

6月16日(月)にお茶高で実施されるノーベル化学賞受賞者 ^{のよりりょうじ} 野依良治先生による講演会に向けて、受賞の理由となった研究はどのようなものなのか、その基礎知識を簡単にまとめました。これを読んで興味をもった人は、ぜひ自分でさらに深掘りしてください！

2001年10月10日、スウェーデンの王立科学アカデミーは21世紀最初のノーベル化学賞を、野依良治博士、W. S. Knowles 氏、K. B. Sharpless 氏の3名に贈ると発表した。受賞理由は、「キラル触媒による不斉合成反応の研究」である。キラルとは何か、不斉合成とは何か、解説していく。

■ 分子のキラリティ

突然だが、自分の右手と左手をよく見てみよう。右手と左手は互いに鏡に映した関係（実像と鏡像の関係）にあり、どちらをどう回転させても互いにぴったり同じ向きで重なり合うことはないとわかる。

図1の写真だけ見ても、これが右手か左手かを判別できる（正解は右手!）ように、同じ“手”であっても右手と左手は物体として別物ということだ。



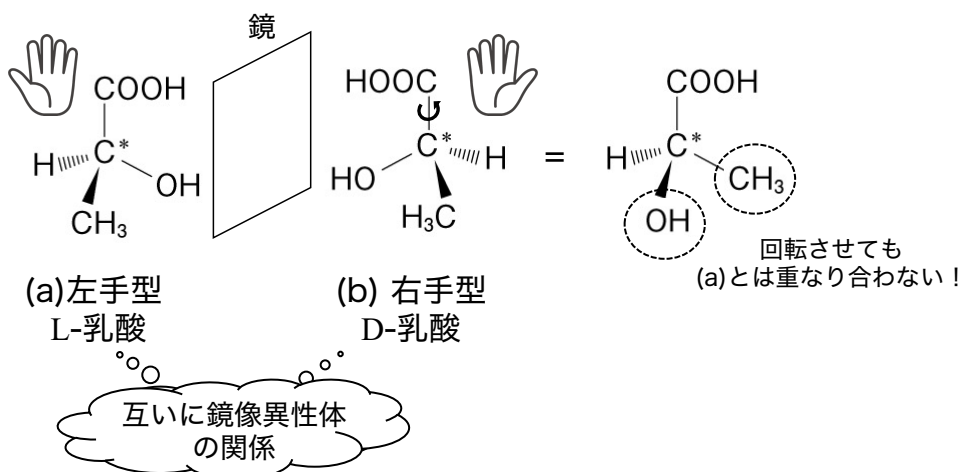
▲ 図1.これは右手?左手?

このように、自身の鏡像と重なり合わせることができない性質をキラリティ（不斉）と呼び、分子の中にもキラリティをもつもの（キラルな分子）が存在する。例えば、図2に示す乳酸はその代表例の一つである。右手型の分子を回転させたとしても、左手型の分子と一致することはない。有機化合物には、分子式が同じ（つま

り、構成する原子の種類と数が同じ）でも構造が異なるものが多数存在し、これらをまとめて異性体という。鏡像関係にあって構造の異なる2つの分子は、鏡像異性体と呼ばれる異性体の一種である。乳酸のように、1つの炭素原子に4種の異なる原子や原子団（乳酸の場合は-H, -OH, -CH₃, -COOHの4種）が結合しているとき、中心の炭素原子C*を不斉炭素原子といい、不斉炭素原子をもつ分子の多くは、通常、鏡像異性体が存在する。

■ 鏡像異性体の生理作用

鏡像異性体どうしは、原子の結合状態がまったく同じであるため、化学的性質はもちろん、融点や沸点、密度などの物理的性質もほとんど変わらない。しかし、光に対する性質（旋光性）と、においや味、医薬品の薬理作用といった生体内での働き（生理作用）は、左手型と右手型の分子で異なる。例えば、ガムや飴、化粧品にもよく使われるメントールはスーッとした清涼感のあるハッカ臭が特徴だが、これ



◀ 図2.乳酸の鏡像異性体

くさび形で表された結合の太い実線(—)は紙面の手前側へ、破線(----)は紙面の向こう側へ向かう結合を示す。

1対の鏡像異性体は、C*に結合する原子・原子団の配置や旋光性の違いによって、D/L, R/S, +/- など様々な分類法で区別される。

はメントールの鏡像異性体のうち的一方がもつ性質であり、もう一方はカビ臭く弱いハッカ臭で清涼感がない。これは、生物を構成する多くのタンパク質もキラリティをもち、不思議なことに生体内には左手型ばかりが存在するために、取り込んだ物質が右手型か左手型かによって発現する作用に違いが生じるからである。

(例えば、他人と握手するときは右手どうしか左手どうしでしかできないように、キラルなもののどうしではその左右によって“作用できる/できない”がある。)

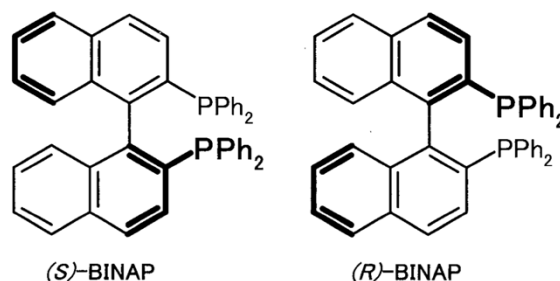
鏡像異性体の生理作用の違いは、時に大きな弊害をもたらす。1957年、ドイツで開発されたサリドマイドという薬は、その優れた催眠作用から世界各国で販売され、日本でも鎮静・催眠薬として広く用いられるようになった。しかし、数年後、サリドマイドを服用した妊婦から奇形児が生まれるという報告が相次いだ。四肢奇形の原因物質がサリドマイドであることが特定され、使用が禁止されることとなった。その後、サリドマイドには鏡像異性体が存在し、胎児の奇形を誘発する性質をもつのは一方の鏡像異性体のみであることがわかった。サリドマイドが開発された当時は鏡像異性体の重要性が認識されておらず、左右がごちゃまぜになった状態で薬として用いられていた。この薬害事件の反省を受けて、現在では全ての医薬品候補について、左右の鏡像異性体の活性評価が義務付けられている。^[1]

このような事件をきっかけとして、創薬や工業の分野において、分子のキラリティの重要性が広く認知されるようになっていく。しかし、人工的にキラルな分子を合成すると、化学的・物理的性質にほとんど差がないことからどうしても左右の鏡像異性体が混ざり合ったものができてしまう。19世紀のフランスの化学者パスツールが、150年以上前に「鏡像異性体を作り分けることは生物にしか成し得ない」と述べて以来、人工では到底不可能であると長年考えられてきた。

■ キラル触媒による不斉合成

不可能とされたその壁を打ち破り、人工的に一方の鏡像異性体を作り分ける方法（不斉合成法）を開発したのが野依良治博士である。

野依博士は、^{バイナップ}BINAPとよばれるキラルな分子を開発し、この分子とルテニウムなどの金属原子を組み合わせた化合物(錯体)を触媒として利用することで、有機化合物に水素を付加する反応において、一方の鏡像異性体が選択的に生成されることを発見した。



▲ 図3. BINAPの鏡像異性体（S型・R型）^[2]

触媒自体にキラリティをもたせることで、触媒が左手型（S型）か右手型（R型）かによって反応する分子の立体的な向きをコントロールし、生成物の左右を一方に偏らせることが可能となった。

BINAPは水素化反応のみならず、多様な化学反応のキラル触媒開発には欠かせない配位子として、医薬品や農薬、香料、人工甘味料などの工業生産において、世界中で用いられている。その中でも、化学メーカー・高砂香料工業のメントールの工業生産技術は、世界の合成メントールの約4割を製造するに至っている。こういった社会への貢献がノーベル化学賞受賞へと繋がった。

あとがき

ルイス・キャロルの『鏡の国のアリス』の中で、アリスが猫に「鏡の国のミルクはおいしくないかもしれないわ」と語りかけるシーンがあります。鏡の国の分子は現実の分子と鏡像の関係にあるので、タンパク質や糖といったキラルな分子を含むミルクの味は確かに違いそうですね。（おそらく水は同じ味だろうけど。）私たちがミルクをおいしく飲めるのも、メントールでスッキリできるのも、また、安心して薬を服用できるのも、“分子の左右”が大きく関わっています。そして、一見生活とはかけ離れているように感じる研究が、社会を豊かにしています。そんな分子の世界の第一線で多大な功績を残された化学者のお話を伺える貴重な機会を、私も楽しみにしています！（山本）

参考文献

- R. Noyori. et al. J. Am. Chem. Soc.1987, 109(10), 5856 - 5858.
- 3年「化学」教科書：井本英夫ほか、高等学校化学，啓林館，2023, p.313-314
- [1]濱島義隆，山下賢二，化学と教育 2022, 70, 258.
- [2]堀容嗣，化学と教育 2006, 54, 296.