

鏡像異性体間の性質の違いを実感させる実験プログラムの開発

Development of an Experimental Program which Facilitate the Recognition of the Difference in Properties of Enantiomers.

宮 城 良 輔

Ryosuke MIYASHIRO

(福岡教育大学大学院)

藤 澤 早 希

Saki FUJISAWA

(福岡教育大学大学院)

伊 藤 克 治

Katsuji ITO

(福岡教育大学理科教育講座)

(平成26年9月30日受理)

要 約

高等学校化学では、鏡像異性体の分子構造と鏡像異性体間の性質の違いについて学習する。しかし、本学学生に対して行ったアンケート結果から、ほとんどの学生が鏡像異性体間の性質の違い（生理活性）を知らないことが分かった。そこで、本研究では鏡像異性体間の性質の違いを実感させる実験プログラムの開発を行った。本学の有機化学系の実験の授業において、受講学生は鏡像異性体間で匂いの異なる物質を実際に合成した。この中で、目に見えない微視的な分子間の相互作用によって引き起こされる匂いの違い（巨視的現象）を確認した。これにより、学生に対して鏡像異性体間の性質の違いが生じる理由について実感を伴った理解を促すことができた。

キーワード：鏡像異性体, 香料, 酢酸スチラリル, 分子模型

I. はじめに

我々の身体をはじめとして、身の回りの多くの物質は多数の原子からなる分子によって構成されている。学校教育現場では、中学校の第1分野「化学変化と原子・分子」において分子を学習し、この粒子概念の獲得によって、初めて分子の振る舞いによって生じる巨視的な化学現象を微視的な粒子概念によって理解することができる。さらに高等学校の化学では、多様な骨格をもつ分子を学習する中で、「分子式が同じでも構造が異なる物質は互いに異性体である」ことを学習する。この異性体はさらに細かく、「構造異性体」、「シス-トランス異性体（幾何異性体）」、「鏡像異性体（光学異性体）」の3つに分類される。「構造異性体」とは、原子の結合の仕方や構造が異なる異性体であり、違いが最も分かりやすい(図1)。「シス-トランス異性体」は、原子間の二重結合がある化合物の中で、二重結合の両側での置換基の結合の仕方によって生じる異性体のことである。これは、二重結合の回転障壁が高いため(容易に回転できないため)、構造的な違いを生じるものである。図示している通り、構造異性体とシス-トランス異性体は見た目の違いが分かりやすく、また、融点や沸点などの物理化学的性質が異なっていることが多い。

「鏡像異性体」とは、結合する4つの置換基がすべて異なる炭素原子（不斉炭素原子）をもつ化合物で、

二次元的な構造式は同じであるが立体的には重ね合わせることができない異性体のことである。すなわち、三次元的に構造の違いを認識する必要があるため、見た目には分かりにくい。なお、高等学校では学習しないが、リン原子や硫黄原子も同様な置換様式によって鏡像異性体が存在するものもあるため、不斉炭素原子は「不斉中心」と呼ばれることもある。さらに、不斉中心以外の要素として、「不斉軸」、「不斉面」、「らせん軸」をもつ鏡像異性体も知られている。

鏡像異性体間では、融点や沸点などの通常のほとんどの物理化学的性質は同じであり、「ある特殊な条件下」で性質の違いを生じる。この「特殊な条件下」の具体的な内容は、1) 平面偏光に対する性質（鏡像異性体間で平面偏光を曲げる大きさが等しく、向きが逆になっている）、2) 生体内における生理活性（鏡像異性体間で味やにおいなどの生理活性が異なる）、の2つが挙げられる。しかしながら、後者は生理活性の違いを生じない場合があることと、その作用機序の詳細が複雑であることから、高等学校の教科書では詳しくは触れられていない。

表1は、高等学校化学の教科書における鏡像異性体に関する記述をまとめたものである。5社のうち、全ての会社で平面偏光に対する性質の違いが挙げられており、うち2社は平面偏光が回転することを図を用いて説明している。しかし、生理活性の違いについて

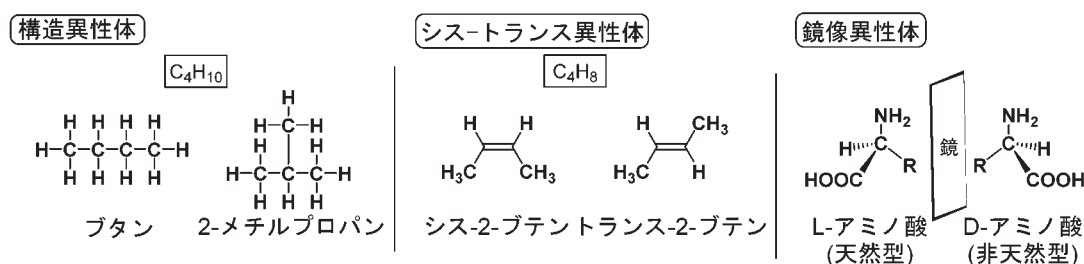


図 1 高等学校で学習する異性体の例

表 1 高等学校化学の教科書における鏡像異性体に関する記述

		A 社	B 社	C 社	D 社	E 社
化学 I 化学 II (旧学習 指導要領 対応)	同じ 性質		融点・密度	化学的性質 物理的性質	融点・密度 化学反応性	化学的性質 物理的性質
	異なる 性質	偏光に対する性質 味覚などに対する性質	平面偏光に対する 性質	平面偏光に対する性質 におい、味、その他の性質	光に対するある種の 性質	生理作用 ある種の光学的性質
	例示	乳酸、 α -アミノ酸 (サリドマイド)	乳酸 (メントール)	乳酸、 α -アミノ酸 (アミノ酸)	乳酸、(メントール、 サリドマイド)	乳酸
化学 (新学習 指導要領 対応)	同じ 性質	融点・密度	融点・密度	化学的性質 物理的性質	融点・密度 化学反応性	化学的性質 (反応性) 物理的性質 (融点・沸点・ 密度)
	異なる 性質	偏光に対する性質 味覚などに対する作用	平面偏光に対する 性質	光に対する性質 生物体に対する作用 (味・におい・薬としての作用)	光に対する性質	ある種の光学的性質 味・においなど生物に対 する作用 (生理作用)
	例示	乳酸、 α -アミノ酸 (メントール)	乳酸 (メントール)	乳酸、 α -アミノ酸 (アミノ酸、メントール)	乳酸、(メントール、 ジアステレオ異性体)	乳酸

明記しているのは 3 社だけであり、簡単な記述にとどまっている。なお、新学習指導要領に対応した教科書では生理活性の違いに関する記載量が増えているものの、発展的内容として取り扱われているものが多い。

高等学校化学における鏡像異性体の学習状況を確認するため、本学入学直後の初等教育教員養成課程理科選修 (35 名) および中等教育教員養成課程理科専攻 (23 名) の学生を対象として、鏡像異性体間の性質の違いについてアンケートをとった。その結果、ほぼ全員が鏡像異性体そのものは知っていたが、鏡像異性体間の性質の違いについては、多くの学生が知らないと回答しており、違いを挙げた学生でも、「平面偏光が回転する向きの違い」だけを挙げていた。これは、「生理活性が異なる場合がある」という内容は抽象的であり、かつ、そのような知識の習得のみにとどまっていることに起因しているものと考えられる。

そこで本研究では、鏡像異性体間の性質の違いを実感を伴って理解させるための実験プログラムの開発と実践を行うことにした。

II. 実験プログラムの開発と実践

1. 鏡像異性体間の性質に関する講義内容

生理活性物質が生体内で生理活性を発現するためには、タンパク質を基にして構成される酵素の受容体 (レセプター) と供与体 (ドナー) である生理活性物質が相互作用する必要がある。分子量が数万から数十万の巨大分子である酵素の構造式を書くのは容易ではな

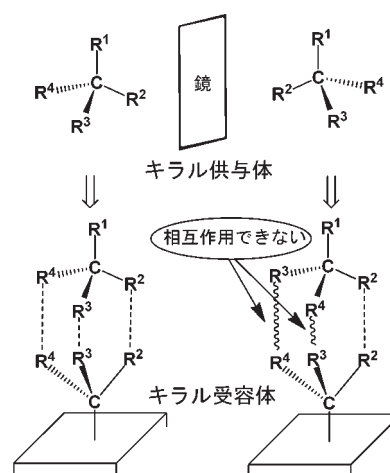


図 2 キラル供与体とキラル受容体の相互作用

く、このため、前述の通り鏡像異性体間の作用機序の詳細は複雑である。しかし、酵素の活性部位に着目して、鏡像異性体間で相互作用が異なることを単純なモデルで示すことは簡単である。

図 2 は、供与体と受容体の相互作用をモデルで示したものである。自らの鏡像と重ね合わせることでできない性質を「キラル」と呼ぶことから、ここでは「キラル供与体」、「キラル受容体」と記載している。左側のキラル供与体は、キラル受容体と 3 点 (R^2 , R^3 , R^4) で相互作用できるのに対して、同じキラル受容体

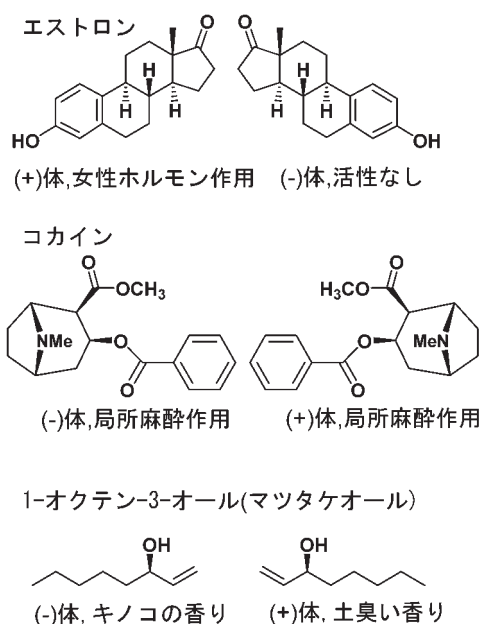


図3 生理活性物質の例

が鏡像体のキラル供与体と作用をする場合、2点（この場合、 R^3 と R^4 ）が相互作用できない。このように、微視的には簡単なモデルで説明できる。一方、巨視的な例として握手が挙げられる。これは、握手をするために右手を差し出した場合、相手の右手しか握れないということであり、粒子モデルで説明した内容と同義である。この現象は、右手と左手は鏡像の関係になっていることに起因する。

まず、本学の初等教育教員養成課程理科選修の2年生44名を対象とした「初等環境科学」の講義（90分1コマ）において、鏡像異性体についての講義を行った。この講義では、まず鏡像異性体について三次元構造を理解させるため、受講者に分子模型を使わせながら説明した。その後、図2を用いて生体内では鏡像異性体間で性質の違いが生じることと、その具体的な例として、身の回りの様々な生理活性物質を挙げながら説明した。図3には、講義で説明した中から3つの例を挙げている。

エストロンは女性ホルモンと呼ばれるエストロゲン的一种であり、天然型は女性ホルモン作用があるのに対して、非天然型は活性がない。しかし、植物成分であるコカインは両鏡像体とも活性をもっている。同様に植物成分である1-オクテン-3-オール（マツタケオール）は、天然には（*R*）体と（*S*）体が約9：1の割合で含まれており、（*R*）体はキノコ特有の匂いがするのに対して、（*S*）体は土臭い匂いである。このように、鏡像異性体間では生理活性の違いがある場合とない場合があることを説明した。

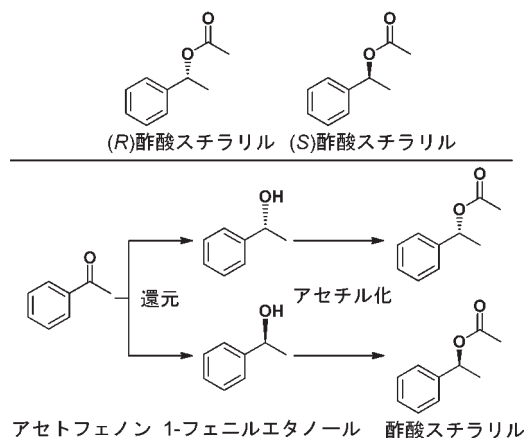


図4 酢酸スチラリルとその合成法

2. 鏡像異性体間の性質に関する講義の結果と考察

講義後に行った自由記述のアンケート結果を以下に示す（一部抜粋）。ここには代表的な例を挙げているが、鏡像異性体間では性質が違うことに驚いたという内容の感想が30件（68%）と多くを占めていた。

○ 授業の感想

- ・高校の時の学習で鏡像異性体の存在は知っていましたが、全く異なる作用をもっていることは初めて知ったので、驚きました。
- ・鏡像異性体の一方は薬になるが、もう一方は毒になることに驚いた。
- ・少し構造を変えるだけで匂いが変わったり、薬の効果がまったく違ったり、日常生活における知識として役立つ。

また、「実際に作ってみたい」、「匂いを嗅いでみたい」などの記述もあり、実験の授業の中にこのような内容を取り入れれば、実感を伴った理解をさせるために有効であると考えられる。

3. 鏡像異性体間の性質に関する実験

(1) 酢酸スチラリルの合成

今回、実感を伴った理解をさせるために、鏡像異性体間で匂いが異なる化合物を本学の実験授業の中に試行的に取り入れた。実際の授業は、中等教育教員養成課程理科専攻3年生（6名）対象の「有機化学実験」および、環境教育課程環境教育コース3年生（8名）対象の「環境有機化学実験」である。対象化合物としては、合成が比較的容易であることから酢酸スチラリルを選んだ（図4）。

この化合物は、（*R*）体ではパッションフルーツのようなフルーティ系の香りがするのに対して、（*S*）体ではフローラル系の香りがすると報告されている¹⁾。

実験では両鏡像異性体を合成するのが理想的ではあ

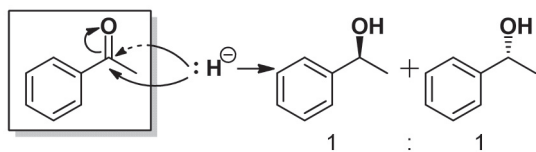


図5 アセトフェノンの還元によるラセミ体のアルコールの生成

るが、アセトフェノンの還元により生じる不斉炭素をコントロールして一方の鏡像体を合成するのは可能ではあるものの、後述のように容易ではない。そこで、学生実験レベルでは両鏡像異性体の1:1混合物（これをラセミ体という）を合成することにした。さらに、研究室で(*R*)体のみを別途合成しておき、ラセミ体と(*R*)体のみとの匂いの違いを確認することにした。

1) 酢酸スチラルルのラセミ体合成

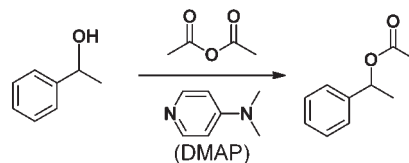
アセトフェノンの還元については、空气中で取り扱いが可能であることから、水素化ホウ素ナトリウムを用いた。この反応では、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)から発生するヒドリドイオン(H^-)がアセトフェノンのカルボニル基を求核攻撃することで、第二級アルコールである1-フェニルエタノールが生成する。このとき、ヒドリドイオンがカルボニル基を含む平面（エナンチオ面）の表側から攻撃した場合と裏側から攻撃した場合を区別する要因がない。このため、これらは等しい確率で起こることになり、生成物は鏡像異性体の1:1の混合物（ラセミ体）となる（図5）。

実際の合成について、テキストの記載内容を以下に記す。この方法で、80%程度の化学収率で生成物が得られる。

アセトフェノンの還元による1-フェニルエタノールの合成法

- 1) 10 mL ナス型フラスコにシリンジを使って、メタノール（5 mL）、アセトフェノン（1 mmol）を入れる。
- 2) 氷浴で、溶液を冷やす。
- 3) 水素化ホウ素ナトリウム（1 当量）を注意深く加える。
- 4) 薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いて、反応の進行状況をチェックする。
- 5) 少量（駒込ビペットで2滴程度）の酢酸を加えて、エバポレーターで濃縮する。
- 6) 残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出する。
- 7) 抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥する。
- 8) シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製する。

高等学校の化学では、サリチル酸をアセチル化して



1-フェニルエタノール（ラセミ体） 酢酸スチラルル（ラセミ体）
図6 1-フェニルエタノールのアセチル化

アセチルサリチル酸（アスピリン）が得られることを学習する。この場合、反応を促進させるために少量の濃硫酸が使われるが、1-フェニルエタノールに対して酸性条件下でアセチル化を行うと、ベンジル位の第二級ヒドロキシ基が脱離する副反応を起こすことになる。したがって、本実験では4-(ジメチルアミノ)ピリジン（DMAP）を触媒に用いるアセチル化によって合成することにした（図6）。

実際の合成について、テキストの記載内容を以下に記す。この方法で、85%程度の化学収率で生成物が得られる。

1-フェニルエタノールのアセチル化による酢酸スチラルルの合成法

- 1) 5 mL ナス型フラスコにシリンジを使って、1-フェニルエタノール（1 mmol）を入れ、4-(ジメチルアミノ)ピリジン（1.2 当量）を加える。
- 2) 窒素バルーンを用いてフラスコ内の窒素置換を行う。
- 3) シリンジを用いて、無水ジクロロメタン（2 mL）、無水酢酸（1.1 当量）を窒素気流下で加える。
- 4) TLC を用いて、反応の進行状況をチェックする。
- 5) シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製する。

2) (*R*)-酢酸スチラルルの合成

上記実験の授業と並行して、研究室内でアセトフェノンから(*R*)-1-フェニルエタノールを合成し、これをアセチル化することで、(*R*)体の酢酸スチラルルを合成した。アセトフェノンの還元では、図5に示したように外部要因がないとラセミ体が生成することになるため、今回、野依らによって報告されているルテニウム錯体を用いた不斉還元²⁾を利用した（還元によって鏡像異性体を作り分けることを「不斉還元」という）。図7には野依らによって提唱されている反応機構を示している³⁾。重要なポイントは、枠を付けた遷移状態においてアセトフェノン周辺の不斉環境によってカルボニル基をヒドリドイオンが攻撃する面が規制され、一方の鏡像異性体が生成することである。ここでは(*S*)体の1-フェニルエタノールが生成するので、今回の合成では図7のルテニウム錯体の鏡像体を用いることにより、(*R*)体の1-フェニルエタノールを得た（図8）。

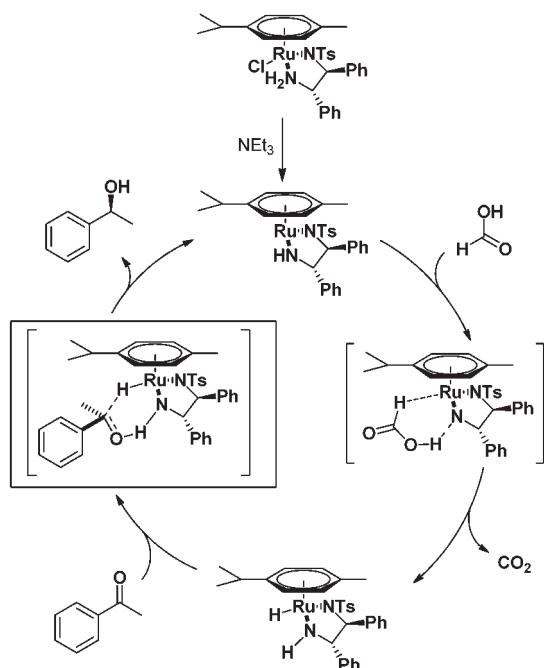


図7 不斉還元反応機構

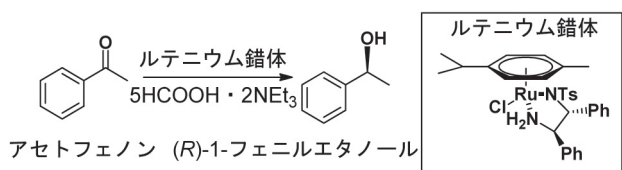


図8 (R)-1-フェニルエタノールの合成法

なお、実験の授業では水素化ホウ素ナトリウムを使った場合にラセミ体を得られることは説明したが、不斉還元はさらに専門的な内容であるため、反応機構の説明はしていない。実際の合成法を以下に示す。

アセトフェノンの不斉還元による (R)-1-フェニルエタノールの合成法

- 1) ナス型フラスコにルテニウム錯体 (0.75 mol%) を入れる。
- 2) フラスコ内を窒素置換する。
- 3) アセトフェノン (1 mmol), ギ酸トリエチルアンモニウム (0.5 mL) を入れる。
- 4) TLC を用いて、反応の進行状況をチェックする。
- 5) 水, 酢酸エチルを用いて有機層を抽出する。
- 6) 抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥する。
- 7) シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製する。

得られた (R)-1-フェニルエタノールは、先と同様に DMAP を触媒とするアセチル化によって (R) 体の酢酸スチラリルへ誘導した。

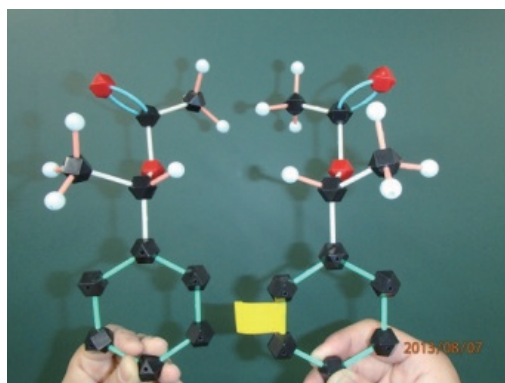
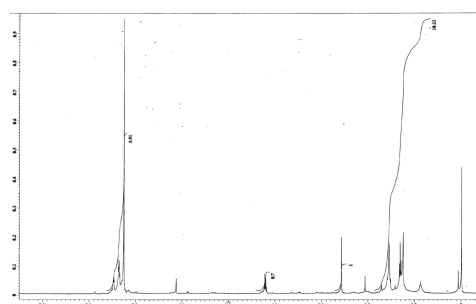
写真1 酢酸スチラリルの分子模型
(右側が (R) 体, 左側が (S) 体)

写真2 ラセミ体の酢酸スチラリルの NMR チャート

(2) 酢酸スチラリルの匂いと構造の確認, および HPLC 分析

こうして得られたラセミ体および (R) 体の酢酸スチラリルの匂いの確認, すなわち, 巨視的な視点から確認を行った。ラセミ体には (R) 体が 50% 含まれているので匂いの違いは顕著ではないが, 全ての学生がラセミ体と (R) 体のみの匂いの違いを確認できた。

その後, 立体構造の違いについて分子模型を組んで確認した (写真1)。学生たちは, 実際に分子模型を作成することで, 粒子レベルの微視的な視点から構造の違いについての認識を深めていた。

続いて, 匂い以外の巨視的な性質の確認を行った。合成段階で利用した TLC やシリカゲルカラムクロマトグラフィーでは, ラセミ体は1種類の化合物しか確認できず, 鏡像異性体を区別できないことは確認済みである。また, 核磁気共鳴 (NMR) 装置による分光化学的な分析でも, 全てのピークは1種類であり, 鏡像異性体が等量含まれていることは判断できないことを確認した (写真2)。このように, 通常の物理化学的な性質は, 鏡像異性体間で同じであることを確認した。

その後, 鏡像異性体を区別できる分析方法として, キラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析を行った。キラルカラムとは, キラルセクターと呼ばれる多糖類誘導体をシリカゲルにコーティングしたものである。図9には, 実際に

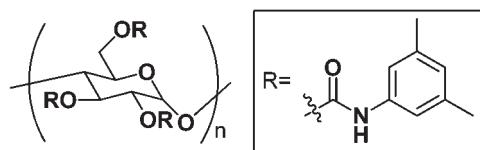


図 9 アミロース誘導体 (CHIRALPAK AD-H)

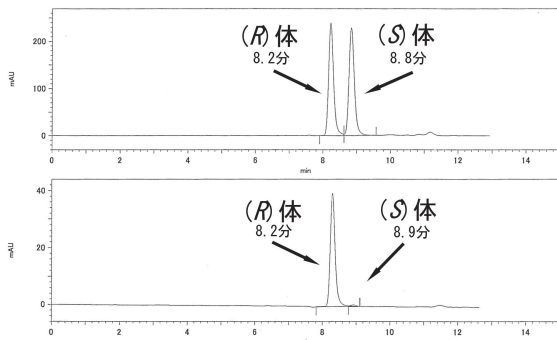


図 10 酢酸スチラルルの HPLC チャート

用いたキラルカラム (CHIRALPAK AD-H) の構造を図示しているが、一方の鏡像体である糖類からなる充填材を用いることによって、キラルカラムに入った両鏡像異性体との相互作用の差が生じ、(R) 体と (S) 体を分離できる仕組みとなっている。

これを握手に例えて説明すると、次のようになる。右手だけの保持層から構成されているキラルカラムを用いると、右手を差し出している物質は握手しながら通過するために遅く出て来るのに対して、左手を差し出している物質は握手ができないために早く通過する。このような時間差を利用して、鏡像体を分離することが可能になる。このような説明を行った後、実際にキラルカラムを用いた HPLC 分析を行った。得られたチャートを図 10 に示す。

この測定条件下では、ラセミ体は 8.2 分と 8.8 分にピークが検出されており、そのピークの面積比がほぼ 1:1 であることから、ラセミ体が分離されていることが分かる。一方、別途研究室で合成した (R) 体の酢酸スチラルルは同様の 8.2 分と 8.9 分にピークが検出され、主なピークは 8.2 分であり、さらにピークのア面積比が 99:1 であることから、ほぼ一方の鏡像体しか含まれていないことが分かる。

4. 鏡像異性体間の性質に関する実験の結果と考察

授業後に行ったアンケートの結果を示す (図 11)。「鏡像異性体間で匂いの違いがあることを簡単なモデルや例えで説明できますか?」の問いには、69% の学生が説明できると回答した。また、「キラルカラムを用いた HPLC で鏡像異性体が分離できることを簡単なモデルや例えで説明できますか?」の問いでは、77% の学生が説明できると回答した。これは、微視

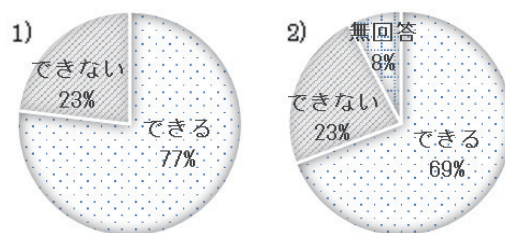


図 11 アンケート結果

的で抽象的な現象でもある鏡像異性体間の性質の違いが生じる要因について、「右手と左手の関係」という巨視的で身近な現象をモデルに用いて説明したことが理解を助けたと言える。

なお、いずれの問いでも、23% の学生が説明できないと回答した。この結果については、自由記述式のアンケートを見ると、難しかった部分として、反応機構が分からないまま実験をしたことや、分かりやすい説明がなければ理解しにくいことが挙げられていることから、内容的なレベルが高かったことが一番の原因と考えられる。さらに、今回の授業では実験授業であるために、内容的な説明の時間が十分に取れなかったことも一因として考えられる。

一方、興味・関心をもった内容についての問いでは、多くの学生が「匂いの違い」を挙げていた。やはり、嗅覚に働きかける内容が実感を持った理解に有効であると考えられる。実際、高校化学における鏡像異性体の授業内容に関する問いでは、「匂いの違いを取り上げると良い」との回答が多かった。さらに、匂いの違いだけでなく、立体的な構造の違いに着目した学生も多かった。これらことより、鏡像異性体間の構造の違いとその性質の違いを関連付けて学習することができたと考えられる。

- 1) 鏡像異性体間で匂いの違いがあることを簡単なモデルや例えで説明できますか?
- 2) キラルカラムを用いた HPLC で鏡像異性体が分離できることを簡単なモデルや例えで説明できますか?

自由記述式のアンケート (一部抜粋)

- 今回の授業で難しかった部分はどこですか?
 - ・ 反応機構とかがあまり分からないまま実験をしたこと。
 - ・ 実験では、鏡像異性体の違いが視覚的には分からないため、分かりやすい説明がなければ理解しにくいところ。
- 鏡像異性体間の性質の違いについて興味・関心をもったことは何ですか?

- ・微視的にはキラルカラムとか NMR とかで構造決定しなくてはいいけど、匂いとかすぐに違いが分かるギャップはおもしろいと思った。
- ・物質を構成するものが同じでも、立体的な配置が変わるだけで匂いに違いが生じること。

○ 高校化学における鏡像異性体の授業では、どのように教えるべきだと思いますか？

- ・生徒に実際に模型を作らせることで巨視的な視点を養う。
- ・生理活性などが異なることは具体的な *R* 体と *S* 体の物質で実感させ（匂いの違いを確認させ、具体的な性質の違いを提示する）、興味を持たせるべきだと思う。
- ・実際に匂いなど五感を使った違いを体験させたい。
- ・“右手と左手の関係”のような分かりやすい例えを用いて説明する。

以上のように、鏡像異性体間の性質の違いを実感させる実験として、匂いの違いを取り入れたことで、“キラル受容体とキラル供与体が相互作用する場合に、性質が異なる場合がある”ことを実感をもって理解させることができたと考えている。

Ⅲ．まとめ

今回、実験教材としてパッションフルーツの香気成分である酢酸スチラルルに着目し、その合成と分析を行うことで、鏡像異性体間の性質の違いについて実感

を伴った理解を図る実験プログラムを開発・実践した。この実験では、巨視的な現象として匂いの違いを取り入れたことで、実感を伴った理解を促すことができた。また、モデル図と分子模型を使った説明を通して、微視的な現象である「キラル受容体とキラル供与体が相互作用する場合に性質が異なる場合がある」ことを理解させることができた。しかし、本実験プログラムでは、23%の受講者が他人に説明できるほどの理解までには至っておらず、今後、実験内容のレベルの設定や内容説明と実験時間の配分等の検討を行う必要がある。

Ⅳ．謝辞

本研究の一部は、JSPS 科研費 24650532（平成 24 年度～平成 26 年度）、文部科学省特別経費「「粒子」の視点で観る物質観の育成を目的とした理科教育推進」（プロジェクト分、平成 22 年度～平成 24 年度）の助成を受けて行ったものである。ここに感謝申し上げます。

Ⅴ．参考文献

- 1) 荒井綜一, 小林彰夫, 矢島泉, 川崎通昭, 最新 香料の事典 2000, 朝倉書店
- 2) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, **1995**, 7562.
- 3) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **66**, **2001**, 7931.