慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	キラル自触媒化学システムにおける空間不均一性の成長が光学純度にもたらす効果の解析
Sub Title	Analysis of influence of the growth of spatial inhomogeneity on enantiomeric excess in Chirally autocatalytic chemical system
Author	朝倉, 浩一(Asakura, Koichi)
Publisher	
Publication year	2011
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2010.)
JaLC DOI	
Abstract	ピリミジンアルデヒド誘導体とジイソプロピル亜鉛との反応により、不斉アルコール類が合成されるSoai反応において、自発的にランダムに高光学純度の生成物が生成される機構について検討を行なった。その結果、ピリミジンアルデヒド誘導体の芳香族環にイソプロピル基が直接付加する副反応が競争的に振る舞い、生成物が高収率および高光学純度となる場合と、低収率および低光学純度となる場合に分岐することを見いだした。この分岐現象について詳細に考察するため、非線形動力学モデルの構築を試みた。
Notes	研究種目：基盤研究(C) 研究期間：2008～2010 課題番号：20540380 研究分野：応用化学 科研費の分科・細目：物理学・数理物理・物性基礎
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20540380seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成２３年３月３１日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2008～2010
課題番号：２０５４０３８０
研究課題名（和文）　キラル自触媒化学システムにおける空間不均一性の成長が光学純度にもたらす効果の解析
研究課題名（英文）　Analysis of Influence of the Growth of Spatial Inhomogeneity on Enantiomeric Excess in Chirally Autocatalytic Chemical System
研究代表者
朝倉 浩一（ASAKURA　KOUICHI）
慶應義塾大学・理工学部・教授
研究者番号：30222574

研究成果の概要（和文）：ピリミジンアルデヒド誘導体とジイソプロピル亜鉛との反応により、不斉アルコール類が合成される Soai 反応において、自発的にランダムに高光学純度の生成物が生成される機構について検討を行なった。その結果、ピリミジンアルデヒド誘導体の芳香族環にイソプロピル基が直接付加する副反応が競争的に振る舞い、生成物が高収率および高光学純度となる場合と、低収率および低光学純度となる場合に分岐することを見いだした。この分岐現象について詳細に考察するため、非線形動力学モデルの構築を試みた。

研究成果の概要（英文）：In Soai reaction, pyrimidinealdehyde derivative reacts with diisopropylzinc to synthesize chiral alcohol. Mechanism of the spontaneous random generation of enantiomeric excess in the product by this reaction was investigated. Side reaction, addition of diisopropylzinc to the aromatic ring of pyrimidinealdehyde, was found to progress simultaneously with the chirally autocatalytic Soai reaction. The two competitive chemical processes lead to the bifurcation phenomenon. Even if the reaction was carried out at the same condition, high yield of the chiral alcohol having high enantiomeric excess was generated in some experiments, while low yield of the chiral alcohol having low enantiomeric excess was generated in the other experiments. Attempts were made to analyze the bifurcation behavior by creating nonlinear chemical dynamics model.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総　計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：応用化学
科研費の分科・細目：　物理学・数理物理・物性基礎
キーワード：キラル対称性の破れ、散逸構造、非平衡系の自己組織化、キラル自触媒反応、空間不均一性の成長、分岐現象、光学純度

１．研究開始当初の背景

(1) 散逸構造とキラル対称性の破れ

生命のように外部環境とエネルギーおよび物質を交換する開放系においては、反応あるいは拡散などのエントロピーを生成する

不可逆な散逸過程が進行することで、ゆらぎが成長して様々な時空間的秩序が自発的に出現することがある。この時空間的秩序を散逸構造あるいは非平衡系の自己組織化と呼び（D. K. Kondepudi, I. Prigogine, *Modern Thermodynamics -From Heat Engines to Dissipative Structures-*, John Wiley & Sons, New York (1998)）、この概念の提案者である Ilya Prigogine に対して 1977 年にノーベル化学賞が授与された。また、この図書を Ilya Prigogine と共著した Dilip K. Kondepudi は 1985 年に、地球上の生命体を構成するアミノ酸類は L 体のみ、糖類は D 体のみと、キラリティーを有する物質の鏡像異性体の一方のみで独占されている現象を散逸構造とみなして、キラル対称性の破れという概念を提案し、ホモキラルな状態が自発的に出現する化学システムを理論的モデルとして考案した（D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Nature*, **314**, 438 (1985)）。その後、ホモキラルな状態が自発的に出現する化学システムを実験的に実現させることを目指した研究も進められるようになってきたが、有機化学の分野における実験系の研究者と非平衡物理学の分野における理論系の研究者の隔たりは大きく、これら両分野が融合し、化学実験と理論的考察との循環作業として進められた研究は、国内のみならず国外においてもほとんど見当たらなかった。

(2) Soai 反応による自発的なキラリティーの偏りの発生とランダムな現象

ホモキラルな状態が自発的に発生する有機化学反応系としては、Soai 反応と呼ばれるピリミジンアルデヒドの誘導体をジイソプロピル亜鉛と反応させて不斉二級アルコールを合成する反応が挙げられる。この化学系においては、少量の低い光学純度の反応生成物を予め反応系に添加すると高い光学純度の生成物が得られ（K. Soai, et al., *Nature*, **378**, 767 (1995).）、また何も添加せずに反応を行なうとランダムに自発的に鏡像異性体のどちらか一方が優先的に生成される場合がある（D. A. Singleton, L. K. Vo, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 10010 (2002)）。この反応については、そのメカニズムを解明するために様々な実験的および理論的解析がなされてきた。ところが、この反応を同じ条件で行なっても、試行毎に反応挙動が大きく変動するという現象（I. D. Gridnev, *Chem. Lett.*, **35**, 148 (2006)）については、全くが解析なされていない状態であった。

Soai 反応についてはキラル自触媒系という言葉が良く用いられるが、単純な自触媒反応であるならば、反応の自己促進現象と生成物の光学純度は高い再現性を示すはずである。しかし、そのようにはならない理由について、反応系内における自発的な空間不均一性の成長によるものであると考えた。自触媒反応がもたらす代表的な現象として時計反応があり、これはある一定の条件下においてある一定時間経過後に溶液の色が突然に変化するためこのように呼ばれる。ところが強い自触媒反応とその阻害反応が共存し、化学システム内は全体的に阻害反応が優位な領域となるが、空間的な濃度ゆらぎによって局所的に自触媒反応が優位な領域が出現すると、その領域が増殖して最終的には化学システム全体を自触媒反応が優位な領域としてしまう場合がある。このようなメカニズムで時計現象が起こる場合、自触媒反応が優位な領域の出現は確率論に依存するため、時計現象が起こるまでの時間は試行毎にランダムに変動し、この現象を Crazy Clock と呼ぶ（I. Nagypal, I. R. Epstein, *J. Phys. Chem.*, **90**, 6285 (1986)）。そこで、Soai 反応の試行毎における反応挙動の大きなばらつきは、副反応の存在とその副反応との競争による空間不均一性の成長よりもたらされたと考え、Soai 反応の挙動を解析することとした。

２．研究の目的

(1) Soai 反応においてランダムにキラリティーの偏りが自発的に発生する機構の解明

まずは、Soai 反応系に対し低光学純度の反応生成物を予め反応系に添加すると、高光学純度の生成物が得られる現象について、その不斉増幅が起こる機構を理論および実験の両面から解析することとした。ついで、何も添加せずに Soai 反応を行なうと、生成物に自発的にキラリティーの偏りが生じ、さらにその際に光学純度がランダムに変動する要因を検討することとした。

(2) Soai 反応を利用したキラル対称性の破れの人工的化学実験による実現

Soai 反応系において、自発的にランダムにキラリティーの偏りが生じる現象は、前述した散逸構造としてのキラル対称性の破れ転移である可能性が考えられる。本研究の第１の目的である不斉増幅機構の解明がなされた時点で、Soai 反応によるキラル対称性の破れ転移が起こる可能性の理論的検討を行い、その結果に基づいて、キラル対称性の破れを Soai 反応を利用した人工的化学実験で実現することを第２の目的とした。

３．研究の方法

(1) Soai 反応系における不斉増幅機構の解明

Soai 反応系においては、少量の低光学純度

の反応生成物を予め反応系に添加すると、高光学純度の生成物が得られることは確かであるが、その不斉増幅機構については複数の研究グループから諸説提案されており、いずれについても理論と実験の両面から詳細に検討はなされていないのが現状であった。特に、Soai 反応系において進行することが知られていた副反応、ならびに反応進行中に起こる沈殿の析出が、反応系の挙動にどのような影響を与えているかは、ほとんど研究されていなかった。そこで、出発物質であるピリミジンアルデヒドおよび生成物である不斉二級アルコールのみならず、反応系に生成されてくるその他の物質についても、時間の経過と共にどのようにその量が変化するかを追跡した。さらに、この経時変化の追跡は、溶液相と固相について行い、各物質が各相に対してそれぞれどのような分配をしながら、その量を変化させていくのかを追跡した。

(2) Soai 反応においてキラリティーの偏りがランダムに自発的に発生する機構の解明

反応挙動がランダムに変動する機構については、いくつかの可能性が考えられたが、まずはこの系が多重安定性を示した結果である可能性について検討を行った。研究の方法(1)により解析された結果に基づいて、非線形化学動力学モデルを考案した。これまでに他のグループにより提案されてきた、不斉二級アルコールの亜鉛錯体がキラル自触媒種を形成する過程に加えて、反応物や生成物が沈殿形成して反応系外へと除去される過程、ならびに Soai 反応と競争的に振る舞う副反応の過程を取り入れたモデル提案した。ついで、このようにして提案したモデルについての分岐図を作製し、この化学系が複数の安定な定常状態を取りうることを確認した上で、シミュレーションを行って実験結果の再現を試みた。

また、このように自触媒化学反応過程が他の反応過程と競争的に振る舞うならば、前述した Crazy Clock 現象と同様、化学系の空間不均一性が成長し、その結果として反応挙動がランダムに変動する可能性が考えられた。このような場合は、反応系の撹拌状態の変化により反応挙動は大きく変化するはずであるため、Soai 反応系の撹拌条件が反応挙動に対して与える影響について、実験的に解析することを試みた。

４．研究成果

(1) Soai 反応系における不斉増幅機構およびキラリティーの偏りがランダムに自発的に発生する機構の解明

本研究では、Soai 反応の試薬として、置換基をもたないピリミジン-5-カルバルデヒドとジイソプロピル亜鉛を使用した。そして、様々な条件において実験を行った結果、全く同じ反応条件であっても、Soai 反応の収率は試行毎に大きく変動することが確認された。ところがこの試行毎の変動は、今まで考えられてきたようなランダムな現象ではなく、図１に示すように高収率な状態と低収率な状態へとの分岐現象であることも明らかとなった。また、この反応系に対してあらかじめ生成物である不斉アルコールを添加すると、図２に示したように、高収率な状態へと進行する確率が増加する傾向が認められた。

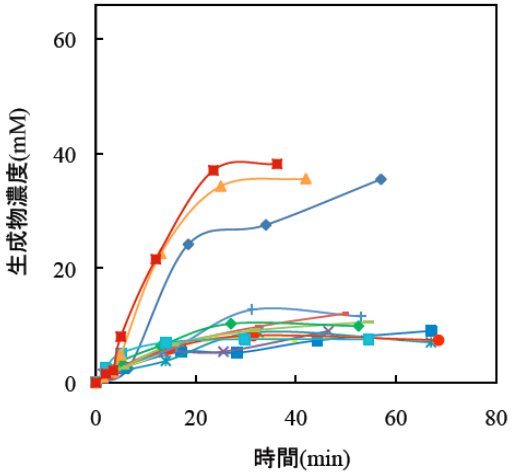

図１　Soai 反応による生成物濃度の経時変化（反応開始時の濃度：ピリミジン-5-カルバルデヒド 66mM、ジイソプロピル亜鉛 200mM）

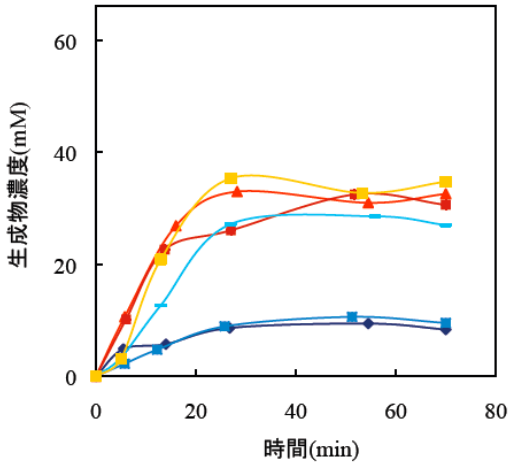

図２　反応系にあらかじめ生成物である不斉アルコールを添加した Soai 反応による生成物濃度の経時変化（反応開始時の濃度：ピリミジン-5-カルバルデヒド 66mM、ジイソプロピル亜鉛 200mM、不斉アルコール 0.33mM）

なお、図１と図２で、高収率となった試行における反応初期の生成物濃度の変化の様

子を比較すると、生成物である不斉アルコールを添加しなかった反応では、生成物濃度が急上昇する前に誘導期の存在が観察されるのに対し、不斉アルコールを添加した場合には誘導期はほとんど現れず、これまで多くの研究グループが予測してきた通り、不斉アルコールの合成反応は自触媒的に進行することが明らかとなった。そして、Soai 反応の進行中においては沈殿が析出することから、固相と溶液相中における不斉アルコール量の経時変化を測定したところ、不斉アルコールを反応開始時に添加したか否かに関わらず、高収率となった場合は生成物濃度が急上昇する時間帯において溶液相中の生成物濃度が高くなることが認められたが、低収率となった場合は反応系内の不斉アルコールのほぼ全てが固相中に存在していることが明らかとなった。このことは、不斉アルコールが自触媒種として機能するには、溶液相中に過飽和状態のまま存在し続ける必要があることを示している。また、不斉アルコールを反応開始時に添加した実験においては、高収率となった場合は生成物は高光学純度となったが、低収率となった場合は低光学純度となり、自触媒反応はキラル自触媒的に進行したことが示唆された。

つづいて、この分岐現象についてさらなる検討を行うため、反応生成物の経時変化のみならず、出発物質であるピリミジン-5-カルバルデヒドの濃度の経時変化も追跡した。その結果、収率が高くなった試行においても低くなった試行においても、反応終了時にピリミジン-5-カルバルデヒドはほぼ全て消費されていることが明らかとなった。そこで、この反応系に生成される不斉アルコール以外の物質を調査した結果、図３に示すように、アルデヒド基にイソプロピル基が付加して不斉アルコールが合成される反応のみならず、ピリミジン-5-カルバルデヒドの芳香族環にイソプロピル基が付加する副反応が同時に進行することが明らかとなった。

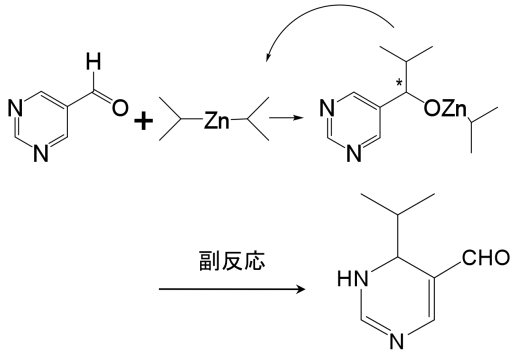

図３　Soai 反応における副反応の存在

いくつかの異なった反応条件で実験を繰り返すことにより、この２つの化学反応は競争的に振る舞い、その結果、生成物が高収率および高光学純度となる場合と、低収率および低光学純度となる場合に分岐することを見いだした。このようにして、Soai 系における反応挙動が試行毎に変動するのは、この系が多重安定性を示すためであることが実験的に示唆され、非線形化学動力学モデルを考案して、それを証明することを試みた。

(2) Soai 反応系における分岐現象についての非線形化学動力学モデルを用いた機構解明

非線形化学動力学モデルについては、まずは開放系を考えて、出発物質の反応による消費速度と外部環境からの供給速度を等しくし、その濃度が時間と共に変化しない条件について検討を行った。実験において観察された反応挙動に基づき、

- 不斉アルコールと副生成物を生成する反応の同時進行
- 不斉アルコール亜鉛錯体による自触媒反応
- 不斉アルコール亜鉛錯体同士の会合体形成および副生成物との会合体形成による沈殿生成による反応系外への除去
- 副生成物の分解

の４段階を基本としたモデルを作成した。また、不斉アルコール亜鉛錯体による自触媒反応については、Michaelis-Menten 型の酵素反応をモデルとした速度式の導入も試みた。そして、これらのモデルについて、それぞれ定常解を求めて、線形安定性解析を行ったところ、生成物である不斉アルコールが高濃度となる定常状態と低濃度となる定常状態が共に出現可能で、さらにその両者共に安定となる条件が存在することが認められた。したがって、実験的に示唆された Soai 反応系の多重安定性が理論的にも証明されたといえる。ただ現時点では、実際の実験系である閉じられた系における、出発物質であるピリミジン-5-カルバルデヒド、生成物である不斉アルコール、および芳香族環にイソプロピル基が付加した副生成物の経時的濃度変化を、作成したモデルで再現できる段階にまでは研究は進捗しておらず、今後この課題についてさらなる研究を続ける必要がある。

(3) Soai 反応系の挙動に対する撹拌条件の影響

自触媒化学反応過程が他の反応過程と競争的に振る舞うならば、化学系の空間不均一性が成長し、撹拌状態の変化により反応挙動は大きく変化する可能性がある。そこで、ピリミジン-5-カルバルデヒドを用いた Soai 反応系の撹拌条件を変化させて実験を行ったが、あまり顕著な影響は認められなかった。ところが、図４に示すキノリルアルデヒドを出発物質とする Soai 反応では、撹拌条件が反応挙動に対して大きな影響を与えること

が認められた。

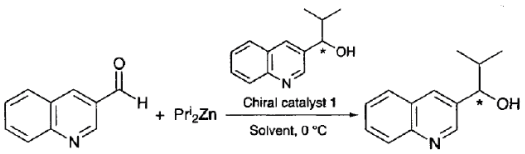

図４　キノリルアルデヒドを出発物質とした Soai 反応

まずは、この反応においても、ピリミジン-5-カルバルデヒドを用いた Soai 反応と同様に、不斉アルコールのみならず芳香族環にイソプロピル基が付加した副生成物が生成されることが認められた。図５は、出発物質であるキノリルアルデヒドと生成物である不斉アルコールの混合溶液に対し、イソプロピル亜鉛の溶液を一定速度で滴下して反応を進行させた場合の結果である。いずれの実験においても、全く同じ反応容器および攪拌子を用い、反応溶液の体積も一定とし、撹拌速度のみを変化させて実験を行った。その結果、高速で撹拌するほど芳香族環にイソプロピル基が付加した副生成物の収量が増加し、より穏やかに撹拌することで、不斉アルコールの収量が高まることが認められた。これは、反応系の攪拌が弱い場合には、反応系内において局所的に不斉アルコール濃度が上昇すると、その自触媒作用が支配する反応領域が成長するのに対し、攪拌が強い場合には、系が均一となり易く、したがって局所的な自触媒的濃度成長は起こりにくくなり、競争的に振る舞う副反応の方が優勢となったと考えられた。

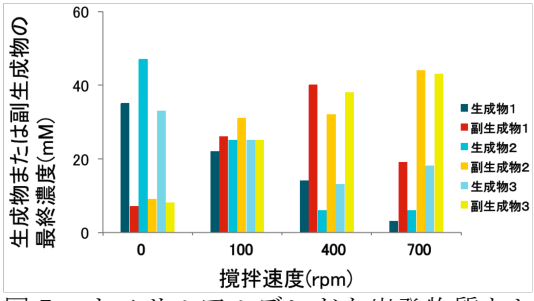

図５　キノリルアルデヒドを出発物質とした Soai 反応系の撹拌条件が反応挙動に与えた影響

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０件）

〔学会発表〕（計５件）
① 松野達也、朝倉浩一、マンニッヒ反応生成物懸濁液の連続撹拌において観察される光学純度の自発的上昇機構の解析、第２０回「非線形反応と協同現象」研究会、2011 年１月８日、鹿児島
② 朝倉浩一、散逸構造としてのキラル対称性の破れ -理論と化学系における実現-（招待講演）、「結晶成長の数理」　第五回研究会 -鏡像対称性と結晶成長-、2010 年 12 月 24 日、東京
③ 眞下央成、朝倉浩一、Soai 反応系におけるキラル自触媒反応と副反応の競争的挙動の解析、第 19 回「非線形反応と協同現象」研究会、2010 年１月９日、横浜
④ 眞下央成、杖村悠、朝倉浩一、Soai 反応系におけるキラル自触媒的挙動のメカニズム解析、日本化学会第３回関東支部大会、2009 年９月４日、東京
⑤ 眞下央成、朝倉浩一、自発的にホモキラリティーを発生させる Soai 反応のメカニズム解析、第２回自己組織化討論会、2009 年１月 12 日、京都

６．研究組織
(1)研究代表者
朝倉 浩一（ASAKURA　KOUICHI）
慶應義塾大学・理工学部・教授
研究者番号：30222574

(2)研究分担者
該当なし

(3)連携研究者
該当なし