

# フロンティアサイエンスⅡ

## 薬学の基礎

12月 5日 (金) 5~6限

12月12日 (金) 3~4限

今回は「生命科学」分野を学習する。

薬は「くさかんむりに薬」と書くように、合成薬品のなかった昔は薬のほとんどが植物であった。「薬草」には、世界各地で古くから用いられてきた長い歴史がある。現代医学においては、薬草から発見された重要な医薬品が数多く存在するが、近年、合成薬品の薬害が多発し、漢方薬を含めた薬草に関心が集まっている。

全4時間の講義・実習では、

- ① 薬草から、薬効成分を抽出する
- ② 西洋医学・東洋医学の発展の歴史について学ぶ
- ③ 薬学の基礎である有機化学について学ぶ
- ④ 風邪薬・湿布薬を実際に合成する
- ⑤ 化学薬品の構造解析の方法を学ぶ

最初の実習に用いる薬草は、先日観察してきた石動山で実際に見られたオウレンやオウバクである。オウレンの根に含まれる整腸作用のある薬効成分ベルベリンを抽出し、合成を行う。

番号

氏名

# 実験1 胃腸薬を抽出する

## 塩化ベルベリンの抽出

◎ 12月5日(金)

- 1) 細切したオウバクまたはオウレン 20g を 300mL の丸底フラスコに入れ、50mL のメタノールを加えて1時間加熱還流(ガラス管使用)する。沸石は入れなくてもオウバク末から泡が出る。加熱は細かい泡が出る程度でよいので、水浴温度は 70℃ 前後に保つ。抽出が終わったら水浴からフラスコを取り出して冷えるまで待つ。
- 2) 抽出液は 100mL の三角フラスコに綿栓濾過する。

◎ 12月8日(月) ~ (昼休み・放課後を利用して)

- 3) 濾液を 500mL のナス型フラスコに移し、エバポレーターにて 20mL にまで減圧濃縮する。

◎ 12月12日(金)

- 4) 上記の濃縮物に 2mol/L の HCl を 30mL 添加して10分間振盪した後、酢酸エチル (EtOAc) の 30mL を添加して5分間振盪する。析出した結晶を吸引ビンとブフナーロートを用いて濾取する。
- 5) 塩化ベルベリンの粗結晶を 100mL の三角フラスコに移し、20mL の MeOH を加えて水浴上で加温して溶かし、アルミで蓋をして一晚放置する(入れただけで析出する場合もある) 析出結晶をブフナーロートで濾取し、ろ紙ではさんで乾燥させる。

◎ さらに研究したい人は・・・

## 塩化ベルベリンの $\text{NaBH}_4$ 還元

- 6) 析出した結晶の 500mg を 50mL の三角フラスコに入れ、MeOH 15mL および水 2mL を加えて完全に溶かし、さらに水 3mL を加える。これに 200mg の  $\text{NaBH}_4$  を5回に分けて加える。(一気に加えないこと)
- 7) 反応が進むにつれて溶液の色は濃くなり、淡い黄色になる。この際、反応性生成物が析出する。約 20分後、目皿ロートを用いて結晶を濾取し、0.5mL の水で結晶をよく洗う。
- 8) 結晶をろ紙にはさんで乾燥させた後、この結晶の少量を MeOH に溶かす。あわせて塩化ベルベリンの粗結晶も MeOH に溶かす。
- 9) シリカゲルの TLC 板の下数センチのところに鉛筆で薄く線を引き等間隔に塩化ベルベリン粗結晶と塩化ベルベリンの還元生成物をスポットし、よく乾燥させる。
- 10) TLC の展開槽には、展開溶媒である  $\text{CHCl}_3$ -MeOH(15:1)の混合溶媒を入れる(あまり入れすぎない)
- 11) 展開槽内に9)の TLC 板を静かに入れる。スポット原点が展開溶媒に浸らないように気をつける。
- 12) TLC 板を展開溶媒が毛細管現象によって上昇していくのが確認できる。展開溶媒が TLC 板の上端の一手前まで上り詰めたら、展開を終了し、TLC 板を引き上げる。
- 13) TLC 上の展開溶媒が完全に乾いてから UV を照射し、スポットが展開したのを確かめ、ドラージェンドルフ試液を噴霧して検出する

## 1 黄柏 (オウバク)

- 【基原植物】 ミカン科のキハダおよびその変種  
(オオバキハダ、ケキハダ、ミヤマキハダなど)
- 【生薬基原】 上記の樹木のコルク層を除いた樹皮
- 【生薬名】 「黄柏」または「黄檗」
- 【薬効】 民間薬 (単味) の場合・・・苦味健胃、整腸、黄疸  
漢方 (生薬複合) の場合・・・清熱、止血
- 【主成分】 ベルベリン (1~3%) ほか  
(イソキノリン系アルカロイド化合物)



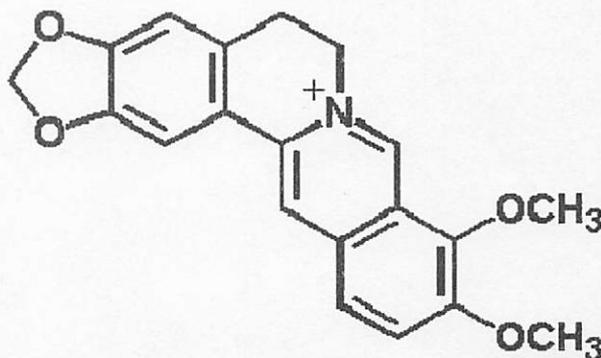
## 2 黄连 (オウレン)

- 【基原植物】 キンボウゲ科のセリバオウレンあるいはククバオウレン
- 【生薬基原】 上記の樹木の乾燥した根茎
- 【生薬名】 「黄柏」または「黄檗」
- 【薬効】 民間薬 (単味) の場合・・・苦味健胃、整腸  
漢方 (生薬複合) の場合・・・消化器失調の改善、清熱、止血
- 【主成分】 イソキノリン系アルカロイド化合物のベルベリン (4~7%) ほか



### 【化合物名】 ベルベリン (berberine)

オウレン・オウバクのほかにも、メギ科、ツヅラフジ科などに広く分布するベンジルイソキノリンアルカロイドの一種。黄色ブドウ球菌に対して強力な抗菌活性があり、細菌性下痢や腸内異常発酵時に止瀉薬として用いられる。強い苦味がある。薬理作用として血圧降下、心臓抑制、カエル腹直筋のアセチルコリンによる収縮の増強、子宮収縮作用があり、更にラットで胃液分泌抑制、ストレス性胃出血の抑制、胃粘膜抵抗の増大が報告されている。



# 実験3 解熱薬を合成する

## 準備するもの

アニリン 1.0g 濃塩酸 1.5mL 無水酢酸 1.2mL  
100mLビーカー1個 50mLビーカー1個 吸引ピン プフナー漏斗  
ガラス棒 メスシリンダー マグネチックスターラー 駒込ピペット 濾紙

## 概要

アセトアニリドは昔アンチフェブリンという名で使われていた解熱薬のひとつです。無水酢酸を用いてアニリンをアセチル化（アセチル基  $\text{CH}_3\text{CO}-$  を導入）することによって得ることができます。アニリンの窒素上にある非共有電子対が無水酢酸の電子不足なカルボニル基 ( $\text{C}=\text{O}$ ) を攻撃した後、酢酸が脱離することによって進行します。ただ、アニリンは塩酸中では中和反応を起こし塩になっていますので、無水酢酸と反応させるには塩基を加えてアニリンを遊離（弱塩基遊離）させなければなりません。そのために酢酸ナトリウムを加えます。

## 考えてみよう

アニリンと塩酸の中和反応を反応式で書きなさい。

ヒント: アニリンは、アンモニアの1個の水素原子がベンゼン環に置き換わったものであると考えられます。

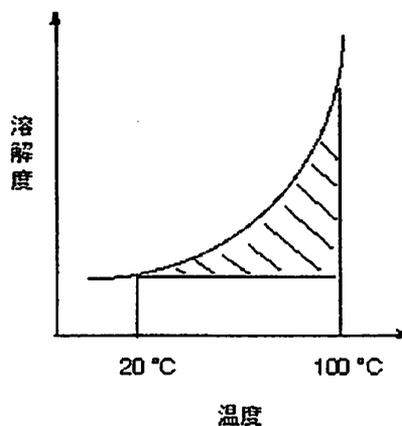
## 実験操作

- 1) アニリン 1.0g を、30mLの水と 1.5mLの濃塩酸に溶かす。(100mLビーカー)
- 2) 50mLビーカーで、酢酸ナトリウム 1.0gを 6mLの水に溶かす。
- 3) 無水酢酸 1.2mLを、1) の溶液に攪拌しながら少しずつ滴下する。
- 4) 反応混合物を冷凍室で冷却し、析出した粗結晶を吸引濾過により採取する。
- 5) 濾別した粗結晶を熱水から再結晶し、精製する。

## 再結晶

アセトアニリドは融点  $113\sim 115^\circ\text{C}$  の無色の結晶で、1gを融解させるのに185mLの水が必要ですが、熱水だと20mLで十分です。右図の溶解度曲線（100gの水に溶ける固体の質量が温度によってどのように変わるかを示したグラフ）を考えれば、水が再結晶の溶媒として最適であることがわかります。

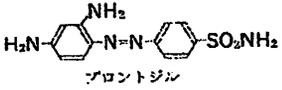
作ったアセトアニリドをできるだけ少ない量の熱水に溶かしてろ過し、ゆっくり放冷して室温まで下げると右図の斜線部分の量に相当する鱗状の結晶が溶けきれなくなって析出していきます

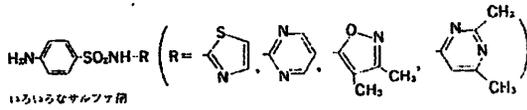


アニリンのアセチル化を化学反応式で書きましょう。

# 講義2: さまざまな医薬品

## サルファ剤開発の歴史

1908	スルファニルアミドの合成に成功 (アノ染料として利用)
1932	敗血病患者にプロントシルを投与(ドーマク)
 プロントシル	
1935	スルファニルアミドの薬効性が発表



## アスピリン系(アセチルサリチル酸)風邪薬開発の歴史

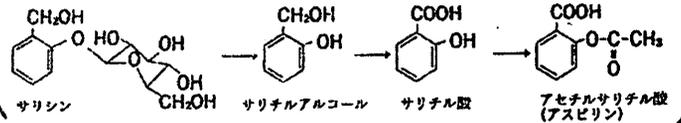
古代中国	柳の枝には解熱鎮痛作用がある
古代ギリシャ	
1838	この物質がサリシンであることがわかる
1860	サリチル酸の合成に成功(コルベ) 胃へ対する副作用が大きい
1899	アセチルサリチル酸を として商品化

アスピリン... 胃・小腸より血液中に吸収される。

15分~20分で加水分解されてサリチル酸に変化する。

全身の臓器・体液中に分布し、薬として作用する。

48時間後にはすべて尿として排泄される。



## ペニシリン発見の歴史

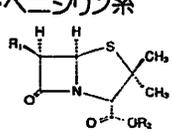
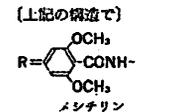
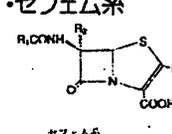
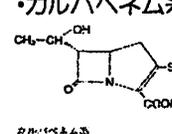
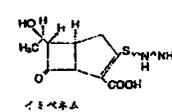
1921	粘液中にある抗細菌物質を発見(フレミング)
1929	青カビ中に( )を発見( )
1940	ペニシリンの単離に成功(フローリー)
昭和19	日本に紹介→森永が製造

ペニシリン... ブドウ球菌・連鎖状球菌・肺炎菌に作用

いろいろな抗生物質... ( )への対策が課題

### 細菌の細胞壁生成を阻害するもの

○β-ラクタム系

- ・ペニシリン系
  - 
  - ペニシリン系
  - [上記の構造で]
  - 
  - メシチリン
- ・セフェム系
  - 
  - セフェム系
  - [上記の構造で]
  - R<sub>1</sub>=HOOC-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>
  - R<sub>2</sub>=H
  - R<sub>3</sub>=-CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>
  - R<sub>4</sub>=H
  - セフalosポリンC
- ・カルバペネム系
  - 
  - カルバペネム系
  - 
  - イミペネム

### ○ペプチド系

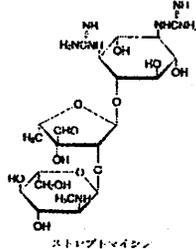
・バンコマイシン

### 細菌の細胞質生成を阻害するもの

### ○アミノ糖系

...2個以上のアミノ糖と環状アミノアルコールを含む

...最初の( )治療薬



### ・カナマイシン

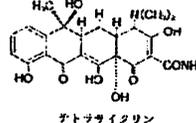
### ○マクロライド系

### ・エリスロマイシン

### ・クラリスロマイシン

### ○テトラサイクリン系

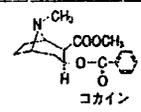
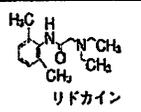
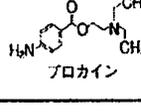
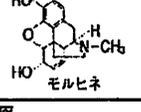
...四環構造



## 代表的な医薬品

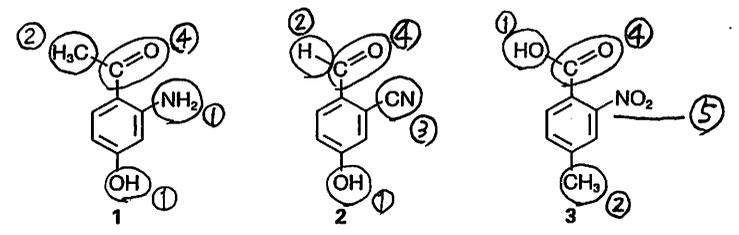
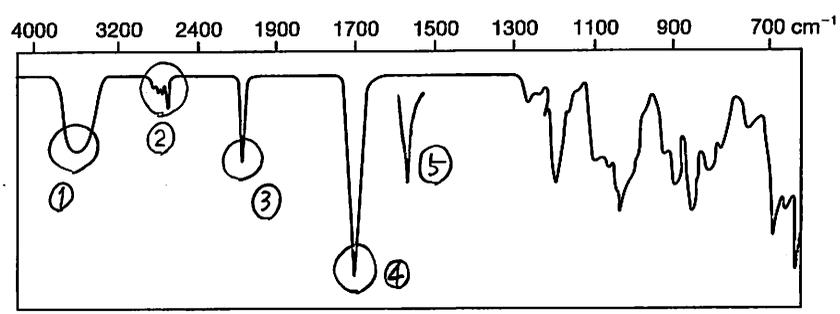
消毒剤	アルコール系	エタノール 2-プロパノール
	フェノール系	フェノール クリノール
	塩素系	次亜塩素酸ナトリウム さらし粉
	ヨウ素系	ヨウ素(ヨードチンキ) ルゴール液
	過酸化物質系	過酸化水素水
化学療法剤	サリチル酸系	(解熱鎮痛剤) (抗炎症剤)
	アミド系	フェナセチン(風邪薬) アセトアミノフェン(風邪薬)
	サルファ系	スルホンアミド誘導体(抗菌薬)
抗生物質		

## いろいろな麻酔薬

全身麻酔薬	
○亜酸化窒素 N <sub>2</sub> O	
○ハロゲン化エーテル	
・イソフルラン	・セボフルラン
CF <sub>3</sub> CHClOCHF <sub>2</sub>	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOCH <sub>2</sub> F
局所麻酔薬	
	
コカイン	リドカイン
	
プロカイン	モルヒネ
鎮痛薬	
神経伝達物質の分布するオピオイド受容体に作用し、痛覚伝達を遮断する	
・モルヒネ... ケンブリッジの乳母を殺したアヘンに含まれるアルカロイド	
・ヘロイン... 強力な鎮痛作用を持つアセチルモルヒネ	

- ① 3600  $\text{cm}^{-1}$  付近の幅広い吸収は、OH または NH の存在を示す。
- ② 3000  $\text{cm}^{-1}$  付近の細かい吸収は CH による
- ③ 2200  $\text{cm}^{-1}$  付近の鋭い吸収は  $\text{C}\equiv\text{N}$  による。
- ④ 1700  $\text{cm}^{-1}$  付近の鋭い吸収は、 $\text{C}=\text{O}$  による。
- ⑤  $\text{NO}_2$  があれば、1600  $\text{cm}^{-1}$  に吸収を示すはずである。

**問2** 次の IR スペクトルを示す分子としてふさわしいものを次の分子 1 ~ 3 のうちから選べ。また、その理由を述べよ。



③の吸収を説明できない

⑤の吸収がない

よって ② が正しい!

### IR 特性吸収

波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	基	概要
4000~	O-H	水素結合により変化
3000	N-H	サンプル中の水分に注意
~3000	C-H	>3000 $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ (不飽和炭素に付いた H) ② <3000 $>\text{C}-\text{H}$ (飽和炭素に付いた H)
~2200	$\text{C}\equiv\text{N}$ $\text{C}=\text{C}$ $\text{X}=\text{C}=\text{Y}$	共役により低波数移動、電荷移動錯体 (CT complex)
		-N=C=O 2280~2225 -N=C=N- 2260~2100 -N=C=S 2220~1990 >C=C=O 2200~2000 >C=C=C< 2000~1930
~1700	C=O	共役により低波数移動
		<chem>O=C1CCCCC1</chem> 1713 <chem>O=C1CCCC1</chem> 1746 <chem>O=C1CCC1</chem> 1780 <chem>c1ccccc1C=O</chem> 1690 <chem>C=CC=O</chem> $\beta$ 1675 <chem>C=C=C=O</chem> $\delta$ 1665 <chem>R-C(=O)OH</chem> 1760 <chem>R-C(=O)O-C(=O)R</chem> 1710 <chem>R-C(=O)O-C(=O)R</chem> 1820 と 1760 <chem>R-C(=O)X</chem> { 飽和 1800 不飽和 1780~1750
~1600	$\text{NO}_2$ C=N	1550 と 1370 の 2 本 1690~1470
1500~		指紋領域

問3

次の問いに答えよ。

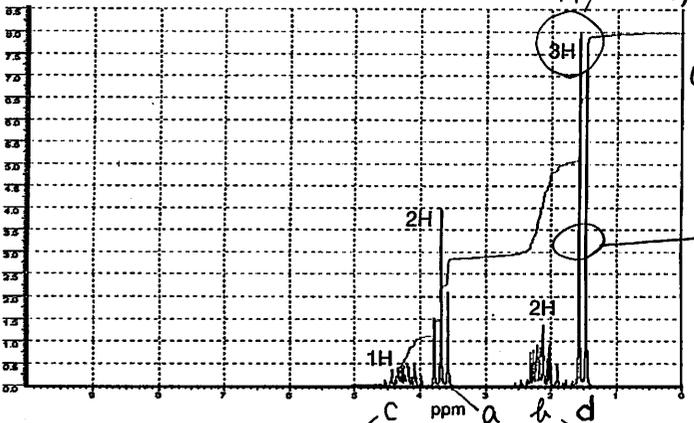
- A 炭素、水素、塩素よりなる未知試料 A 20 mg を十分な酸素の存在の下で燃焼したところ、炭酸ガス 27.7 mg と水 11.3 mg が生成した。A 20 mg 中に含まれる各元素の質量を求めよ。
- B 実験式を求めよ。
- C マススペクトルより分子量は 127 であることがわかった。分子式を求めよ。
- D A の可能な構造式をすべてを示せ。
- E NMR スペクトルを解析して A の構造を決定せよ。

A  $C: 27.7 \times \frac{12}{44} = 7.55 \text{ mg.}$   
 $H: 11.3 \times \frac{2}{18} = 1.26 \text{ mg.}$   
 $Cl: 20 - 7.55 - 1.26 = 11.19 \text{ mg.}$

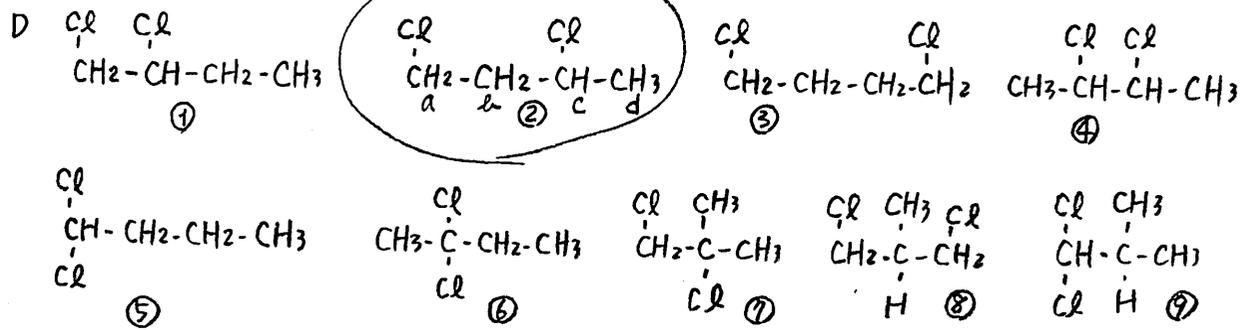
B  $C:H:Cl = \frac{7.55}{12} : \frac{1.26}{1} : \frac{11.19}{35.5} = 2:4:1$

$\therefore C_2H_4Cl$   
 $C (C_2H_4Cl)_n = 127 \quad n=2$

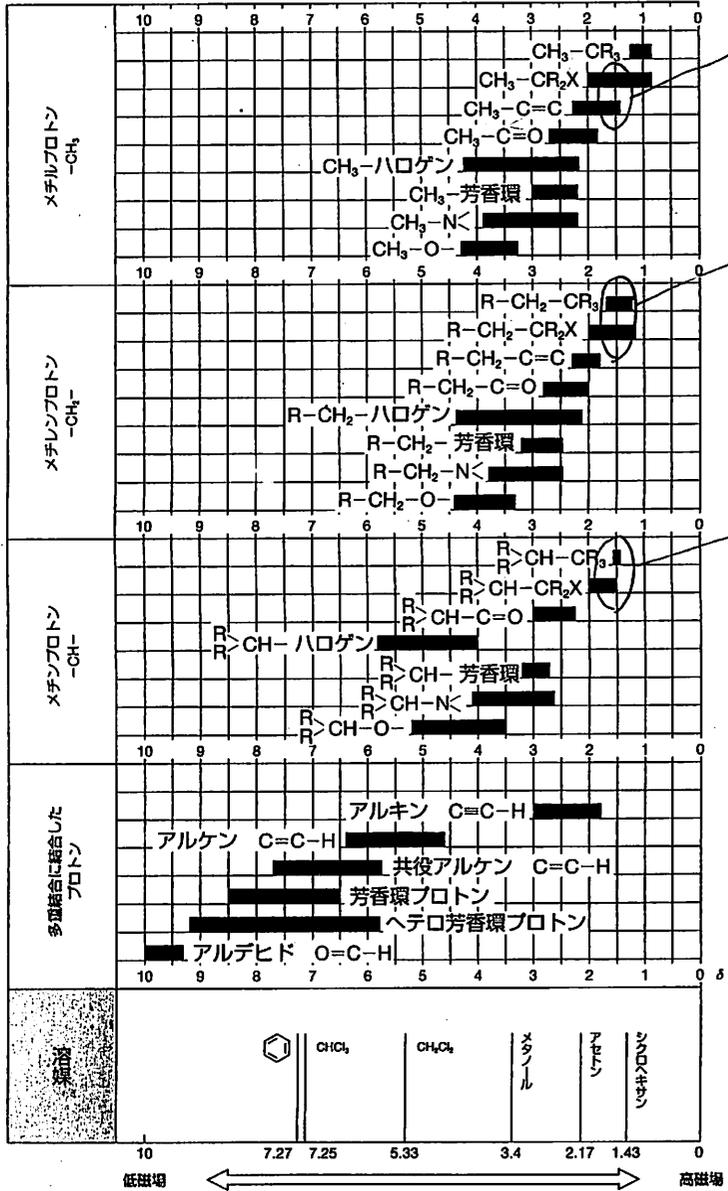
$\therefore C_4H_8Cl_2$   
 3つのH  
 7つ CH3の存在を示す  
 個数は1個  
 CH3が2個ある  
 6Hとなる  
 2本に分裂している  
 ということは  
 CH3のとなりのHは1個  
 この条件にあてはまるのは  
 ②



3.4 ppm の H とは CH3  
 7.2 ppm の H とは CH2-CH2-CH2-CH2  
 4.2 ppm の H とは CH2-CH2-CH2-CH2  
 2.1 ppm の H とは CH2-CH2-CH2-CH2



<sup>1</sup>H NMR ケミカルシフト



Aは  
Fの  
シフトか