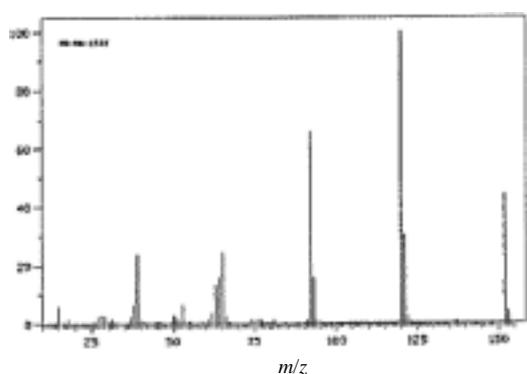


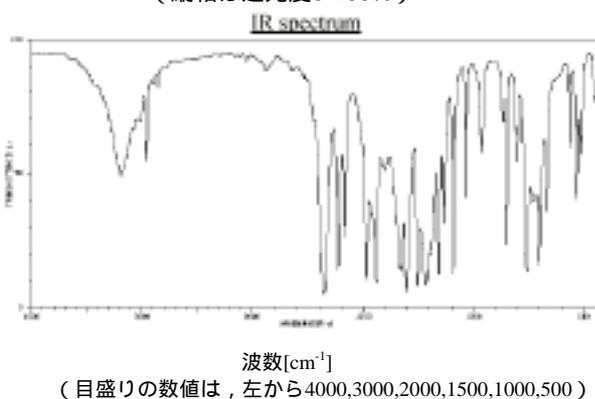
問題16 生物有機化学における分光法の利用

イチゴが軽い頭痛を癒すことはよく知られている。この効果に関わっている化合物Aは、風船ガムの香料としても用いられている。しかしその化合物は全くイチゴの味はしない！5.00 gの化合物Aは、[訳者補足：完全燃焼させると] 2.37 gの水と6.24 L (303.7 K, 106.3 kPaにおいて)の二酸化炭素を与える。また、化合物Aは下に示したような赤外、質量、¹H-NMR、そして¹³C-NMRの各スペクトルを与える。

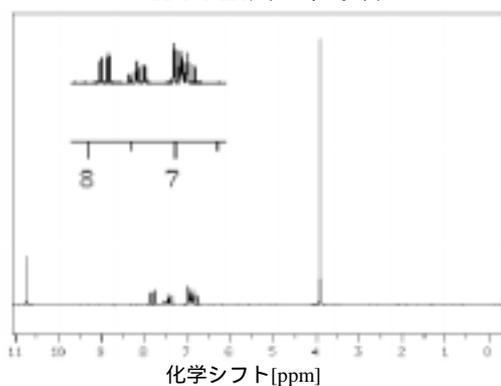
質量スペクトル(縦軸は相対強度)



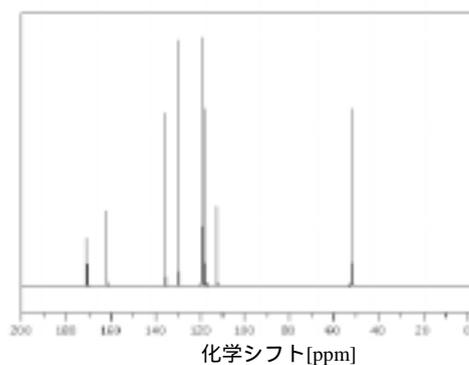
赤外スペクトル(赤外線吸収スペクトル)
(縦軸は透光度0-100%)



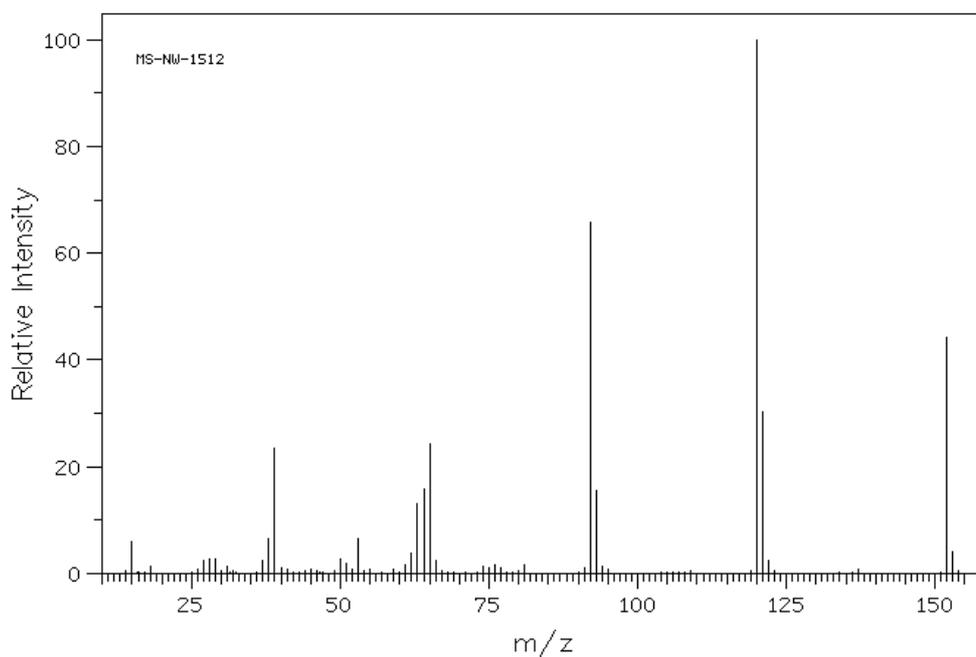
¹H-NMRスペクトル



¹³C-NMRスペクトル



[訳者補足：質量スペクトルが特に見づらいので、別のデータベースから引用したものを次に示す。
なお、スペクトル図内左上の文字は整理番号であり、本問題とは無関係]



16.1 この化合物の分子量を質量スペクトルから決定せよ。

16.2 元素分析の結果から、この化合物の分子式を決定せよ。

16.3 質量スペクトルで $m/z=39$ のシグナルを与えるフラグメントBの構造をひとつ考え、その分子式と構造式を描け。そのフラグメントBを部分構造に含む $m/z=65$ のフラグメントCの、考えられる分子式と構造式を記せ。

16.4 赤外スペクトルで 3200 cm^{-1} ならびに 1700 cm^{-1} 付近にある2つのシグナルはある4種類の官能基に特徴的なものである。その4種類の官能基とは何か。もしも化合物がヒドロキシル基を含む場合、そのスペクトルにはさらにどんな特徴が見られるか。

赤外吸収の表

3800	3400	3000	2600	2200	1800	group	官能基
v						O-H (free)	自由なO-H
	v					O-H (hydrogen bond)	水素結合したO-H
		v				O-H (intramolecular h. bond)	分子内水素結合したO-H
		s				C-H in C≡C-H	C≡C-HのC-H
			m			C-H in C=C-H	C=C-HのC-H
			w			C-H in C-C-H	C-C-HのC-H
				s		C-H (alkanes)	C-H (アルカン)
				w		C≡C	
					m	C=C=C	
					w	C=C	
					s	C-C-C	
					s	C=O	

赤外光を吸収する結合を太線で示してある [訳者註：原文でも太線はほとんど認識できない]。吸収の強度は、強い (s)、中ぐらい(m)、弱い (w)、ものによって異なる (v)の4種の文字で表している。芳香環を構成している結合は“÷”の記号で表している。

16.5 ¹H-NMRスペクトルにおける4.0 ppm, 6.5 – 8.0 ppm, 10.8 ppm の全部で6種類のシグナルはそれぞれ, 16.3と16.4で回答した化合物Aの部分構造のどれに該当するか, 考えよ。

簡単な ¹H-NMRの化学シフト表

OH, COOH, CHO		C-CH	C=CH	OCH ₃	CH	CH ₂	CH ₃
12 ppm	10	9	8	7	6	5	4

芳香環を構成している結合は“÷”の記号で表している。

16.6 ¹³C-NMRスペクトルにおける52 ppm, 170 ppm, そして 110 – 165 ppmのシグナルはそれぞれ, 16.3と16.4で回答した化合物Aの部分構造のどれに該当するか, 考えよ。

簡単な ¹³C-NMRの化学シフト表

C=O	C-C, C=C	C≡C		O-C	CH, CH ₂ , CH ₃
200 ppm	180	170	160	150	140

芳香環を構成している結合は“÷”の記号で表している。

NMRスペクトルを理解するのに、「観測する核の電子密度が下がるとその化学シフト(ケミカルシフト)は増加する」という非常に単純な規則が助けになる。I-効果(誘起効果)やM-効果(共鳴効果)から相対的な化学シフトが予測できるのは、まさにこの規則による。何種類かある異性体のうち、未知の化合物の構造がどれであることを特定するには、化学シフトに関する情報とI-効果やM-効果に関する知識とを組み合わせる考えなければならないだろう。また、¹H-NMRスペクトルの 6.8, 6.9, 7.5, 7.8 ppmのピークが分裂していること、

赤外スペクトルで-O-Hの吸収体があることも考慮に入れるとよい。

16.7 化合物Aの構造式を1つだけ示せ。そして、その構造式の中で、¹H-NMRで 6.8, 6.9, 7.5, 7.8 ppmのシグナルを与えた水素、そして¹³C-NMRで52 ppm と161 ppmにシグナルを与えた炭素がそれぞれどれであることを示せ。また、君の答えた構造式に基づいて、質量スペクトルでm/z=92およびm/z=120にシグナルを与えたフラグメントの構造を推定せよ。水酸基の(赤外スペクトルにおける)吸収帯が低波数側に寄っていた原因であるような構造的な特徴を指摘せよ。

16.8 化合物Aは頭痛薬として広く使われている薬と関係がある。その薬の構造式を描け。

解答

16.1 152 g·mol⁻¹

質量スペクトルで最大のm/z値を示すピークが分子量を表す。m/z = 153に小さいピークが見えるが、これは分子中に¹³Cを1つ含む化合物に由来するものである。

(自然界には1%の¹³Cが存在するので、炭素数8の化合物では、いずれか1つの炭素が¹³Cである確率は8%。このため、m/z = 152のピークの8%の強度となる。)

16.2 C₈H₈O₃

水2.37gに含まれる水素は2.37/18.02=0.132 mol。水はH₂Oであるから、5.00 gの化合物Aは0.132 × 2 = 0.264 molの水素原子を含む。

303.7 K, 106.3 kPaにおいて6.24 Lの二酸化炭素の物質質量nは、理想気体の状態方程式PV = nRTより、

$$n = PV/RT = (106.3 \text{ kPa} \cdot 6.24 \text{ L}) / (8.314 \text{ kPa} \cdot \text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} \cdot 303.7 \text{ K}) = 0.263 \text{ mol}$$

である。すなわち、5.00 gの化合物Aは0.263 molの炭素を含む。

化合物Aの完全燃焼により得られた生成物は水と二酸化炭素のみであったので、水素と炭素以外の構成成分は酸素である。その物質質量は、

$$n(\text{酸素}) = \{5.00 \text{ g} - (0.264 \text{ mol} \times 1.01 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}) - (0.263 \text{ mol} \times 12.01 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1})\} / 16.00 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1} = 0.098 \text{ mol}$$

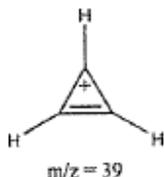
ところで、16.1から化合物Aの分子量は152であった。5.00 gの化合物Aの物質質量は

$$5.00 \text{ g} / (152 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}) = 0.033 \text{ mol}$$

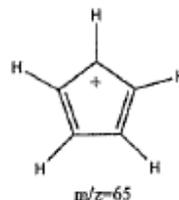
であるから、上で求めた水素、炭素、酸素の物質質量を0.033 molで割ると、1分子中に含まれるそれぞれの元素の個数が8, 8, 3と算出できる。

16.3

B: C₃H₃⁺



C: C₅H₅⁺



化合物を構成している元素がC,H,Oのみである場合には、m/z = 39のフラグメントとして化学的に意味があるのはC₃H₃⁺しかないことに注意。同様に、C₃H₃⁺を含んでいてm/z = 65であるようなフラグメントは、C,H,Oのみからなる化合物ではやはり1種類しかなく、それはC₅H₅⁺である。これらは、いずれもベンゼン環を持つ化合物に特徴的なフラグメントイオンである。

非環状構造を含む他のフラグメントイオンを解答した場合でも、それが化学的に意味のあるものであれば、正解とするべきである。

16.4 3200 cm⁻¹付近：O-H, C-H。1700 cm⁻¹付近：C=O, ベンゼン環。

このうち、O-Hは(分子内)水素結合にかかわるものである。

(3200, 1700 cm⁻¹付近のピークが、上にあげた2つの可能性のうちのいずれであるかを特定することは、さらに多くの情報がないと難しい。本問題の解答には含まれないが、以下の

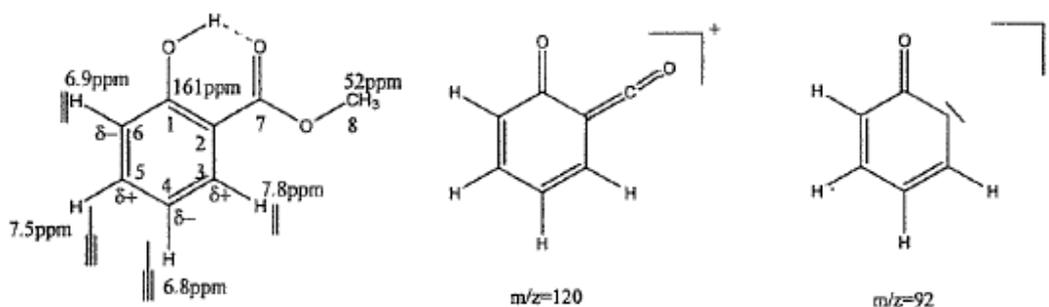
ような特徴があることが知られている。1700 cm^{-1} の幅広のピーク：C=O，1600 cm^{-1} 付近の複数の鋭いピーク：ベンゼン環。)

16.5 4.0 ppm: OCH_3 , 6.5-8.0 ppm: C_6H_4 , 10.8 ppm: OH.

16.6 52 ppm: CH_3 , 170 ppm: C=O, 110-165 ppm: C_6H_4 .

これらの情報は，化学シフト表から直接的に分かる。

16.7 サリチル酸メチル。



赤外スペクトルで，O-H吸収帯が低波数側(＊)に寄っている原因は，分子内水素結合(図中に示した)の存在によるものと考えられる。分子内水素結合があることから，ベンゼン環がオルト位に2つの置換基をもっていることが分かり，また ^1H -NMRで芳香環に由来するシグナルが複雑に分裂していることも，オルト2置換ベンゼンであることを支持する。

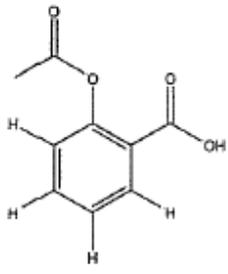
(＊低波数側 = 赤外スペクトルの横軸の数値を波数(単位 cm^{-1})という。これは，まさに単位のごとく，1 cm あたりいくつの波があるかを表したものであって，波長の逆数に相当する。赤外線は波数範囲が400-4000程度である。この数字が小さい側を低波数側という。一般に光の持つエネルギーは $E = h(c/\lambda)$ で与えられる。ここで， h は定数(プランク定数)， c は真空中の光速， λ は波長である。 E が波長 λ に反比例するということはつまり， λ の逆数である波数に比例するということである。つまり，低波数側とは低エネルギー側と言い換えることもできる。)

^{13}C NMRスペクトルにおいて，C-8やC-1の化学シフト値が比較的大きいのは，それらの炭素が-I効果を示す酸素と結合しているためと解釈できる。

^1H NMRスペクトルにおいてベンゼン環に帰属される水素のピークの同定は以下の方法による： $\pm M$ 効果により，ベンゼン環上の炭素は1つおきに正・負の部分電荷をもつことになる。上の図で，H-6，H-4はH-5，H-3と比べて低い化学シフト値を示すはずである。H-4，H-5の結合している炭素は，両隣に水素と結合した炭素を持つため，これらの水素に対応するシグナルの形状は三重線となるはずである(これも図中に示した)。同様に見ていくと，H-3，H-6は二重線のはずである。これらのことから，全てのベンゼン環水素の帰属が可能である。

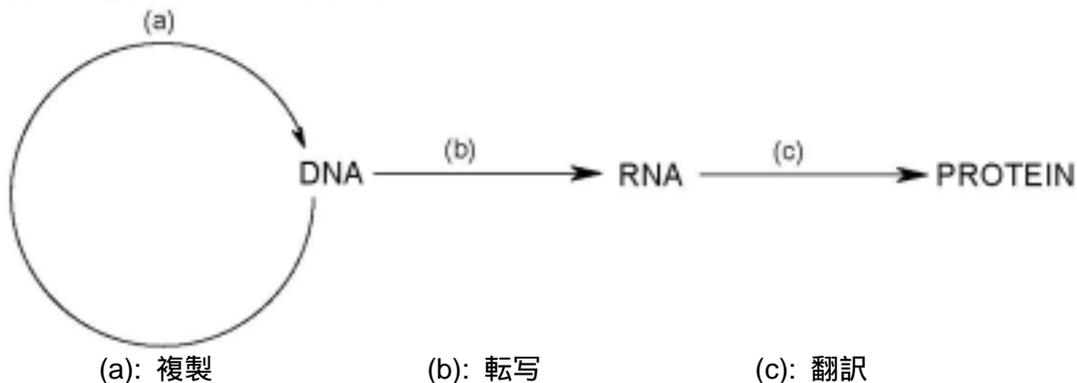
質量スペクトルで $m/z = 120$ ， $m/z = 92$ に観察されるピークは，それぞれ CH_3OH (メタノール)， CH_3COOH (酢酸)が抜けてできた化合物によるものである。

16.8 アセチルサリチル酸(アスピリン)



問題 17: DNA, RNA, タンパク質

一般に、“分子生物学におけるセントラルドグマ”とは、DNAからRNAを介したタンパク質への遺伝情報の流れを表す。



生体高分子である DNA, RNA およびタンパク質の化学構造は、生体内における機能発現のために適した形となっている。今から50年前にあたる 1953年、“Nature” 誌にジェームス・ワトソンとフランシス・クリックがDNA二重らせん構造モデルを提唱した。彼らの報告には、DNA の相補鎖において核酸塩基間に特異的にはたらく相互作用も含まれている。

17.1 ヌクレオチド 2'-デオキシアデノシン 5'-リン酸(dAMP二ナトリウム塩) および核酸塩基シトシン、グアニン、チミンの構造を記せ。また、ワトソン・クリック塩基対における正しい核酸塩基間の水素結合様式を示せ。

17.2 RNA と DNA の構成要素の違いはなにか？ また、その違いは分子の化学的安定性にどのような影響をおよぼすだろうか？

タンパク質は、最も多様な役割をになう生体分子であろう。タンパク質はアミノ酸の配列する順序の違いにより、そのさまざまな性質が決められる。多様性はアミノ酸配列によって決定されている。

17.3 タンパク質の一般的機能のうち、3つを記せ。

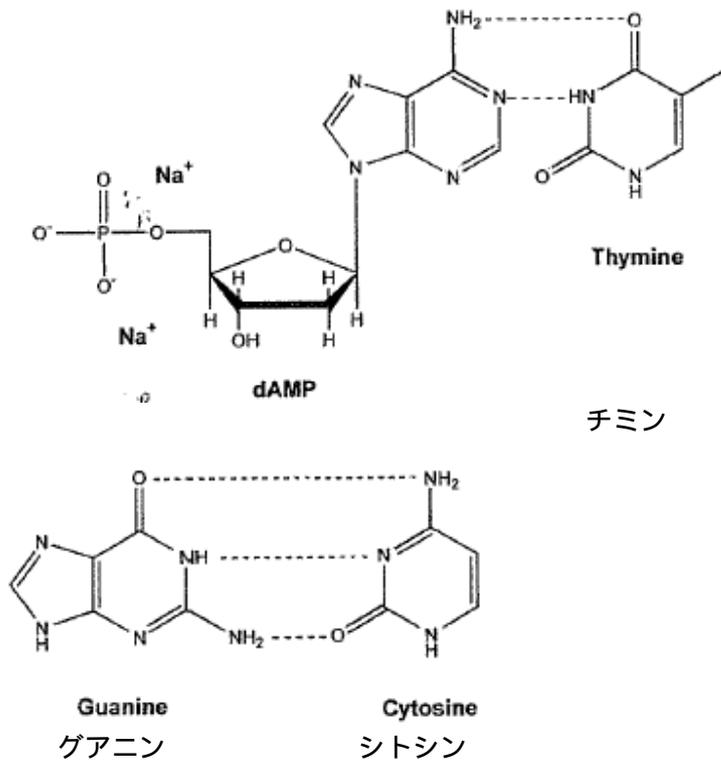
17.4 2つのアミノ酸が縮合してジペプチドが生成する化学反応を、構造式を用いて示せ。また、多くのペプチド結合はどのようなコンホメーションをとっているか？ ヒト細胞内における翻訳過程においてペプチド結合形成を触媒する巨大分子は何と呼ばれているか？

[訳者注：翻訳=RNAのもつ塩基配列情報をもとにアミノ酸配列の順序を決めながらタンパク質を合成すること]

17.5 トリペプチド L-Ser-L-Val-L-Gly の化学構造式を側鎖の立体配置と等電点における電荷を含めて記せ。

解答

17.1



17.2 RNAは糖部分として2'-デオキシリボースの代わりにリボースを持つ。RNAにおけるウラシルがDNAにおけるチミンと同じ役目を担っている。

2'-位にOHがあることにより、RNAは塩基によって切断され易いという性質を持つ。塩基が作用すると2'-OHから水素がはずれ、それが引き金になって分子鎖の切断が起こるのである。それゆえ、この2'-OHをもたないDNAはより安定な分子であるといえる。

17.3 タンパク質は

- ・ 構造を作る（細胞骨格，ケラチン，結合組織）
- ・ 動力の源となる（ミオシン）
- ・ イオン・小分子を輸送する（イオンキャリア，タンパク質複合体）
- ・ 反応を触媒する（酵素）
- ・ 感染源と戦う（免疫反応）

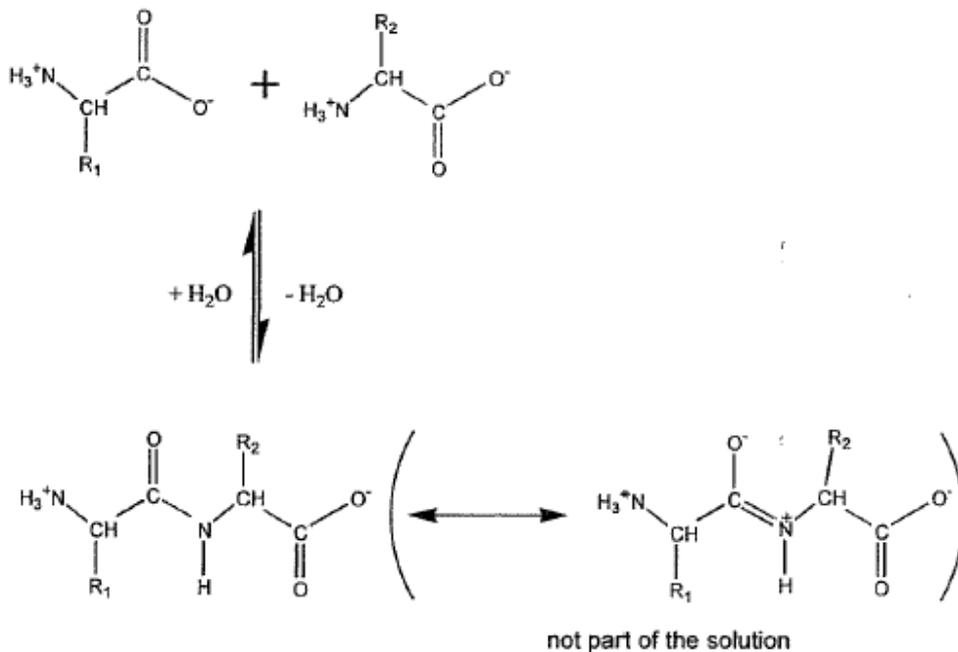
他の答えもありえるだろう。

17.4 反応式は以下のとおり。

ペプチド結合はほぼ平面上にある。これは、図に示したように、部分的に二重結合

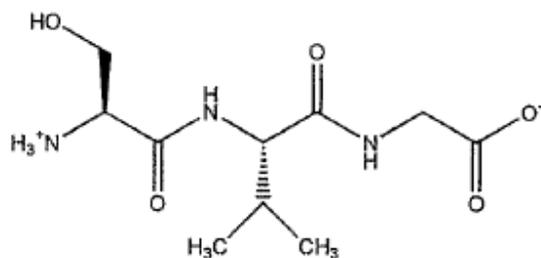
性をもっているためである。2つのC炭素はトランスの位置関係にある。

ヒトのリボソームは4本のリボソームRNAと何十ものタンパク質のサブユニットから構成され、4,200,000もの分子量をもつ。これがメッセンジャーRNA(mRNA)と結合し、伸びつつあるタンパク質分子の活性化されたCOO⁻基と、mRNAの塩基配列に応じて選び出され、COO⁻基の保護された正しいアミノ酸のNH₃⁺基とのあいだにペプチド結合を作る触媒の役目をする。



この構造は本問題の解答の一部ではなく、ペプチド結合が一部二重結合性を帯びていることを示したものである。

17.5 Tripeptide SVG (note the zwitterionic state):



トリペプチドSVGの構造（両性イオン状態となっていることに注意）

問題18 脂肪酸の分解

ハイイログマは魚が好物です。冬期には川が凍りつくため、彼らは冬眠中に消費する体脂肪を秋に蓄えます。



18.1 典型的なトリグリセリドを描き、その構成要素の名前を記せ。その不斉中心を示せ。

脂肪酸分解に特異的な反応カスケードは“ β -酸化”と呼ばれ、細胞中のミトコンドリアで起こる。

β -酸化経路を経て、アセチル基が脂肪酸から脱離する。 β -酸化経路中、2つの異なる補酵素 A および B が還元される。

[訳者註：反応カスケード = ある反応の生成物が次の反応の出発物質となるために立て続けに起こる一連の反応群]

18.2 分子 A および B の正式名と慣用的に使用される略号を記せ。

それらの反応部位の酸化型および還元型の構造を描け。

ミトコンドリア内で、アセチル基は第2の反応経路でさらなる酸化を受ける。

18.2 反応サイクルの名称は何か？

このサイクル中、アセチル基が酸化されてできる生成物は何か？また、このサイクルで還元されて生じる化合物は何か？

アセチル基の酸化の結果生じた還元生成物 A および B は、第3の反応カスケードで再酸化される。この際に生じた電子は、アデノシン3リン酸 (ATP) 合成に使用される。ミトコンドリア内膜上におけるこの反応経路は“呼吸鎖”と呼ばれる。

18.4 呼吸鎖における酸化生成物は何か？

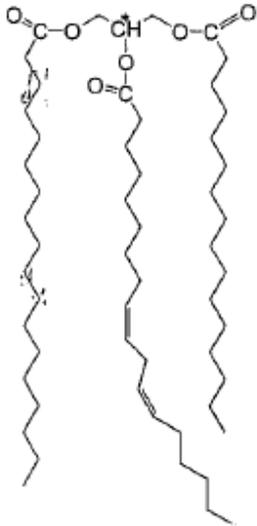
自由エネルギーは、ミトコンドリア内膜上で化学結合をつくらずにたくわえられるが、それはどのような形式か説明せよ。また、その自由エネルギーはどのように ATP 合成に使われるか？

18.5 以上の3つの反応カスケードを統合して、脂肪酸酸化反応を分子式を用いて示せ。

これらの反応カスケード中で A および B が果たす役割は何か？

解答

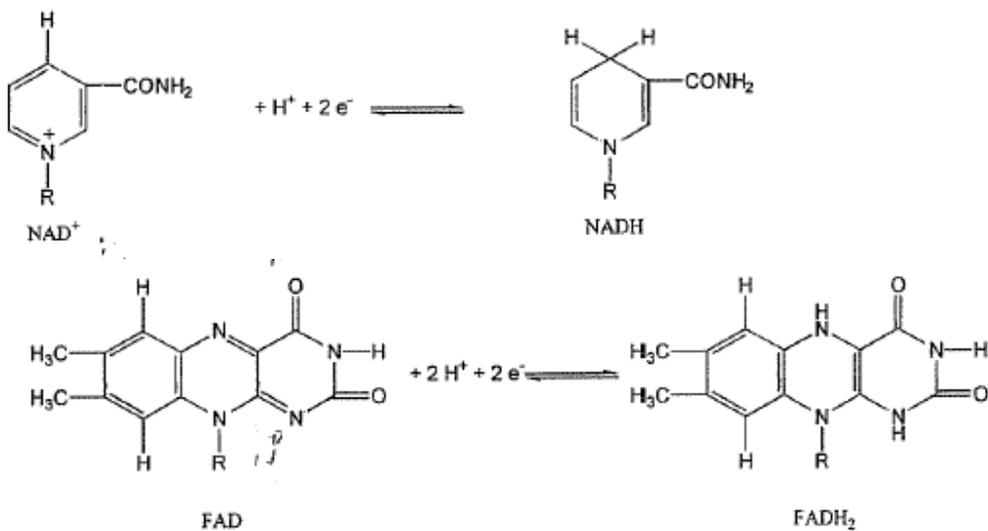
18.1 グリセリン，飽和または不飽和脂肪酸（例：ステアリン酸(C18)，リノール酸(C18)，パルミチン酸(C16)）。不斉中心は*にて示した。



18.2

NAD⁺ ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド

FAD フラビンアデニンジヌクレオチド



18.3 クレブス回路（別名クエン酸回路，トリカルボン酸回路）

酸化生成物は二酸化炭素。

還元生成物はNADHとFADH₂。

18.4 酸化生成物は水。

自由エネルギーはミトコンドリア内膜に膜内外でのプロトンの濃度勾配として蓄積される。プロトンがミトコンドリア中に再度入ると、ユニークな回転機構を伴うATPシンターゼという酵素のはたらきによってATPの生合成が引き起こされる。

18.5 例えば、パルミチン酸では次のとおり。



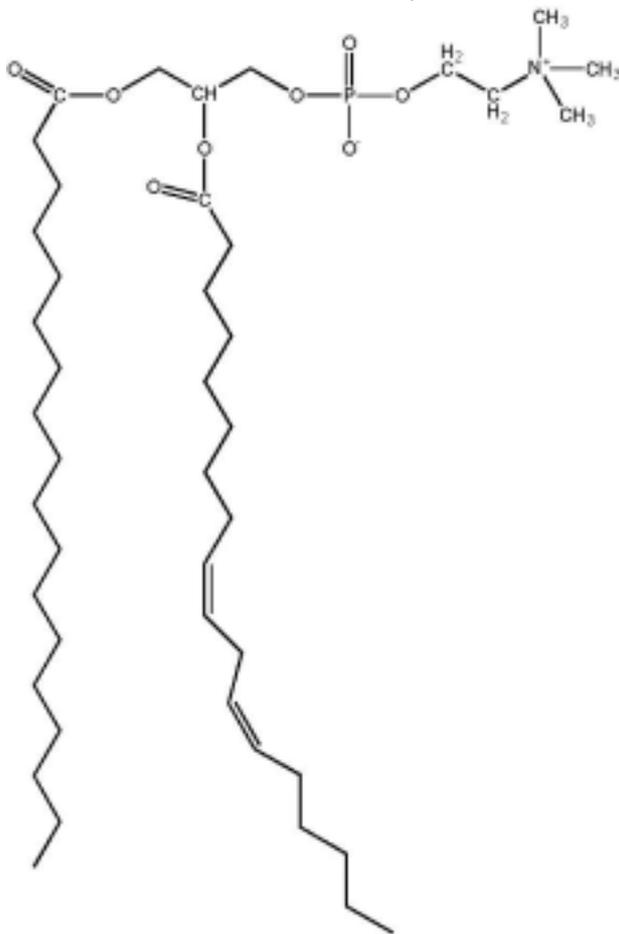
NADHとFADH₂は電子のキャリア（運搬するもの）。β-酸化やクレブス回路で生じた電子を呼吸鎖に運んでいる。

問題19 脂質

脂質は食品の成分として重要であり、我々の体内で多くの役目を果たしている。（とはいえ、自分が脂質（=脂肪）をもっていることを意識したくないときもある。）

脂質は、その疎水性によって分類される。非極性あるいは中性脂質は疎水性の構造をもち、脂肪細胞の中でエネルギーを蓄えている。これに対して、極性脂質は極性の高い「頭」とより極性の低い一本または複数の「尾」を持っていて、われわれの細胞の細胞膜に存在している。

レシチンのような一般的なリン脂質のほか、セレブロシドのような他の極性脂質もヒトの細胞の細胞膜には存在している。



レシチン（ホスファチジルコリン）



セレブロシド

19.1 レシチンを構成要素（脂肪酸とグリセリン）に分け、それぞれの化合物に名前をつけなさい。また、レシチン、セレブロシドの構造式ではどこが「頭」でどこが「尾」であるかをそれぞれ示せ。

脂質はクロロホルムのような有機溶媒には溶けるが、水にはほとんど溶けない。

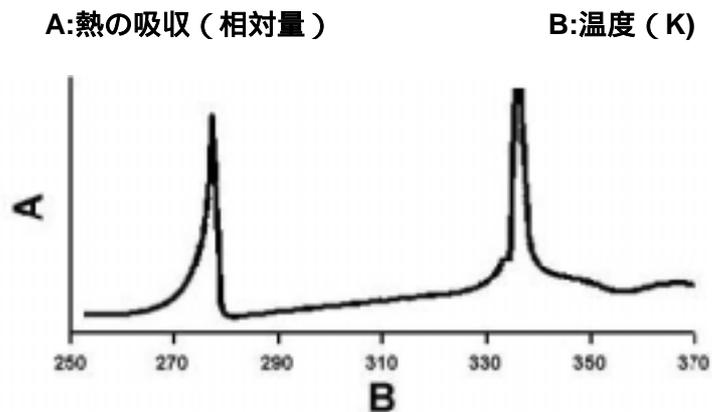
19.2 脂質と水を混ぜると、どのような会合が起こるだろうか。

われわれが食べている食品などを含み、脂質は生体系では、2つのタイプの特徴的な集合体を形成することが知られている。その集合体の構造がどのような「かたち」をしているのか説明せよ。また、脂質の「頭」はどんな感じで水の側を向いているのか？脂質の集合体がどちらの構造になるかを決めているのはどんな要素か？説明しなさい。

他の脂質と共に、セレブロシドはヒト細胞の表層に存在する。コレステロールは「頭」部分が細胞の内側と外側のどちらを向いたものも存在するのに対し、セレブロシドは「頭」部分を細胞の表面に向けたものしか存在しない。

19.3 「頭」が内向きと外向きの両方があったほうがエントロピー的には有利なはずなのに、セレブロシドはそうになっていないのはなぜか。

下の示差走査熱量分析曲線は60%のジステアリルホスファチジルコリンと40%の水の混合物を測定したものである。



19.4 この曲線中の2つのピークは何か。生きた細胞が、どうやってこの2つ目のピークの場所を生命活動に適したようにコントロールしているのかを説明せよ。

血中では、脂質はリポタンパク質の形で輸送されていて、それは極性または非極性の脂質と疎水性および親水性の表面をもったタンパク質とからなっている。

西洋では、食事に含まれる脂肪分が多いために血中のリポタンパク質の濃度が高い。あるリポタンパク質にはコレステロールとコレステロール-エステル量が特に多く、それが血管の変質と脂質の沈着（動脈硬化）を引き起こす。これは最終的に心臓に酸素を運ぶ動脈の血流を妨げ、その結果として最も多い死因の一つである心臓発作をもたらす。

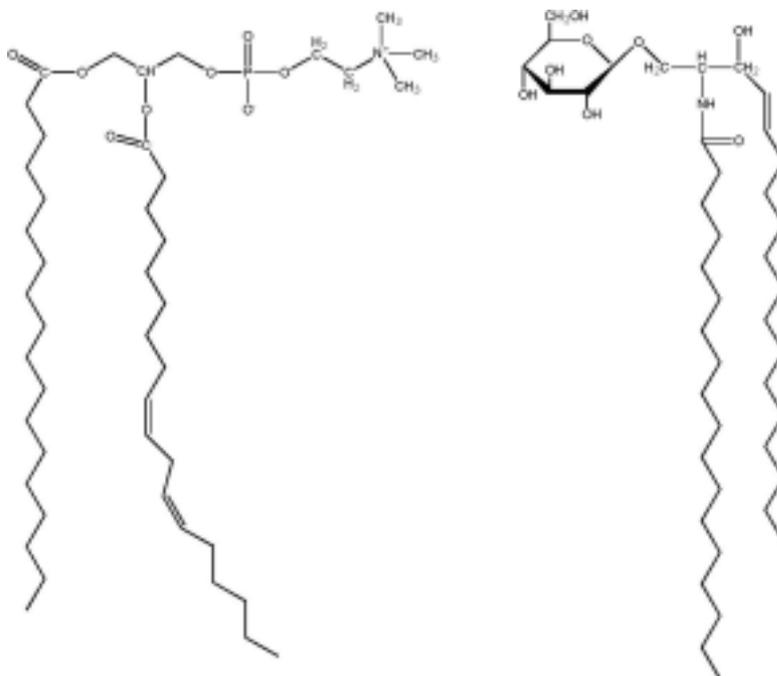
19.5 血中で容易に運搬される安定な構造をもった集合体であるリポタンパク質が、脂質とタンパク質からどうやってできるのかを説明せよ。また、a) コレステロール、b) コレステロールの脂肪酸エステルそれぞれについて、どんな形でリポタンパク質に取り込まれるかを述べよ。

解答

19.1 グリセリン，リン酸，コリン，2種の脂肪酸（ここではステアリン酸とリノール酸）

極性の“頭”部分

非極性の“尾”部分



19.2 ミセルとベシクル（脂質単分子膜と脂質二分子膜）

ミセル：球状で（親水性の）頭部分を外側に向けている。その直径は尾部分の長さにより決まる。内部には水は含まれない。

ベシクル：球状の脂質二分子膜であり，頭部分は外側と内側の両方を向いている。水を内部に含む

ミセルは，脂質の極性の頭部分の断面積が非極性部分の断面積よりもはるかに大きい場合に生成する。天然に存在するリン脂質は2つのかさ高い脂肪酸部分をもつため，ミセルを形成できる条件を満たさない。このため，ベシクル（脂質二分子膜）ができる。

19.3 頭部分が外向きのものと内向きのものが均等に両方存在してエネルギー的に安定な“対称型”になるためには，外を向いている極性の頭部分が脂質二分子膜の形成している非極性の部分を横切っていかなければならない。このいわゆる“フリップ・フロップ”機構は活性化エネルギーが高く，それゆえにセレブロシドが対称型に分布することを妨げている。

19.4 約273Kに観察されるピークは氷から水への相転移によるものである。約335Kに見られるピークは，ベシクル中のホスファチジルコリンの相転移に由来する。低温領域

ではいわゆる“液晶相”をとっており、飽和脂肪酸のアルキル基の炭素-炭素結合が、単一のトランスコンホメーションをとっており、その結果、直線的なアルキル基が秩序をもって集合した固い構造になっている。高温側では、そのような規制がゆるみ、炭素-炭素結合の一部がトランスコンホメーションではなくなって、より秩序のない、流動性をもった状態になっている。

生体膜の流動性はみごとにコントロールされている。より短い脂肪酸や不飽和脂肪酸（特に天然の不飽和脂肪酸に見られるシスの二重結合は秩序を下げるのに効果的）を導入することで、細胞はこの相転移温度を下げることができる。コレステロールを細胞膜内に取り込むことによって、アルキル鎖どうしが秩序をもって集合することを妨げるのもまた、相転移のコントロールの別の手段である。

19.5 リポタンパク質は、脂質とタンパク質によってできる超分子構造体である。これは、タンパク質の親水性部分と極性脂質（リン脂質、コレステロール）の頭部分をとともに外側に向けた構造を持つ。非極性の脂質（トリアシルグリセロール、コレステロールエステル）はタンパク質の疎水性部分や極性脂質の疎水性部分とともに内部にかくまわれる。

- a) コレステロールのヒドロキシル基は極性の“頭”となり外側を向く。ステロイド環は内側に入り込む。
- b) コレステロールのエステルは疎水性の化合物であり、このためリポタンパク質の内部に取り込まれる。

リポタンパク質の構造
(レーニンジャー「生化学」より抜粋)

