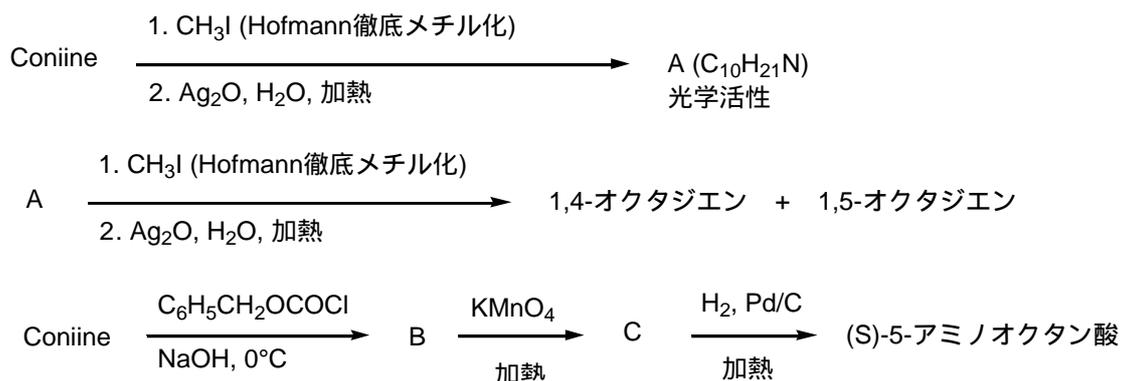


問題 26 : コニインの化学構造 , 立体化学構造

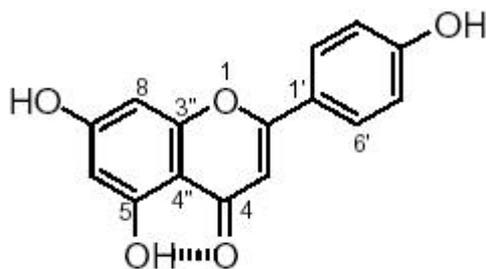
コニインは , ヘムロックという植物 (ドクニンジン) 中に見いだされた毒物で , 古代ギリシア哲学者のソクラテスはこれによって毒殺された . コニインはアルカロイド族に属する窒素を含む化合物である .

次に示す反応を完成させて , コニインの化学構造と立体化学構造を説明せよ . また , 中間体 A , B , C の構造も描きなさい .



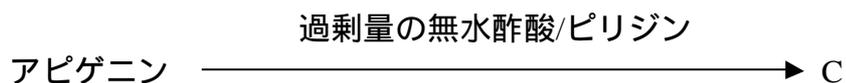
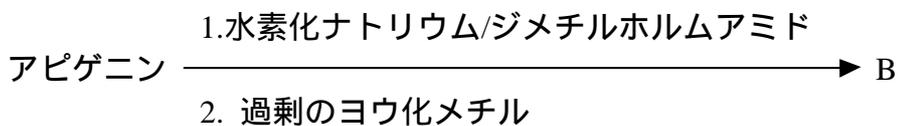
問題 27 : フラボノイドの化学とその同定

Cistus L (植物 ; ゴジアオイ属) は , 芳香性のある直立の枝を有する低木であり , ギリシャに特有な植物群を構成する重要な植物である . それは石の多い坂道や丘で見つけることができる他 , 松林にも見られる . 民間医学の分野では , Cistus monspeliensis の花が咲いている枝が喘息の薬として用いられている . 一方 , 葉はお茶として飲まれている . フラボノイドは , グリコシド (糖とアルコールがアセタール結合した化合物) あるいはフリーのアグリコン (グリコシドの糖以外の部分 , 即ちアルコール) として , 植物中に広く分布している . それらは , 抗菌活性 , 抗癌活性 , 抗ウイルス活性 , 酵素阻害活性 , 中心血管組織の活性化など幅広い薬理活性を持つことが知られている . **アピゲニン** は , 広い範囲に分布するフラボノイドであり , 下に示すような構造をしている .



アピゲニンの構造

1. 次のような反応における生成物BとCの構造式を描け.



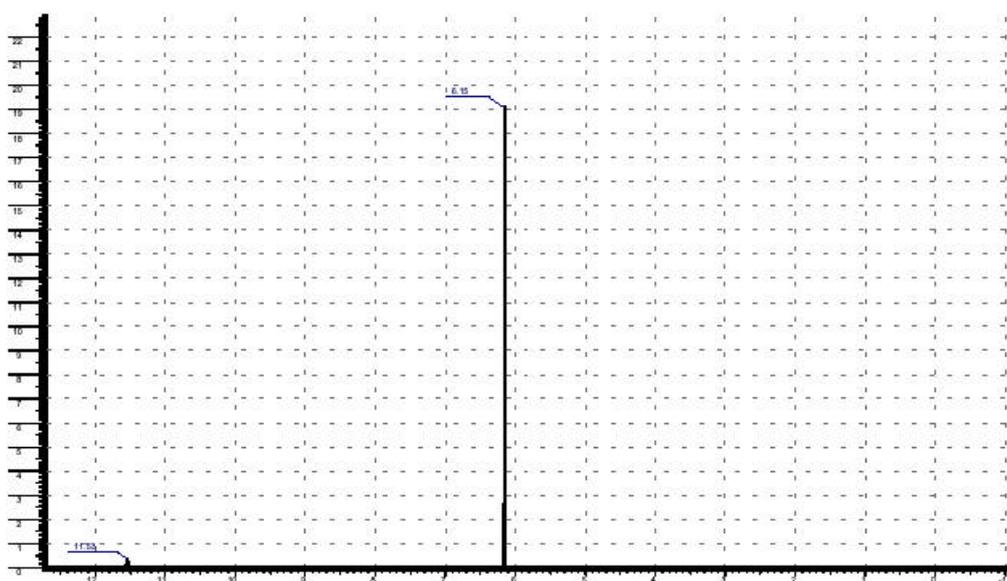
2. **アピゲニン** は, C-5 炭素に結合したフェノール性の水酸基と C-4 位のカルボニル基の間で水素結合している. $^1\text{H-NMR}$ において, C-5 炭素に結合したフェノール性水素のピークは, 水素結合によってどうシフトするのか?

(a)低磁場シフト (b)高磁場シフト (c)シフトしない

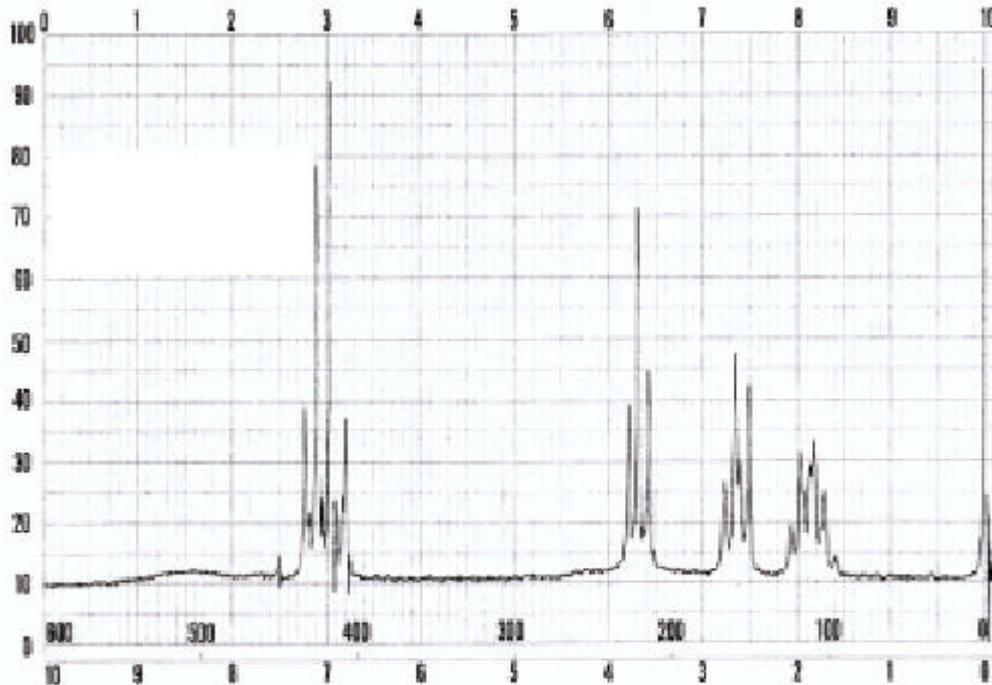
3. **アピゲニン** を 2 M の水酸化ナトリウムで処理すると, 別の生成物 D と E が得られる.



化合物 D ($\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$) は, FeCl_3 により呈色し, $^1\text{H-NMR}$ スペクトルには一本の芳香族プロトン吸収が観察される (スペクトル I). 一方, 化合物 E ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$) も FeCl_3 により呈色し, $^1\text{H-NMR}$ の脂肪族プロトンの範囲には 2 つの三重線と 1 つの多重線ピークがあり, 芳香族プロトンの領域には 2 つの二重線が観察される (スペクトル II). 化合物 D と E の構造式をかけ.



スペクトル I, 化合物 D ($\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$)



スペクトル II, 化合物 E ($C_9H_{12}O_2$)

4. C と B の構造を区別する際に, ^{13}C -NMR において化合物 C に特徴的なピークを示す 3 つの炭素を, C の構造式上に矢印で示せ.

問題 28 : ペプチド合成

ペプチドとは, α -アミノ酸 (そのほとんどは L- (あるいは(S)-)の立体配置を持ったもの) の末端同士が結合してできた鎖状のポリアミドのことである.

1. L-アラニンと L-フェニルアラニンの縮合によって得られるジペプチドは何か? 立体構造式を用いて答えよ.

2. ペプチド鎖の段階的な伸長反応は, ほとんどの場合, C 末端のアミノ酸 (カルボキシル基がエステル型に保護されたアミノ酸) から始められ, そこへ順にアミノ酸単位 (アミノ基が保護されたアミノ酸) を結合させていく方法をとる. この際に, 得られたペプチドの末端にある窒素上の置換基 (アミノ基の保護基) は, 次のアミノ酸単位が加えられる前に除去される. もっともよく使われる置換基はアルコキシカルボニル基 ($ROCO-$) であり, 化合物としてはカルバメートと呼ばれる.

アミン窒素上のこのような置換基 (保護基) は, そのアミンがカルボキシル基と反応してアミド結合を形成することを妨げるが, それはなぜか? (次の中

から選択せよ)

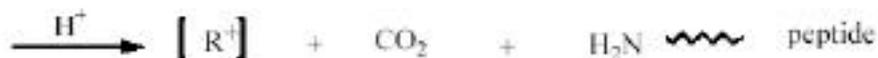
- (1) 窒素上に水素原子が1個しかないから.
- (2) 置換基が窒素上の電子密度を下げるから.
- (3) 置換基がカルボキシル基の接近を立体的に妨害するから.
- (4) 静電的な反発のため.
- (5) もう既にアミドになっているから.

3. アミド部分の共鳴構造式を図示せよ.
立体構造式を用い, 電子の流れは曲がった矢印で示せ.

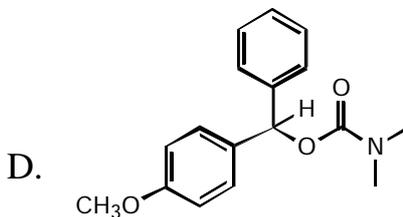
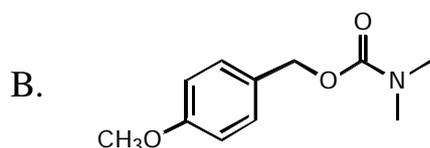
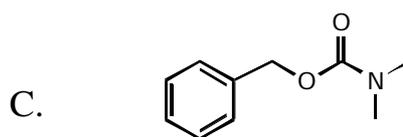
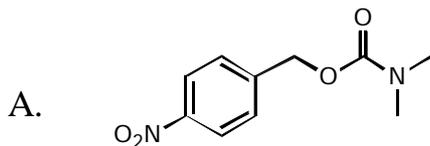
4. アミンのベンジルカルバメート (Bergmann-Zervas 保護基) を合成する際に用いる試薬を以下から選択せよ. また, 反応を記せ.

- (1) $C_6H_5CH_2OCONH_2$
- (2) $C_6H_5CH_2OCO_2CH_3$
- (3) $C_6H_5CH_2OCO_2C(CH_3)_3$
- (4) $C_6H_5CH_2OCOCl$
- (5) C_6H_5OCOCl

5. アルコキシカルボニル基の脱保護は, 以下のスキームに示すような酸触媒による開裂反応によって行われる.



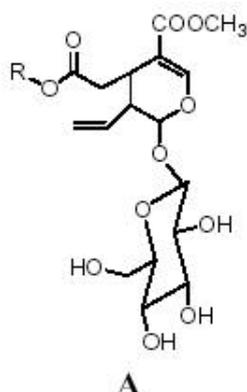
以下のカルバメートについて, 酸性条件下における反応性の順序を示せ.



問題 29 : Oleuropein の加水分解

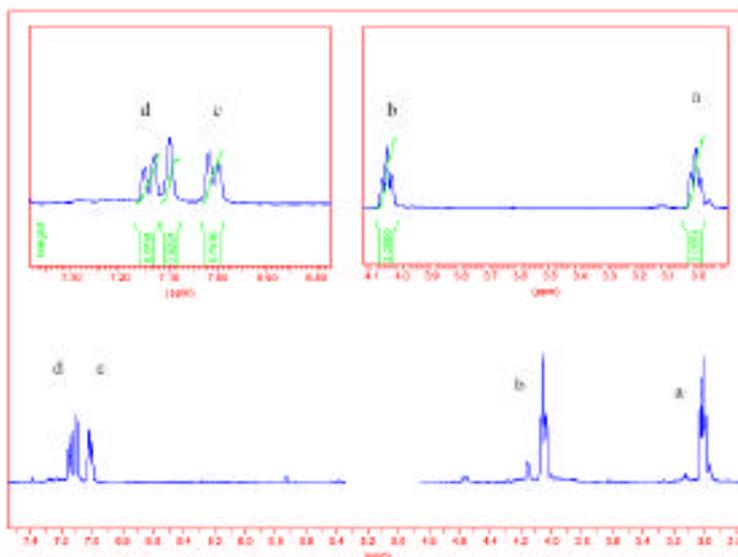
食習慣が栄養摂取の模範として注目を集めている地域の一つがクレタ島である. 五つの国を比較した研究によると, クレタ島の人々の食生活と, その人達

に心臓の冠状動脈疾患（CHD）の発病率が低いこととの間に関係があるという。クレタ島ではCHDによる死亡率は10000人あたり7であった。これに対して、フィンランド、米国、オランダおよびイタリアではそれぞれ566、424、317、200だった。これは主としてオリーブ油の消費量が多いためである。オリーブ油は、強力な抗酸化作用を持つoleuropein (A)を多く含む（Rはアルキルポリフェノール基を示す）。

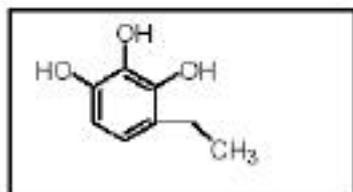


1. Oleuropein を酸触媒で加水分解すると、グルコースの他に2つの化合物が生成する。一つはポリフェノール類(A1)でありもう一つはモノテルペノイド(A2)である。Oleuropein の構造式中の次に該当する場所をそれぞれ矢印で示しなさい。
 - (a) 酸による加水分解反応によりポリフェノール化合物 A1 が生じる。この加水分解反応の際にプロトン化される酸素原子。（プロトン化 = 水素イオンが結合すること）
 - (b) グルコースを生じる際に切断される炭素 - 酸素結合。

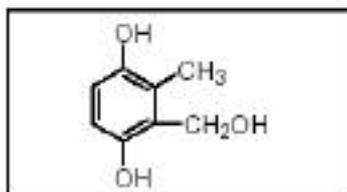
2. A1 の質量スペクトルでは分子イオンに相当するピークが 154 mu にあった。A1 の ¹H-NMR を下に示す。ヒドロキシル基のプロトンは交換可能のためスペクトルには現れていない。



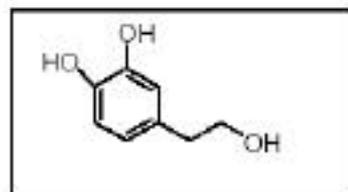
与えられた $^1\text{H-NMR}$ および質量スペクトルの情報にあてはまる A1 の正しい構造式を下から選びなさい。



A



B

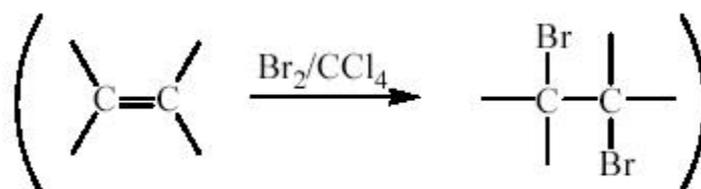


C

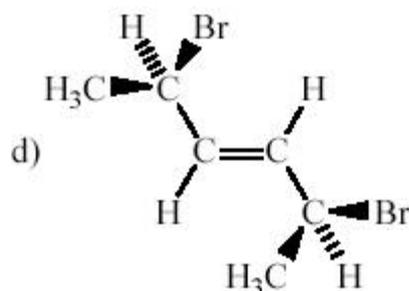
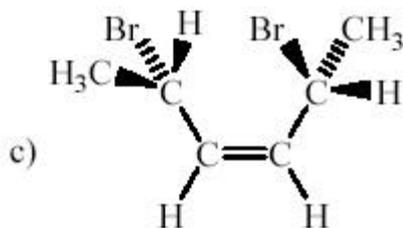
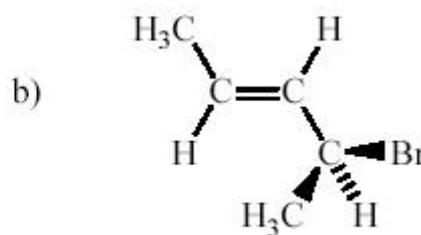
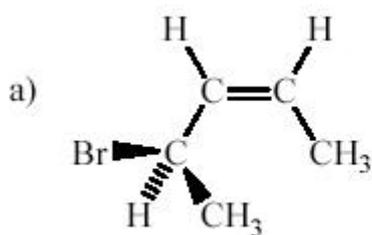
3. A1 の構造式を描き， $^1\text{H-NMR}$ のそれぞれのピークに対応するプロトンを a,b,c,d の記号で示しなさい。

問題 30: フィッシャー投影式と光学活性

炭素 - 炭素二重結合への臭素の付加反応はアンチ付加で起こることが知られている。



以下に示すアルケンに臭素が付加したときの生成物全てを，フィッシャー投影式で示せ．それらのうち，光学活性な生成物はどれか．



問題 31: アルキンの同定

光学活性なアルキンAの元素分析を行なったところ、炭素89.5%、水素10.4%であった。パラジウム/活性炭触媒を用いてAを水素添加したところ、1-メチル-4-プロピルシクロヘキサンが得られた。Aを CH_3MgBr と反応させたところ、気体の発生は認められなかった。リンドラール触媒を使ってAを水素添加したものをオゾン分解してから KMnO_4 と反応させると生成物Bが得られ、その ^{13}C NMRスペクトルには207 ppmにピークが認められた。生成物Bは I_2/NaOH と反応して黄色沈殿を与えた。その沈殿をろ過して除き、ろ液を酸性にしたところ、光学活性な生成物Cが得られた。Cの ^{13}C NMRスペクトルには175 ppm以上にピークは見られなかった。

A, B, Cの構造を書け。

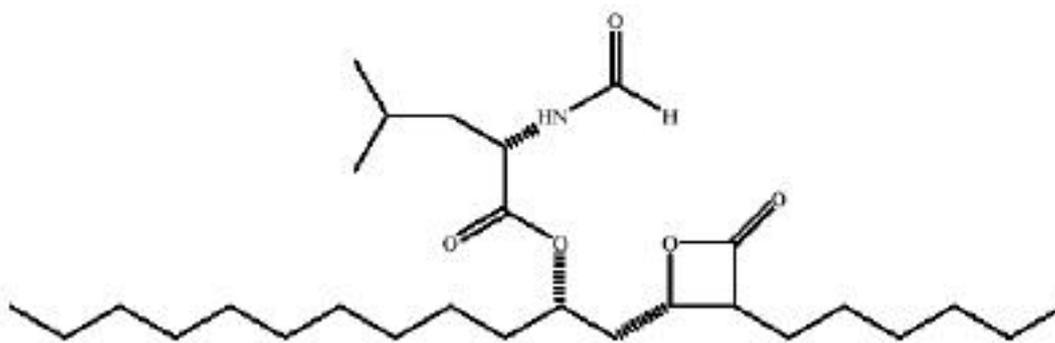
問題 32: リパーゼ

リパーゼは、トリアシルグリセロールのエステル結合を加水分解する酵素である。一方、プロテアーゼは、タンパク質やペプチドのアミド結合を加水分解する酵素である。トリアシルグリセロールやペプチドの加水分解を阻害する化合物は色々な病気の治療に有用である。上に述べた酵素の作用するメカニズムは、まずセリンの水酸基がエステルやアミド基を攻撃することから始まる。セリンプロテアーゼ阻害剤の開発研究における我々の方針は、切断されるべきアミド基を活性カルボニル基で置き換えるという手法を含む。そうすると、活性中心のセリンの水酸基が活性カルボニル基と反応して、安定なアシル化された酵素となり、それ以上加水分解は起こらない。

1. 以下の活性カルボニル基をセリン水酸基との反応性が高いものから低いものへと順に並べよ：



2. テトラヒドロリプスタチンは、消化に関わるリパーゼの潜在的阻害剤である（臨床的には肥満の薬となる）。下のテトラヒドロリプスタチンの構造式中で、リパーゼの活性中心のセリンによって攻撃を受けるカルボニル基はどれか、矢印で示せ。



3. エステル結合とアミド結合は、酸性条件でも塩基性条件でも加水分解を受ける。以下の化合物を、エステルカルボニル基が塩基性条件下で水酸化物イオンの攻撃を受けやすい順に並べよ。

