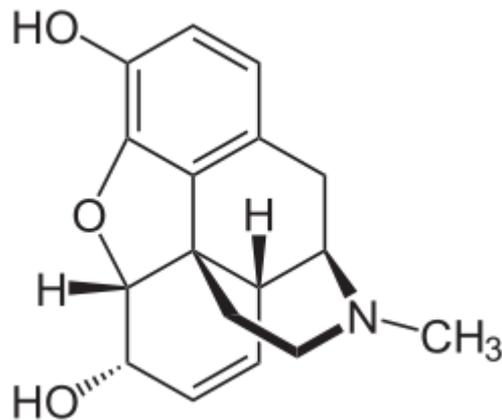


# アルカロイドの化学

最長の歴史を持つ医薬は？

# 鎮痛剤モルヒネ



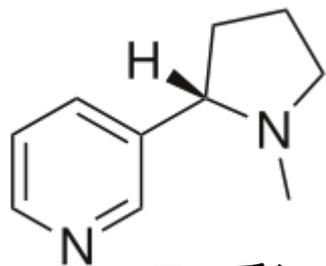
Friedrich Sertürner

- ・ケシの実から得られる「アヘン」は、BC3400年ころから使用されていた
- ・強力な鎮痛効果を持ち、麻薬としての作用も古くから知られていた
- ・アヘン戦争など、歴史の暗黒部分にも関わる
- ・1803年、当時20歳の薬剤師F. Sertürnerが単離に成功  
天然物化学という領域を拓く、偉大な発見だった

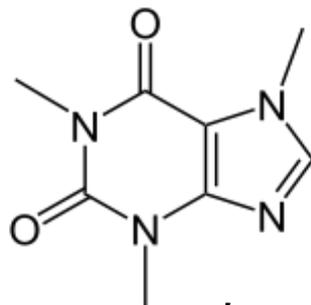
# アルカロイドとは

- ・窒素原子を含む天然由来化合物
- ・多くの場合、塩基性を示す  
(アルカロイドの名称はここから)
- ・その多くは、**アミノ酸**から生合成される
- ・植物から得られることが多いが、細菌や動物にもアルカロイドを生産するものがある
- ・基本的に語尾は「-ine」
- ・各種生理作用を持つものがあり、**毒や薬**の宝庫

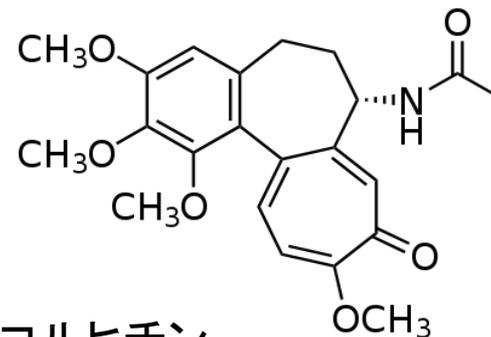
# 毒・医薬となるアルカロイド



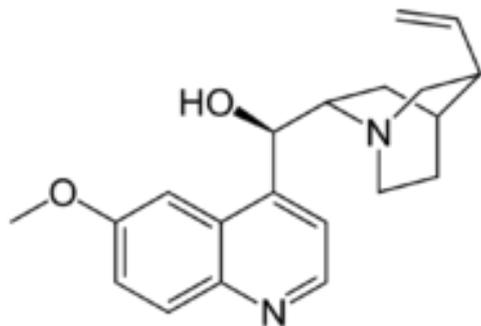
ニコチン  
タバコから



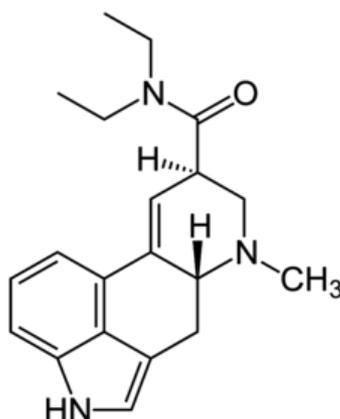
カフェイン  
コーヒーから



コルヒチン  
イヌサフランから  
染色体異常誘発作用

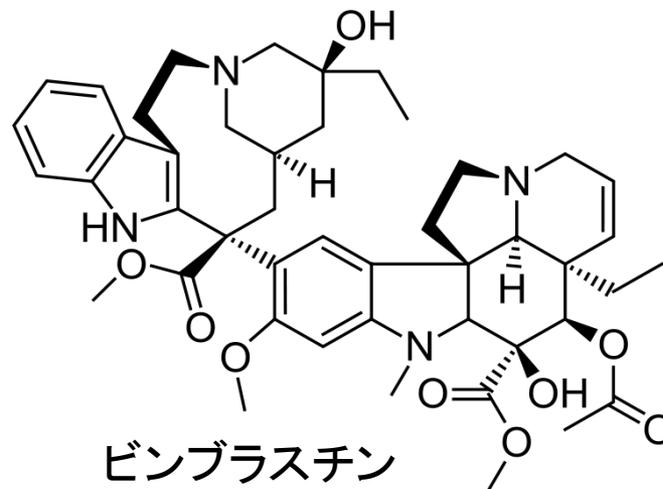


キニーネ  
キナノキから  
抗マラリア作用



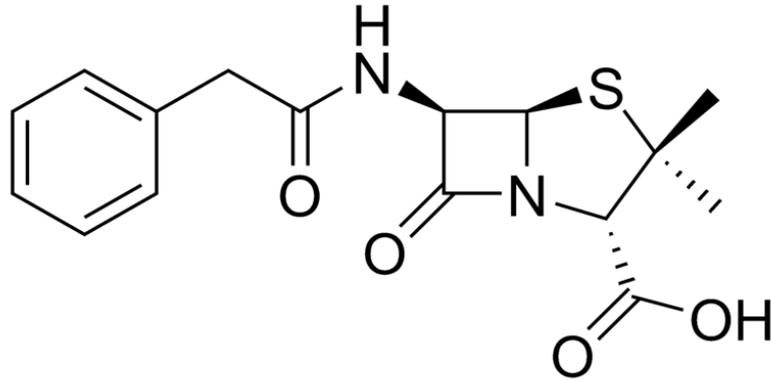
LSD  
麦角菌より  
幻覚作用

(天然物をアミド化した誘導體)

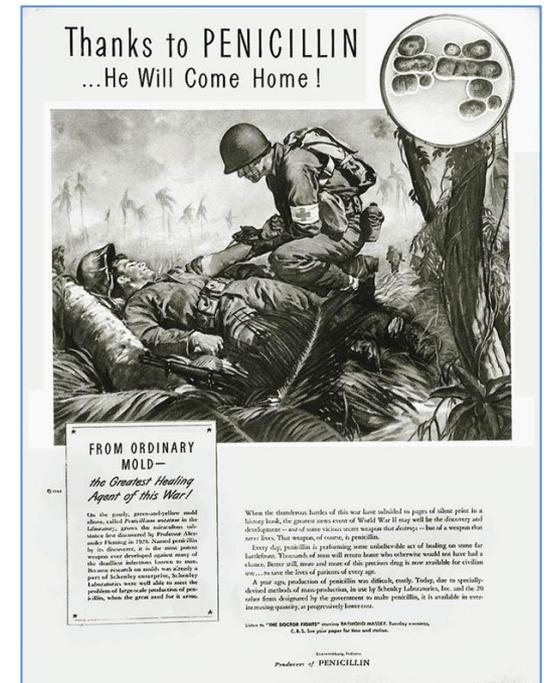


ビンブラスチン  
ニチニチソウより  
抗がん剤

# ペニシリン

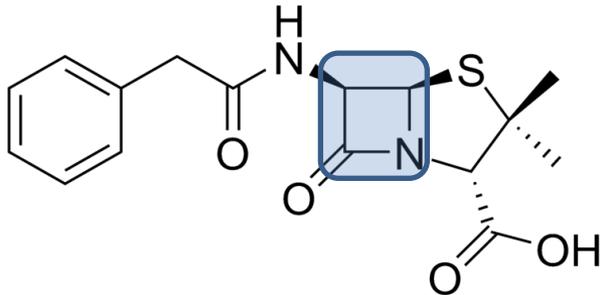


- 1929年、A. Flemingがアオカビより偶然に発見  
アオカビの学名 (*Penicillium notatum*) より命名
- 1940年、FloreyとChainらにより単離、量産に成功
- それまで恐れられてきた各種の感染症を一掃  
第二次世界大戦の戦場でも多くの兵士を救った
- その後、多くの抗生物質発見のきっかけとなる  
人類の平均寿命の伸びに大きく貢献した



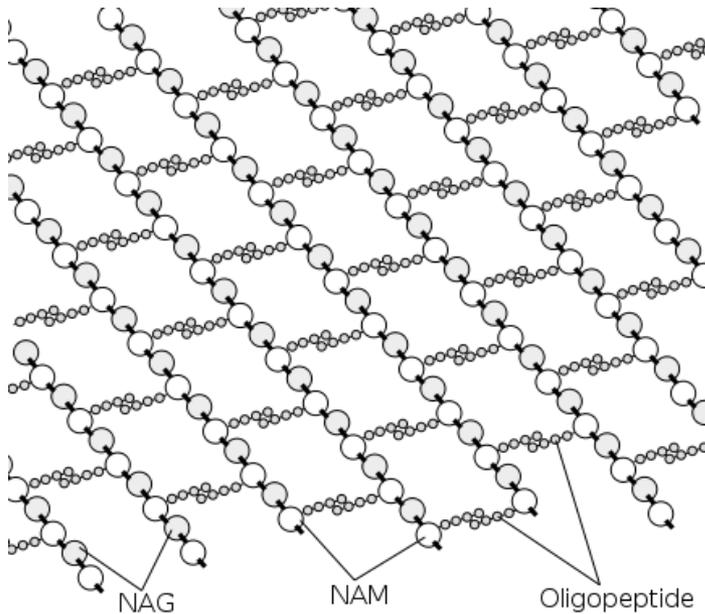
(ファイザー社HPより)

# ペニシリンの作用



ペニシリンは、不安定な4員環( $\beta$ ラクタム)を有する。これがミソ

細菌の細胞は細胞壁によって覆われている長い糖鎖をペプチドが橋渡しし、丈夫なネットワークを作る



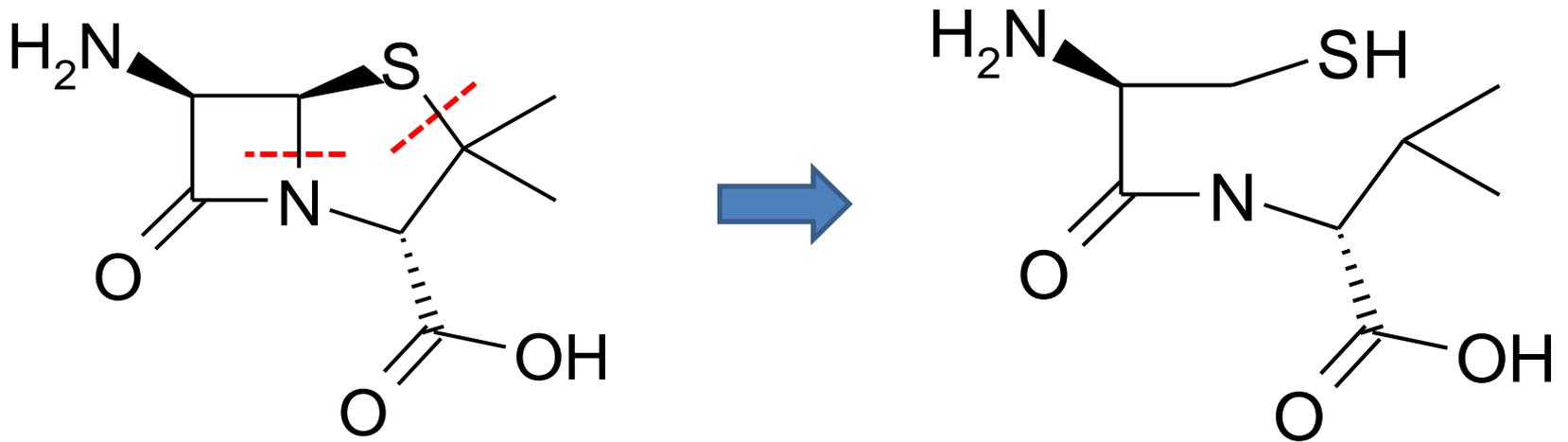
NAG: N-アセチルグルコサミン  
NAM: N-アセチルムラミン酸

ペニシリンは、このペプチドを合成する酵素に共有結合してしまい、その機能を失わせる。これにより、細菌は正常な細胞壁を作れず、破裂して死ぬ

哺乳動物は細胞壁を持たないため、基本的にペニシリンは人体に害はない

ただし近年、ペニシリンなどの抗生物質には耐性菌が発生、大きな問題となっている

# ペニシリンの生合成

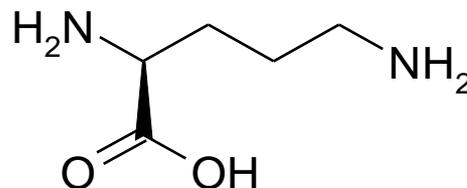


ペニシリンの骨格は、システイン-バリンから変化してできる

# 多くのアルカロイドはアミノ酸から作られる

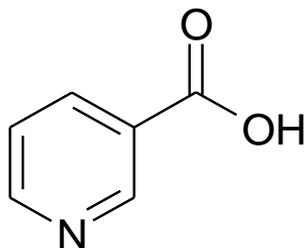
よく原料になるのは

- ・オルニチン
- ・リシン
- ・チロシン
- ・フェニルアラニン
- ・トリプトファン



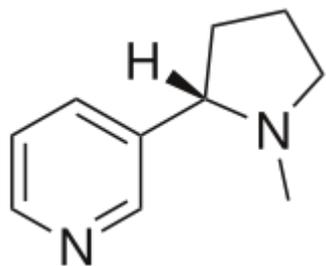
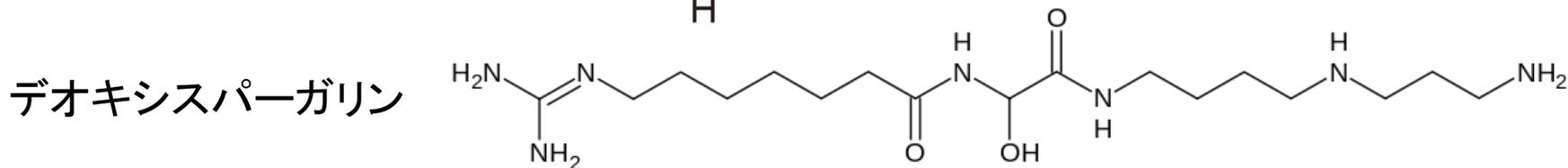
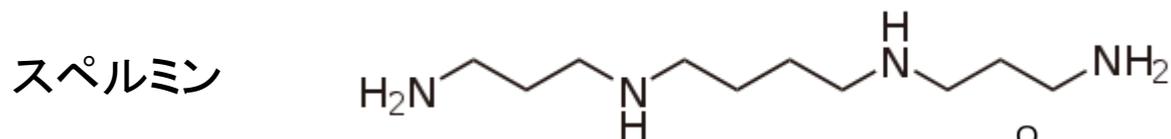
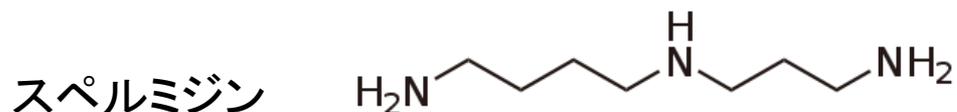
オルニチン  
(アルギニンの分解により生成)

その他、ニコチン酸やテルペン骨格由来のものも

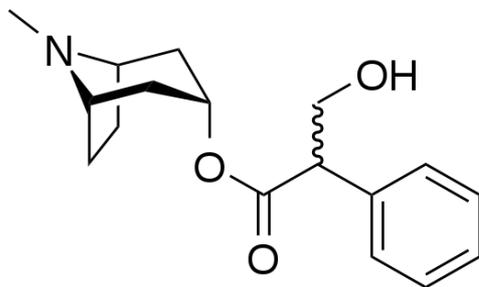


ニコチン酸

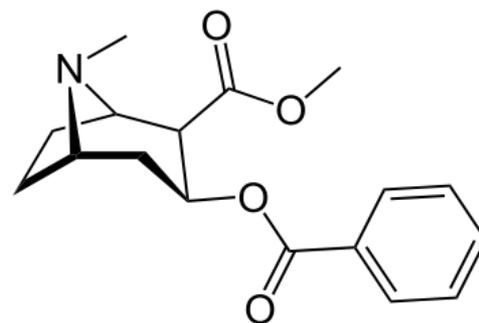
# オルニチン由来のアルカロイド



ニコチン



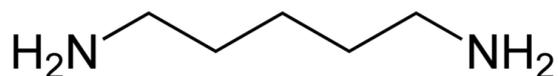
アトロピン



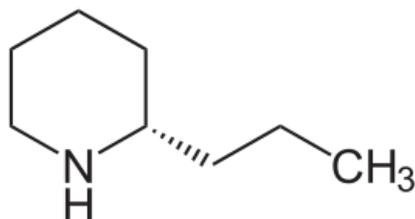
コカイン

・ピロリジン環を持つ化合物が多い

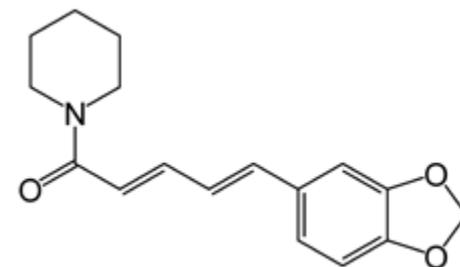
# リシン由来のアルカロイド



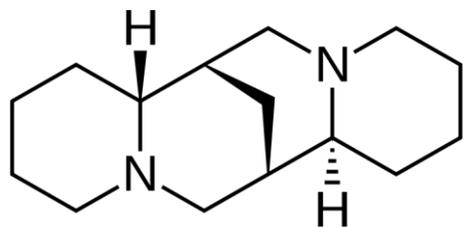
カダベリン



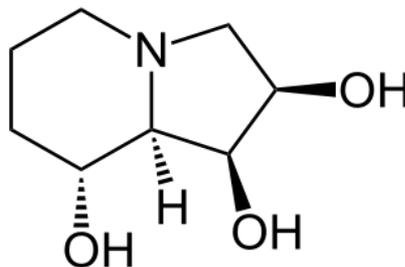
コニン (ドクニンジンより)



ピペリン (コショウより)



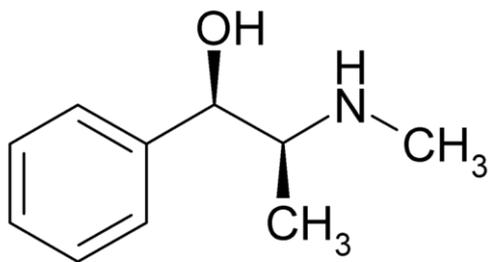
スパルテイン (エニシダより)



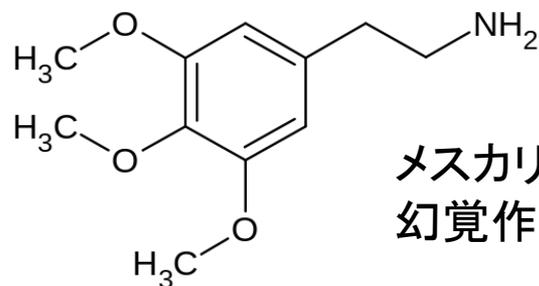
スワインソニン  
(マメ科植物より  
家畜の神経障害の原因)

ピペリジン環を持つものが多い

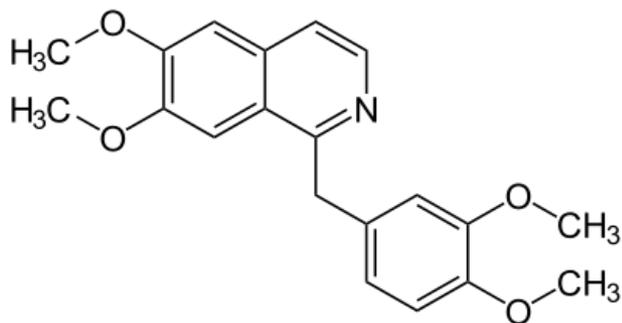
# チロシン・フェニルアラニン由来のアルカロイド



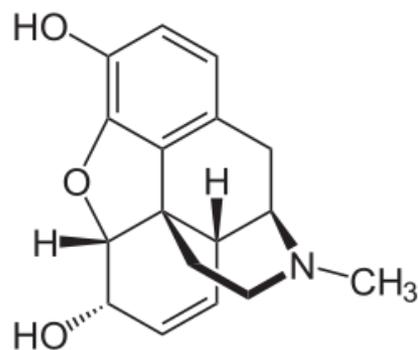
エフェドリン(麻黄より)  
気管支拡張作用など



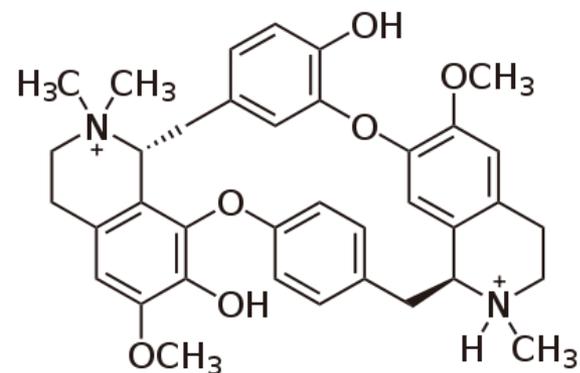
メスカリン(サボテンより)  
幻覚作用



パパベリン(ケシより)  
筋弛緩作用など

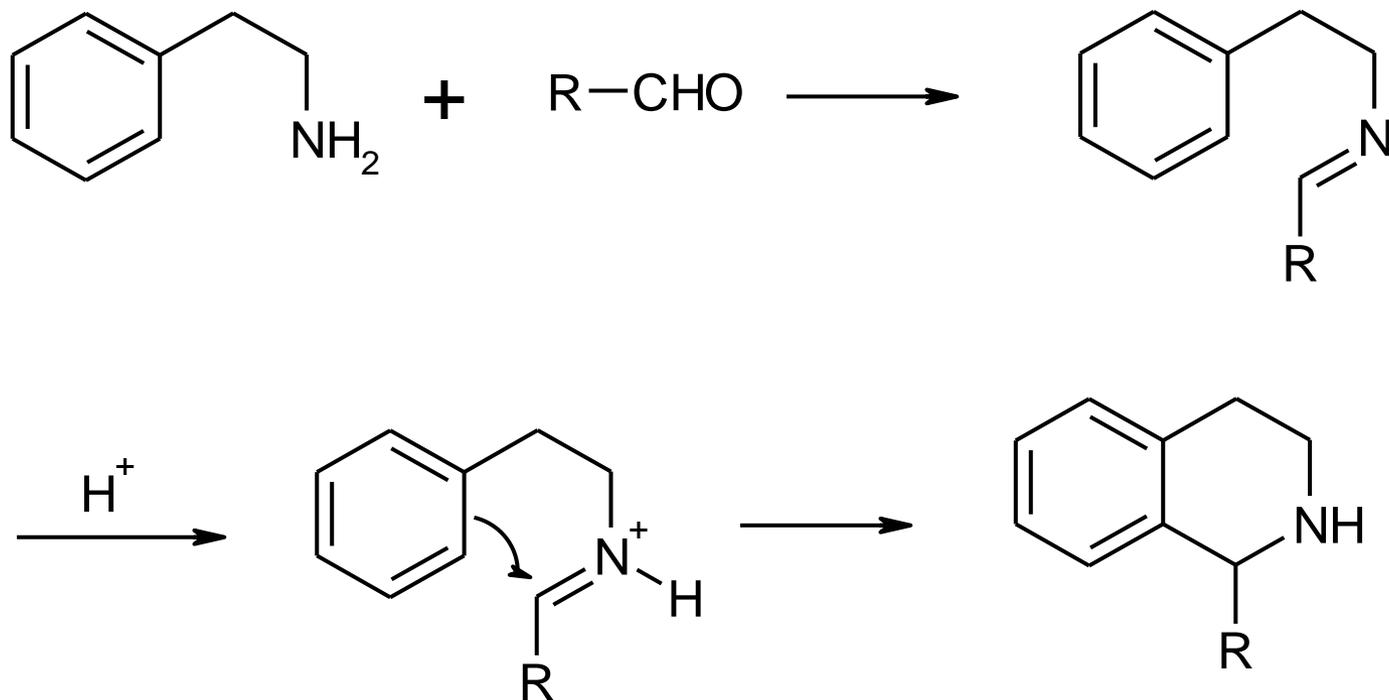


モルヒネ(ケシより)  
鎮痛作用など



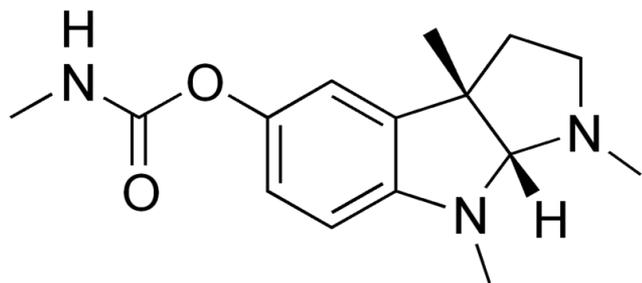
ツボクラリン  
吹き矢の毒

# Pictet-Spengler反応

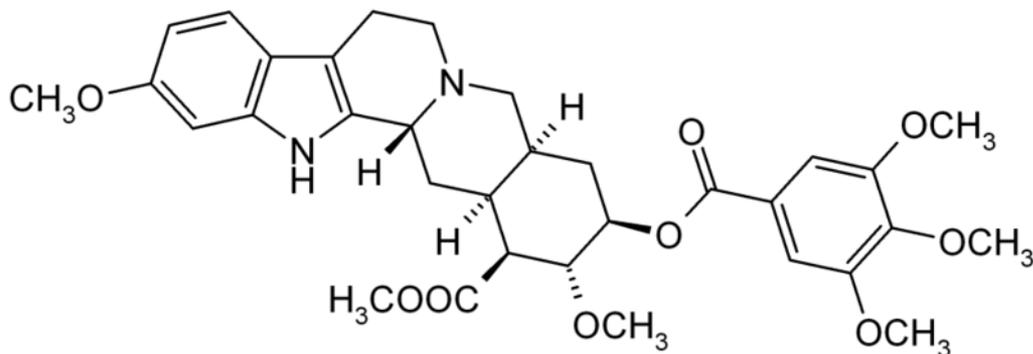


フェネチルアミン誘導体とアルデヒドから、イソキノリン環ができる  
生合成・化学合成両方で重要

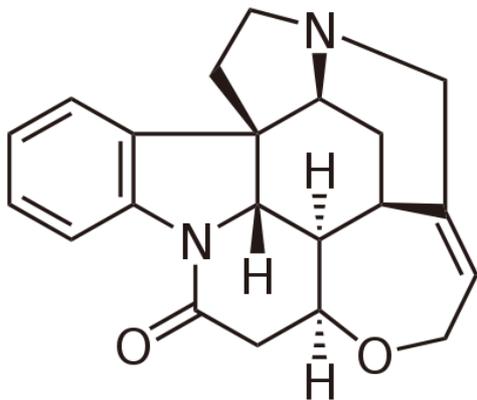
# トリプトファン由来のアルカロイド



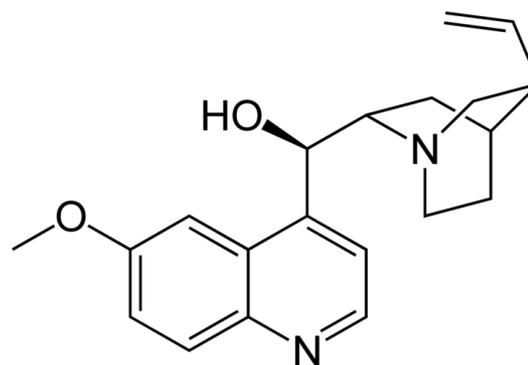
フィゾスチグミン(マメ科植物より)  
コリンエステラーゼ阻害剤



レセルピン(インド蛇木より)  
降圧作用

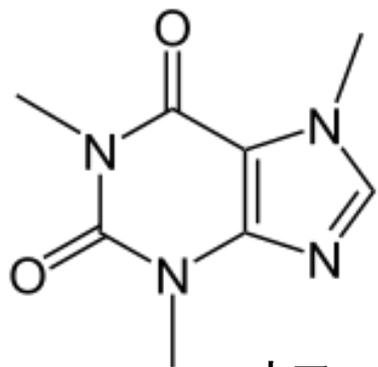


ストリキニーネ(マチン種子より)  
グリシン受容体拮抗作用

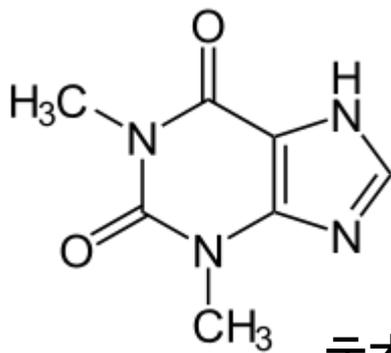


キニーネ  
キナノキから  
抗マラリア作用

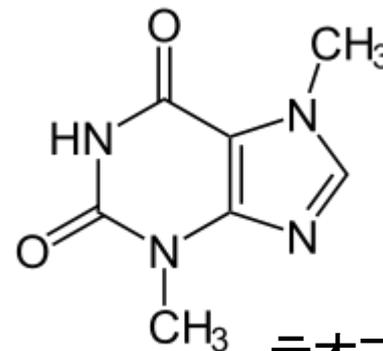
# プリン骨格のアルカロイド



カフェイン  
コーヒーから



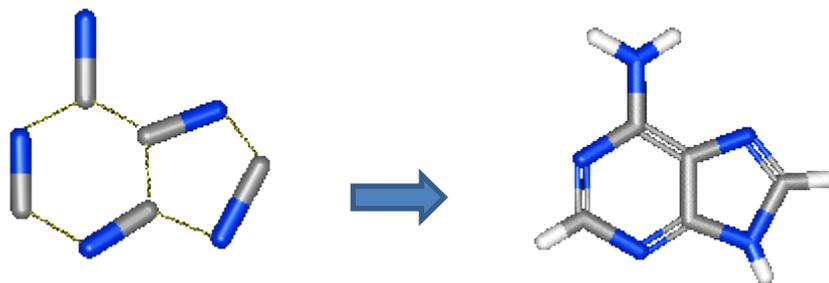
テオフィリン  
茶から



テオブロミン  
ココアから

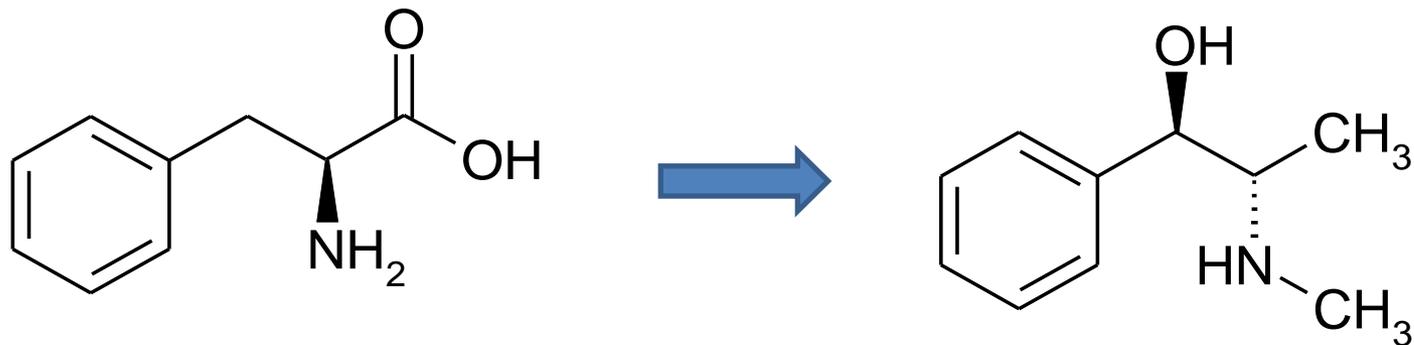
アデノシン拮抗作用などを持つ  
生合成経路は複雑

プリン骨格は、地球形成の後  
最初にできた含窒素有機物のひとつ



# 生合成経路の解明

## エフェドリンの生合成

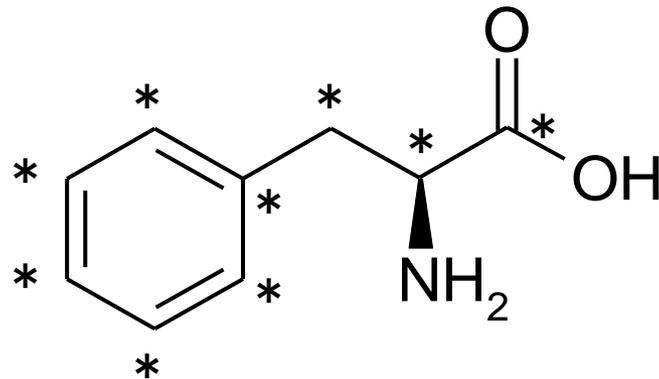


フェニルアラニンから作られる.....  
ように見えるけど、その証拠は？

# 標識化合物の使用

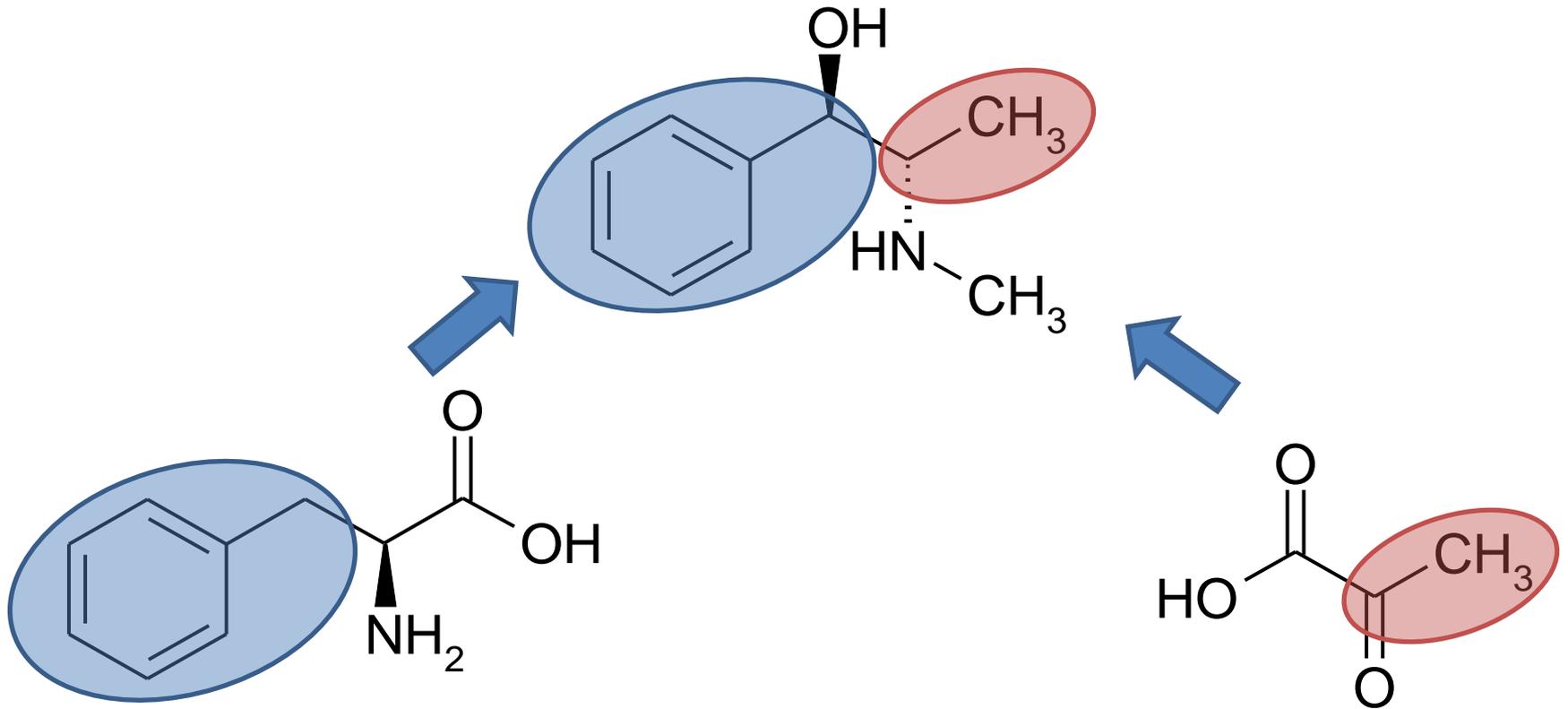
生合成の原料と目される化合物に、同位体で「標識」する

- ・重水素、炭素13、窒素15などの**安定同位体**
- ・三重水素、炭素14、リン32などの**放射性同位体**



安定同位体なら質量分析や核磁気共鳴スペクトル(NMR)で、  
放射性同位体なら分解反応の上で放射線を検出することにより、  
原料のどの原子が生成物のどこに行ったかを判定できる

# エフェドリンの生合成

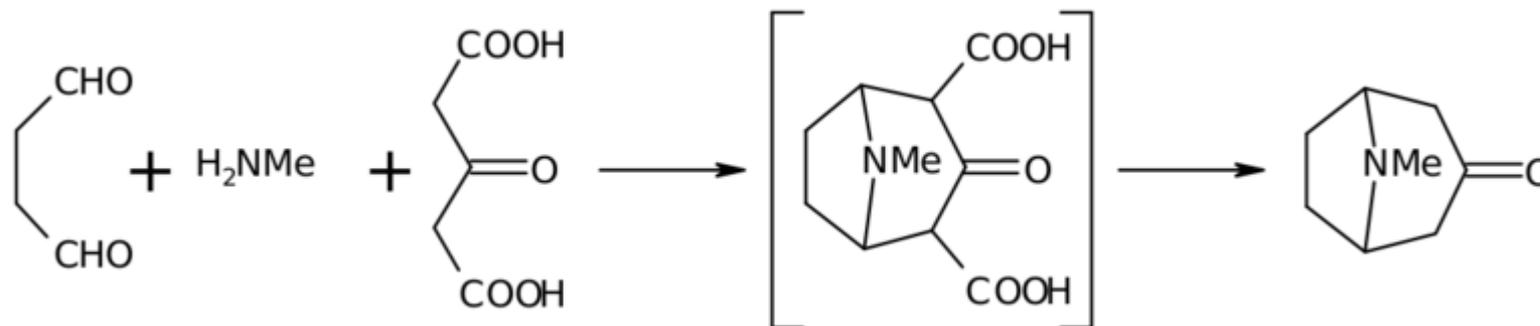


実はエフェドリンの7炭素だけがフェニルアラニン由来で、  
2炭素はピルビン酸から来ていることが判明した

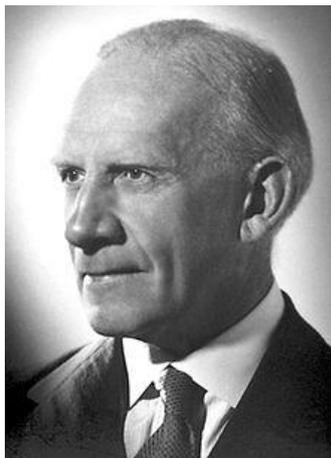
# アルカロイドの全合成

# アルカロイドの全合成

Robinsonによるトロパン骨格1段階合成(1917)

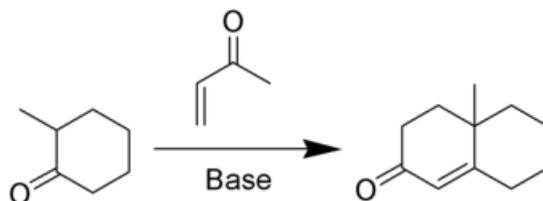


史上初の「エレガントな」天然物合成といわれる

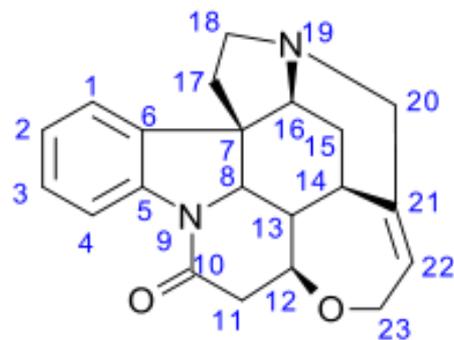
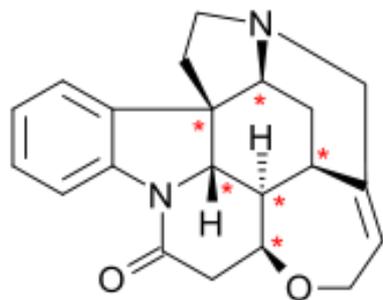
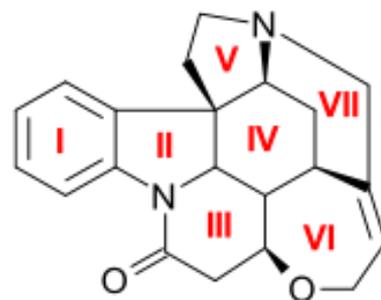
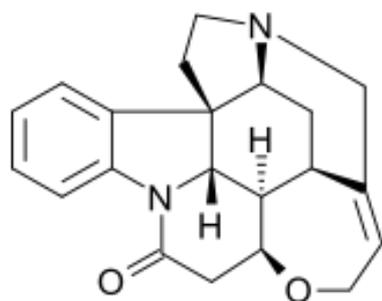


Sir Robert Robinson (1886-1975)

アルカロイドの構造決定研究など  
ロビンソン環化反応でも有名



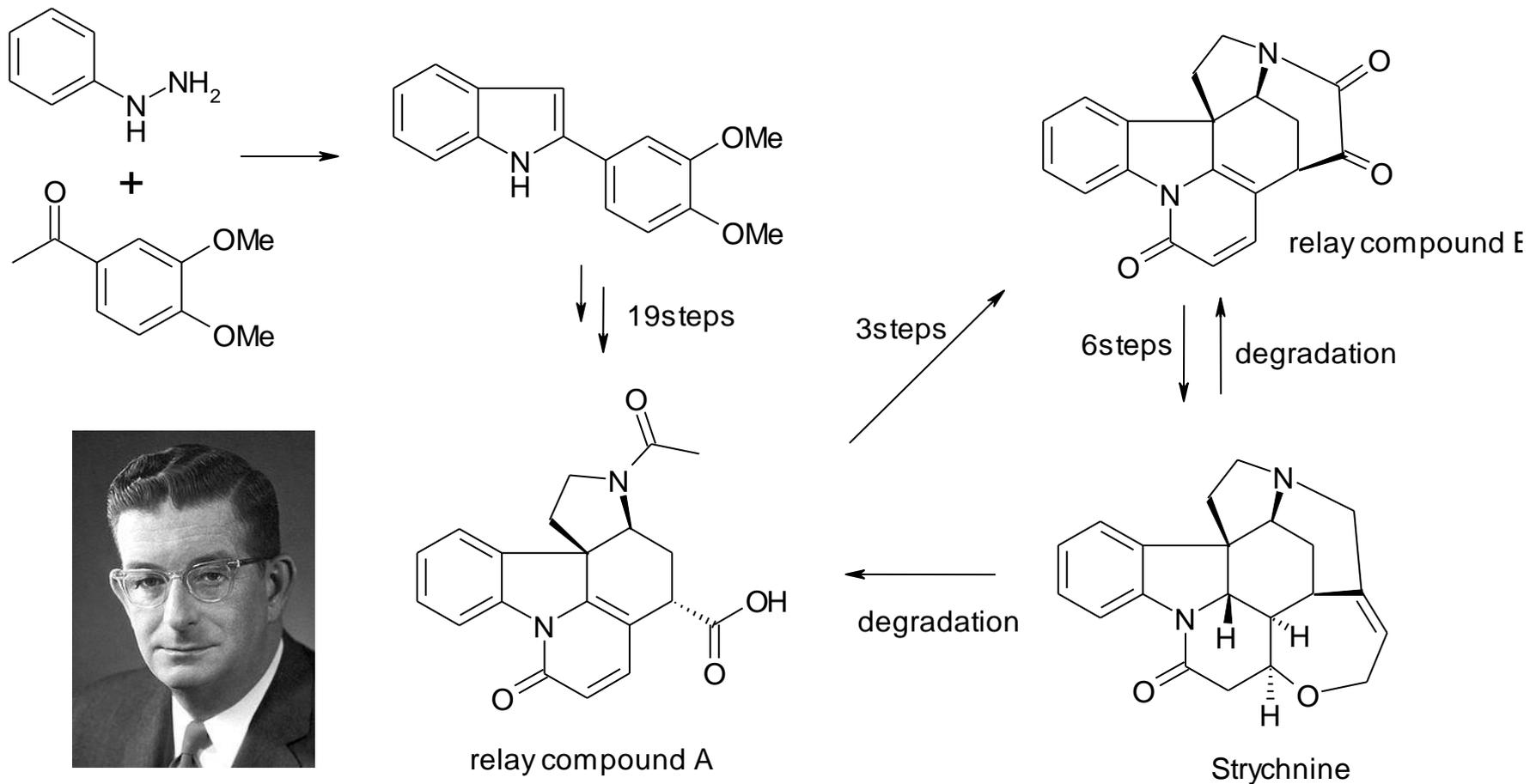
# ストリキニーネの全合成



古来、猛毒として著名な物質

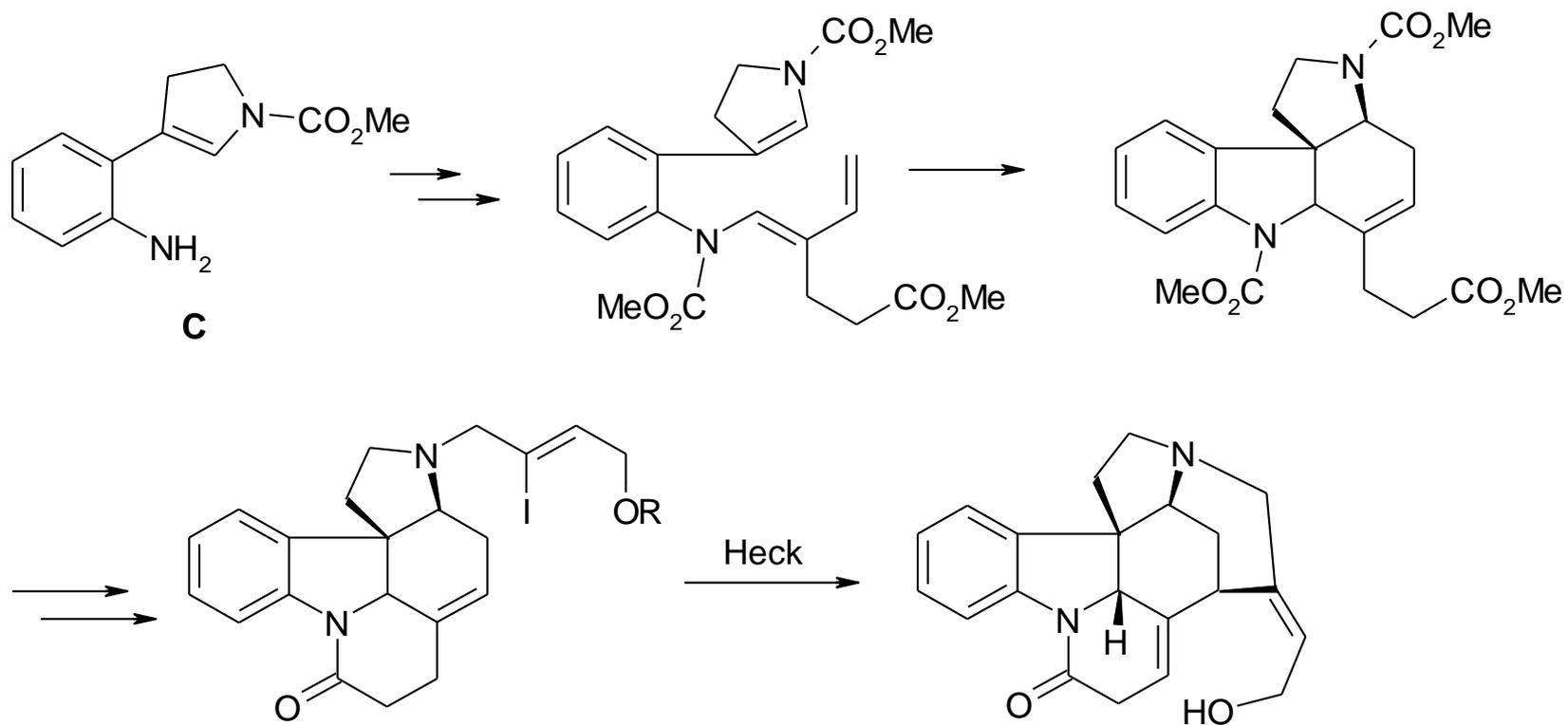
6つの連続した不斉中心と、7つの複雑に縮環した骨格を持つ

# Woodwardのストリキニーネ全合成(1954)



約30段階で合成 38年間にわたって唯一の合成例であり続けた

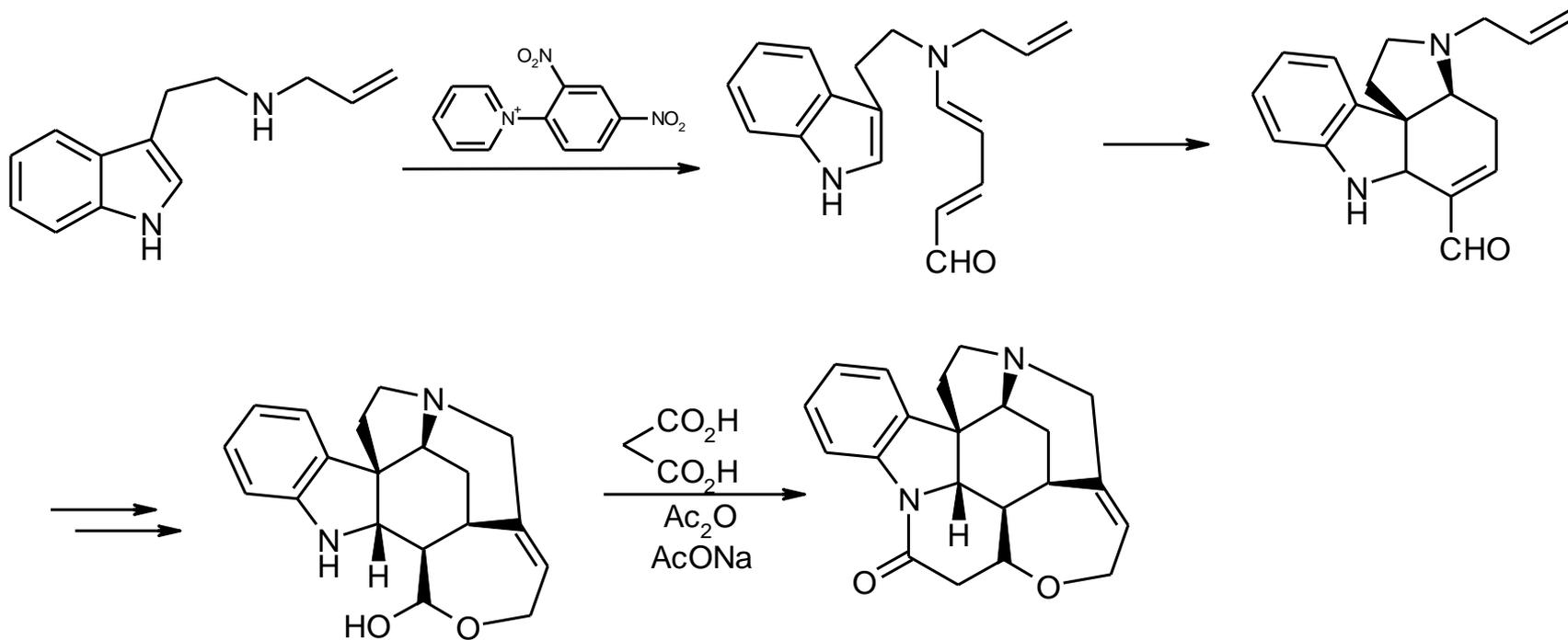
# Rawalのストリキニーネ全合成(1994)



15段階、総収率は10%

Woodwardの収率を10万倍ほども改善

# Vanderwalのストリキニーネ全合成(2011)



わずか6段階でストリキニーネの複雑な骨格を完成

# 今回のまとめ

- ・アルカロイド類は窒素を含む天然有機化合物
- ・多彩な生理作用を持つ「毒と薬の宝庫」
- ・主にアミノ酸から生合成される
- ・生合成経路の解明は、標識化合物などを用いる
- ・複雑な骨格を持つものが多く、その合成研究は有機化学を大きく進歩させてきた