

可逆的な自己触媒反応について

大連理工大学・東北大学名誉教授

山口雅彦

有機合成化学の現代的価値という問題提起に関連して化学反応について、とくに可逆的な自己触媒反応について述べます。^[1,2] 自己触媒反応は生成物が反応の触媒になる現象です。self-catalysis と autocatalysis という言葉がありますが、通常は同じことを意味します。可逆的な化学反応というと、一般に化学平衡で正と負方向の反応速度が同じであることを言います。本稿では、化学平衡から離れた非平衡系で自己触媒反応が可逆であることを述べます。可逆的な自己触媒反応の特徴の一つは、反応の途中で反応環境を与えると、急激な反応速度と反応方向の変化が起こり、通常の化学反応には見られない現象を与えることです。

1. 自己触媒反応

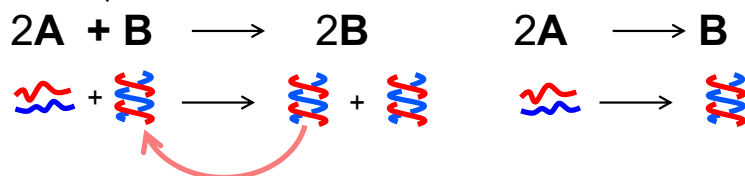
生物は機能発現に化学反応ネットワークを利用しており、酵素が触媒となって化学反応が連続的に起こります。TCA サイクルが一例です。ここに正および負のフィードバックが関わりインプットとアウトプットが制御されます。負のフィードバックは通常は生成物阻害であり、生成物が酵素に作用して触媒機能を低下します。正のフィードバックには自己触媒反応が利用されます。

胃の中の消化酵素ペプシンの自己触媒反応が知られています。食物が胃に入ってくるとペプシノーゲンがアミド加水分解を受けてペプシンに変換されて酵素活性を示します。ここで、ペプシンがペプシノーゲンを加水分解する触媒であるので急激にペプシンの濃度が上昇します。従って、自己触媒反応です。

化学的な自己触媒反応では Soai 反応が有名です。^[3] ピリミジンアルデヒドにジエチル亜鉛が付加する反応では生成する亜鉛アルコキシドが付加反応の触媒になり、ホモキラリティー現象を示します。反応機構には亜鉛アルコキシド多量体が含まれるという見方があり、単純ではないようです。また、有機金属反応であるので不可逆です。

Self-catalytic reactions

microscopic mechanisms



macroscopic mechanisms

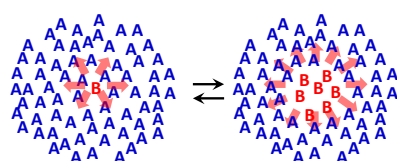


Figure 1. Self-catalytic reaction in double-helix formation shown by microscopic and macroscopic mechanisms. Reproduced from reference 2.

二重ラセン形成における自己触媒反応について述べます。ランダムコイル $2A$ が二分子会合して二重ラセン複合体 B を形成する化学反応において、生成物である B が触媒になります。具体的には自己触媒反応 $2A+B \rightarrow 2B$ と二分子反応 $2A \rightarrow B$ との競争反応モデルを考えます。反応初期は二分子反応が徐々に進み、 B の濃度が上昇すると自己触媒反応が速やかに進行するものです。この反応を微視的および巨視的反応機構の観点から見ます。微視的反応機構とは分子の構造変化とエネルギーに関する量子力学的な反応機構です。 B と A の複合体が反応中間体として生じて、さらに一分子の A が作用して二分子の B が生成します(Figure 1a)。反応中間体の構造としては三重ラセンなどが考えられます。巨視的反応機構は分子数あるいは濃度に関する統計力学的な反応機構です。反応初期は二分子反応経路を徐々に分子が通過し、その後、自己触媒反応経路を進む分子が飛躍的に増加します。これは時間軸を基盤とした見方であり、空間軸を基盤とした見方もできます。反応初期に少数個の B が生成すると、その空間的近傍にある $2A$ に触媒的に作用して B が飛躍的に増加します(Figure 1b)。このことは自己触媒反応が均一溶液中で不均一に起こり得ることを示します。

以上では概念的に自己触媒反応を述べましたが、実験的に自己触媒反応の根拠となる現象を述べます。(1) 定温条件におけるシグモイド速度論(Figure 2a)。自己触媒反応の生成物 B の濃度は反応初期には徐々に増加します。触媒である B の濃度がある程度高まると、化学反応が加速されて反応速度が上昇します。従って、時間・濃度図で表すとシグモイド曲線を与えます。反応初期の遅い状況を誘導期と呼びます。通常の化学反応は初期速度が最大であり指数関数曲線を与えることと対照的です。

(2) seeding 効果(Figure 2b)。誘導期において触媒 B を添加すると化学反応が飛躍的に促進されます。(3) 熱的ヒステリシス(Figure 2c)。一定速度で温度変化を与えると、温度・濃度図で冷却と加熱時で異なる経路を与えます。また、温度が低下すると反応が起こる特徴を示します。これは低温で反応速度が低下する通常の化学反応と異なる現象です。この現象は可逆的な自己触媒反応の性質を調べるために有効です。(4) キラル対称性の破れ(Figure 2d)について後述します。

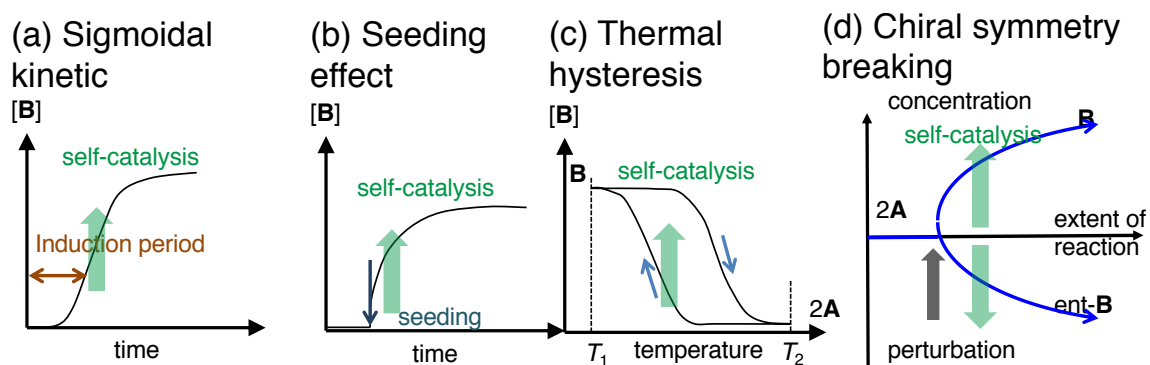


Figure 2. Experimental aspects of self-catalytic reactions. Reproduced from reference 2.

化学反応速度論によって微視的反応機構と巨視的反応機構を関連つけることができます。すなわち、微視的反応機構で最もエネルギーの低い経路を分子が通過する

と考えます. ところで, 自己触媒反応 $2A+B \rightarrow 2B$ と二分子反応 $2A \rightarrow B$ との競争モデルの微視的反應機構では, エネルギーの低い自己触媒反應経路と高い二分子反應経路を考えます. 反應初期は **B** が存在しないので, 分子は徐々に二分子反應経路を進みますが, **B** の濃度が高くなるとエネルギーの低い自己触媒反應経路を通過するようになります. ここで注目するのは, 反應初期には **B** が存在しないのでエネルギーの低い自己触媒反應経路が消失している点です(Figure 3a). **B** の濃度が高くなるとこの経路が現れます. 化学反應速度論は遷移状態理論によって裏つけられています. 注意すべきことは, 遷移状態理論は素反應, すなわち遷移状態が一つのみの反應に関する理論です. 従って, 上述のように複数の反應経路があつて, 消失・生成する現象は遷移状態理論では扱いません.

自己触媒反應では分子がエネルギー勾配をさかのぼることができます. エネルギー的に uphill な **B** を生成する反應において, 自己触媒による加速効果が顕著である場合には, エネルギー勾配をさか登り **B** の濃度が上昇する現象を示します(Figure 3b). 通常の化学反應が高エネルギー状態から単調に低エネルギー状態に変化することと対照的です. なお, 化学平衡では, 双方向の化学反應速度が釣り合っているので, エネルギー勾配をさかのぼっていますが, ここでは **B** の濃度は変化しません. 上述の自己触媒反應で強調したいのは **B** の濃度が増加することです. この現象も遷移状態理論で扱いません. 自己触媒反應においては, 通常の化学反應と異なる特徴的な現象が認められます.

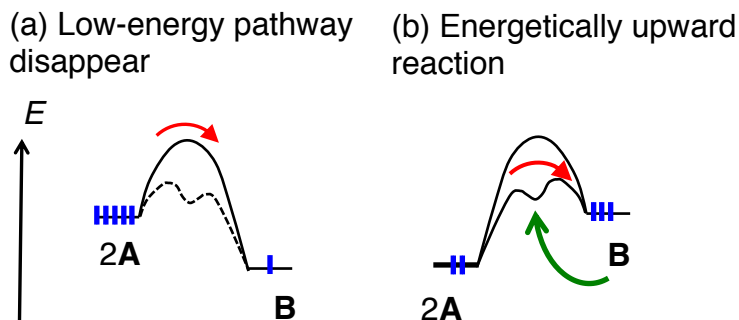


Figure 3. Unusual macroscopic mechanisms of self-catalytic reactions. Reproduced from reference 2.

3. 可逆的な自己触媒反應

化学反應の可逆性について述べます. 可逆的な化学反應でよく知られているのは化学平衡であり, 正と負反應の速度が釣り合っている状態です. 化学平衡状態では化学反應系の外部とエネルギーの交換は起きますが, 物質の交換は起こらないので閉鎖系と呼ばれます.

開放系で可逆的な非平衡系の化学反應を考えることができます. 開放系とは外部と物質とエネルギーを共に交換する系です. 例えば, $2A \rightarrow B$ がエネルギー的に uphill で起こりにくい場合に $2A+X \rightarrow B+Y$ を用います. ここでは $2A \rightarrow B$ に $X \rightarrow Y$ を組み合わせて, エネルギー的に downhill の化学反應を与えています. 生物は ATP/ADP 系を $X \rightarrow Y$ に利用しています. 逆向きに変化させるためには, $B+X' \rightarrow 2A+Y'$ として $X' \rightarrow Y'$ を組み合わせます. この方法で $2A$ と B の相互変換できるので, 可逆的と言えます. このような化学反應系では外部から X/X' を加えて Y/Y' を取

り除いているので開放系です。

閉鎖系で可逆的な自己触媒反応を考えることができます。外部と物質を交換しない閉鎖系において、化学平衡でない可逆的な化学反応は奇異に思われるかもしれませんが。しかし、環境変化に対して化学反応に時間的な遅れがあると、閉鎖系でも非平衡系の可逆的な化学反応を与えます。化学反応の途中で温度などの外部環境が変化する場合を考えます。ここで環境変化に直ちに化学反応が応答して化学平衡に到達する場合は遅れが生じません(Figure 4, black line)。しかし、化学平衡に到達するのに遅れが生じる場合で自己触媒反応を含むと複雑な化学反応が進行します。例えば、温度 T_0 から T_1 に変化させて自己触媒反応が開始したのちに温度 T_2 に上昇すると、さらに自己触媒反応が進みます(Figure 4, red lines)。再度 T_1 に低下してもやはり自己触媒反応が進みます。温度を上げても下げても **B** を生成する化学反応が進みます。なお、このような現象は化学反応を用いて環境変化に対する鋭敏な応答が行えるので、閾値現象あるいは数を数える現象などの情報処理に利用できる可能性があります。

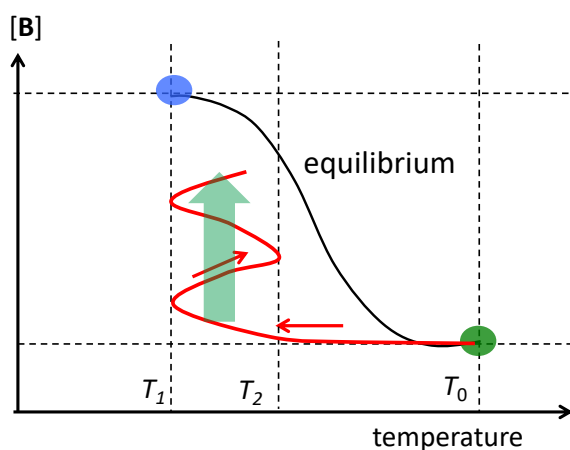


Figure 4. Reversible self-catalytic reaction.

4. キラル対称性の破れ

キラル対称性の破れは、キラル構造の物質が生成する化学反応において反応初期にはラセミ体生成物を与えていたものが反応の進行とともに光学活性体を与える現象です。この現象は鏡像異性体 **B/ent-B** を生じる自己触媒反応が競争する反応系で認められます。競争的な自己触媒反応において、一度 **B** が少し優先すると一挙に **B** が増加します。自己触媒反応が含まれなければラセミ体(**B/ent-B** = 1:1)を与えます。

ラセミ体の二重ラセン複合体 **B/ent-B** を生じる化学反応において、競争的な自己触媒反応を含んだキラル対称性の破れが認められました。また、キラル対称性の破れにいくつかの様式があることがわかってきました。直感的には、繰り返してキラル対称性の破れ実験を行うと、鏡像体 **B** と **ent-B** が同じ回数生じると考えられます(Figure 5a)。コインを投げて表と裏を調べる実験と同じです。これを確率論的なキラル対称性の破れとよびます。反応物 **A/ent-A** がラセミ体である場合は、混合比を変えることができます。一般にはどちらかに少しでもバイアスを与えれば、対応する光学活性生成物 **B** または **ent-B** を頻度高く与えると考えられます(Figure 5b)。

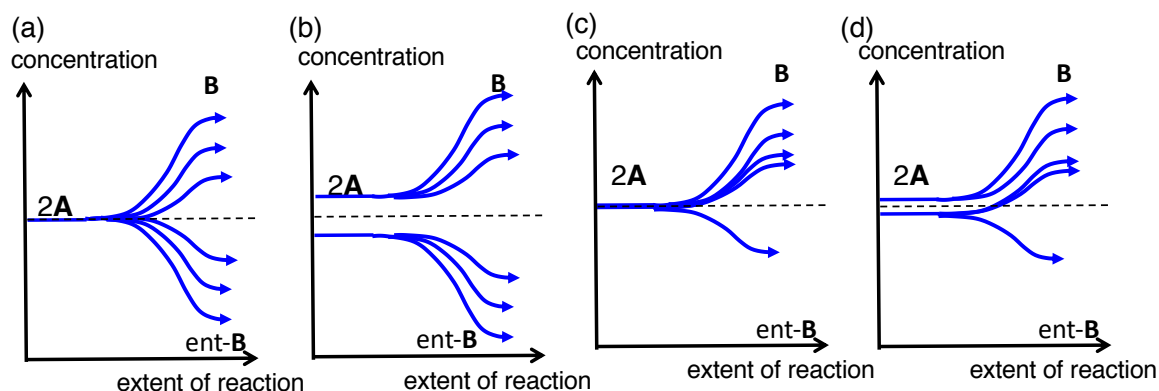


Figure 5. Several types of chiral symmetry breaking. Reproduced from reference 2.

ラセミ体のランダムコイル $A/ent-A$ が二分子会合してキラルなヘテロ二重ラセン複合体 $B/ent-B$ を形成する競争的自己触媒反応において、確率論的でないキラル対称性の破れが認められました。繰り返し実験で一方の鏡像体生成物 B が頻度高く生成するので、決定論的なキラル対称性の破れとよびます(Figure 5c)。反応物 $A/ent-A$ において A と $ent-A$ の比を 50:50 から増やしても減らしても同じ鏡像体生成物 B を与えます(Figure 5d)。このことは B が $ent-B$ よりも頻度高く生じるバイアスが存在していることを示します。すなわち、我々の環境のキラル対称性がすでに破れていることとなります。考えてみれば当然で、我々は大量の光学活性化合物を環境に排出しています。

自己触媒反応という特殊な化学反応に思われるかもしれませんが、生物は正のフィードバックに利用しています。生物が環境変化に鋭敏に応答するためには通常の化学反応では遅すぎるのかもしれませんが。また、誘導期をうまく使うと、自己触媒反応によって一定時間後に化学反応が開始するような時間機能に利用することも可能です。

5. おわりに

自己触媒反応に関連して化学反応について考えてきたことをまとめてみます。化学反応とは、IUPAC, “A process that results in the interconversion of chemical species.”; Encyclopedia Britannica, “Chemical reaction, a process in which one or more substances, the reactants, are converted to one or more different substances, the products.”; Cambridge dictionary, “a process in which the structure of atoms or molecules that make up a substance are changed.”などとなっています。原子分子の結合が変化する過程です。

18, 19世紀に化学が物理学から分岐した理由の一つに化学反応を研究する新しい学問分野という見方があります。ノーベル化学賞受賞者の福井謙一先生が「化学反応は理論物理学者たちからは見捨てられた分野である。応用量子力学の発展の初期の段階で、多くの最高に優れた理論家たちが、主としてその計算のしんどさのゆえに、複雑な化学反応に背を向けてしまった。それ以来、化学的反應の量子力学的解釈は、ほかならぬむしろ理論化学者の研究対象となってきた。」という言葉を残しておられます。^[4] 確かに物理学の教科書には力学、電磁気学、光学、相対論、量子力学などの項目がありますが、「化学反応」の項目は一般にはありません。

我々の世界は化学反応に満ちています。燃焼反応は重要な例です。生物は生存に

必要な有機化合物を手に入れるための有機合成化学を行なっています。また、発生、遺伝、ホメオスタシス、代謝などの生物機能のために化学反応を利用しています。これは化学反応による情報処理と見ることもできます。

「化学反応」に関する現在の有機化学者の一般的な見方は有機合成化学的な視点が強いようです。その役割をまとめてみると、1) 既存の合成法の改良、2) 新しい化学現象(反応)の探索、3) 新規な化合物の提供、4) 化学反応の理解と利用にあると考えられます。1)は多くの研究がなされています。2)は科学として重要です。新しい化学反応(現象)がまだ存在するかということが言われますが、生物が利用している化学反応をみるとありそうです。3)については、新しい性質と機能の開発につながるるとともに、医薬品などの開発で強い物質特許の取得に至ります。4)は難しい課題で、化学反応は我々が理解しているよりもはるかに複雑であると思われれます。物理学における力学、電磁気学、光学、相対論、量子力学などのモデル仮説は優れており、現象を説明できることも予測することもできます。残念ながら化学反応のモデル仮説はこのレベルには到達していません。我々の脳の認識・理解能力に制約があるのかもしれない。

ところで、4)に関して反応機構と言われることがあります。注意すべきことは、一般に反応機構と呼ばれているものは単純化されたモデルを用いた仮説です：反応式 $2A \rightarrow B$ は反応物と生成物のみを化学構造式で示したモデル；有機電子論は電子の移動を矢印で示した単純化したモデル；遷移状態理論は素反応(遷移状態を一つだけ含む化学反応)のモデル；量子力学計算で求めた反応中間体と遷移状態の構造とエネルギー状態(ここまでは実験と等価)を連結したモデル。現在の化学のレベルでは、これらの反応機構の証明も反証もできません。なお強調しておきたいことは、モデル仮説それ自体は科学における極めて重要な概念であり、モデル仮説をもとにして次の研究を展開することができます。

化学反応は化学者が立ち向かうべき重要な研究対象です。

参考文献

1. Review. Sawato T.; Saito, N.; Yamaguchi M. *ACS Omega* **2019**, *4*, 5879-5899.
2. Review. Sawato T.; Yamaguchi M. *ChemPlusChem* **2020**, accepted. DOI: 10.1002/cplu.202000489
3. K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767-768.
4. 福井謙一, 小川 劭・今野宏之 訳, C.W. キルミスター編, 「シュレーティンガー, 人とその業績」 p. 128, 共立出版 (1989). 小口達夫, 日本燃焼学会誌, **51**, 182-191 (2009).