

生理活性物質と有機合成化学

伊 藤 克 治

はじめに

一般の人にとって，“生理活性物質”や“有機合成化学”といった言葉はおそらく馴染みが無いことだろう。生理活性物質とは生体内で何らかの作用を持つ物質であり，我々の生活にもっとも関わりが深いものとして医薬品が挙げられる。生理活性物質は，生物が生産したものを取り出して用いられる場合もあるが，工場などで化学的に合成（有機合成）されているものも数多い。近年の有機合成化学のめざましい進歩により，多くの有用物質が合成されて人類の幸福に貢献してきたが，一方では毒物・毒ガス事件などのように誤った使われ方をしているのは残念でならない。筆者は本学の公開講座を通して，有機合成化学がどのように人類に貢献してきたかを広く一般の人に理解してもらうために活動してきた。本章は，筆者が担当した97年度の「香料の化学」と98年度の「医薬品の化学」をまとめて，一部加筆を行ったものである。

1. 有機合成化学の意義

生理活性物質は，もともと生体内で生産されたものである。したがって，これを手に入れるためには生物から抽出するのがもっとも手っ取り早い方法のように思われるだろう。確かに，医薬品は古くは植物や動物などから得られる生薬から経験的に効果があるものが使われてきた。しかし，その後の薬学を始めとする関連分野の進歩により生薬の中の有効成分が明らかになると，この構図が大きく変化した。生物から抽出するためには，原料となる生物の大量の確保が必要である。ところが生物の乱獲は時に環境問題にまで発展することもあり，大量の確保がいつでも可能というわけではない。一方，有機合成で手に入れる場合はこのような問題は起こらず，天然からは入手困難な生理活性物質を大量に合成することが出来る。唯一の問題は，実用性の高い有機合成法を開発して低コストで合成することが可能かということだけである。また，天然物から発見された有効成分（リード化合物）を手がかりに化学的修飾を行って，より効果的な医薬品を開発することも有機合成の強みである。更に天然には存在せず，純粋な有機合成によって開発された医薬品もある。現在使われている医薬品の約半数は合成医薬品と言われている。

2. 化学構造式の表記

本章では多くの化学構造式を示すが，ここでその表記法について簡単に解説する（図1）。 CH_4 の分子式で表されるメタン分子は，炭素原子に4つの水素原子が結合しており，高等学校の化学の教科書ではその構造式はAのように表記されている。ところが，実際のメタン分子は平面ではなく，炭素原子を中心として水素原子が各頂点を占めるBのような正四面体構造をとっている。この3次元構造を構造式として明確に表すために，大学の教科書ではCのように表記される。この構造式では，実線で結んだ2つの水素原子 H^1 と H^2 は紙面内にあり，くさび形で結んだ水素原子 H^3 は紙面の手前側に，点線で結んだ水素原子 H^4 は紙面の裏側にあることを示す。

メタン (CH₄)

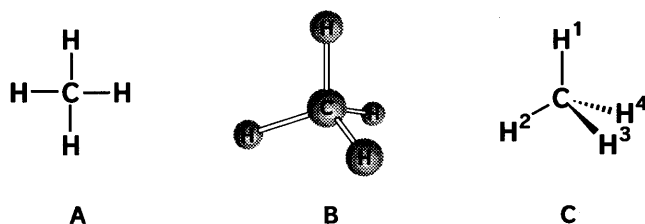


図1 メタンの化学構造式

これにならうと、ヘプタンの構造式は図2のDのように書き表される。しかし、この構造式では見づらいために、炭素原子とC-H結合を省略してEのように書くことが多い。すなわち、Eの構造式では、各頂点には炭素原子が存在していること示す。また、炭素原子の結合の本数は4本であるため、余った結合には水素原子との結合が省略されている。(R)-2-ヘプタノールはFのように書き表されるが、立体化学を分かりやすくするため、GのようにC-H結合を省略しない場合もある。

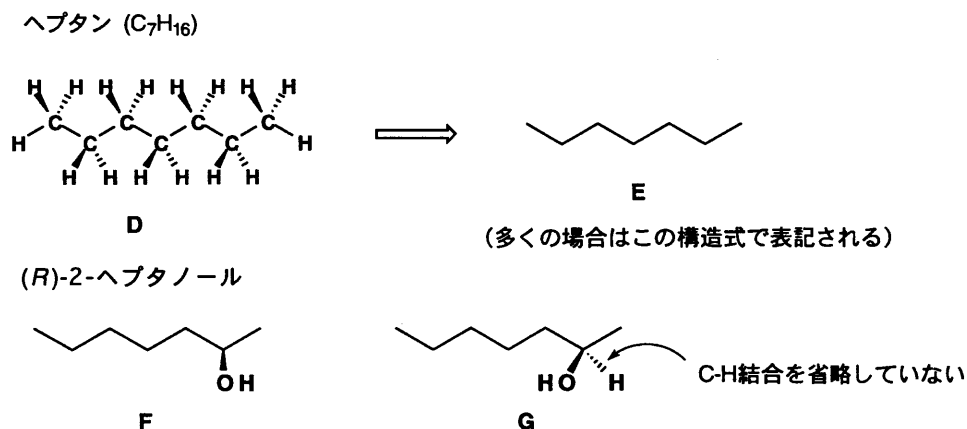


図2 ヘプタノンと(R)-2-ヘプタノールの化学構造式

3. 生理活性と立体化学

メタン分子の水素原子を全て異なる原子に置き換えたAのような分子は、それを鏡に映したBとは重ねることが出来ない(図3)。これを鏡像異性体(光学異性体、エナンチオマー)といい、このように鏡像異性体が存在する分子をキラル分子という。これはちょうど我々の右手、左手の関係と同じである。また、このときの炭素原子を不斉炭素という。なお、それぞれの不斉炭素はRまたはSで表記するが、その命名法は紙面の都合上省略する。それぞれのキラル分子が示す一般的な物理化学的挙動(融点、沸点など)は同じである。ただし、光を偏光板に通して得られる平面偏光(振動方向が一平面内にそろった光)を試料溶液に当てると、平面偏光を回転させる性質を持っている。このとき、光の進行方向にそって回転方向が右回りのものを+、左回りのものを-で表すが、鏡像体間で必ず逆の旋光性を持っている。したがって、それぞれのキラル分子を(+)体、(-)体と表記することが多い。

キラル分子の生理活性を考える上で最も重要なことは、“それぞれの鏡像体に同一のキラル分子が相互作用する場合は、基本的に鏡像体間で異なる活性を示す”ということである。これは以下のように説明される。Aの分子はキラル受容体（キラル分子）と3点で相互作用できるのに対して、Bの分子はこのような相互作用が出来ない。分かりやすく言えば、我々が他人と握手するとき、右手同士あるいは左手同士でしか出来ないことと同じである。

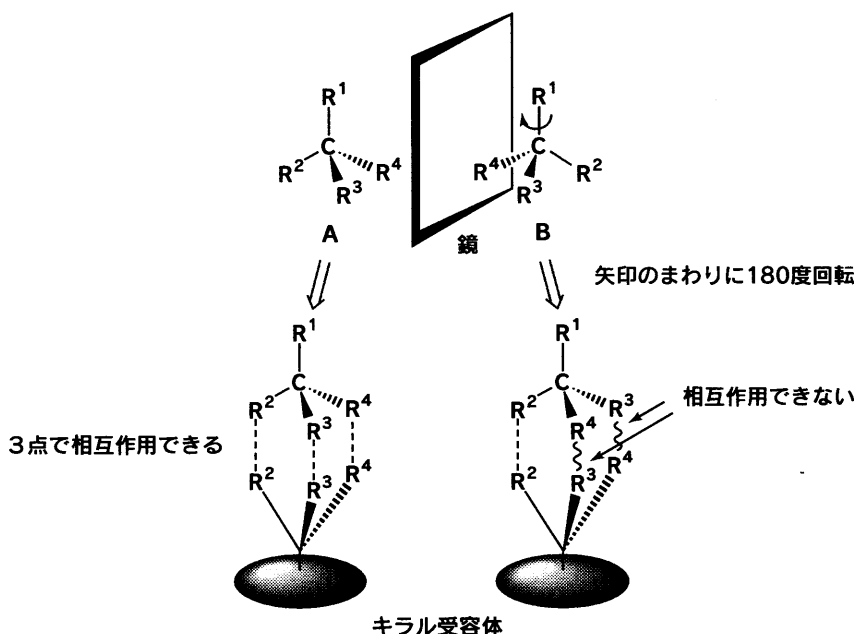


図3 キラル分子とキラル受容体の反応

生理活性物質が生体内で活性発現をするためには、生体反応をつかさどる酵素との相互作用が必要である。酵素は多数のアミノ酸から構成されるタンパク質から成っているが、そのアミノ酸には鏡像異性体が存在する。生体を作るタンパク質は、ほとんどが鏡像異性体の一方のL-アミノ酸から構成されている。この結果、酵素はキラル受容体と同じように一方の鏡像体しか正しく認識しないことになる。

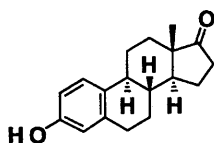
なお、どちらかの鏡像体が過剰に含まれている物質は、旋光性を持つことから光学活性体と呼ばれる。ただし、一般的にある物質を“光学活性体”と呼ぶときは、鏡像体の一方のみが含まれていることを指す。

4. 医薬品の薬理活性

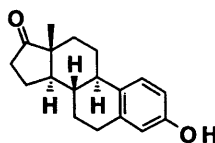
我々が用いている医薬品にはキラル分子であるものも多く、その場合は先に述べたように鏡像体間で異なる活性を示す場合が多い。図4にその例を示す。女性ホルモンの一種であるエストロンは天然型のみに活性があり、その鏡像体には活性はほとんどない。一般にビタミンCと呼ばれる(+)-アスコルビン酸は壊血病に有効であるが、その鏡像体は同様に活性がない。一方、局所麻酔作用を持つ(-)-コカ

インでは、鏡像体も同程度の活性を持っている。これらの例では鏡像体の存在は特に問題にならないが、中には思わぬ活性を示す場合がある。1956年に鎮静作用を持つサリドマイドはラセミ体（鏡像異性体の1：1混合物）として市販された。日本でも1958年にイソミンとして市販され、1950年代終わりには46カ国で市販された。ところが、これを服用した母親から奇形児が生まれるという悲劇が起こり、日本では1962年に市場から回収された。当初この副作用は、*S* 体が催奇性を持っているためだとされていた。しかし、後の研究で *R* 体のみを服用したとしても体内で *S* 体へ変化する可能性が指摘され、この悲劇は避けられなかったという報告がある。現在でも鏡像体が無害とされている医薬品の多くはラセミ体として市販されているが、ここ数十年の有機合成化学の進歩により、ラセミ体から目的の鏡像体のみへの切り替えが進められている。

エストロン

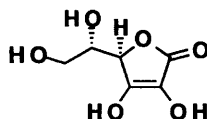


(+)体, 女性ホルモン作用

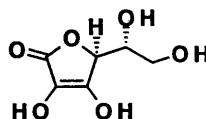


(-)体, 活性なし

アスコルビン酸（ビタミンC）

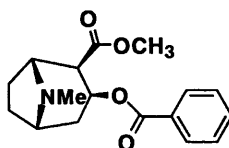


(+)体, 抗壊血病作用

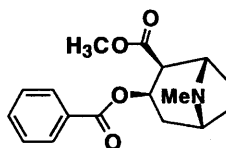


(-)体, 活性なし

コカイン

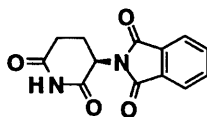


(-)体, 局所麻酔作用

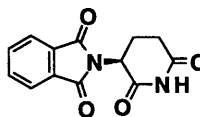


(+)体, 局所麻酔作用

サリドマイド



(*R*)体, 鎮静作用



(*S*)体, 催奇性

図4 生理活性物質の例

5. 香料の化学

香料の歴史は極めて古く、その始まりは古代メソポタミアまでさかのぼると言われている。人類の豊かな生活には香料は必需品であり、香水、石鹸、化粧品、食品などその用途はかなり広い。香料の

歴史も動植物体から抽出される天然香料に始まったが、19世紀からは合成香料が用いられるようになり、有機合成化学の進歩とともにその数を増やしてきた。天然香料は動物性香料と植物性香料に分類される。植物性香料は比較的手に入れやすいのに対して、動物性香料は野生動物保護法などの理由から入手が困難な場合もあり、現在このような香料は有機合成によって供給されている。

医薬品と同じように、香料でもキラル分子の場合はその鏡像体間による匂いの違いがあることが多い（図5）。ジャコウジカからとれる動物性香料のムスコンは *R* 体は非常に優れた強いムスク香であるのに対して、*S* 体は匂いが弱い。また、ミント油の主成分であるメントールは、天然型の *L*-(*-*)メントールのみが強いハッカの香味と清涼感を持っている。ところが興味深いことに、植物の種類によっては必ずしも一方の鏡像体のみが含まれているとは限らない。例えば、シトロネラ油にはシトロネラールの *R* 体と *S* 体が約87：13の比で含まれている。一方、レモンのピールオイルではその比は約11：89と逆転している。この組成比の違いにより、それぞれの香りが異なっている。

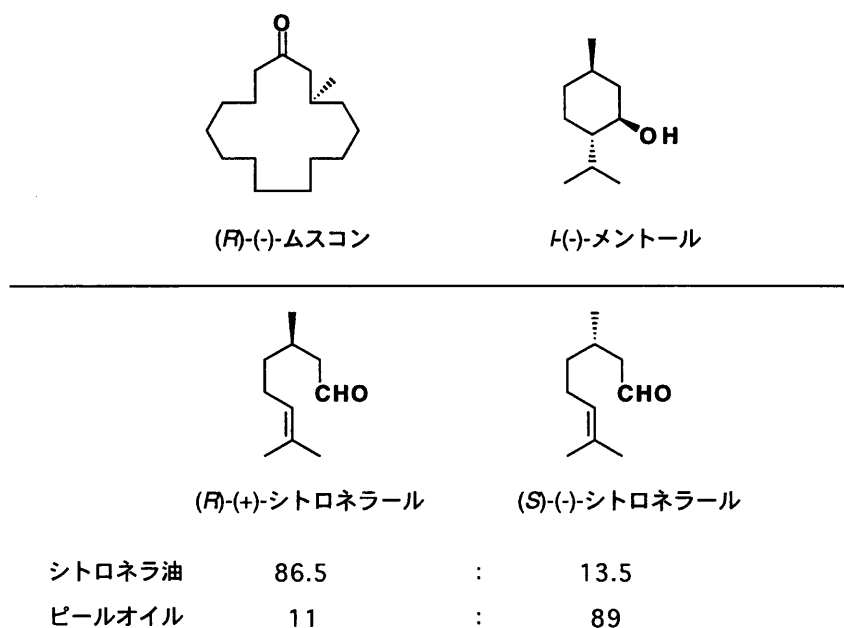


図5 天然香料の例

6. 昆虫のフェロモン

フェロモンとは生物の特定の行動を誘起するもので、なかでも昆虫の性フェロモン、警報フェロモン、集合フェロモンについて多くの研究がなされている。極めて似た言葉にホルモンがあり、どちらも極微量で生理活性を示すという点は同じであるが、原則としてホルモンは同一個体内で作用する分子であり、フェロモンは他の個体に作用する分子であるという点が大きく異なっている。昆虫フェロモンもキラル分子である例が多いが、天然型の鏡像体が活性を阻害したり、あるいは天然型と同様の活性を示すなど、その作用機作は多様である。昆虫フェロモンの立体異性体における作用機作の多様性については、近年の有機合成化学の進歩とともに明らかにされてきた。その理由として、第一に昆虫が出すフェロモンは極微量であり、昆虫から大量に入手することが困難であることが挙げられる。

ドイツのButenandtらはカイコガの性フェロモンの構造を決定するために、50万匹もの日本産カイコの腹部先端部から活性成分を12mg抽出している。活性成分の構造が決定されさえすれば、有機合成によって数gから数Kgまで合成することは容易である。また、有機合成では可能な複数の立体異性体をすべて手に入れることが可能であり、立体異性体間での活性の違いを詳細に検討することができる。図6にいくつかの例を挙げる。

マイマイガはドクガ科の蛾であり、その幼虫はアメリカで森林に大きな損害を与えた。その性フェロモンであるディスパーリュアの両鏡像体が合成されて誘引試験を行った結果、鏡像体は活性を阻害することが明らかとなった。オリーブミバエは、地中海沿岸のオリーブの害虫である。その性フェロモンであるオレアンは、興味深いことに *R* 体は雄に対して、*S* 体は雌に対して有効であることが確認された。また、雌が生産している天然のフェロモンはラセミ体であることも明らかとなった。雌は雄とともに自分までも興奮させるのである。チャバネゴキブリの性フェロモンについては、4種類のすべての立体異性体を合成して活性を調べたところ、高濃度では全ての立体異性体に活性があることが明らかとなった。

カイコ蛾の性フェロモンであるボンピコールは、二重結合に基づく立体異性体（幾何異性体という）が存在するが、天然型のみが高い活性を持っている。

なお、立体異性体は存在しないが、ハキアリの一種が仲間に食餌の場所を示すのに使う道しるべフェロモンは極めて活性が高く、わずか0.33 mgで地球一周分の道しるべになると言われている。

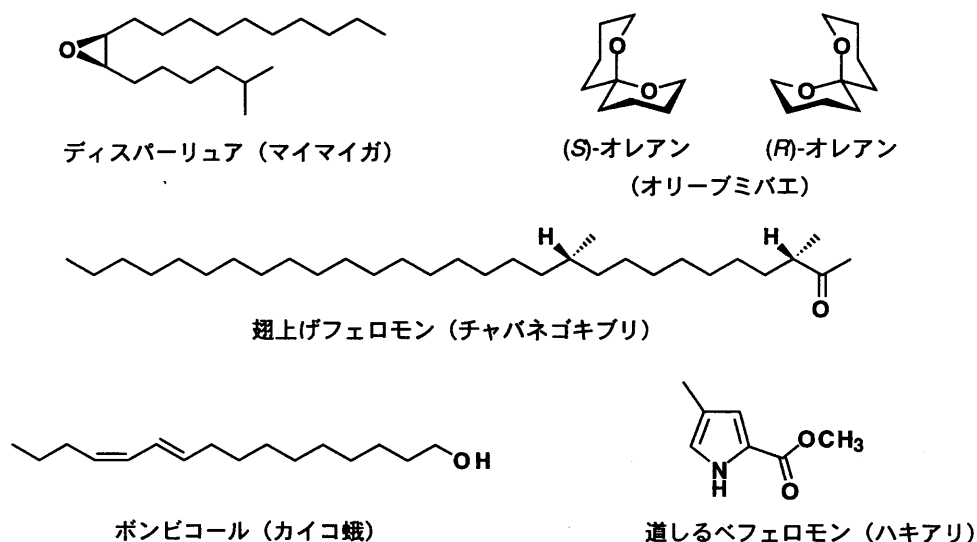


図6 昆虫のフェロモン

昆虫フェロモンの研究は昆虫の生態を明らかにするだけでなく、環境に優しい農薬としての応用が期待されている。例えば交信攪乱といわれる方法は、害虫の性フェロモンを散布して雄の雌への到達を妨害し、子孫を残さないようにする方法である。この性フェロモンを利用する方法は、塩素やリンなどを含む毒物や劇物を用いないので、人を含めて害虫以外の生物には無害である。まだい

くつかの解決されるべき問題点も残されているが、近い将来には環境に優しい害虫駆除法の1つとして定着するだろう。しかし、大量の害虫の駆除は時に生態系に影響を与える場合もあるため、その使用には十分な注意が必要である。

7. 金属錯体を用いるキラル化合物の不斉合成

化学反応によって新たに不斉炭素が生成する場合に、一方の立体異性体を選択的に合成する方法を不斉合成法という。生体内の酵素は、このような不斉合成をいとも簡単に行っている。したがって、酵素を直接有機合成へ応用すればキラル化合物を手に入れることができる。例えば、図7に示したアルコールを酸化酵素であるウマ肝臓アルコールデヒドロゲナーゼ（HLADH）を用いて酸化すると、ラクトールを経由して光学活性なラクトンが高選択的に得られる。

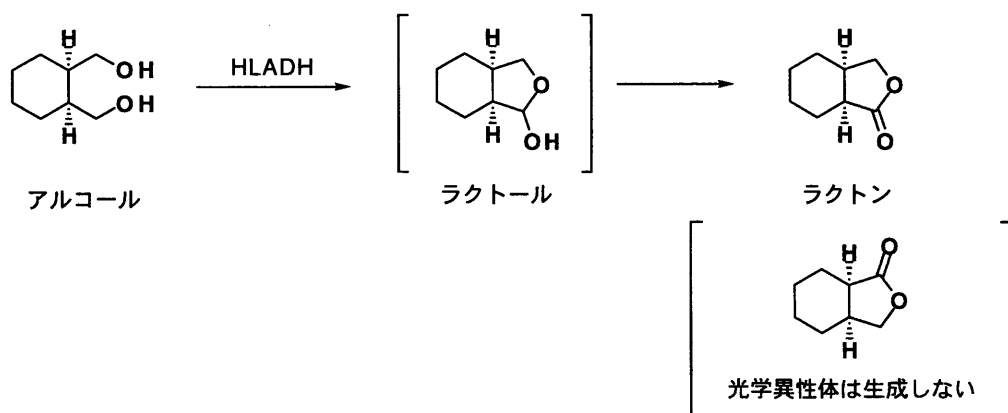


図7 酸化酵素を用いる不斉酸化

酵素は反応に関与する活性部位のまわりをタンパク質などが取り囲むことにより、基質を取り込む穴を形成している。基質はこの穴に取り込まれて目的の反応が進行する。これはちょうど鍵と鍵穴の関係と同じであり、このために目的の反応を高選択的に触媒できるのである。ただし、基質の形が変わると極端に触媒活性が低下することが多く、酵素を有機合成へ応用するためにはこの基質特異性が解決されなければならない。

このような酵素機能を人工的にフラスコ内で行うために、光学活性な金属錯体を触媒として利用する有機合成が活発に研究されている。金属に光学活性な分子を配位させることにより、酵素と同じように活性部位である金属付近に立体的に規制された反応場を作る戦略である。この場合、酵素と違って配位させる分子（配位子）の形を自在に変えられるので、酵素では反応しない基質へも広く適用することができる。更に、天然の酵素反応には無い新しい反応の開発も期待される。このため、光学活性な金属錯体を用いる不斉合成はここ数十年で急速に進歩し、現在では酵素に匹敵する高い選択性を持つ錯体が数多く開発されている。図8に示した光学活性なサレンマンガン錯体は、サリチルアルデヒドとエチレンジアミンから合成されるサレン配位子に化学的修飾を行ったものである。この光学活性なサレンマンガン錯体を用いることにより、図8の反応において人工触媒としては初めて90% ee台

の高い不斉収率が達成されている。得られた光学活性なラクツールは、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC) を用いる通常の酸化反応によって、光学純度を保ったまま対応するラクトンへ酸化できる。もちろん、空間を制御できる構造を持たない単純なサレンマンガン錯体を用いた場合は、両鏡像体が 1 : 1 (ラセミ体) で生成する。

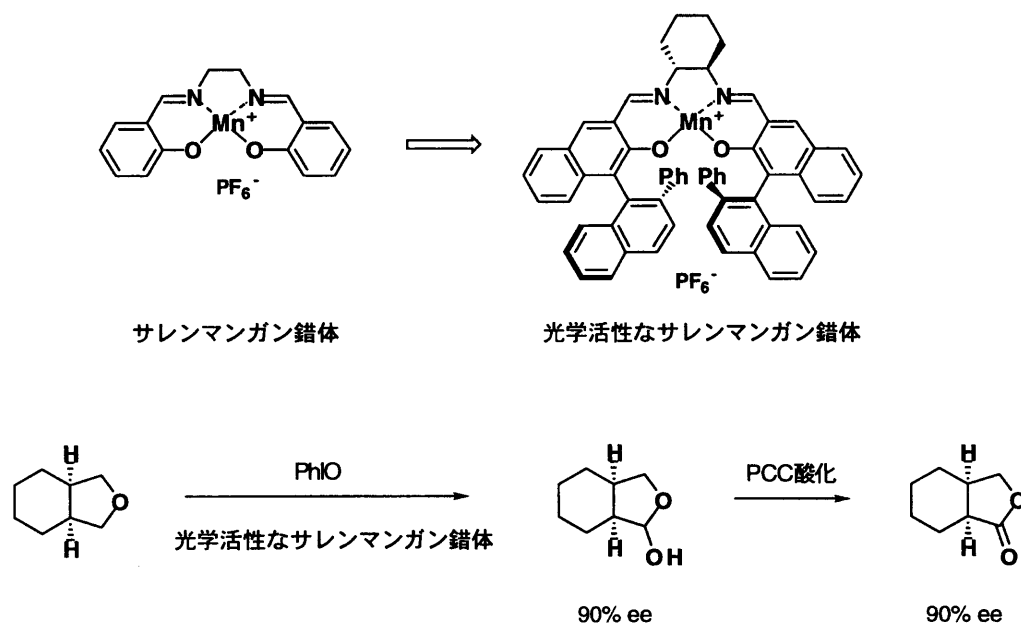


図8 光学活性なサレンマンガン錯体を用いる不斉酸化

不斉収率 (enantiomeric excess) はエナンチオマー過剰率ともいい、不斉反応によってどれぐらいの選択性が得られたかを示す値である。ある不斉反応によって一対の鏡像体A, Bが生成するとき、その不斉収率(% ee)は以下の式で表される。

$$\% \text{ ee} = \frac{|A - B|}{A + B} \times 100$$

すなわち、先に示した不斉酸化反応の90% eeは、95 : 5の選択性を表している。なお、ラセミ体を与えときはA=Bなので、0% eeになる。この場合は不斉誘起が全く無かったということになる。

金属錯体を用いる不斉合成は、ここに示した例以外にも極めて多くの種類が開発されている。詳しい内容については専門書に譲る。

8. 不斉合成を鍵反応とする生理活性物質の工業的合成

光学活性な金属錯体を用いた不斉反応は、1966年に野崎、野依らのグループにより初めて報告された。当時の不斉収率は10% ee程度と低い値しか得られなかったが、この報告は後の光学活性な金属錯体を用いる不斉合成の急速な発展のきっかけとなった。

早くも1970年初頭には、Monsanto社によりdiPAMPのロジウム錯体を用いた不斉水素化が工業化さ

れ、パーキンソン病の治療薬としてL-DOPAが合成された。当時としては94% eeと画期的な不斉収率を得ることに成功している（図9）。

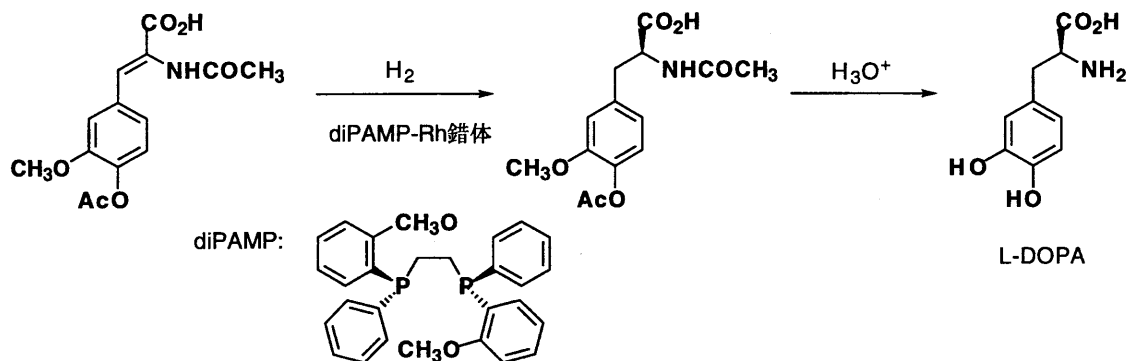


図9 L-DOPAの不斉合成

住友化学では、先の野崎、野依らの銅錯体を改良して、高い不斉収率で不斉シクロプロパン化を達成している。この反応を利用して、プロテアーゼ阻害剤のシラスタチンやピレスロイド系殺虫剤のPermethrinが合成されている（図10）。

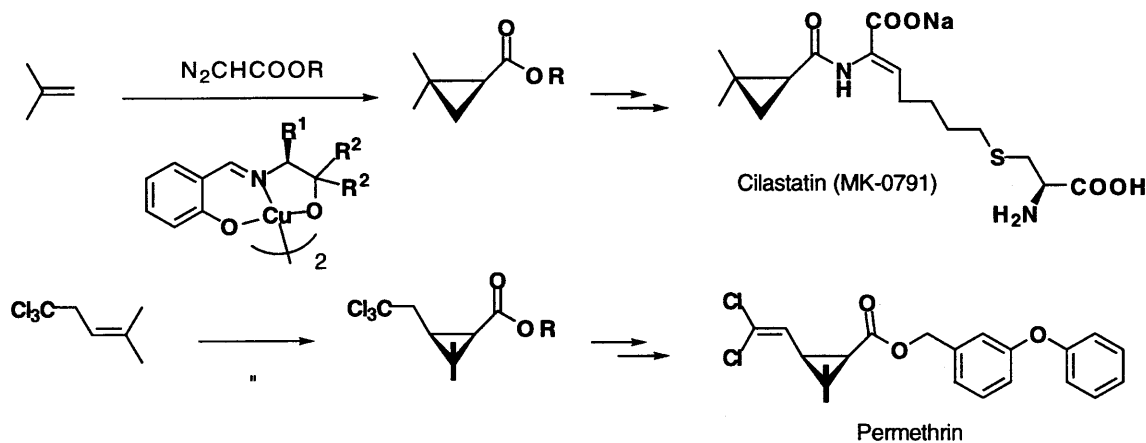


図10 シクロプロパン環を持つ生理活性物質の不斉合成

香料においても、高砂香料によってBINAPのロジウム錯体を用いるアリルアミンの不斉異性化を鍵反応として、(-)-メントールが工業的に合成されている（図12）。

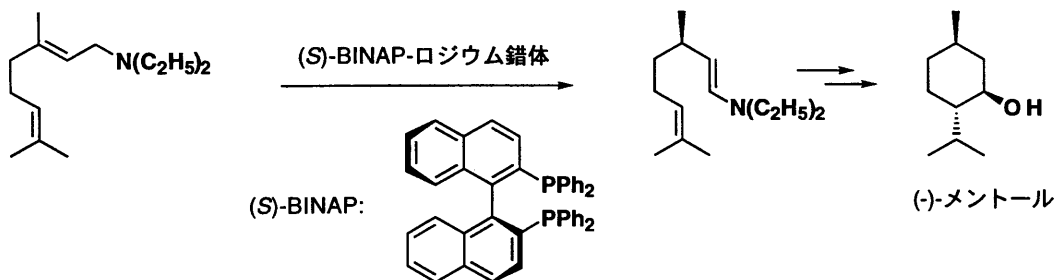


図12 (-)-メントールの不斉合成

これらの例はほんの一部であり、他にも多くの光学活性化合物が種々の不斉合成によって工業的に合成されている。

9. 有機合成化学の挑戦：複雑な天然物の合成

天然には複雑な骨格を持つ生理活性物質が数多く存在している。有機合成化学者にとっては、このような化合物をいかにフラスコ内で作るかということに最も関心がある。合成過程で思い掛けない反応に出会い、新しい有用反応の開発につながることも多い。こうして有機合成によって作られた化合物は、天然から得られた化合物と各種データを比較することにより、これまでに報告されている構造が正しいか検証することができる。有機合成では厳密に立体化学が確定した化合物を合成できるので、より確実な同定ができるからである。このように、構造決定と有機合成はお互いに密接な関わりを持っている。図13に複雑な構造を持つ天然物の例を示す。

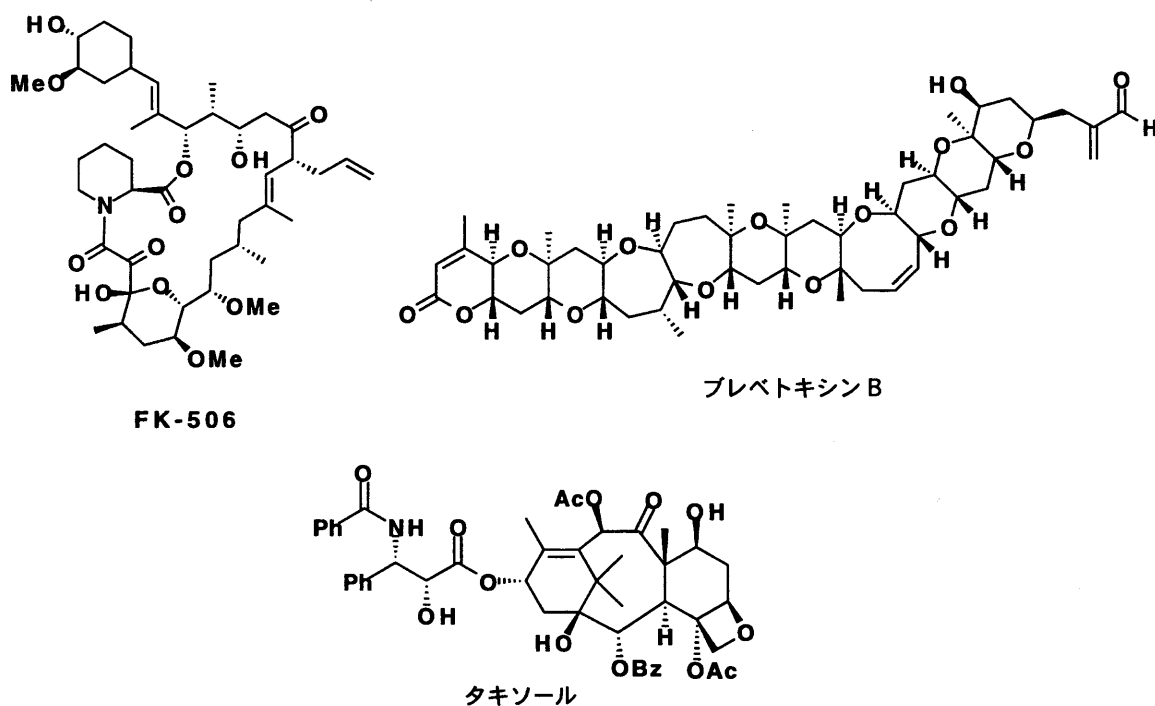


図13 複雑な構造を持つ天然物

1987年に構造が決定されたFK-506は、臓器移植における免疫抑制剤として注目されている。FK-506は多くの不斉炭素を持つ21員環ラクタムという特異な構造を有しており、有機合成のターゲット分子として興味が持たれたが、細胞内の情報伝達系の研究材料として分子生物学的見地からも興味が持たれた。最初の全合成は1989年にJonesらによりなされたが、後にSchreiberらは全合成とともに種々の類縁体を合成して活性を調べ、FK-506の細胞内情報伝達系の解明を行っている。分子生物学の分野でも有機合成が活躍した良い例である。

赤潮が発生すると魚介類が大量死するが、ブレベトキシシンBは赤潮の有毒物質であり、1981年に構造が決定された。Nicolaouらはこの化合物の合成で実に12年もの歳月を費やし、1995年に念願の全合

成を完成させた。ブレベトキシンBの中毒作用は、神経や筋肉の細胞中のナトリウムイオンチャンネルに作用して、その機能をブロックすることにより引き起こされることが明らかとなった。ちなみに、フグ毒であるテトロドトキシンも同様にナトリウムイオンチャンネルに作用して中毒症状を引き起こす。医薬品のみならず、毒物がどのようなメカニズムで中毒作用を示すかという研究にも有機合成が活躍している。これらの知見を基に、中毒の治療法が確立されるのである。

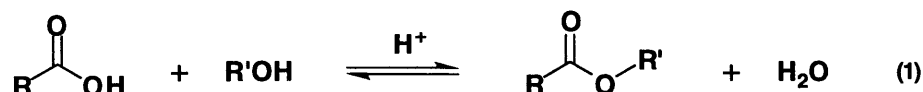
1963年、西洋イチイの樹皮に強い高腫瘍活性のある化合物が含まれていることが発見された。1971年にその成分であるタキソールが単離され、その構造が決定された。1983年からは臨床研究が行われ、広範囲の抗がん剤として最も注目されている。しかし樹皮からとれる量は微量で、一人のがん患者に大木が3本必要と言われており、その大量供給に問題を残している。この20数年間で世界中で実に30以上のグループが全合成に挑戦していたが、特殊な構造を持っているためにその合成は困難を極めた。1994年にHoltonらにより初の全合成が報告され、その後我が国でも向山らと桑嶋らによって相次いで報告された。これらの研究の過程で、類似骨格を持ついくつかの誘導体で興味ある生理活性を示すことが見いだされている。近い将来、有機合成によって大量供給が可能になるかもしれない。

10. 公開講座での有機合成実験

これまでに述べてきた有機合成は、不斉合成によって光学活性な化合物をいかに合成するかという内容が中心であった。不斉合成は大学の研究室レベルでは行われているが、多くの場合は特殊な実験装置や実験技術が必要であり、公開講座等で一般の人に簡単に体験してもらうのは困難である。しかし、光学活性な化合物以外の医薬品や香料は数多く使われており、特にエステルとよばれる化合物は誰でも簡単に合成することができる。以下に実際に本学の公開講座や大学開放事業等で行った実験について紹介する。

実験 果物の匂いをつくる：エステルの合成

エステルは合成香料として広く用いられており、酸触媒の存在下でカルボン酸とアルコールから合成することができる（式1）。この反応では、エステルと同時に水が生成する平衡反応である。通常、酸として濃硫酸がよく用いられる。濃硫酸は酸触媒としての作用以外に、脱水作用も持っている。このため、式1における右辺の水をとり、平衡を右にずらしている。



カルボン酸とアルコールの種類を変えることにより、いろいろな匂いを持ったエステルを作ることができる。実際の果物や、市販の果実エッセンスには数種類のエステルが含まれている。

薬品・器具

カルボン酸：

酢酸，プロピオン酸，ブタン酸，ヘプタン酸

アルコール：

エタノール，1-ペンタノール

濃硫酸

試験管，駒込ピペット，ビーカー，ガスバーナー

操 作

- 1) 試験管にカルボン酸 (1ml) とアルコール (1 ml) を駒込ピペットでとる。
- 2) 濃硫酸2～3滴を注意深く加える。
- 3) 沸騰している湯の中に約10分間つける。
- 4) 水を約2ml加えてよく振り，静置する。上層に分離した液体が生成物のエステルである。
匂いをかいで原料との違いを確認する。

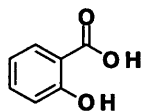
注意：濃硫酸は強い脱水作用があり危険なので，これらの試薬を手や衣服に付けないように注意する。
薬品が手に付いた場合はすぐに大量の水で洗うこと。

実験 医薬品をつくる：アスピリンおよびサリチル酸メチルの合成

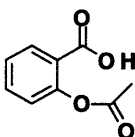
本実験では，サリチル酸を原料としてアスピリンとサリチル酸メチルを合成する。

サリチル酸はバラ科の植物から単離され，解熱，抗炎症作用を持つ医薬品として用いられたが，強い胃障害を起こすことが難点であった。その後，アセチル化して得られるアセチルサリチル酸（アスピリン）がこのような副作用が低く，優れた効果があることが分かった。現在でも解熱，抗炎症薬，抗リウマチ薬として用いられている。

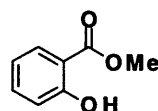
サリチル酸メチルはツツジ科の植物から得られる冬緑油の主成分である。鎮痛用塗布剤のみでなく，香料としても使われている。



サリチル酸



アスピリン
(アセチルサリチル酸)



サリチル酸メチル

薬品・器具

サリチル酸，無水酢酸，メタノール，濃硫酸

上皿天秤，試験管，駒込ピペット，ビーカー，ガスバーナー

操 作

アセチルサリチル酸（アスピリン）の合成

- 1) 試験管にサリチル酸（1 g）をはかりとり、無水酢酸（2 ml）を駒込ピペットでとる。
- 2) 濃硫酸2～3滴を注意深く加える。
- 3) 沸騰している湯の中に約10分間つける。
- 4) 20 mlの水を入れた100 mlのビーカーに反応物を注ぎ込み、攪拌棒でよくかき混ぜるとアセチルサリチル酸が結晶化する。

サリチル酸メチルの合成

- 1) 試験管にサリチル酸（1 g）をはかりとり、メタノール（2 ml）を駒込ピペットでとる。
- 2) 濃硫酸2～3滴を注意深く加える。
- 3) 沸騰している湯の中に約10分間つける。
- 4) 水5mlを加え、この水溶液をろ紙につけるとサリチル酸メチルの匂いがする。

おわりに

以上述べてきたように、有機合成化学は単なる生理活性物質の合成のみならず、その活性発現のメカニズムの解明や病気の治療法の開発など広い分野で貢献している。本章では生理活性物質の合成に限って書いたが、これは有機合成化学の中でもごく一部の領域であり、他にもプラスチックやナイロンなどの高分子材料や、液晶のような機能性分子などの合成においても有機合成化学は多大な貢献をしている。これからの有機合成化学の更なる進歩によって、我々の生活は更に豊かなものになるだろう。

参考書

薬学全般に関する参考書：

- ・ 山川浩司，金岡祐一，岩澤義郎，“メディシナルケミストリー”，第4版，講談社サイエンティフィク（1998）。

昆虫フェロモンを中心とする生理活性物質の合成に関する参考書：

- ・ 森 謙治，“生物活性天然物の化学合成 生体機能分子をどうつくるか”，裳華房，（1995）。

文 献

- 1) サリドマイドに関する論文：橋本祐一，現代化学，38（1994）。
- 2) 香料と立体異性体に関する論文：山本 健，香料，184，57（1994）；山本 健，香料，195，91（1997）。
- 3) 不斉合成に関する論文：“金属反応剤を用いる不斉化学合成（季刊 化学総説19）”，日本化学会編，学会出版センター（1993）；“均一系触媒反応設計のための戦略（化学増刊 124）”，村橋俊一，山本明夫，野依良治編，化学同人（1995）。