

問題24. チーズの国、スイス

導入:

数千年間、牛乳は世界中の人々にとって栄養の源となっていた。その腐敗しやすさは、大切な栄養源を長持ちする食品に作り変える方法を模索する原動力となった。バターやクワルク(訳注:ドイツのフレッシュチーズ)に続き、チーズはこの目的で作られる主要な食品となった。現代のスイスの地域の中には、チーズの製造と輸出に関するパイオニアが存在した場所がある。紀元前1世紀には既に、ローマの歴史家のガイウス・プリニウス・セクンドゥスが彼の著書で「*caseus Helveticus* (ラテン語でスイスのチーズの意)」に言及していた。エメンタールチーズ(ベルン州にあるエメンタール谷に由来)やグリュイエールチーズ(フリブール州にあるグリュイエールという地域に由来)といった、世界的に有名なたくさんのスイスチーズの歴史は中世、つまりスイス連邦の黎明期に遡る。この間、スイスのアルペン地方ではチーズは貨幣と並んで支払いの代替法となるほど重要なものとなっていた。今日では、スイスはいくつかの世界で最も洗練されたチーズを製造し、スイス国民は彼ら自身、この芳香がある乳製品の情熱的な消費者で、チーズの1人当たりの消費量はなんと世界の上位10位にのぼる。

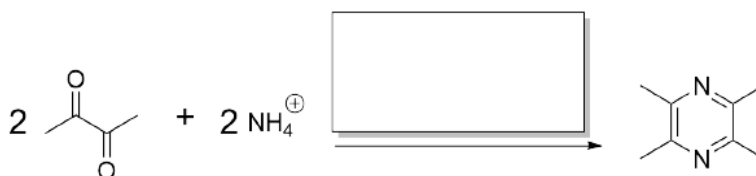
チーズのにおいと味は多くの種類の有機代謝物に起因し、それらは水と油の両方に溶ける。私たちは鼻で揮発性物質を感知するが、それと同時に舌で不揮発性物質との組み合わせを楽しむ。酸化還元反応が風味豊かな代謝物を生み出す主要な化学反応で、これらは酵素を触媒として引き起こされることもあれば、特に光によって促進されることで酸素や環境中の酸化剤が酵素なしに酸化反応を起こすこともある。よって、チーズの熟成や保管の環境はチーズの最終的な風味に多大な影響を与える。

問題24. チーズの国、スイス

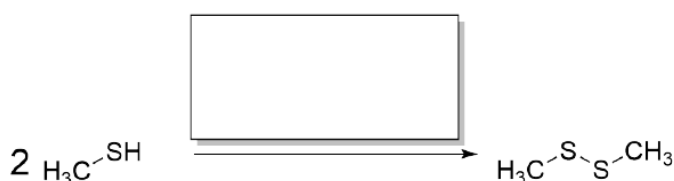
24.1 以下に示した反応は全て、チーズの熟成中に(直接的に、もしくは複数段階を経て)起こるものである。それぞれの反応について、酸化反応か、還元反応か、酸化還元反応でないか決定せよ。また、酸化還元反応の場合、全体の変化でいくつの電子が移動するか示せ。(訳注: 括弧内は、その物質がどのような風味につながるかを示す。



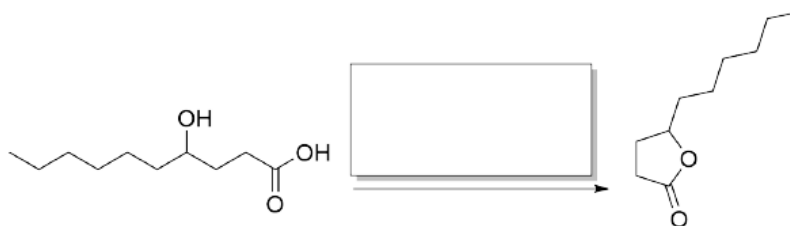
イソバレルアルデヒド(麦) → イソ吉草酸(チーズ)



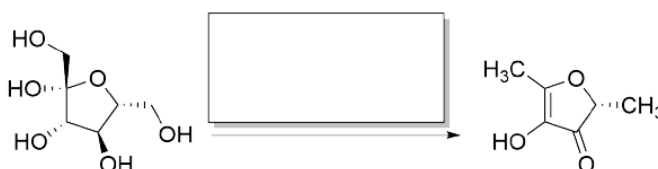
ジアセチル(バッテリー) + アンモニア(リコリス)
→ テトラメチルピラジン(カビ・発酵)



メタンチオール(硫黄・腐敗) → ジメチルジスルフィド(ニンニク)



4-ヒドロキシデカン酸(石鹸) → γ-デカラクトン(桃)

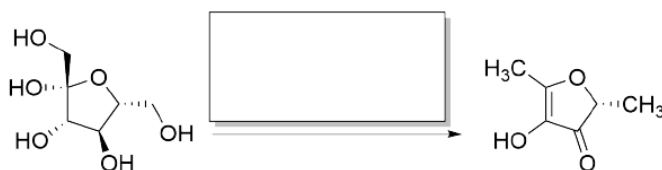


フルクトース(甘味) → フラネオール(苺)

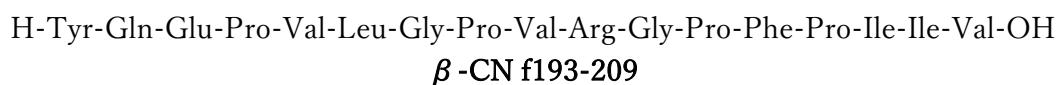
問題24. チーズの国、スイス

チーズの味の中で鍵となる要素の一つは苦味である。その中でも主要な物質はカゼイン類のタンパク質の酵素的加水分解から生じた疎水性のペプチドである。カゼインとチーズの関係はラテン語でチーズを意味する「caseus」という名称に既に現れている。

バランスのとれた味のチーズには、微量の苦味分子が不可欠である。しかし過剰に含まれてしまうと、味のバランスを崩し、あなたの料理経験を台無しにすることだろう。



β -カゼインのC末端の断片(β -CN f193-209とよぶことにする)は、チーズの製造過程においてアスパラギン酸プロテアーゼの一種であるキモシンが β -カゼインに作用することで生成する。 β -CN f193-209の配列は以下の通りである。



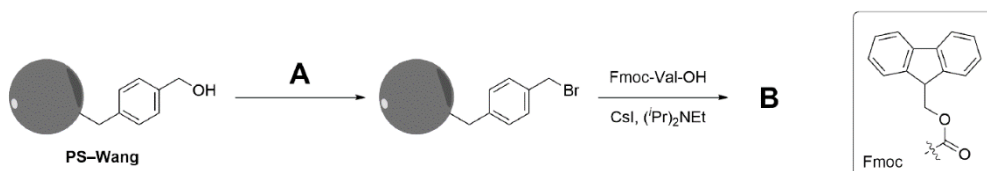
苦いペプチドである β -CN f193-209の含有量は質量分析法で定量化できるが、そのためには β -CN f193-209の標準溶液が必要である。この標準溶液は、Fmoc/^tBu法(訳注: Q23を参照)を用いたペプチド固相合成(SPPS)によって作ることができる。

24.2 ワングリンカーがついたポリスチレン(PS)樹脂(訳注: リンカーとは担体とペプチドを結ぶ部分のこと)は、C末端のカルボン酸でペプチドを担持させる際の標準的な担体である。最初のアミノ酸を担体に担持させるために、Wangリンカーをハロゲン化ベンジルに変換し、続いて保護されたアミノ酸と S_N2 反応を起こすようにする。適切な試薬**A**を選び、生成物**B**の構造を描くことで、ワング樹脂がFmoc-Val-OHを担持する以下の反応を完成させよ。

問題24. チーズの国、スイス

試薬A:

- AgOH, Br₂
- Br₂, hν
- CBr₄, PPh₃
- KBr, アセトン
- LiBr, H₃PO₂

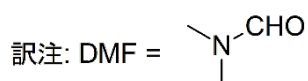
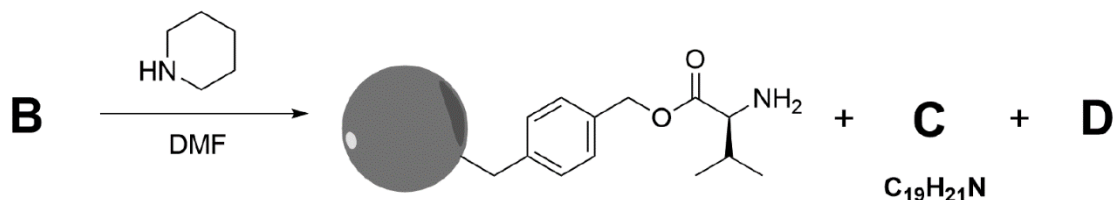


24.3 上記の反応におけるCsIの役割を以下から選べ

- 触媒 (ヨウ化物はカルボン酸塩より優れた求核剤で、かつ臭化物より優れた脱離基である。)
- イオン強度の増加(イオン性の化学種は反応途中に生成する電荷をもった中間体を安定化する。)
- 副反応の阻害剤 (弱酸性の塩は*i*Pr)₂NEtの塩基性を和らげ、Fmoc保護基の意図せぬ切断を防ぐ。)
- 可溶化剤 (Fmoc-Val-OHのセシウム塩はほとんどの有機溶媒によく溶ける。)
- 膨張剤 (電荷をもった化学種が樹脂内でπ-π相互作用と拮抗することで、全てのリンカーがよりアミノ酸に接触しやすくなる。)

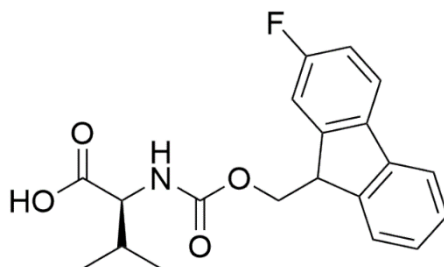
樹脂に最初のFmoc保護されたアミノ酸が担持された後は、SPPSではFmoc保護の脱保護とアミノ酸とのカップリングを繰り返す。Fmocと性質が異なる保護基で特定のアミノ酸を保護することで、望まぬ副反応を抑えることができる。

24.4 Fmocの脱保護は、20%ピペリジンのジメチルホルムアミド(DMF)溶液を作用させて行われることが多い。有機化合物の副生成物C及び気体の副生成物Dの構造を描け。



問題24. チーズの国、スイス

24.5 2-フルオロ-Fmoc [Fmoc(2F)]保護基の脱保護は、従来のようにFmoc保護基を20%ピペリジンのDMF溶液で脱保護する時に比べて速くなるか？遅くなるか？答えと最も適切な説明を選べ。



Fmoc(2F)-Val-OH

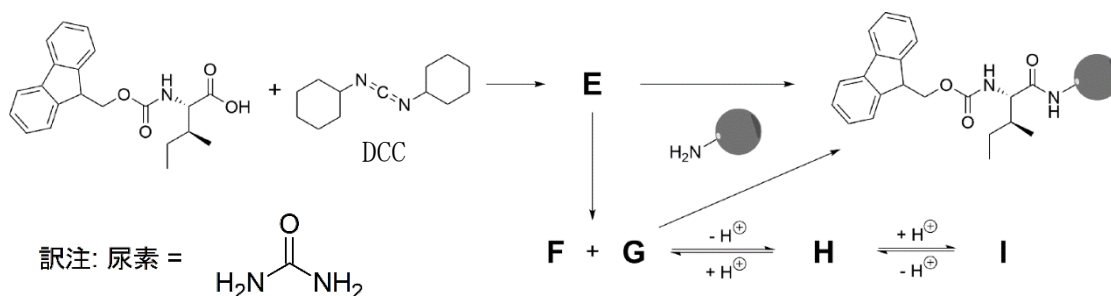
- 遅くなる、反応途中で生成するカルボカチオン中間体が電氣的に陰性なフルオロ基によって不安定化するため。
- 遅くなる、フルオロ基が立体的にピペリジンの接触を妨げるため。
- 速くなる、反応途中で生成するカルバニオン中間体が電氣的に陰性なフルオロ基によって安定化するため。
- 速くなる、フルオロ基がピペリジンに配位することで、隣接するフルオレニルメチル基の反応を促進するため。

24.6 ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)はペプチド合成において一般的なカップリング剤である。しかし、DCCを用いると、アミノ酸の α 炭素がエピマー化してしまう副反応が一般に起きる。

Fmoc-Ile-OHがDCCと反応してできる活性エステルEの構造を描け。

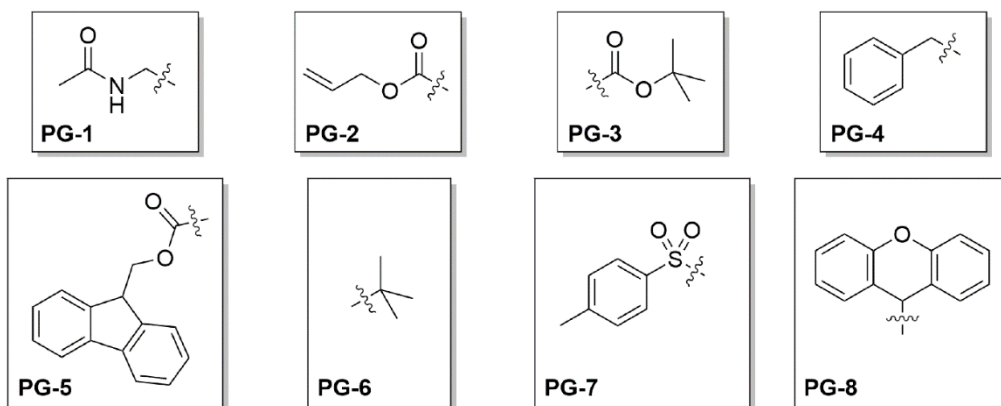
また、活性化されたイソロイシンのエピマー化反応について、中間体F-Iの構造を描け。

ヒント：Fは尿素の誘導体で、GとIは互いにジアステレオマーの関係にある環状中間体である。



問題24. チーズの国、スイス

24.7 β -CN f193-209の配列中のアミノ酸の中で、SPPS中に保護されるべき官能基を側鎖にもつものを示せ。それぞれのアミノ酸について、最も適切で、酸に弱い(9 5% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ で脱保護される)保護基を以下から選べ。注意: 同じ保護基を複数回選んでよい。

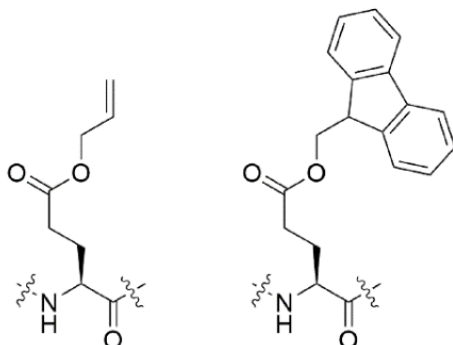


訳注: PG = 保護基

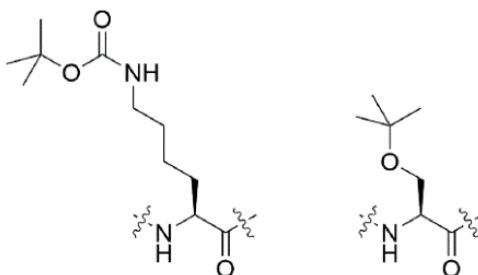
保護基の脱保護条件は様々である。「性質が異なる保護基」を用いることで、他の保護基を保ったまま選択的に特定の保護基を脱保護することができる。

問題24. チーズの国、スイス

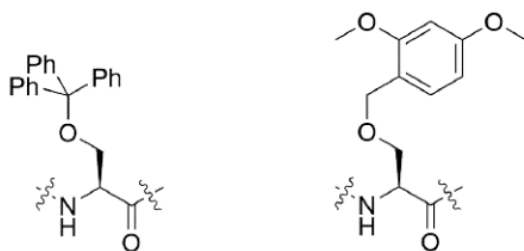
24.8 以下に示された条件で、片方の保護基のみが選択的に脱保護されるものを選び。また、その場合に脱保護される側の保護基を円で囲め。



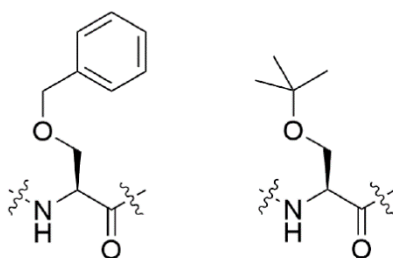
a. 脱保護の条件: 20 % ピペリジンのDMF溶液、15 分



b. 脱保護の条件: 95 % aq. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 60分



c. 脱保護の条件: 1 % $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ の CH_2Cl_2 溶液、15 分

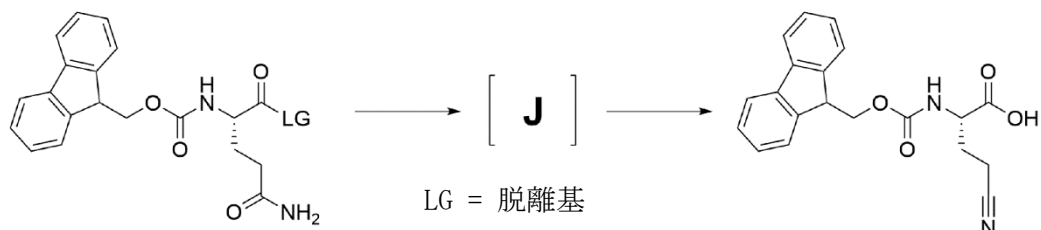


d. 脱保護の条件: H_2 (g), Pd/C, 60 分

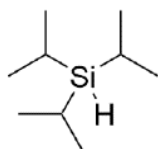
問題24. チーズの国、スイス

グルタミンがもつアミド基は不活性で、通常は側鎖の保護なしにアミノ酸とカップリングを起こすことができる。しかし、保護基をつけないと、カップリングの段階でアミド基の脱水が望まぬ副反応として起こることがある

24.9 以下の脱水反応における環状の中間体Jの構造を描け。



樹脂に担持されたペプチドが目的の長さになった後、95% CF₃CO₂H, 2.5% H₂O, 2.5% トリイソプロピルシラン(TIS)の溶液を作用させることで、全ての保護基を切断すると同時にペプチドを樹脂から切り離す。少量の水とTISは、非常に強い酸性の脱保護条件で生じる望まぬ副反応によって、反応性の高い副生成物が発生することを防止するために添加される。



TIS

目的のペプチドは質量分析法(MS)で分析すると $m/z = 1881$ (プロトン付加体、 $M + H^+$)にシグナルを示す。もしペプチドを樹脂から切り離す際にCF₃CO₂H, H₂O, TISの混合物ではなく純粋なCF₃CO₂Hを用いた場合、 $m/z = 1937$ に副生成物のシグナルが現れる。

24.10 副生成物が生じる過程を説明し、副生成物として考えられる構造を少なくとも2つ描け。

SPPSが成功するかどうかは、繰り返される長い反応の中の各々の段階の収率に強く依存している。段階一つの収率があまり悪くなくても、繰り返されることで収率の低下を引き起こすかもしれない。

問題24. チーズの国、スイス

24.11 各段階の収率が以下のものであったと仮定し、 β -CN f193-209の収率を計算せよ。

- ・樹脂に担持: 90%, Fmoc保護: 90%, カップリング: 90%, 樹脂の切断: 90%
- ・樹脂に担持: 90%, Fmoc保護: 99%, カップリング: 97%, 樹脂の切断: 90%