媒反応が起こっていると、光学活性状態への自発的な移行が起こることを確認するために、多重定常状態をもつ新規な反応モデルを作り、光

学活性状態が自発的に出現することを確認した。この系では、鏡像異性体の濃度が等しい定常状態が不安定となることから光学活性状態への自発的な移行が起こる。絶対不斉合成が可能な系は不安定な $L=D$ の定常状態をもつことが必要であり、そのために多重定常状態を含む化学振動系が利用された。それでは $L=D$ の定常状態が不安定であれば光学活性状態への自発的な移行が常に起こるかと言うと必ずしもそうではない。次に例を示す。

反応モデル(R5)–(R11)において、鏡像異性体をもつ触媒がそれぞれ L , D と立体選択的に複合体形成することを仮定した。この部分を次のように書き換える。

すなわち、アキラルな触媒 Y との複合体形成を考える。この場合も適当な P の値で $L=D$ の定常状態が不安定となるので光学活性状態の出現が期待される。そこで書き直された反応速度式を計算したところ $L=D$ を保った状態で振動し、 $L \neq D$ となる光学活性状態は出現しないことが明らかとなった。種々のパラメータ値を代入して計算を試みたが結果は同じであった。まだ数学的な証明を得ているわけではないが、本報で検討した反応モデルでは、キラルな触媒が立体選択的に複合体を形成することが、自発的に光学活性状態が生じるための必要条件であると考えている。

前報の反応モデルは四次反応を含むなど²¹⁾の不自然さがあったが、新しい反応モデルでは反応次数は二次までである。これらの反応モデルは立体選択的自己触媒反応を含む。立体選択的自己触媒反応の例は、これまで Soai らの開発した非水溶媒中の反応が報告されているだけであり²⁰⁾、かなり特殊な反応である。しかしながら立体選択的自己触媒反応は絶対不斉合成には必須の反応といって間違いない。生命体誕生以前に地球上で起こった反応は水溶液中の反応と考えられることから、いずれ水溶液中で進行する立体選択的自己触媒反応が見いだされることであろう。

- 1) この報文を“鏡像異性体発生を示す反応モデル(第2報)”とする。
- 2) 井上雄三, 日本化学会編, 化学総説 No. 4, “不斉反応の化学”, 学会出版センター(1974), p. 33.
- 3) J. C. Kemp, R. D. Wolstencroft, *Nature*, **231**, 170(1971).
- 4) F. Voster, T. L. V. Ulbricht, H. Krauch, *Naturwissenschaften*, **46**, 68(1959).
- 5) S. Mason, *Chem. Soc. Rev.*, **17**, 347(1988).
- 6) W. A. Bonner, *Orig. Life*, **21**, 59(1991).
- 7) M. Calvin, 江上不二夫, 桑野幸夫, 大島泰郎, 中村桂子訳, “化学進化”, 東京化学同人(1970), 第6章.
- 8) F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta*, **11**, 459(1953).
- 9) D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Physica*, **125A**, 465(1984).
- 10) D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Nature*, **314**, 438(1985).
- 11) K. Iwamoto, M. Seno, *J. Chem. Phys.*, **70**, 5858(1979).
- 12) G. Balavoine, A. Moradpour, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5152(1974).
- 13) J. J. Flores, W. A. Bonner, G. A. Massey, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3622(1977).

- 14) M. H. Engel, B. Nagy, *Nature*, **296**, 837(1982).
- 15) M. H. Engel, S. A. Macko, J. A. Silfer, *Nature*, **348**, 47 (1990).
- 16) J. R. Cronin, S. Pizzarello, *Science*, **275**, 951(1997).
- 17) M. H. Engel, S. A. Macko, *Nature*, **389**, 265(1997).
- 18) J. Bailey, A. Chrysostomou, J. H. Hough, T. M. Gledhill, A. McCall, S. Clark, F. Menard, M. Tamura, *Science*, **281**, 672(1998).
- 19) P. Glansdorff, I. Prigogine, 松本 元, 竹山協三訳, “構造・安定性・ゆらぎ”, みすず書房(1977), 第14章.
- 20) K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature*, **378**, 767(1995).
- 21) 岩元和敏, 日化, **1999**, 317.
- 22) M. Seno, K. Iwamoto, K. Sawada, *J. Theor. Biol.*, **72**, 577 (1978).
- 23) 田中正次, 二宮市三, 鳥居達生, 長谷川武光, 秦野和郎, 吉田年雄, 刀根 薫, 古林 隆, 細野敏夫, “SSL II 使用手引書”, 富士通(株)(1987), p. 516.
- 24) 文献23), p. 276.

A Reaction Model for Generation of Enantiomers *via* a Stereoselective Process by a Racemic Catalyst

Kazutoshi IWAMOTO

*Department of Material Science and Technology, School of High-Technology for Human Welfare,
Tokai University; 317 Nishino, Numazu-shi 410-0395 Japan*

A new reaction model was constructed and its behavior was studied, in which an optically active state appears spontaneously. The reaction model contains a stereoselective complex formation between a chiral catalyst and a substrate, and an optically active state appears spontaneously when a steady state of $L=D$ is unstable. On the other hand, no optically active state appears for an achiral catalyst.

~~~~~