

日本学士院賞 受賞者 碓合憲三



専攻学科目 有機合成化学

生年 月 昭和二五年 五月

略歴 昭和四九年 三月

同 五四年 三月

同 五四年 三月

同 五四年 四月

同 五四年一〇月

同 五六年 四月

同 六一年 四月

平成 三年 四月

同 二九年 六月

東京大学理学部化学科卒業

東京大学大学院理学系研究科化学専攻博士課程修了

理学博士（東京大学）

日本学術振興会奨励研究員

米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校博士研究員

東京理科大学理学部専任講師

東京理科大学理学部助教授

東京理科大学理学部教授

東京理科大学名誉教授

## 理学博士硯合憲三氏の「不斉自己触媒反応の発見とホモキラリティーの成立起源に関する研究」に対する授賞審査要旨

タンパク質や核酸などの生体関連化合物の多くは、L-アミノ酸やD-糖のように一方の鏡像異性体のみから構成されている。これをホモキラリティーと呼ぶが、これが地球誕生、生命の出現から現在に至る悠久の時の流れの中で、いつどのように成立したかという疑問は多方面から興味を持たれてきた。しかし、これまで登場した諸説（隕石起源、粘土鉱物、偏光など）に関し、いずれも実験的根拠は稀薄なものであった。

硯合憲三氏は、一九九五年、不斉自己触媒反応を発見し、その後の研究をこのホモキラリティーの起源と成立機構に展開し、重大な示唆を与えた。すなわち、不斉自己触媒反応では、生成物 $\parallel$ 触媒であるため、通常の不斉触媒反応でしばしば見られる触媒の失活はなく、全反応期間を通じて触媒量はむしろ増大する。しかもこの不斉自己触媒は不斉増幅能を持ったため、出発物が低い鏡像体過剰率（以下、 $e$ と略す）である場合でも、はるかに高い $e$ の生成物に到

達する。こうした可能性は、一九五三年、Frankにより理論的に示唆されていたが、硯合氏は四〇年以上の時を経てその最初の例を見つけたことになる。

具体的には、ピリミジンカルボアルデヒドとジイソプロピル亜鉛との反応において生成するピリミジルアルカノールが不斉自己触媒となり、反復的に絶対立体配置を含め同一構造の生成物を与えるという不斉自己触媒反応系である。実際、九九・五%  $e$  以上の不斉自己触媒を用いて反応を行うとほぼ完全な不斉自己増殖が起こる（九九・五%  $e$ ）が、驚くべきことは $e$ が低い不斉自己触媒を用いた反応を行っても高い $e$ の生成物が得られることである。例えば、きわめて低い $e$ （〇・〇〇〇五%）の触媒を用いても、この反応を三回繰り返すと、最終生成物においては九九・五%  $e$  以上、というように飛躍的に不斉が増幅される。これは、適切な条件を整えば、最初にキラリティーのわずかな偏りがあるだけで、不斉自己触媒反応によるキラリティーの爆発的増幅を通じて、事実上一方の鏡像異性体となる可能性があることを明示したものである。硯合氏は、この発見をもとに、ホモキラリティーの起源に研究を展開した。従来、冒頭に述べた諸説に関連し、不斉源として右／左水晶や円偏光などの影響下での不斉反応が試みられていたが、誘起された $e$ は極微少であり、ホモキラリティーと関連づけるにはほ

ど遠いものであった。しかし、碓合氏は、不斉自己触媒反応の不斉開始剤として(1)右／左水晶、(2)右／左円偏光の照射、(3)アキラルな有機化合物が形成するキラル結晶、(4)炭素等の同位体置換によるキラル化合物、などを用い、出発時のキラリティーと光学的にほぼ純粋なキラルピリミジルアルカノールの絶対立体化学とを関連付けることに成功している。こうして出発時の微少なキラリティーの偏りがあれば、不斉自己触媒反応によって増幅される過程を経て、高度に鏡像異性体組成に偏りのある生成物を与え得る系が存在しうることを示した。

さらに、不斉源すら存在しない条件下での実験において極めて興味ある知見を得ている。すなわち、ラセミ体(両鏡像異性体)が等量生じるであろうとの常識的予測を覆し、碓合氏の発見した不斉自己触媒反応では、各実験の度に一方の鏡像異性体がより優先して得られるという、瞠目すべき結果である。これは統計的揺らぎによって初期に生じる不斉の偏りが大きく増幅されたためであると考えられる。この結果は、有意なe.eの生成物を与える絶対不斉合成の初めての例であり、また、ホモキラリティーの起源に関して極めて重要な示唆を与えたものである。

碓合氏の発見した不斉自己触媒反応は Soai 反応として国際的に言及されており、また、化学はもとより科学の諸分野、すなわち生

物、物理、宇宙科学などの論文においても引用されている。

これらの業績により碓合氏は Chirality Medal (平成一七年) 、日本化学会賞 (平成二三年) 、紫綬褒章 (平成二四年) 、東レ科学技術賞 (平成二九年) 、瑞宝中綬章 (令和五年) 、高砂香料国際賞「野依賞」(令和六年) 等を受賞・受章している。

## 主要な原著論文、総説および編著書

### 主要な原著論文

- (1) Catalytic Asymmetric Induction. Highly Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes Using Chiral Pyrrolidinylmethanols and Their Metal Salts. K. Soai, A. Okawa, T. Kaba, and K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7111–7115.
- (2) Asymmetric Self-catalytic Reaction. Self-production of Chiral 1-(3-Pyridyl) alkanols as Chiral Self-catalysis in the Enantioselective Addition of Dialkylzinc Reagents to Pyridine-3-carbaldehyde. K. Soai, S. Niwa, and H. Hori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 982–983.
- (3) Asymmetric Autocatalysis and Amplification of Enantiomeric Excess of a Chiral Molecule. K. Soai, T. Shibata, H. Morioka and K. Choji, *Nature*, **1995**, 378, 767–768.
- (4) Highly Enantioselective Catalytic Asymmetric Automultiplication of Chiral Pyrimidylalcohol. T. Shibata, H. Morioka, T. Hayase, K. Choji and K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 471–472.
- (5) Highly Enantioselective Synthesis of a Chiral 3-Quinolalcohol by an Asymmetric Autocatalytic Reaction. T. Shibata, K. Choji, H. Morioka, T. Hayase

- and K. Soai, *Chem. Commun.*, **1996**, 751–752.
- (6) Amplification of a Slight Enantiomeric Imbalance in Molecules based on Asymmetric Autocatalysis: The First Correlation between High Enantiomeric Enrichment in a Chiral Molecule and Circularly Polarized Light. T. Shibata, J. Yamamoto, N. Matsumoto, S. Yonekubo, S. Osanai and K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12157–12158.
  - (7) Practically Perfect Asymmetric Autocatalysis using 2-Alkynyl-5-pyrimidylalkanol. T. Shibata, S. Yonekubo and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 659–661.
  - (8) *d*- and *l*-Quartz-Promoted Highly Enantioselective Synthesis of a Chiral Organic Compound. K. Soai, S. Osanai, K. Kadowaki, S. Yonekubo, T. Shibata and I. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11235–11236.
  - (9) Asymmetric Synthesis of an Organic Compound with High Enantiomeric Excess Induced by Inorganic Ionic Sodium Chlorate. I. Sato, K. Kadowaki and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1510–1512.
  - (10) Highly Enantioselective Synthesis Induced by Chiral Primary Alcohols Due to Deuterium Substitution. I. Sato, D. Oniya, T. Saito and K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11739–11740.
  - (11) Asymmetric Induction by Helical Hydrocarbons: [6]- and [5] Helicenes. I. Sato, R. Yamashima, K. Kadowaki, J. Yamamoto, T. Shibata and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1096–1098.
  - (12) Amplification of Chirality from Extremely Low to Greater than 99.5% ee by Asymmetric Autocatalysis. I. Sato, H. Urabe, S. Ishiguro, T. Shibata and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 315–317.
  - (13) Asymmetric Synthesis of Pyrimidyl Alkanol without Adding Chiral Substances by The Addition of Diisopropylzinc to Pyrimidine-5-carbaldehyde in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. K. Soai, I. Sato, T. Shibata, S. Komiya, M. Hayashi, Y. Matsueda, H. Imamura, T. Hayase, H. Morioka, H. Tabira, J. Yamamoto and Y. Kowata, *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 185–188.
  - (14) Asymmetric Synthesis Utilizing Circularly Polarized Light Mediated by the Photoequilibrium of Chiral Olefins in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. I. Sato, R. Sugie, Y. Matsueda, Y. Furumura and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4490–4492.
  - (15) Enantioselective Synthesis of Near Enantiopure Compound by Asymmetric Autocatalysis Triggered by Asymmetric Photolysis with Circularly Polarized Light. T. Kawasaki, M. Sato, S. Ishiguro, T. Saito, Y. Morishita, I. Sato, H. Nishino, Y. Inoue and K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3274–3275.
  - (16) Asymmetric Amplification Using Chiral Co-crystal Formed from Achiral Organic Molecules by Asymmetric Autocatalysis. T. Kawasaki, K. Jo, H. Igarashi, I. Sato, M. Nagano, H. Koshima and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2774–2777.
  - (17) Small Amounts of Achiral  $\beta$ -Amino Alcohols Reverse the Enantioselectivity of Chiral Catalysis in Cooperative Asymmetric Autocatalysis. F. Lutz, T. Igarashi, T. Kawasaki and K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12206–12207.
  - (18) Chiral Discrimination of Cryptochiral Saturated Quaternary and Tertiary Hydrocarbons by Asymmetric Autocatalysis. T. Kawasaki, H. Tanaka, T. Tsutsumi, T. Kasahara, I. Sato and K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6032–6033.
  - (19) Achiral Nucleobase Cytosine Acts as an Origin of Homochirality of Biomolecules in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. T. Kawasaki, K. Suzuki, Y. Hakoda and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 496–499.
  - (20) Mechanistic Insights in the Reversal of Enantioselectivity of Chiral Catalysis by Achiral Catalysis in Asymmetric Autocatalysis. F. Lutz, T. Igarashi, T. Kinoshita, M. Ashina, K. Tsukiyama, T. Kawasaki and K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2956–2958.

- (21) Asymmetric Autocatalysis Triggered by Carbon Isotope ( $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ) Chirality. T. Kawasaki, Y. Matsumura, T. Tsutsumi, K. Suzuki, M. Ito and K. Soai, *Science*, **2009**, *324*, 492–495.
- (22) Generation of Absolute Controlled Crystal Chirality by the Removal of Crystalline Water from Achiral Crystal of Nucleobase Cytosine. T. Kawasaki, Y. Hakoda, H. Mineki, K. Suzuki and K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 2874–2875.
- (23) 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 and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6796–6798.
- (24) Asymmetric Autocatalysis: Triggered by Chiral Isotopomer Arising from Oxygen Isotope Substitution. T. Kawasaki, Y. Okano, E. Suzuki, S. Takano, S. Oji and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8131–8133.
- (25) Asymmetric Autocatalysis Induced by Cinnabar: Observation of the Enantioselective Adsorption of a 5-Pyrimidyl Alkanol on the Crystal Surface. H. Shindo, Y. Shirota, K. Niki, T. Kawasaki, K. Suzuki, Y. Araki, A. Matsumoto and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 9135–9138.
- (26) Self-replication and Amplification of Enantiomeric Excess of Chiral Multifunctionalized Large Molecule by Asymmetric Autocatalysis. T. Kawasaki, M. Nakada, Y. Takahashi, Y. Kanto, N. Kurihara, K. Hosoi, I. Sato, A. Matsumoto and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 11199–11202.
- (27) Crystal Structure of Isopropylzinc Alkoxide of Pyrimidyl Alkanol: Mechanistic Insights for Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess. A. Matsumoto, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 15218–15221.
- (28) Asymmetric Induction by Nitrogen  $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$  Isotopomer in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. A. Matsumoto, H. Ozaki, S. Harada, K. Tada, T. Ayugase, H. Ozawa, T. Kawasaki and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 15246–15249.
- (29) Achiral Inorganic Gypsum Acts as an Origin of Chirality through Its Enantiotopic Surface in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. A. Matsumoto, Y. Kaimori, M. Uchida, H. Omori, T. Kawasaki and K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 545–548.
- (30) Formation of Enantioenriched Alkanol with Stochastic Distribution of Enantiomers in the Absolute Asymmetric Synthesis Under Heterogeneous Solid-Vapor Phase Conditions. Y. Kaimori, Y. Hiyoishi, T. Kawasaki, A. Matsumoto and K. Soai, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 5223–5226.

#### 謝辞と連絡先

- (1) Asymmetric Autocatalysis. Chiral Symmetry Breaking and the Origins of Homochirality of Organic Molecules. K. Soai, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **2019**, *95*, 89–110.
- (2) “Amplification of Chirality,” Ed. K. Soai, Topics in Current Chemistry, Vol. 284, Springer, **2008**, Heidelberg.
- (3) “Asymmetric Autocatalysis. The Soai Reaction,” Ed. K. Soai, T. Kawasaki and A. Matsumoto, Catalysis Series No. 43, The Royal Society of Chemistry, **2022**, London.