

## 章末問題解答例およびヒント

### 1 章

【1】 1.2.1 項および 1.2.2 項を参照。

【2】 1.2.3 項を参照。

【3】 1.3 節を参照。

【4】 (a) 一般にマフグ科のフグの毒として知られるテトロドトキシン (化学式  $C_{22}H_{17}N_3O_8$ , 分子量 319) は, アカハライモリなど, ほかの生物からも検出される。共生菌であるビブリオ属やシュードモナス属などの真正細菌によって生産される。水に溶けやすく, 化学的に不安定であり, かつ複雑な化学構造を有している。化学構造の決定は極めて困難であったが, 3大学の研究者らによって構造が同時に提出され, またカリフォルニアイモリからの単離も報告されている。X線結晶構造解析により絶対立体配置が決定され, さらにラセミ体の全合成によって構造が決定された。

日本人による発見, 単離の試み, 日米の研究者による構造決定の競争, そして化学合成への挑戦を伺い知ることができる, 科学史におけるマイルストーンというべき天然物研究である。

〔参照〕

(総説)

磯部稔, 西川俊夫: “フグ毒テトロドトキシンの不斉全合成”, 化学と工業, Vol.57, No.11, pp.1183-1186 (2004)

(発見)

高橋順太郎, 猪子吉人: “河豚之毒”, 帝国大学紀要医科, Vol.1, No.5 (1889)

(単離)

Y. Tahara: “Studies on globefish poison”, *J. Pharm. Soc. Japan*, Vol.29, pp.587-625 (1909)

(構造決定)

① 後藤俊夫, 高橋徹, 岸義人, 平田義正: “フグ毒テトロドトキシンの抽出と精製”, 日本化学雑誌, No.8, pp.508-511 (1964)

② T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi, Y. Hirata: “Tetrodotoxin”, *Tetrahedron*, Vol.21, No.8, pp.2059-2088(1965)

③ K. Tsuda, S. Ikuma, M. Kawamura, R. Tachikawa, K. Sakai, C. Tamura, O. Amakasu: “Tetrodotoxin. VII. On the Structures of Tetrodotoxin and its Derivatives”, *Chem. Pharm. Bull*, Vol.12, No.11, pp.1357-1374(1964)

④ R. B. Woodward “The structure of tetrodotoxin”, *Pure Appl. Chem*, Vol.9, No.1, pp.49-74 (1964)

(X線結晶構造解析)

A. Furusaki, Y. Tomie, I. Nitta: “The crystal and molecular structure of tetrodotoxin hydrobromide”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, Vol.43, No.11, pp.3332-3341 (1970)

(ラセミ体の全合成)

岸義人: “ふぐ毒テトロドトキシンの合成研究”, 有機合成化学協会誌, Vol.32, No.10, pp.855-860 (1974)

(不斉全合成)

磯部稔, 大藪紀雄, 西川俊夫: “フグ毒テトロドキシンの最初の不斉全合成”, 有機合成化学協会誌, Vol. **65**, No.5, pp.492-501 (2007)

(b) セスキテルペンのペンタレノラク톤は, *Streptomyces* 属の複数の放線菌により生産される。特徴的なポリシクロペンタノイド骨格をもつため, 一般的なテルペノイド生合成経路から化学構造を推定することは極めて困難である。放線菌抽出物にトリチウム標識した FPP を添加した結果, FPP が酵素により環化され, 中間体ペンタレネンが得られた。1980 年代では, 酵素の単離が出来なかったため, 放線菌の抽出液に基質を添加して研究を行っていた。1990 年代に入って, 生合成酵素の単離・精製・遺伝子配列の決定, 組換え体による発現が可能になり, 酵素の結晶構造解析から反応機構の解析が進んだ。

遺伝子配列を基にした組換え体の作成と酵素の発現, 続く結晶構造解析と計算科学による議論などが, 天然物の生合成研究を推進した優れた例である。

〔参照〕

(構造決定)

S. Hartman, J. Neeff, U. Heer, D. Mecke: “Arenaemycin (pentalenolactone): A specific inhibitor of glycolysis”, *FEBS Letters*, Vol.**93**, pp.339-342(1978).

(生合成 I)

- ① H. Seto, T. Sasaki, H. Yonehara, J. Uzawa : “Studies on the biosynthesis of pentalenolactone. I. Application of long range selective proton decoupling (LSPD) and selective  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NOE in the structural elucidation of pentalenolactone G”, *Tetrahedron Lett*, **1978**, pp.923-926 (1978)
- ② H. Seto, H. Yonehara: “Studies on the biosynthesis of pentalenolactone. III.UH”, *J. Antibiot.*, Vol.**33**, No.1, pp.92-93 (1980)

(生合成 II)

- ① D. E. Cane, A. M. Tillmanl : “Pentalenene biosynthesis and the enzymic cyclization of farnesyl pyrophosphate”, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.**105**, No.1, pp.122-124 (1983)
- ② David E. Cane. J. S. Oliver, P. H. M. Harrison, C. Abell, B. R. Hubbard, C. T. Kane, R. Lattman: “Biosynthesis of pentalenene and pentalenolactone”, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.**112**, No.11, pp.4513-4524 (1990)
- ③ David E. Cane, J.-K. Sohng, C. R. Lamberson, S. M. Rudnicki, Z. Wu, M. D. Lloyd, J. S. Oliver, B. R. Hubbard : “Pentalenene synthase: Purification, molecular cloning, sequencing, and high-level expression in *Escherichia coli* of a terpenoid cyclase from *Streptomyces* UC5319”, *Biochemistry*, Vol.**33**, No.19, pp.5846-5857 (1994)

(c)(d) ペリプラノン A および B は, とともにワモンゴキブリ(英名: American cockroach) *Periplaneta americana* のメスが放出する性フェロモンで, 構造の違いによって, ペリプラノン A-D と呼ばれる。活性本体はペリプラノン A と B であるが, 得られる量は極微量であるため, 高分解能 MS による分子量 ( $248.139, \text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ) と  $^1\text{H-NMR}$  から得られたプロトンの情報がすべてであり, それらから germacrene 骨格を推論した。全合成によって, 化学構造と立体化学配置が決定された。天然物化学の構造決定には, 有機合成が必須であることを示す好例である。

〔参照〕

(構造決定)

① J. Persoons, P. E. J. Verwiél, F. J. Ritter, E. Talman, P. J. F. Nooijen, W. J. Nooijen : "Sex pheromones of the american cockroach, *Periplaneta Americana* : A tentative structure of periplanone-B", *Tetrahedron Letters*, Vol.17, No.24, pp.2055-2058 (1976)

② C. J. Persoons, F. J. Ritter, P. E. J. Verwiél, H. Hauptmann, K. Mori : "Nomenclature of american cockroach sex pheromones", *Tetrahedron Letters*, Vol.31, No.12, pp.1747-1750 (1990)

(合成)

W. C. Still : " (+)-Periplanone-B – Total synthesis and structure of the sex excitant pheromone of the American cockroach", *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.101, No.9, pp.2493-2495 (1979)

【5】 一次代謝産物の多糖類を分解して得られる単糖類は、動物・植物ではD体が主である。ただし、五炭糖のアルドール的一种、アラビノースはL体が主であり、針葉樹やイネ科植物に含まれるヘミセルロースの一つであるアラビノキシランを形成している。また硫酸化多糖の一種フコイダンは、L-フコースが数十から数十万個繋がった化合物で、メカブなどの褐藻類から抽出される。そのほか、多くの微生物がL体を生合成することが知られている。

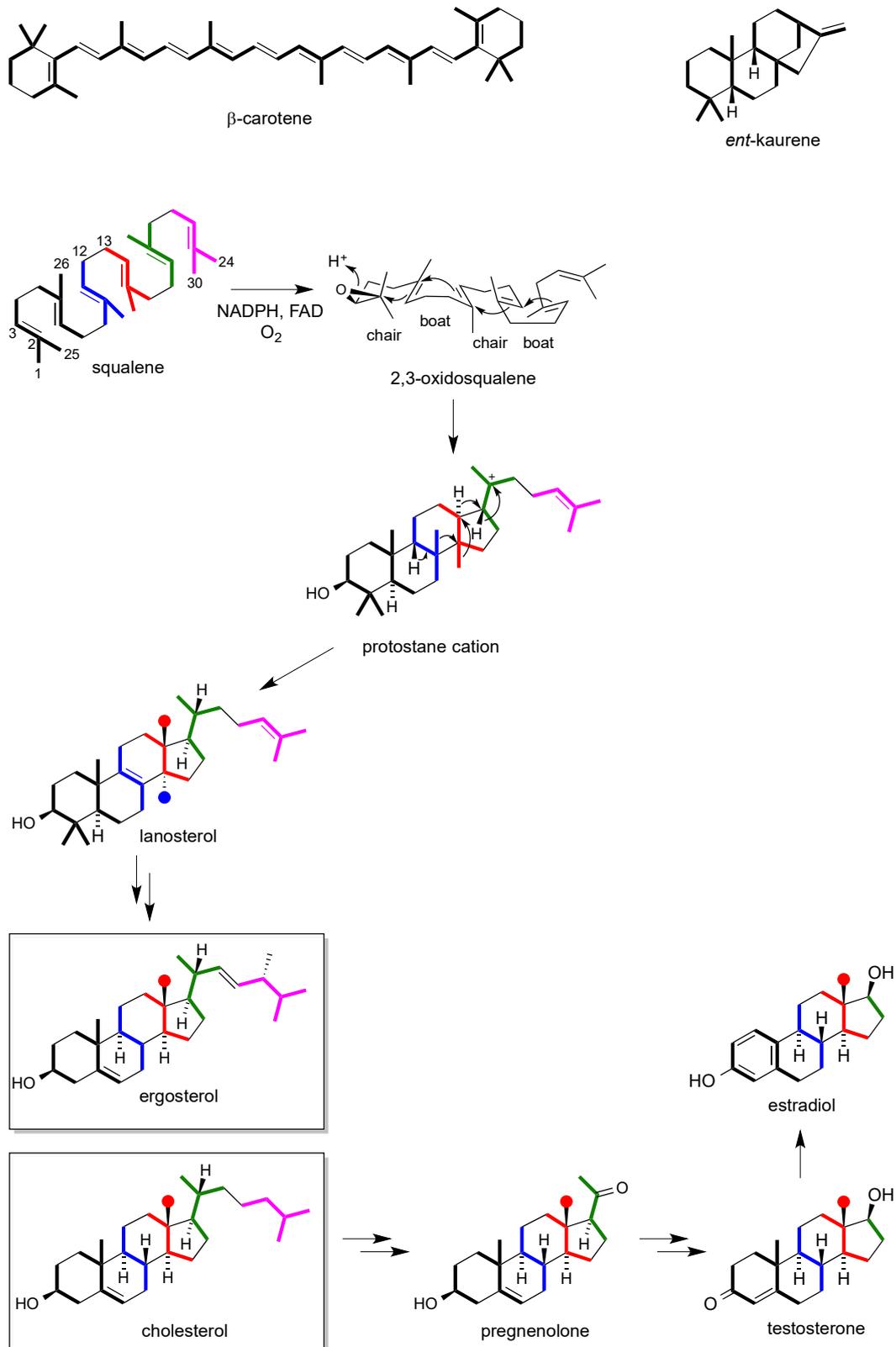
【6】 D-アミノ酸学会(旧D-アミノ酸研究会)のHPを参照(<http://www.d-amino-acid.jp/about.html>)。

【7】 ~ 【10】 省略

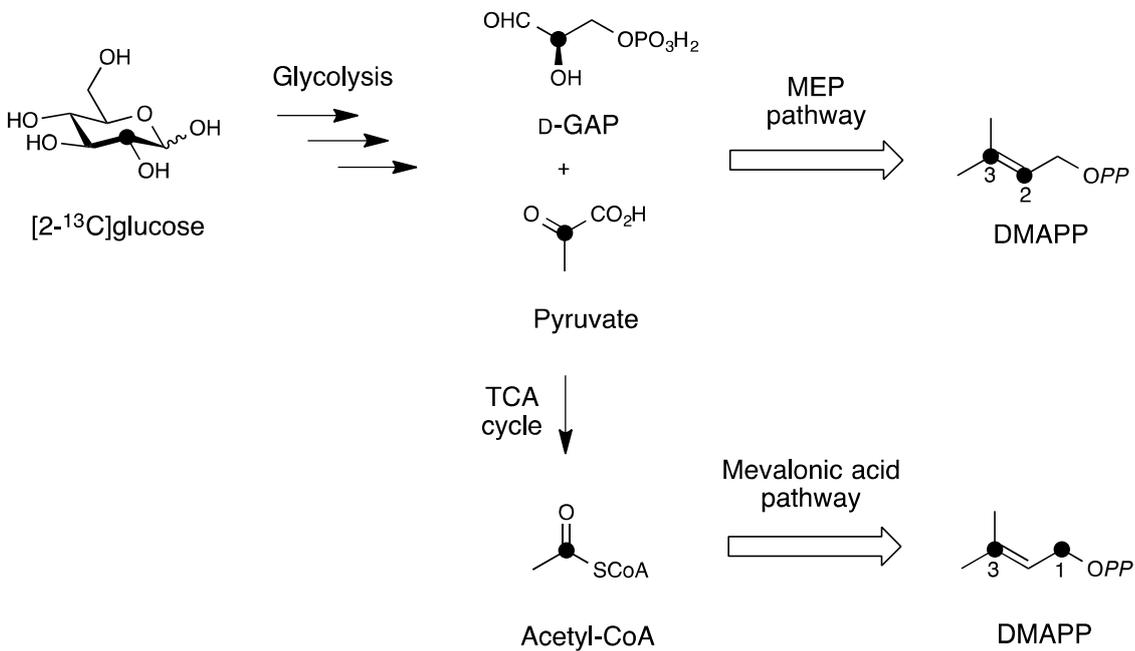
【11】 1.6.2項参照。

## 2章

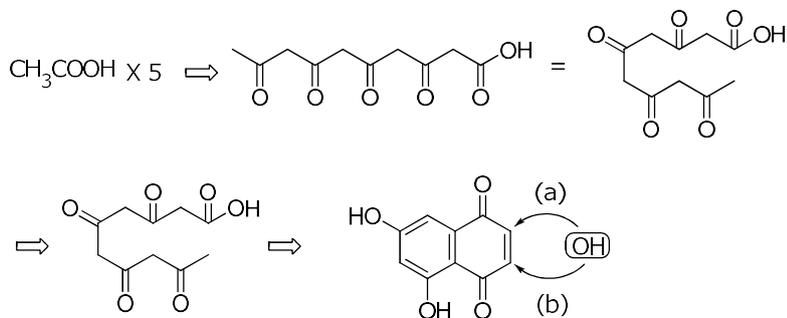
1] 図 2.25 と下図を参照。



【2】 下図を参照



【3】 (a)と(b)の構造の違いは、ヒドロキシ基の位置にある。下図のように、酢酸 5 分子からの生合成経路と推測すると、(b)は新たな酸素原子の導入が必要であるため、(a)が生合成産物と期待される。

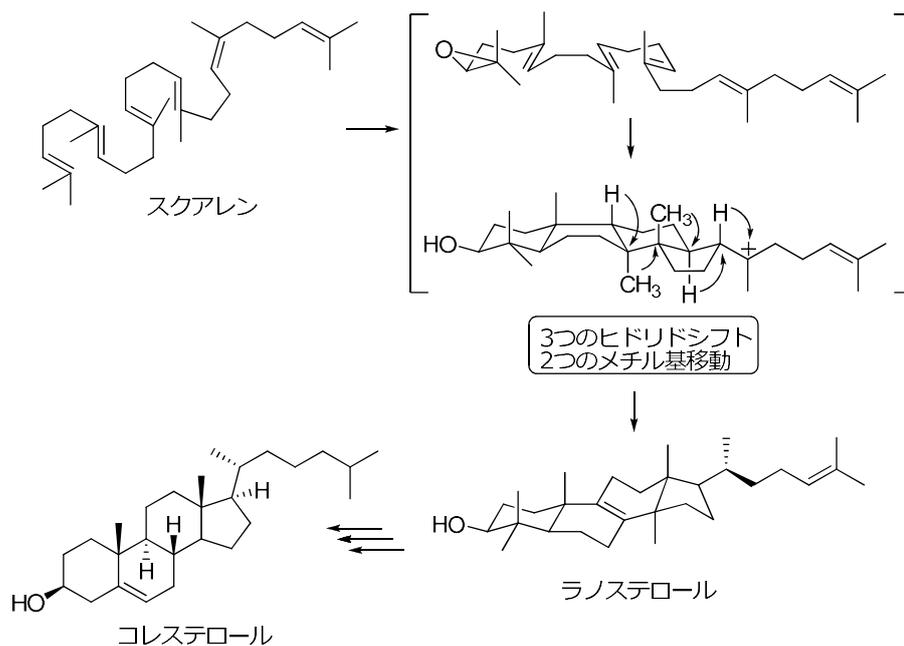


〔参照〕 瀬戸治男：天然物化学（バイオテクノロジー教科書シリーズ），pp.9-10，コロナ社(2006)

【4】 「ヒドリドシフト」：カルボカチオンに対するヒドリド ( $\text{H}^-$ ) の移動（転位）

「ワーグナー・メーヤワイン転位」：カルボカチオンに対する水素原子や炭化水素基の 1,2-転位反応する結果、隣接する炭素にカチオン中心が移動する反応

〔参照〕 コレステロール生合成経路において、下図のようなヒドリドシフトとメチル基移動が見られる。  
J. Mann：Chemical Aspects of Biosynthesis, Oxford University Press, pp.42-43 (1994)



【5】 1章の章末問題問題【4】(b)を参照。

### 3章

【1】 植物は生命維持に必須な化合物を原料として、植物ホルモンを合成し利用するようになった。炭化水素を酸化できる能力をもつシトクロム P450 酵素を物質代謝反応中に含むことで、植物は多様な構造をもつ化合物を合成する能力をもつようになった。このような化合物のいくつかが植物ホルモンとして用いられるようになったためである。

【2】 ジベレリン、アブシシン酸、サイトカイニン、ストリゴラクトン (図 3.2 に図示)

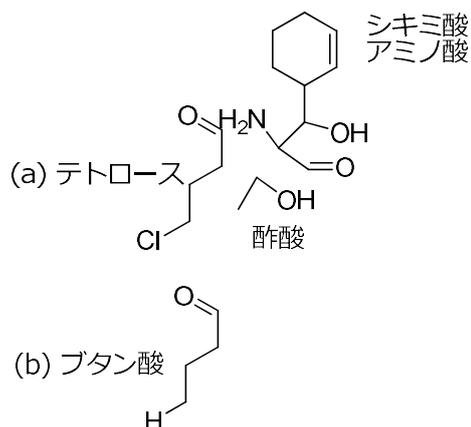
【3】 3.2.5 項および 3.2.6 項を参照。

【4】 3.2.11 項を参照。

【5】 3.2.8 項を参照。

### 4章

【1】 (1) シキミ酸+アミノ酸, 酢酸, テトロース (下図(a)), ブタン酸 (下図(b))



(2) 〔参照〕

① L. L. Beer, B. S. Moore : "Biosynthetic convergence of salinosporamides A and B in the marine actinomycete *Salinispora tropica*", *Org. Lett.*, Vol.9, No.5, pp.845-848 (2007)

② G. Tsueng, K. A. McArthur, B. C. Potts, K. S. Lam : "Unique butyric acid incorporation patterns for salinosporamides A and B reveal distinct biosynthetic origins", *Applied Microbiology and Biotechnology*, Vol.75, No.5, pp.999-1005 (2007)

【2】 (1) <Coffee Break> "天然物化学とノーベル生理学・医学賞" (pp.34-35) 参照。 (2) 省略

(3) 〔参照〕 H. Ikeda, T. Nonomiya, M. Usami, T. Ohta, S. Omura : "Organization of the biosynthetic gene cluster for the polyketide anthelmintic macrolide avermectin in *Streptomyces avermitilis*", *Proc Natl Acad Sci U S A.*, Vol.96, No.17, pp.9509-9514 (1996)

## 5章

【1】 (1) 5.1.1 項の〔1〕を参照。 (2) 5.1.3 項の〔1〕を参照。 (3) 5.1.3 項の〔2〕を参照。

(4) 5.1.2 項の〔2〕を参照。 (5) 5.1.4 項を参照。

【2】 (1) 5.2.1 項の〔1〕を参照。 (2) 5.2.1 項の〔4〕を参照。 (3) 5.2.2 項の〔2〕を参照。

(4) 5.2.3 項の〔1〕 a)を参照。 (5) 5.2.3 項〔2〕 a)を参照。

【3】 植物ホルモンには正常な生長や環境応答を促し、植物の繁殖を助ける効果がある。突然変異で一つの受容体に変異しても、ほかの受容体が通常と同様に植物ホルモンを受容してシグナルを伝達することができるために、生存に対する適性が高くなる。

【4】 オーキシシン, ジヤスモン酸, ジベレリン, ストリゴラクトン (5.3.1 項参照)

## 6章

【1】 ~ 【6】 省略