ミニレビュー

[*Nippon Nōgeikagaku Kaishi* Vol.64, No. 2, pp. 187~190, 1990]

=シリーズテーマ=

光学異性と生物活性

光学異性体と生物活性	山下 恭平	187
キラル素子からの光学活性天然生理活性物質の合成	杉山 長美	191
不斉合成の最近の進歩	田中 陽光	195
酵素を用いる有機合成	折谷 隆之	199
光学異性と香気物質	小林 彰夫	203

光学異性体と生物活性†

山下 恭平

(東北大学農学部)

天然の生理活性物質には光学活性を有するものが多いが、生体内にはいずれか一方のエナンチオマーのみが存在することが多く、両エナンチオマー間の生理活性には大きな差があることが多い。これは生理活性を発現する場合での生体の受容体の不斉性と関係しているものと見なされる。キラル分子が天然に存在する場合、アミノ酸、糖、テルペンなどに見られるように *d* 体、*l* 体の両方が別種生物中に存在していることがあるが、抗生物質中に *D*-アミノ酸が含まれているように両エナンチオマーが異なる活性発現に関与しているのが普通である。

生理活性の発現機構や受容体構造の解明、キラル分子の実用化や活性評価のためにも両エナンチオマーの活性を比較することは重要であるが、このためにはかなり高純度の両エナンチオマーが得られることが前提であり、比較的最近になってやっと可能になってきたといえる。

光学活性天然物を得るためには、次のようないくつかの方法が考えられる。

- 1) ラセミ体の光学分割
- 2) キラルな原料からの立体選択的合成

- 3) 酵素反応を利用するエナンチオ選択的合成

- 4) 不斉合成

ラセミ体の光学分割は古くから用いられている方法ではあるが、常に成功するとは限らず、また、両エナンチオマー共、高い光学純度で得られるという保証はない。近時発達してきたキラル担体を利用する HPLC, GC などによる分離は今後は有効な方法となろう。

キラル原料からの立体選択的合成、酵素反応の利用、不斉合成についてはこのミニレビューで解説してある。

光学異性と生物活性の関係を調べるには、2 種のエナンチオマーを用意しなければならないだけに医薬、農薬、香料のように実用化に結びつく場合を除いてはまだ多くのデータは得られていない。香気物質の場合についてはこのミニレビューでとりあげてある。

最もよく調べられているのは昆虫フェロモンの場合で森らの精力的なキラル体の合成を中心にして複雑な相関が明らかになり、次の 5 つの場合が認められる⁽¹⁾。

- A 一方のエナンチオマーのみが活性で他方は作用を妨げない。
- B 一方のエナンチオマーのみが活性で他方は作用を阻害する。
- C すべてのエナンチオマーが活性を示す。
- D 同じ属でも異なる種の昆虫は異なるエナンチオマ

† Optical Isomers and Biological Activities.
Kyohei YAMASHITA (Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Agriculture, Tohoku University, Aoba-ku, Sendai 981)

図 1

ーを利用する。

E 両エナンチオマーが共存して初めて活性を示す。

昆虫フェロモンの場合、臭覚により知覚されるわけであり、触角上の感覚受容体がキラルな高分子である蛋白であることを考えれば、エナンチオマー間に活性の差があっても不思議ではないが事実にはきわめて複雑である。

ネベタラクトン (1) は猫の誘引成分として有名であり、アブラムシの性フェロモンでもあるが、フェロモンとしては天然型 (+) 体のみが活性を示すのに、猫に対しては (+) 体も (-) 体も同程度の活性を示す⁽²⁾。

一般にエナンチオマー間の活性の差は作用点における受容体との相互作用の差、作用点に到達するまでの代謝、吸収、移行の差などさまざまな因子の総合によるものと理解されよう。生体内有機化学反応は酵素により行われ、しかも酵素はキラルなアミノ酸からなる蛋白質が主体であるだけに、酵素の (R) 体、(S) 体基質に対する特異性は多くの場合絶対的なものであるが、なかには例外もあり特異性がそれほど厳密でない場合も見られる。

植物生長物質の活性と立体化学との関係についてもいくつかの例が知られている。オーキシンはインドール酢酸自体にはキラリティーがないが 2-aryl または aryloxy-propionic acid (2) 系では一般に (R)-(+) 体のほうがかなり活性が強い⁽³⁾。

ジベレリンでも非天然型ジベレリンの合成は行われていないが、カウレノールや GA₁₅ (3) など天然型の活性が合成ラセミ体の活性の約 2 倍であることから、非天然型は不活性と考えられている⁽⁴⁾。

抑制型植物ホルモンであるアブジジン酸 (ABA, 4) では一般には天然の (S)-(+) 体が (R)-(-) 体より強い活性を示すが、棉のエキスプラントのアッセイや大麦の α -アミラーゼ生成抑制活性では (R) 体、(S) 体はほ

ぼ同じであり、気孔閉鎖活性では (S) 体のみが活性を示す^(5,6)。かかる活性の差は吸収、代謝速度の差とも関係があり、短期間のアッセイでは (S) 体のほうがはるかに強い活性を示す。ラセミ体を植物に与えたときの代謝経路と速度の違いも報告されており、また、活性の差の原因として植物の種類、細胞、酵素系によって、ABA に対する receptor の立体的要求が異なる可能性も指摘されている。因みに ABA と同程度の活性があるエポキシド (5) では (-) 体は (+) 体の 1/1000 以下の活性しか示さない⁽⁷⁾。同様に ABA の前駆体ともなりうる α -イオニリデン酢酸 (6) でも各種アッセイで (+) 体が (-) 体の 3~6 倍の活性を示す⁽⁸⁾。ジャスモネート類の植物成長抑制活性については天然型の (-) 体 (7) のほうが (+) 体よりもかなり活性が強いが、(+) 体にもなお強い活性が見られる⁽⁹⁾。最近になって活性の本体は混在するシス体の (+)-エピジャスモネート (8) であると考えられるようになった⁽¹⁰⁾。

合成農業についても多くのデータが集積されてきた。除虫菊の殺虫成分ピレトリン (9) は (R)-菊酸と (S) ビレスロロンのエステルであるが、このアルコール部分を改変したアレスリン (10) について立体化学と殺虫活性の関係が詳しく調べられており、(R) 酸の (S) アルコールエステルの活性を 100 とすると (S-R) エステルの活性は 0.5 にすぎないし、酸部のみ変えた (S-S) エステルでも 4.8 であることから (R) 酸を用いた合成ピレスロイドが利用されるようになった⁽¹¹⁾。

合成ピレスロイド、フェンバレーラート (11) の場合もイエバエに対する殺虫活性では (S,S) 体が (R,R) 体の 350 倍にも達するし⁽¹²⁾、アミドリン酸エステル系殺虫剤のイソフェンホス (12) のオキシソン体では (+) 体が (-) 体の 83.5 倍もの殺虫力を示す⁽¹³⁾。除草剤 quizalofop ethyl (13) でも (R) 体のみが脂質合成を強く阻害

図 2

図 3

する⁽¹⁴⁾.

光学活性 フェニルホスホン酸チオールエステル (14) 類でも (+) 体のほうが (-) 体よりも若干殺虫力が強いが、上の例ほど大きな差ではない⁽¹⁵⁾.

トリアゾール系化合物に見られる (R) 体と (S) 体での異なる生物活性も興味深い。殺菌剤の diniconazole (14) は (R)-(-) 体が (S)-(+) 体の 300 倍以上の殺菌活性を示すが、キュウ実生に対する生長抑制活性は (S) 体のほうが (R) 体より強い⁽¹⁶⁾。塩素の一つ多い植物生長調節剤 uniconazole (15) でもイヌビエの生長抑制活性は (S) 体が (R) 体の 30 倍にも達するが、殺菌活性は (R) 体が (S) 体の 100 倍も強い⁽¹⁷⁾。両化合物共殺菌活性はラノステロールの 14 α -デメチル化阻害、植物生長抑制活性はカウレンのカウレン酸への酸化阻害によるものであり、共に P-450 を含むモノオキシゲナーゼの阻害である。したがって、カビのモノオキシゲナーゼ系に対しては (R) 体のほうが親和力が大きく、植物の酸化系には (S) 体のほうが親和力が大きいことが予想される。同様にわい化剤 paclobutrazole (15) でも (2R, 3R) と (2R, 3S) 体はセロリー細胞生長を強く抑え、P-450 依存のステロール-14 α デメチル化を抑えるが、(2R, 3S; 2S, 3R) 体では活性が弱い⁽¹⁸⁾。このよう

に立体と活性の関係の研究は酵素系や受容体の構造解明にも多くの示唆を与えるものである。われわれの研究室で合成したいくつかの生理活性天然物の例でもイネイモチ病菌の植物毒素ピリキュロールの場合には天然の (3R, 4S) 体 (16) と非天然型の (3S, 4R) 体とではそれほど活性の差はなかった⁽¹⁹⁾。

また、センキューの抗菌成分ネオクニジライド (17) でも天然型 (+) 体と非天然型 (-) 体とではあまり差は見られないが⁽²⁰⁾、これは SH 酵素に対する Michael 付加が作用機構と考えれば反応性に差はないわけで酵素の SH 周辺がそれほど混んでいなければ差がなくても不思議ではない。今後キラルな生理活性物質の光学異性と生理活性に関するデータが蓄積されることを期待したい。

- (1) 森 謙治:「生物の生活と生理活性物質」, 日本農芸化学会編, 朝倉書店, 1983, p.164.
- (2) K.Sakurai, K.Ikeda and K.Mori: *Agric. Biol. Chem.*, **52**, 2369 (1988).
- (3) T. Fujita: *Agric. Biol. Chem.*, **30**, 1277 (1966).
- (4) Y.Isogai: *Phytochemistry*, **13**, 337 (1977).
- (5) P.E.Kriedemann: *Plant Physiol.*, **49**, 842 (1972).
- (6) W.R.Cummins and E.Sondheimer: *Plan-*

- ta, **111**, 365 (1973).
- (7) T. Oritani and K. Yamashita : *Phytochemistry*, **22**, 1909 (1983).
- (8) K. Yamashita, E. Nagano and T. Oritani : *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 1441 (1980).
- (9) H. Yamane : *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 1709 (1981).
- (10) O. Miersch, A. Meyer, S. Vorkefeld and G. Sembder : *J. Plant Growth Regul.*, **5**, 91 (1986).
- (11) R. J. Barker and L. N. Edmunds : *J. Econ. Ent.*, **2**, 56 (1963).
- (12) H. Yoshioka : *Rev. Plant Protec. Res.*, **11**, 39 (1978).
- (13) 上路雅子 : 農薬誌, **13**, 325 (1988).
- (14) K. Nakahira, M. Uchiyama, T. Ikai, H. Igarashi and K. Suzuki : *J. Pestic. Sci.*, **13**, 269 (1988).
- (15) 呉 少勇, 平島明法 : 農薬誌, **13**, 527 (1988).
- (16) H. Takano, Y. Oguri and T. Kato : *J. Pestic. Sci.*, **11**, 373 (1986).
- (17) 大塩裕陸, 田中鎮也, 川島操子 : 住友化学, 1987, II, 51 ; 江藤守総編「農薬の生有機化学と分子設計」, ソフトサイエンス社, 1985, p. 215.
- (18) P. A. Haughan, R. S. Burden, J. R. Lenton and L. J. Good : *Phytochemistry*, **28**, 781 (1989).
- (19) M. Suzuki, T. Sugiyama, M. Watanabe, T. Murayama and K. Yamashita : *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 2161 (1987).
- (20) H. Suzuki, A. Tanaka and K. Yamashita : *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 3369 (1987).