

Squalene Cyclase / Oxidosqualene Cyclase

単純なイソプレン単位の繰り返し構造をもつ鎖状のスクアレン/オキシドスクアレンから、複雑なステロイドやトリテルペンの骨格を構築する酵素。バクテリアなど下等な生物から高等動物や植物に至るまで、生物界に広くその存在が知られており、しかも生物の進化の度合に応じて、その閉環様式に大きな違いがあることが示されている。動物のコレステロール生合成においては、オキシドスクアレンからラノステロールが、一方、植物ではシクロアルテノールや、 β -アミリン、ルペオールなど多様な骨格をもったトリテルペンが生成する。また、一部のバクテリアでは、スクアレンがオキシドスクアレンに変換されることなく、直接、ホペンなどの5環性トリテルペンに閉環する。こうしたスクアレン閉環反応の化学は、Woodward, Ruzicka, Corey, van Tamelen, Barton, Johnson など、多くの著名な有機合成化学者たちを半世紀にわたって魅了し続けてきた。特に、閉環生成物の多様性をもたらす酵素の構造機能相関や分子進化といった問題は興味深いものがある。近年、これら閉環酵素に関する研究は、その精製やクロニング、結晶化をはじめ、酵素活性中心の構造、触媒機構など、数々の新しい知見が得られ飛躍的な展開を遂げつつある。(阿部郁朗)

エナンチオ分岐的反応

不斉加水分解反応や不斉アシル化反応、不斉酸化還元反応などの酵素反応は有機合成化学において極めて有用な不斉炭素構築法の1つである。しかしながら、一方のエナンチオマーのみが高立体選択的に得られ、目的とするもう一方のエナンチオマーの立体選択的合成が困難な場合も少なくはない。このような場合、種々の酵素を用いて反応を試みなければならないが、新たな解決策としてエナンチオ分岐的(enantiodivergent)反応を合成戦略に組み込むことができれば、目的とするエナンチオマーの高立体選択的不斉合成を容易に達成することが可能となる。すなわち、単一のエナンチオマーの異なる官能基を適切な官能基選択的反応によりそれぞれ別の反応経路で化学変換し、最終的に目的とする化合物の両エナンチオマーを構築するというエナンチオ分岐的合成法の活用である。エナンチオ分岐的反応を用いる不斉合成戦略の成否は原料となるエナンチオマーの絶対配置には依存せず、その光学純度のみを大きく反映する。

同様に、単一のジアステレオマーから2種の異なるジアステレオマーが得られるような反応をジアステレオ分岐的(diastereodivergent)反応と呼ぶ。

(佐野茂樹)

十 字 路

アゴニストとアンタゴニスト

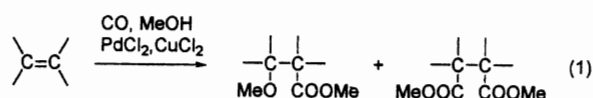
生体における生化学的変化、生理学的変化は内因性リガンドとそれに対応する受容体との相互作用に起因する。薬物の効果も、外因性リガンド(化学物質)と受容体との相互作用の結果生ずる。すなわち、リガンド-受容体相互作用の結果として受容体が活性化されると、受容体の種類とその細胞にあるエフェクターの種類に依存した一連の生化学的応答が起こる。各々の応答は細胞で調整されて特定の細胞応答になり、それら個々の細胞応答が集まり機能組織または臓器での生理的応答となる。

薬物-受容体相互作用の結果生じる生化学的変化や生理学的変化が、内因性リガンドにより惹起する応答とほぼ同じであるなら、その薬物はアゴニスト(作用薬)であると言われる。一方、ある薬物が固有の活性を示さず、内因性リガンドまたは作用薬の作用を阻害(拮抗)することでその効果を示す場合には、その薬物はアンタゴニスト(拮抗薬)であると言われる。

また、組織の応答は、作用薬-受容体相互作用により生ずる刺激とその刺激の組織での変換効率との関数であり、ある薬物のアゴニスト活性が最大応答以下である時、その薬物はパーシャルアゴニスト(部分作用薬)であると言われる。(佐藤良也)

Pd 触媒メトキシカルボニル化

オレフィンの孤立した炭素-炭素二重結合には求核付加は起こりにくい。しかし、遷移金属などの配位によって π 電子密度が減少すると求核攻撃を受けようになり、新しい炭素-炭素結合反応を起こさせることができる。PdCl₂を触媒とした一酸化炭素によるオレフィンの酸化的カルボニル化は辻らが1964年に見いだした反応である。発見の経緯は本誌2000年5月号に掲載されている。メタノール溶媒中で鎖状末端オレフィンを酸化的カルボニル化すると β -メトキシモノエステルと少量のジエステルが生成する(式1)。酢酸ナトリウムなどの弱塩基の添加でジエステルの選択率が向上する。立体ひずみの大きい環状オレフィンやビシクロ環構造のノルボルネンでは弱塩基が存在しなくてもジエステルが優先的に生成する。触媒として、オレフィンに対し2倍モル量のCuCl₂と1モル%程度の活性炭担持Pd(0)を用いることもできる。メタノール中のオレフィンの酸化的カルボニル化によるジエステル合成を、本文中ではPd触媒メトキシカルボニル化と呼んでいる。



(松本利彦)