

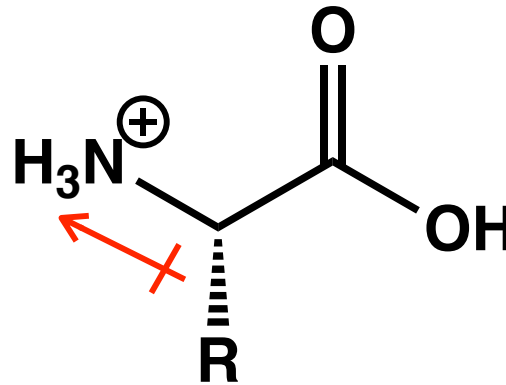
Organic Chemistry III

後藤 佑樹 (Yuki Goto, Bioorganic Chemistry Lab.)

“Organic chemistry of biomolecules”

Q and A

2. While pKa values of general carboxylic acids in water are 4~5, those of α -amino acids are 1.8~2.8. Explain why the COOH groups in amino acids are unusually acidic.



The reason is an inductive effect.

This NH_3^+ group is very strong electron withdrawing group, which can induce polarization of C-N bond. This effect stabilizes a neighboring carboxylate anion, which increases the acidity of the COOH acid.

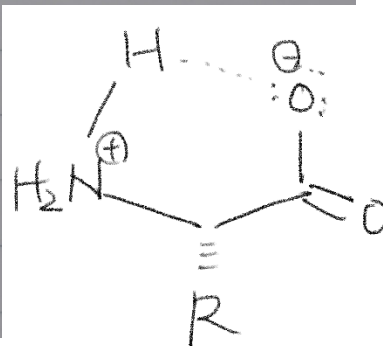
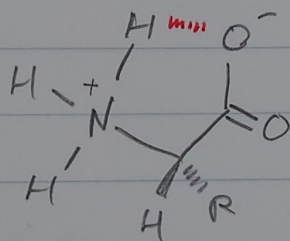
3 感想

2 の演習クイズのその他の回答がわからなかった。

Q and A

-COOH が電離したときの アミノ酸の構造を書くと。

下のように アミノ基と 分子内水素結合 を作れるから、
電荷化した状態が安定になるため。

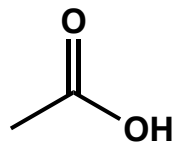


-COOH の H を電離したあと
アミノ基は、左のように -NH_3^+ 上の
H に対して非局在化で
安定化できるから。

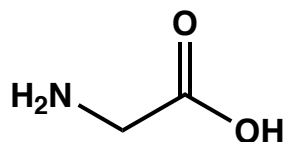
intramolecular H-bonding

and several other students provided similar answers.

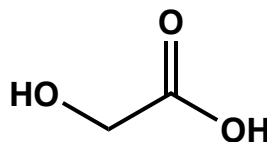
Good answer, and it is correct. But, this is actually a minor contribution.



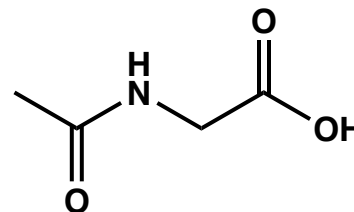
4.76



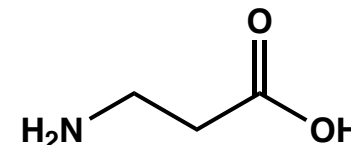
2.34



3.83



3.64



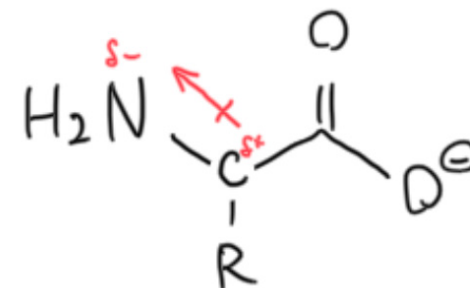
3.55

Q and A

Frequently observed inaccurate/wrong answers その1

アミノ酸は一般的なカルボン酸と比べて、

- ✗ $-\text{NH}_2$ による誘起効果(C-N結合の極性)により、
 $-\text{COO}^-$ の負電荷が安定化され、よりpKa値が高くなる。



- ✗ アミノ基が電子を放出するため、
その誘起効果により pKa が低くなる。

- ✗ H_3N^+ (アミノ基)があることで、炭素の電子が H_3N^+ にかたよる。すなわちの負電荷もへるので、 COO^- が安定に存在しやすくなる。

and many other students.

Do not confuse amino group ($-\text{NH}_2$) with ammonium group ($-\text{NH}_3^+$).

Amino group is an electron donating group in inductive effect.

The amino group in glycine is present as an ammonium (NH_3^+) group around the pKa of the COOH . And, the ammonium group is a strong electron withdrawing group.

Q and A

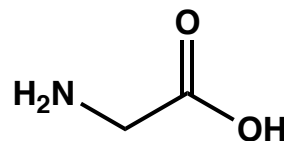
Frequently observed inaccurate/wrong answers その2

△ カルボニル基のα位に電気陰性度の大きなN原子が結合しているため、誘起効果によってプロトンを電離しやすくなる。

△ N is more electronegative, which withdraws electrons and makes H at $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{-OH}$ be more easily released.

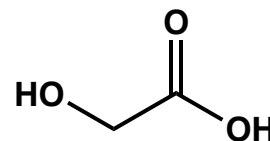
Electronegativity is not the critical determinant as supported by the pKa values of lactic acid and Ac-Gly.

$\chi = 3.04$

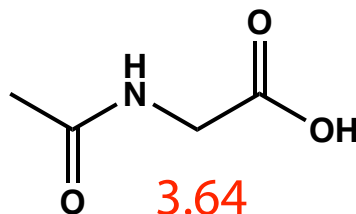


2.34

$\chi = 3.44$



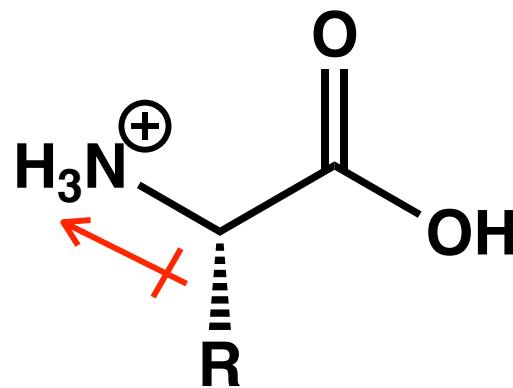
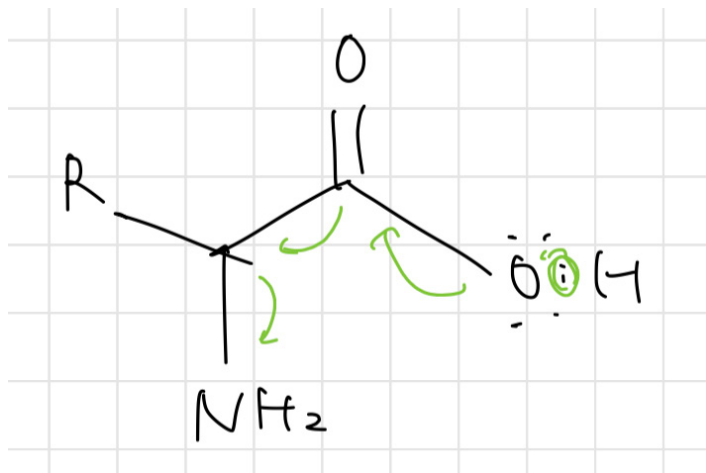
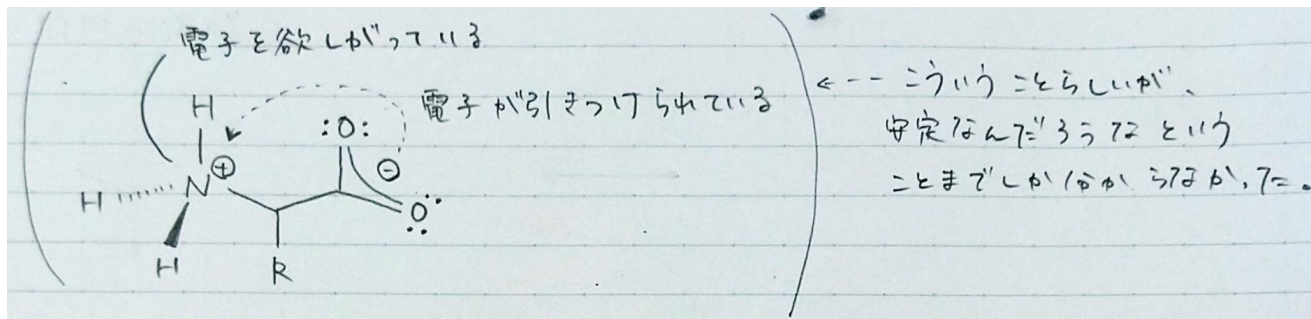
3.83



3.64

Q and A

Frequently observed inaccurate/wrong answers その3



Q and A

Frequently observed wrong answers その3



通常のカルボン酸とは異なり、酸性条件下ではアミノ基が正に帯電している。
よって、カルボキシ基のプロトンが外れず、カルボキシ基が負に帯電することによりアミ
ノ酸の極性が大きくなるため。

○ polarization of the bond
× high polarity of the molecule



カルボン酸のCOOHが電離してもアミノ基があるため分子全体
でカルボン酸が電離したことにより負電荷が抑えられる
ため電離後の分子が安定になるから



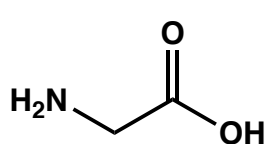
NH₂基がNH₃⁺になっているため、電荷の力によりをなすとい

COOH基がCOO⁻になりやすいと考えられるから、

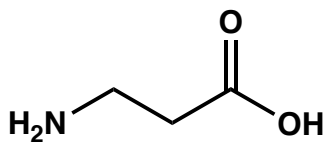


プロトンが電離することで
分子の総電荷を0にする
ことができるから。

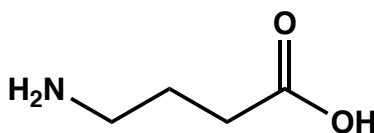
正に帯電しているため、プロトンを放出し双性体にな
ると、通常より安定である。



2.34



3.55



4.23

The net charge = 0 does not explain
the low pKa.

Q and A

アミノ酸の構造は一通り規則性を含め
しっかり覚えておくべきでしょうか。
特徴的なものは覚えているのですが、あまりみかけないものは
覚えていないです...

アミノ酸リストの「メモ」が読んでいて

面白かった。

アミノ酸の側鎖は覚えておく方がいいですか

アミノ酸の表を配ったということはテスト前に覚えてほしいというメッセージと
理解しました。

Q.3

生命科学とか思い出して懐かしく思った。

You do not need to memorize the amino acid list for the exam of this course.
But, the names/structures of the amino acids are very basic knowledge in the field of
biochemistry/bioorganic chemistry.

Q and A

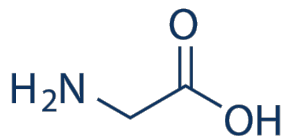
アミノ酸の等電点の問題は高校の項を思い出しますね。

アミノ酸の pK_a と pI の説明はわかりやすかったです。ありがとうございます。

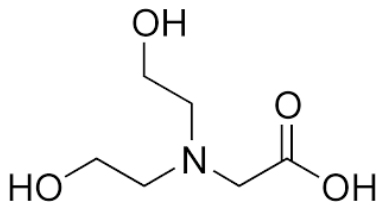
アミノ酸も緩衝液の
素材として使えそうだと
思いました。

Good idea!

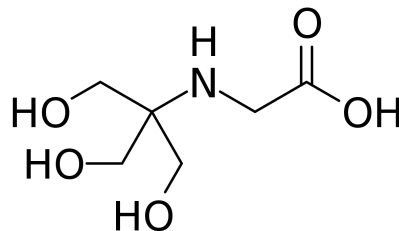
Actually, simple amino acids are often used as a component of common buffers.



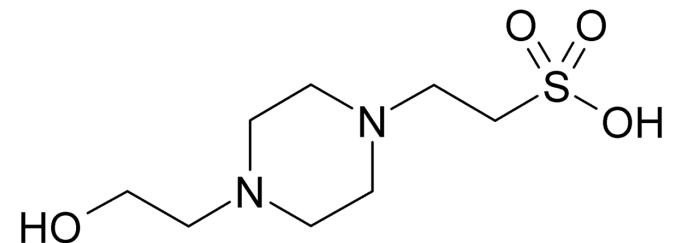
glycine



bicine



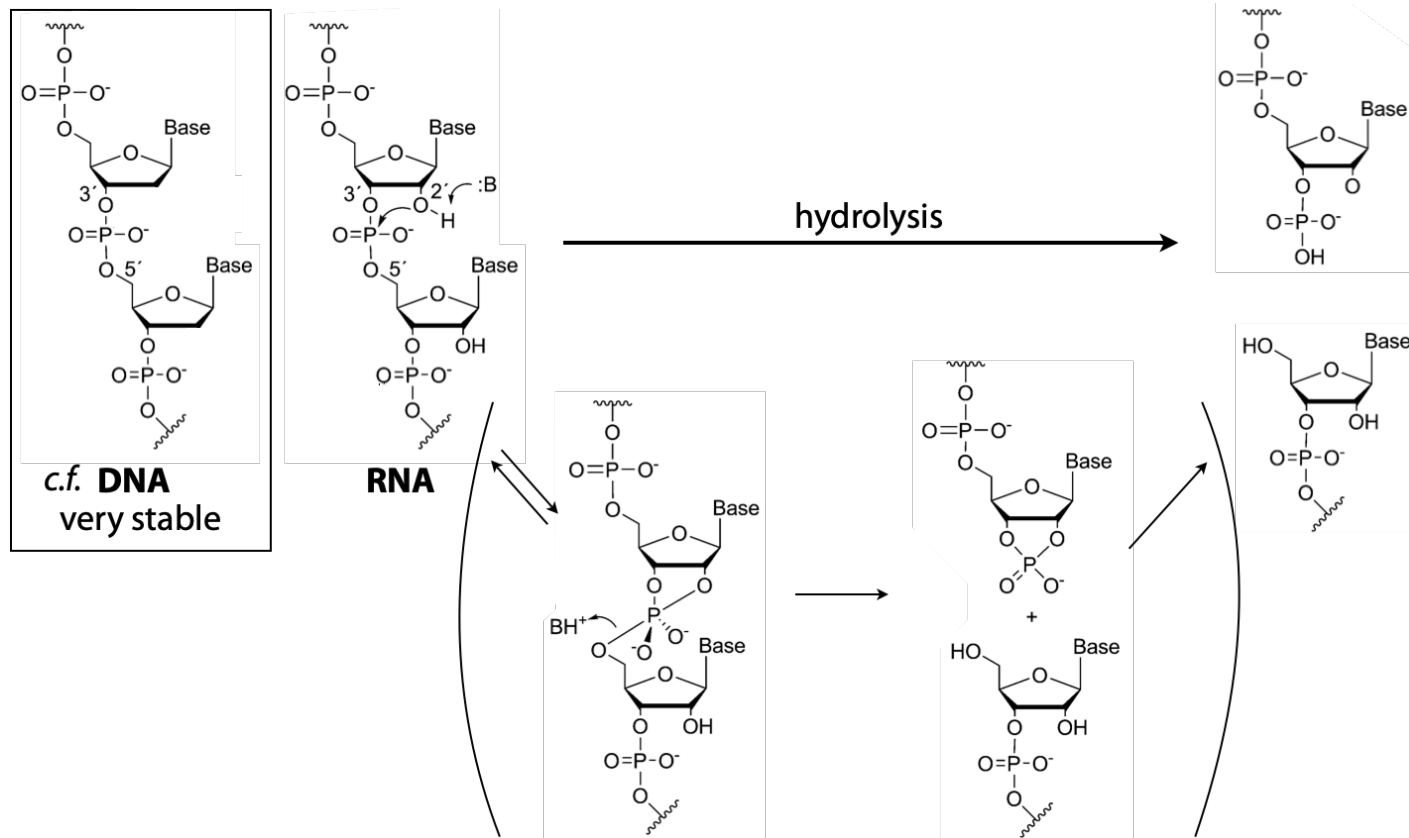
tricine



HEPES
(sulfonic acid)

Q and A

RNAの加水分解の話が'あ'も'る'から'て'す



The half-life of DNA and RNA in a neutral solution has been estimated.
~ 100 year > 4000 year

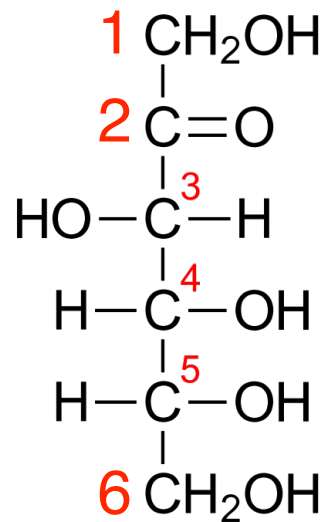
But, hydrolysis of DNA/RNA is drastically accelerated in the presence of metal ions such as Mg^{2+} .

Q and A

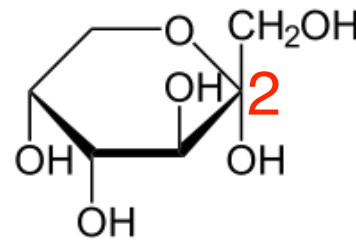
(3) フルクトース-2-エポキシドの基がC2のは5位なんですか?

Is the carbonyl carbon in fructose the 5th position?

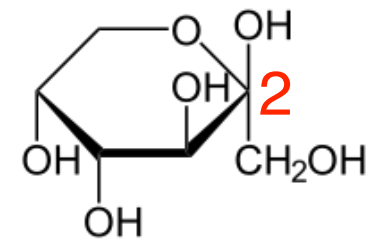
No, C2.



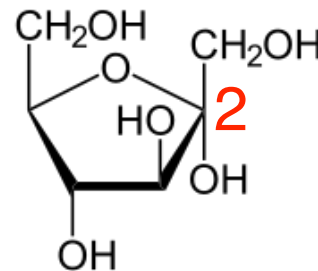
D-Fructose



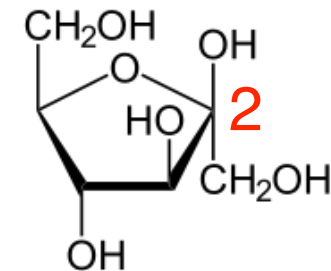
α-D-Fructopyranose



β-D-Fructopyranose



α-D-Fructofuranose



β-D-Fructofuranose

Q and A

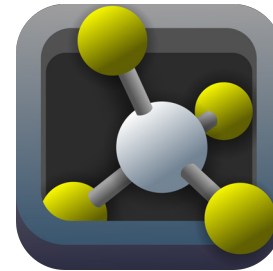
アミノ酸とセルロースの構造を Python で作った模型を使って
説明 する所が、とても 分かりやすかった。

Please try to see biomolecules by yourself.

a popular molecular viewer software; Pymol

<https://pymol.org/2/>

Free version available.



a database accumulating the structural data of biomolecules; PDB (protein data bank)

<https://www.rcsb.org>

RCSB **PDB**
PROTEIN DATA BANK

セルロースの溶解性が低いのは層状にスタックできるから、
というのは初めて知りました。

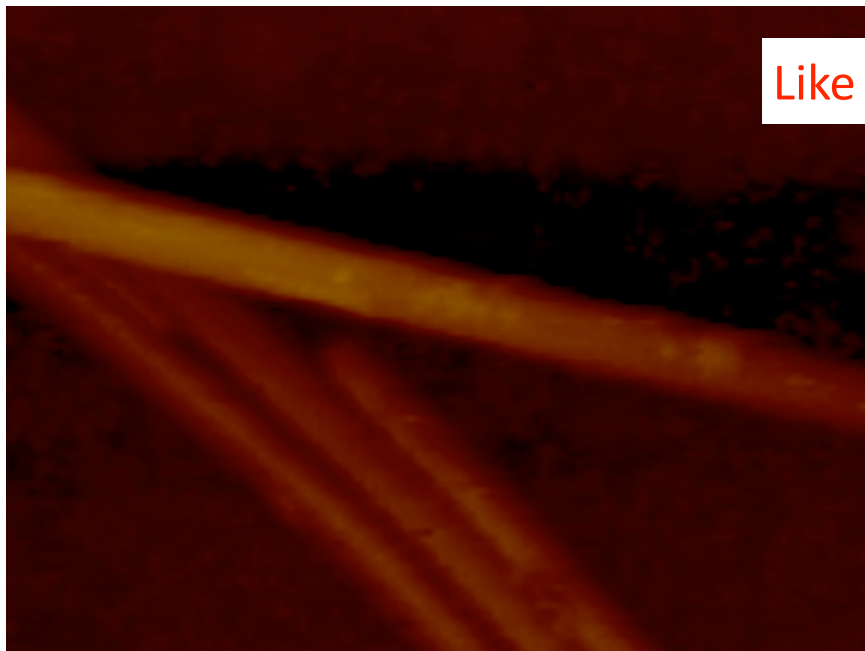
ということは、セルラーゼは重なったセルロースを表面から順に
ちまちま分解する効率の悪い酵素なのでしょうか？

Yes, cellulases are very slow (inefficient) enzymes in general.

First of all, it is solid-solution reaction as the substrate (cellulose) is insoluble in water.

In addition, as this student imagines, cellulase degrades only the surface chains of multilayered cellulose fibers.

The high-speed AFM movies observing the action of cellulases are worth watching!



J Biol Chem, 2009 284, 36186-36190.
doi: 10.1074/jbc.M109.034611.



Science, 2011, 333, 1279-82.
doi: 10.1126/science.1208386.

Q and A

受験期にGABAを食ってはいまわ、確、たっただけ、あ、り、果、も、感、い、た、ニ、エ、は、た、か、た、か、す...

GABAは血液脳関門を通れないので、中枢（つまり脳）では効きようがない。
ただ、抹消（腸とか）では生理活性（血圧低下）を発揮するらしいです。

でも、GABAチョコはリラックスできるし、覚醒作用があるのは確かなので、勉強には良いはず。

感想

食物繊維がセルロースだといふのは、紙を食うのさ

食物繊維を摂取して腸を動かすのさ？

多分、細かく砕いて食べたらいじょうぶ？
しらんけど。

アニリンの誘導体みたいなのを合成しています。合成自体はさほどでもないのですが精製が非常に面倒です。空気酸化で壊れる、カラム中で壊れる、ラジカルなのか NMR で不純物が見えない、etc.etc.

詳細は分らんけど、複素環系は扱いが難しいものが多いです。
がんばれ。

Q and A

日本語でも説明していただけるので分かりやすいかな、と思います。

関西べんが

かわいいです。～

授業もおもしろいです。。

ありがとう。

今学食で九州沖縄フェアやって
ますが何か試されましたか。

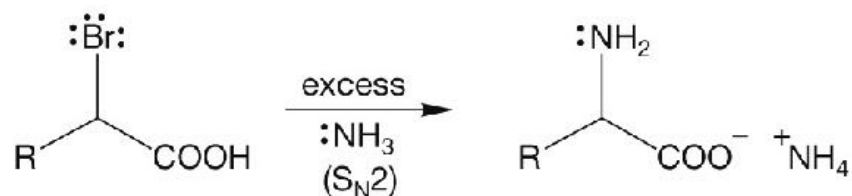
3年ぶり？くらいに学食行ってきました。



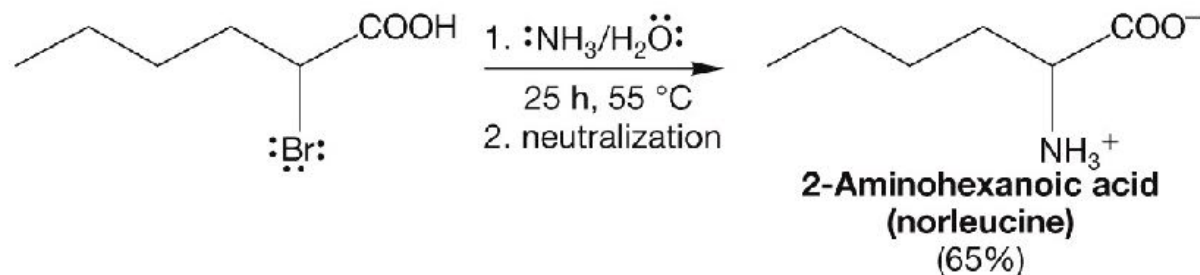
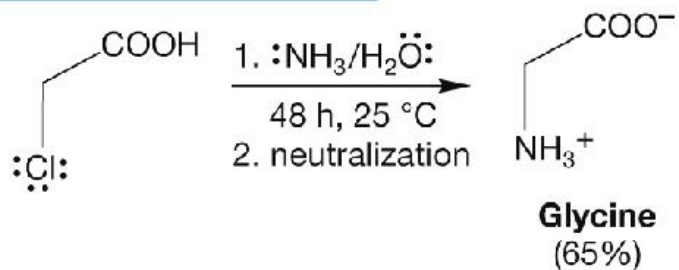
Synthesis of amino acids-1 amine synthesis

S_N2 of α -halo acids with NH_3

THE GENERAL CASE

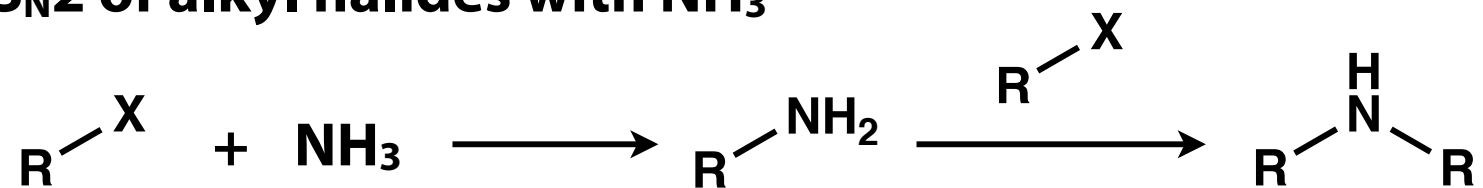


SPECIFIC EXAMPLES



Synthesis of primary amines (general organic chemistry)

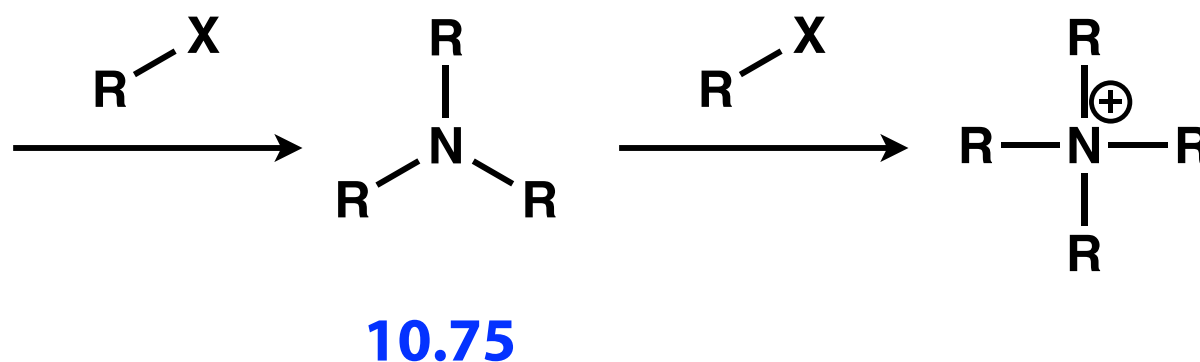
- S_N2 of alkyl halides with NH₃



pK_aH:
(R = Et) **9.21**

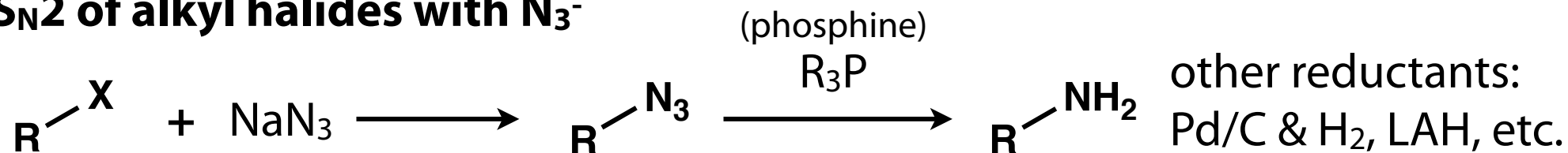
10.63

10.98

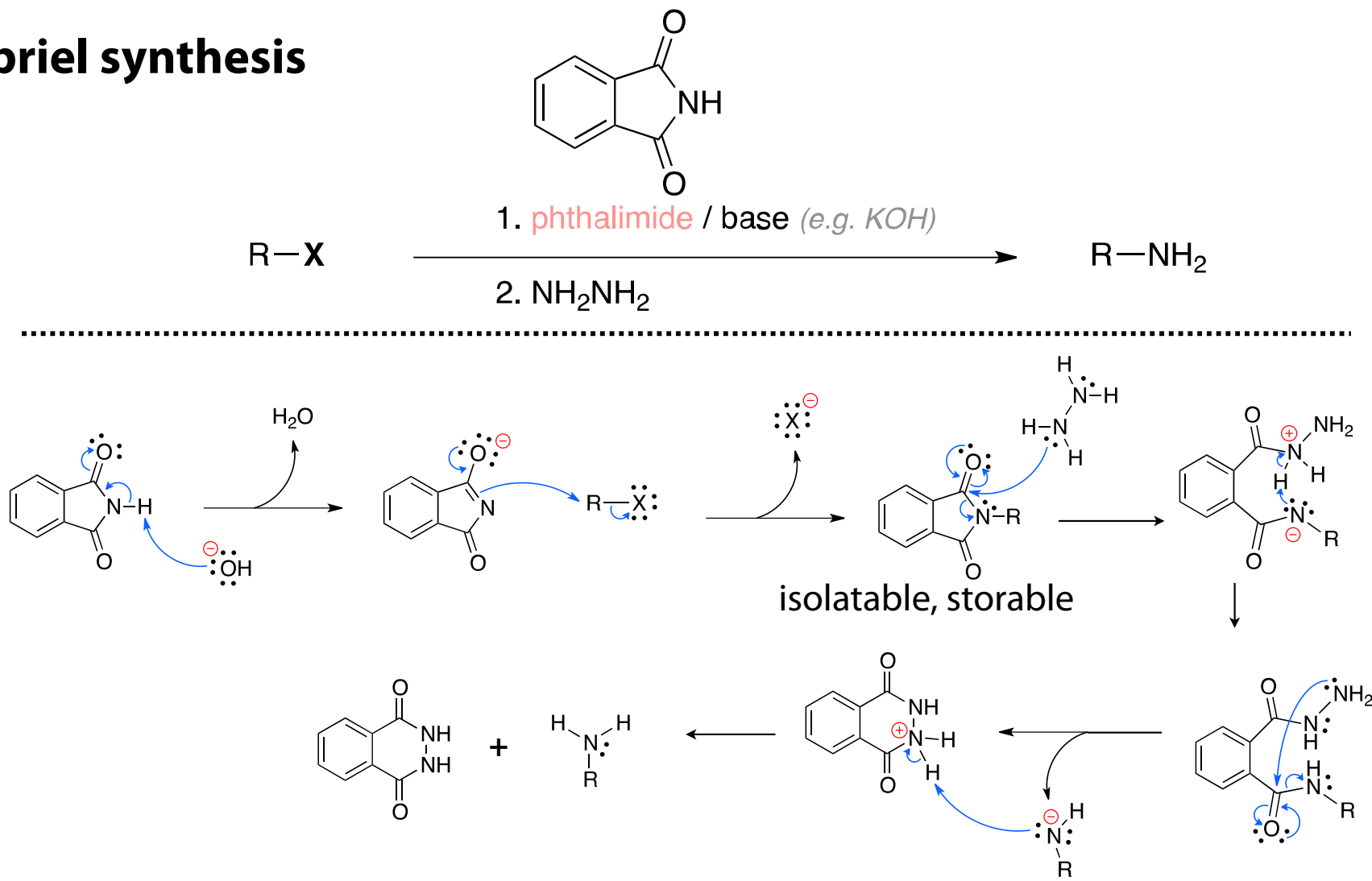


Synthesis of primary amines (general organic chemistry)

- S_N2 of alkyl halides with N_3^-



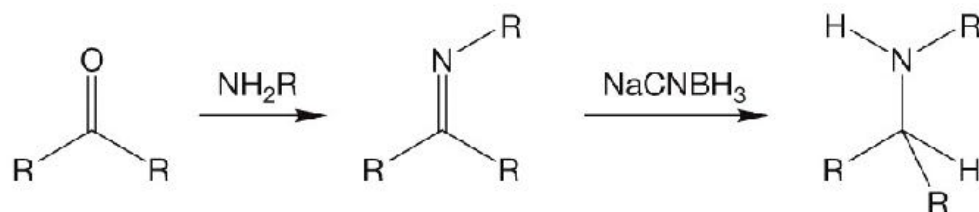
- Gabriel synthesis



Synthesis of amines (general organic chemistry)

• Reductive amination (還元的アミノ化)

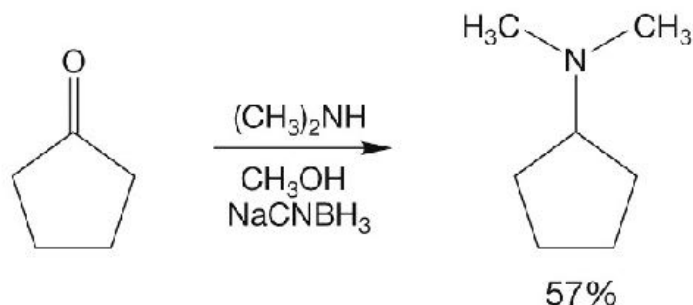
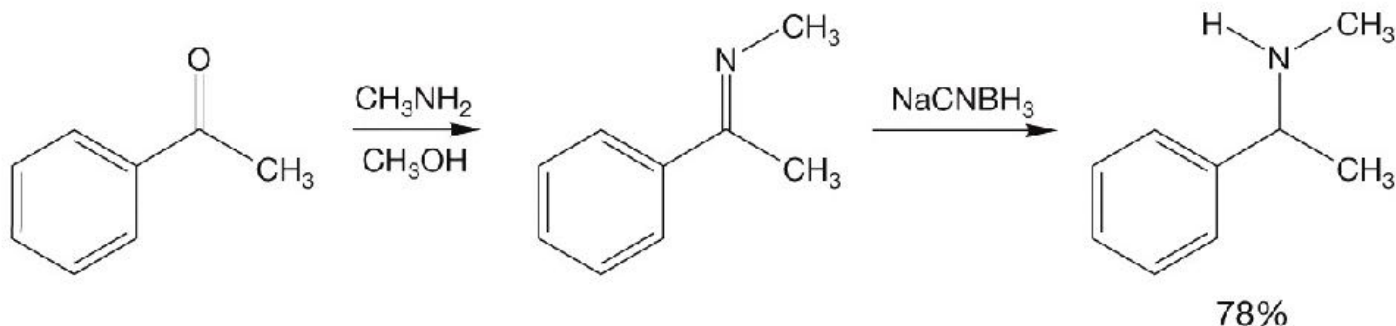
THE GENERAL CASE



aldehydes can be also the SM.

can be performed in one-pot
often done in weak acidic cond.

SPECIFIC EXAMPLES

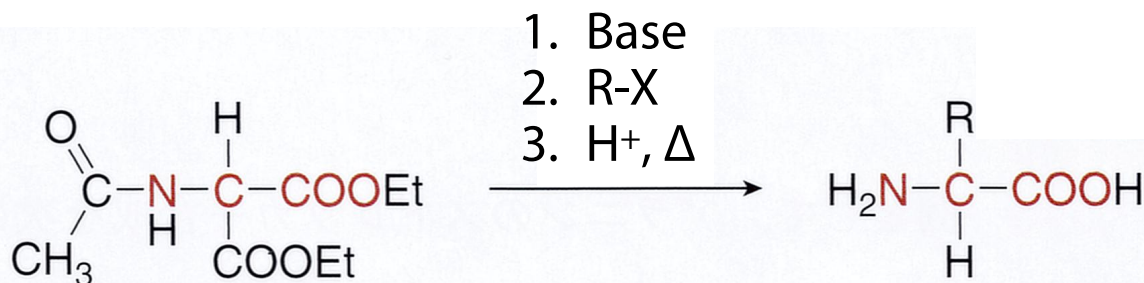


Review Quiz

Show the mechanism of imine formation and explain why reductive amination reactions are often performed in weak acidic conditions.

Synthesis of amino acids-2 side chain addition

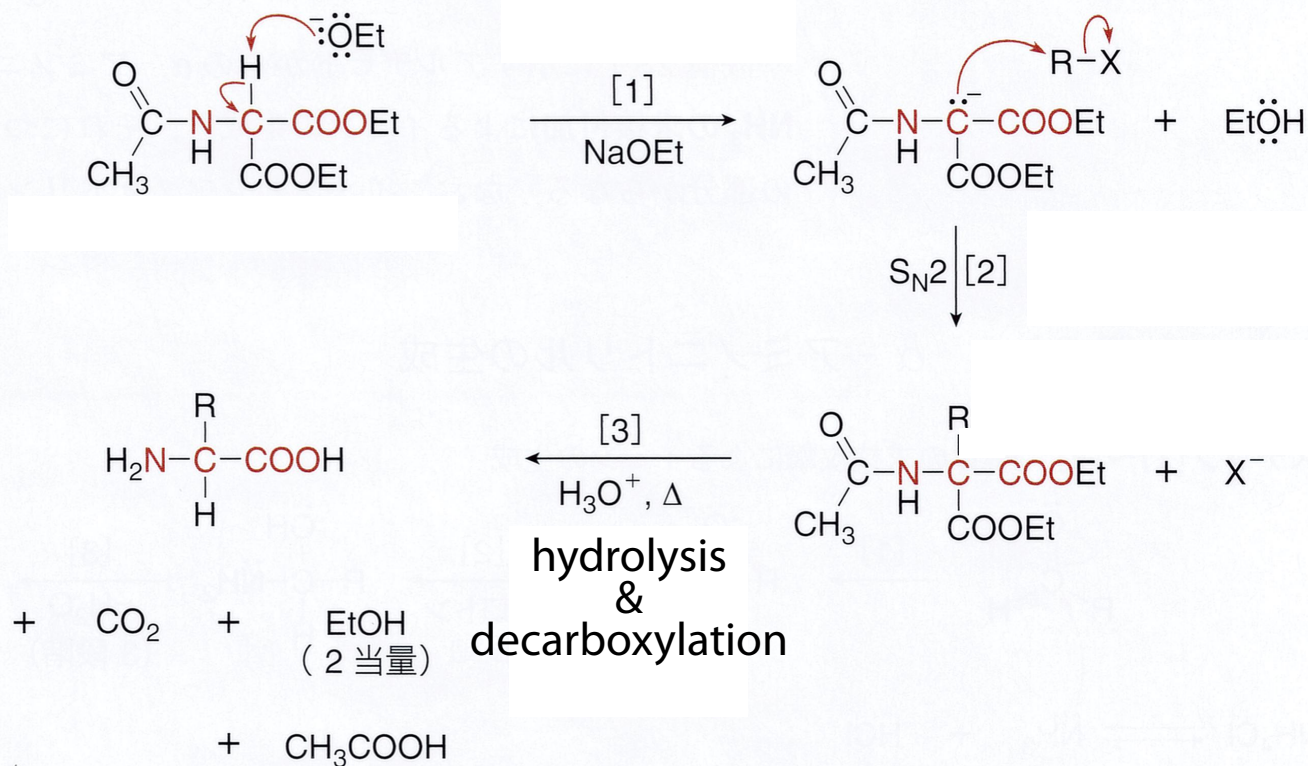
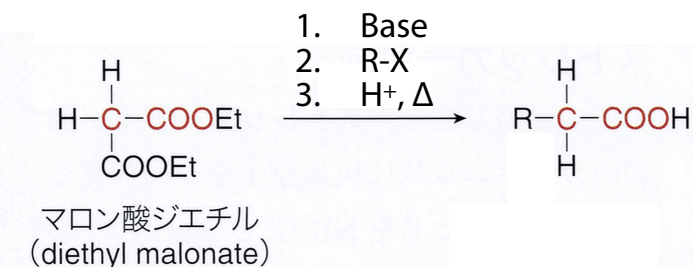
• Alkylation of acetamidomalonate



アセトアミドマロン酸ジエチル
(diethyl acetamidomalonate)

Note;

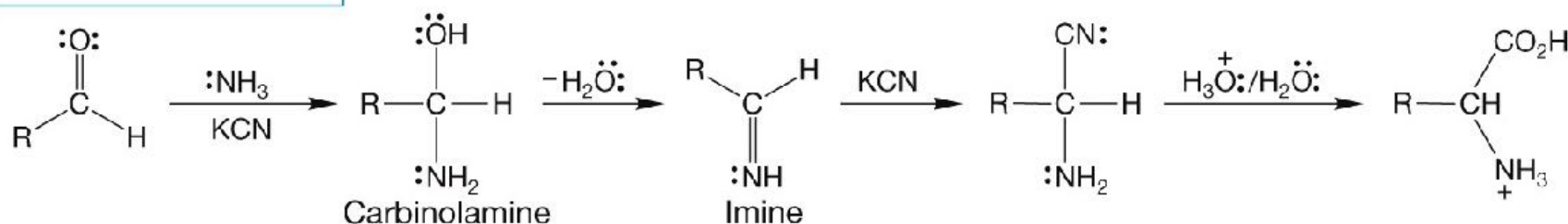
homologous to malonic ester synthesis
see P.957 of Jones OC 5th Ed.



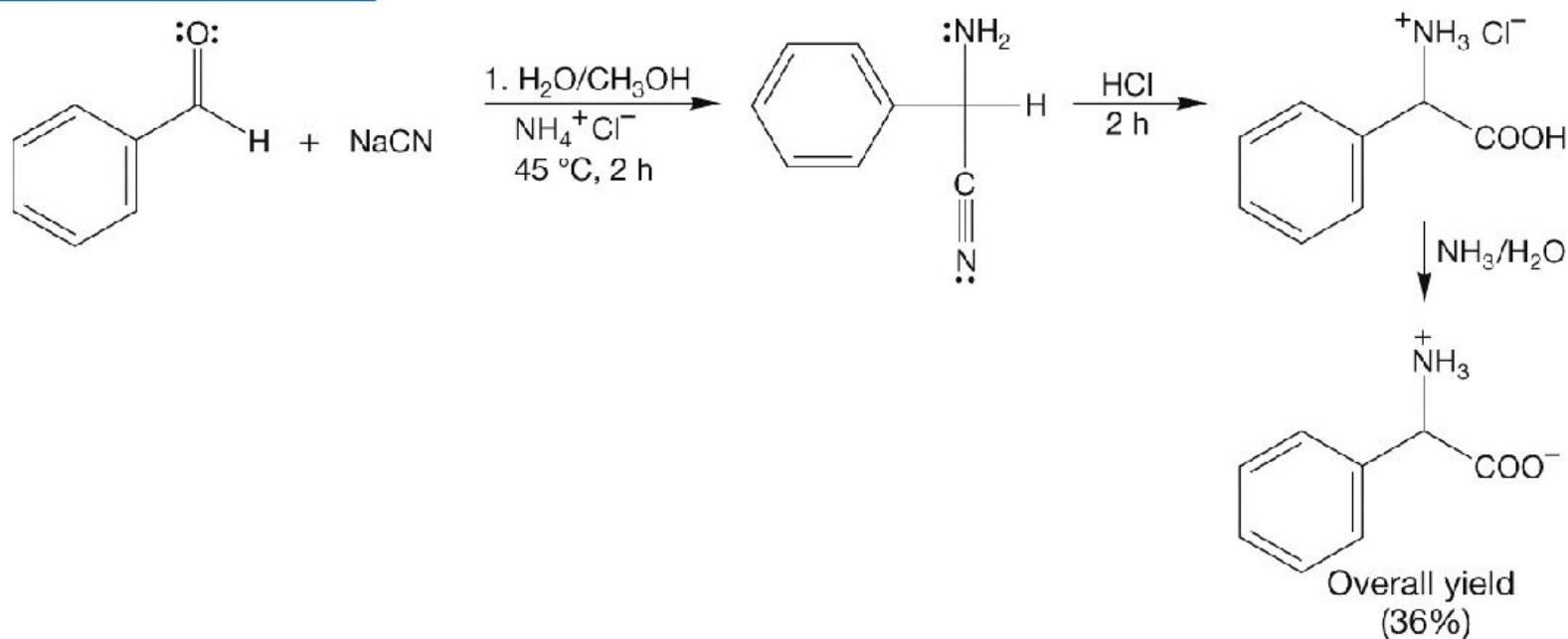
Synthesis of amino acids-3 COOH synthesis

- Strecker synthesis

THE GENERAL CASE



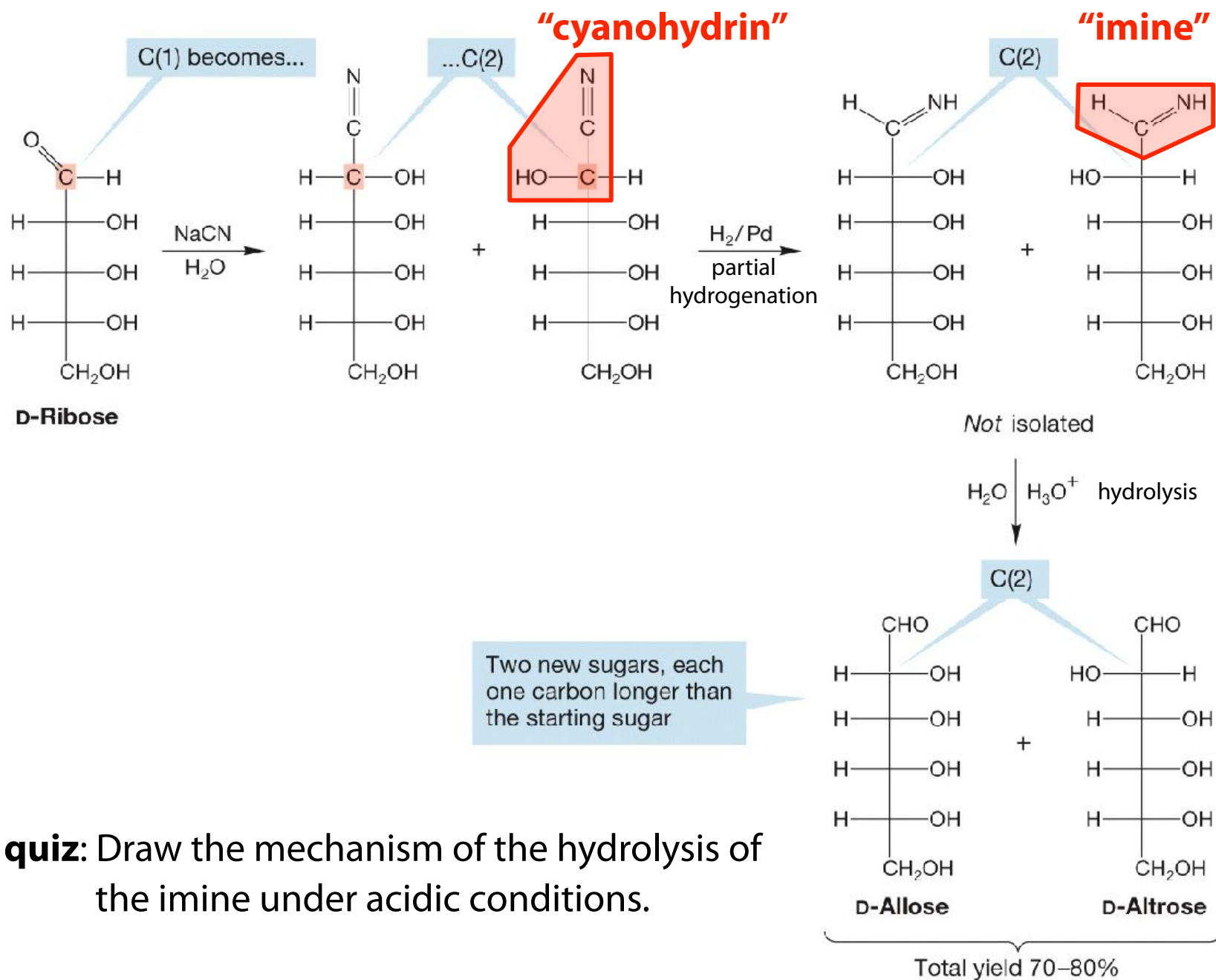
A SPECIFIC EXAMPLE



cf.

Reaction of monosaccharides - 3

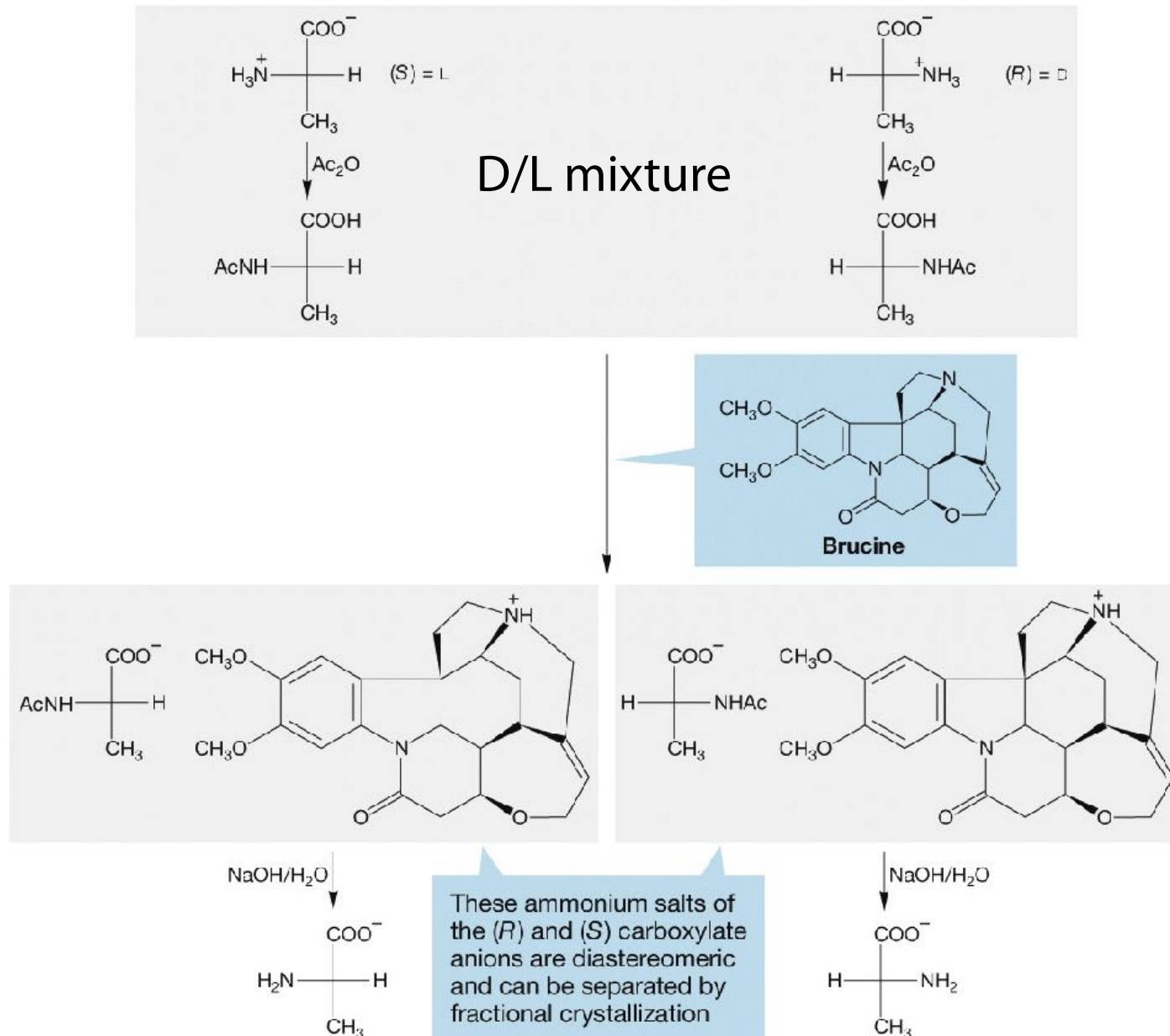
Elongation of chains in monosaccharides (Kiliani-Fischer synthesis)



Review quiz: Draw the mechanism of the hydrolysis of the imine under acidic conditions.

Enantioseparation of amino acids

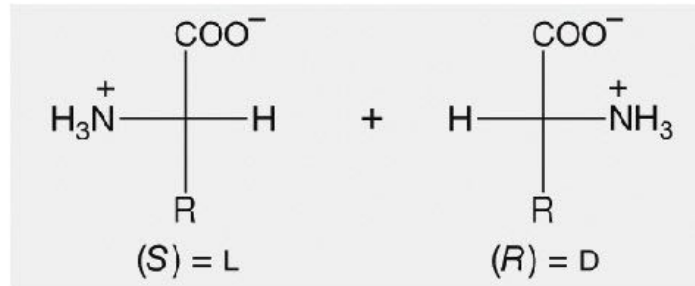
- Formation of diastereomeric salts



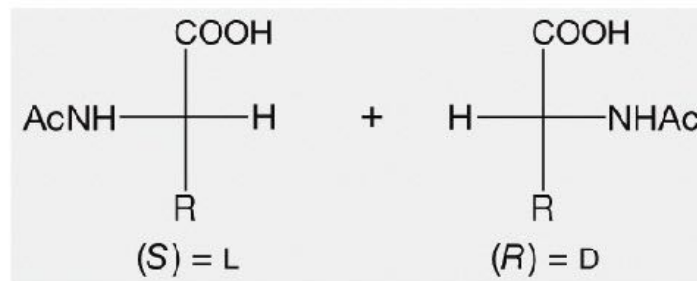
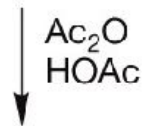
Enantioseparation of amino acids

- Kinetic resolution

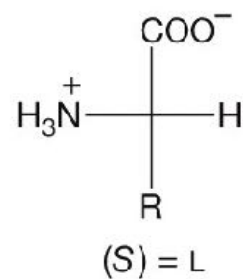
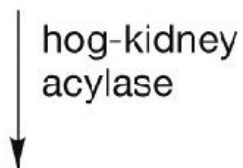
D/L mixture



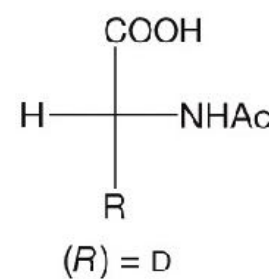
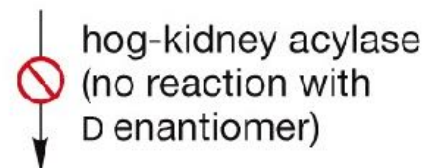
A racemic mixture of amino acids



A racemic mixture of acetylated amino acids



Free L enantiomer

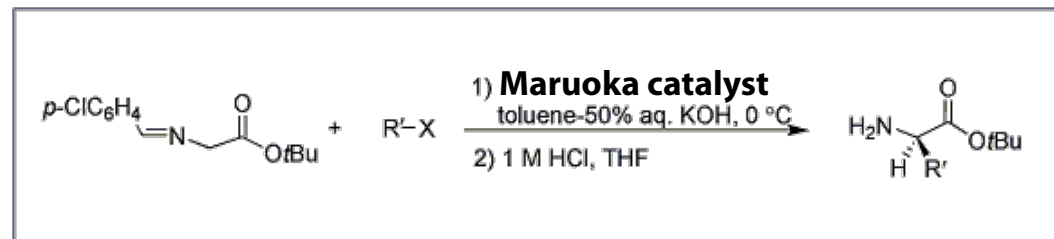
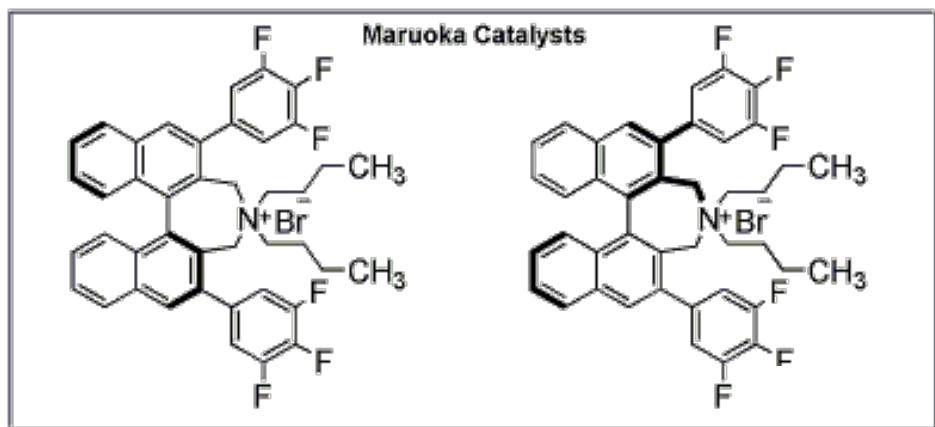


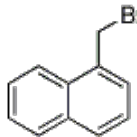
Acetylated D enantiomer

Easily separable mixture

(Advanced) Enantioselective synthesis of amino acids

• Maruoka catalyst



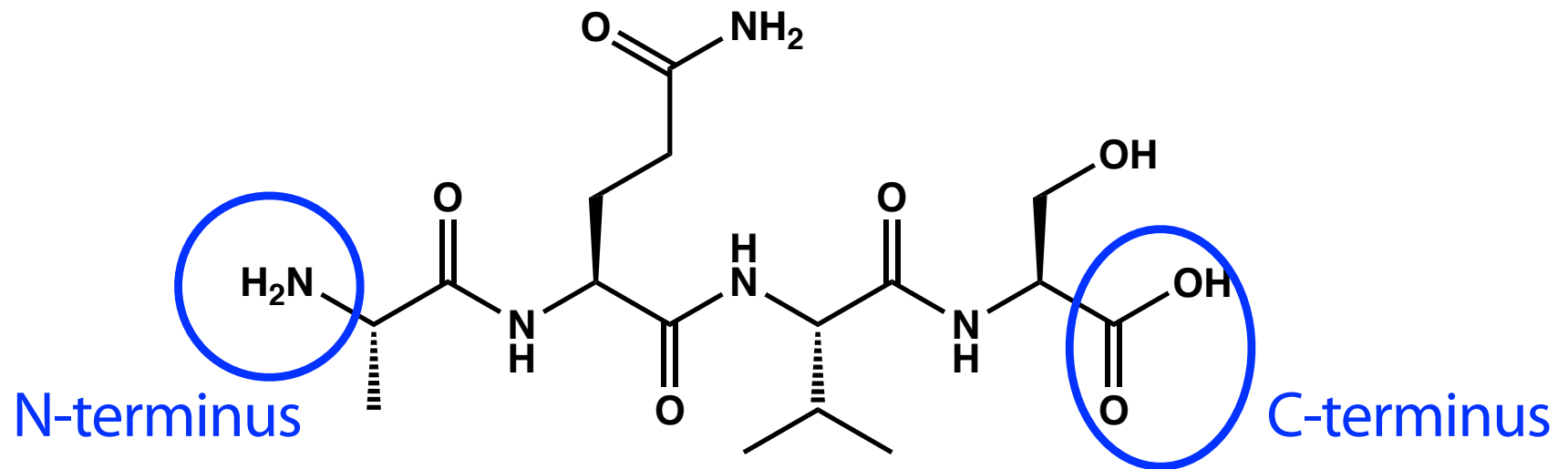
Entry	R'-X	time (h)	yield (%)	ee [%] (Config)
1	PhCH ₂ Br	2	95	98 (S)
2	H ₂ C=CHCH ₂ Br	2	92	98
3	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	4.5	96	98
4	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	1.5	97	99
5		2	96	98
6	H ₂ C=C(Me)CH ₂ Br	2	95	96
7	$\text{trans-PhC}(\text{H})=\text{CHCH}_2\text{Br}$	6	90	90
8	CH ₃ CH ₂ I ^{a,b}	6	81	90

^aWith 10 eq of EtI

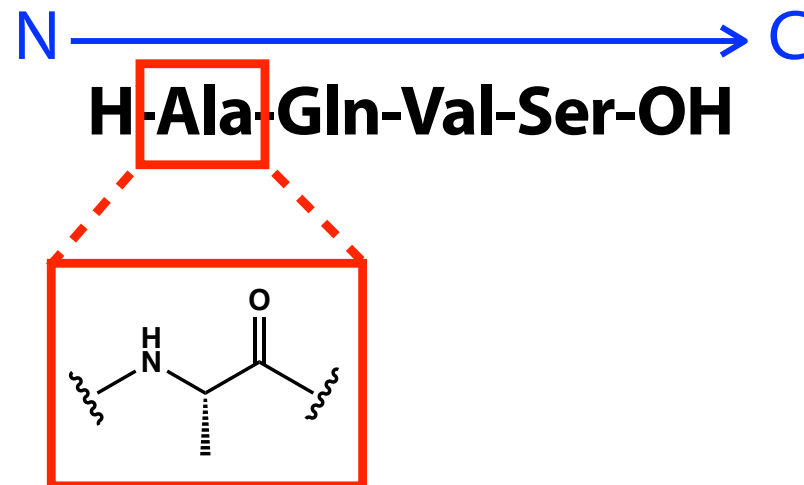
^bIsolated as *N*-benzoate

Peptides

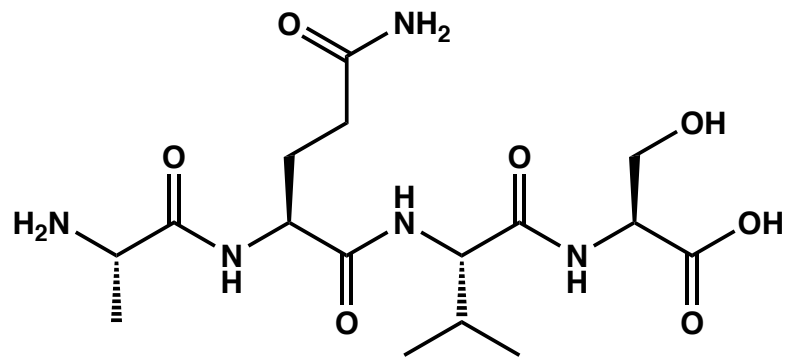
Representation of peptides



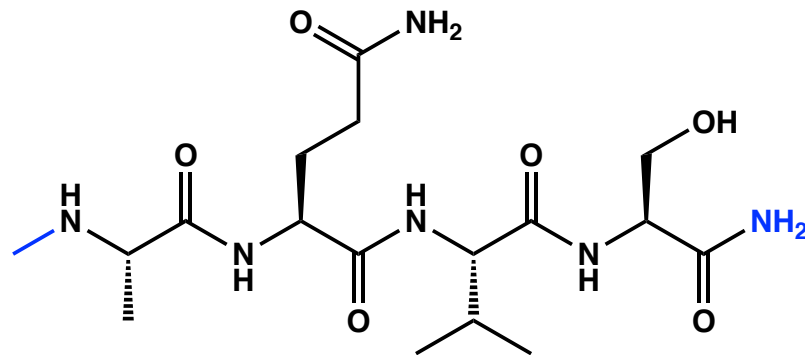
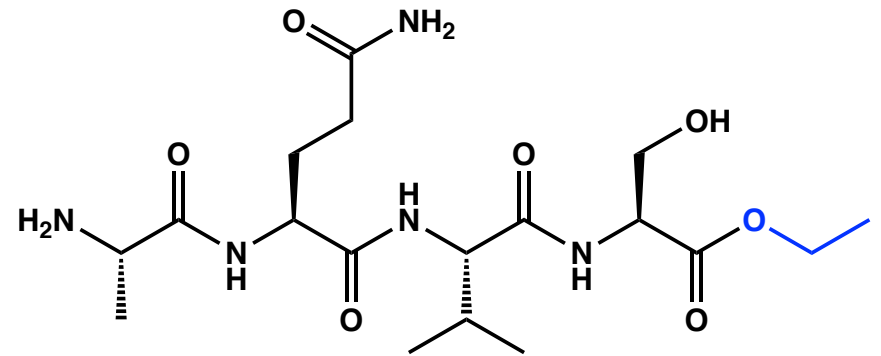
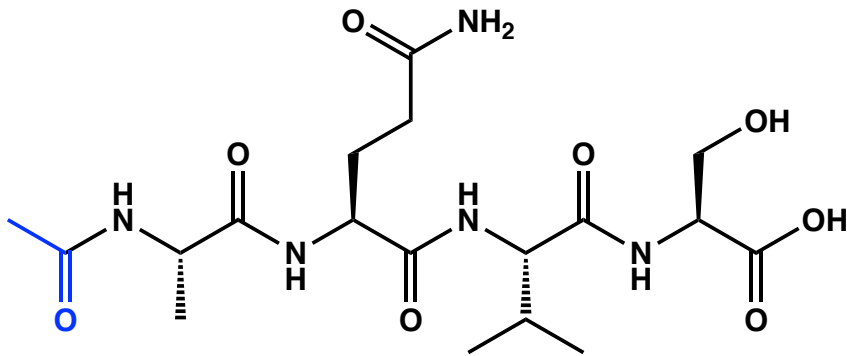
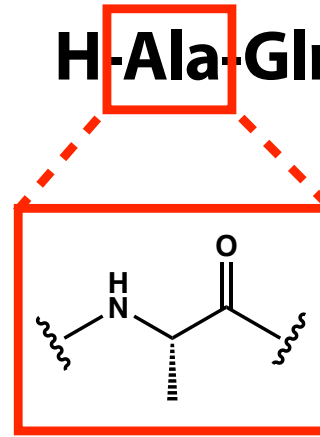
AQVS



Representation of peptides



H-Ala-Gln-Val-Ser-OH



Topics

- **synthesis of peptides**

- protection of amino group
 - Boc group
 - Fmoc group
- activation of carboxyl group
 - condensation agents
 - additives
- solid phase peptide synthesis
 - condensation agents
 - additives

- **structure of peptides**

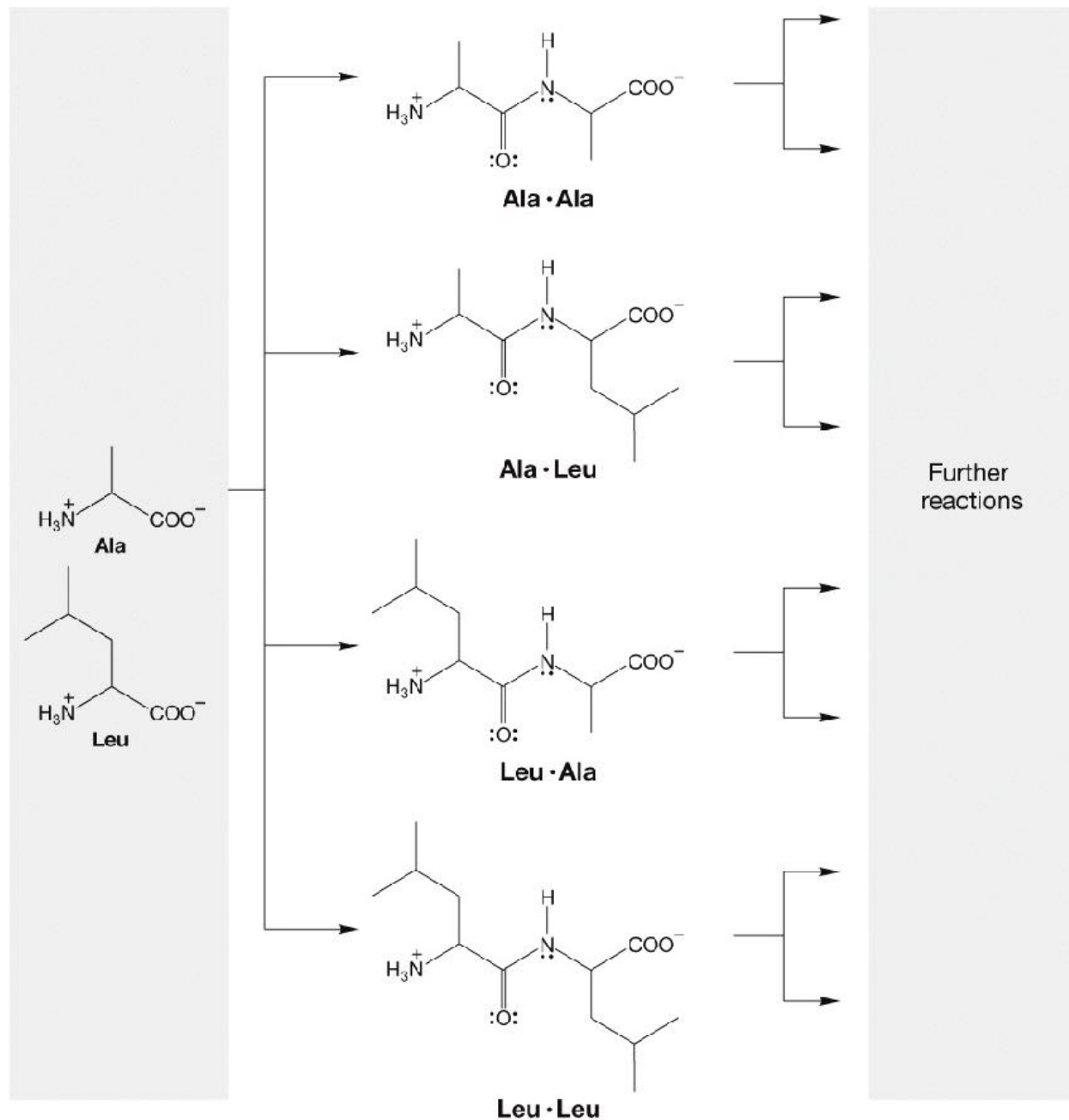
- properties of amide bonds
- secondary and tertiary structures of peptides

- **reactions of peptides**

- Edman degradation
- cleavage by CNBr

Chemical synthesis of peptides

If you try to synthesize H-Ala-Leu-OH by condensation of Ala and Leu...

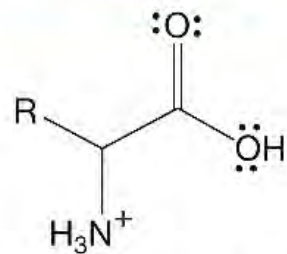


acidity/basicity of amino acids

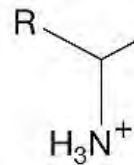
pH = 1.0

At low pH

Ne



Ammonium ion form



Zwit

(双性)

When the pH = pI (等)
the net charge of am

In this pH, the amino
as zwitterion.

Review Quiz

Explain the aqueous struct
in buffers of pH = 2.34, 6.00

Amino Acid	Abbreviation		pK ₁	pK ₂	pK _R	pI
	3-Letters	1-Letter	-COOH	-NH ₃ ⁺	R group	
Alanine	Ala	A	2.34	9.69	-	6.00
Arginine	Arg	R	2.17	9.04	12.48	10.76
Asparagine	Asn	N	2.02	8.80	-	5.41
Aspartic Acid	Asp	D	1.88	9.60	3.65	2.77
Cysteine	Cys	C	1.96	10.128	8.18	5.07
Glutamic Acid	Glu	E	2.19	9.67	4.25	3.22
Glutamine	Gln	Q	2.17	9.13	-	5.65
Glycine	Gly	G	2.34	9.60	-	5.97
Histidine	His	H	1.82	9.17	6.00	7.59
Isoleucine	Ile	I	2.36	9.60	-	6.02
Leucine	Leu	L	2.36	9.60	-	5.98
Lysine	Lys	K	2.18	8.95	10.53	9.74
Methionine	Met	M	2.28	9.21	-	5.74
Phenylalanine	Phe	F	1.83	9.13	-	5.48
Proline	Pro	P	1.99	10.60	-	6.30
Serine	Ser	S	2.21	9.15	-	5.58
Threonine	Thr	T	2.09	9.10	-	5.60
Tryptophan	Trp	W	2.83	9.39	-	5.89
Tyrosine	Tyr	Y	2.20	9.11	10.07	5.66
Valine	Val	V	2.32	9.62	-	5.96

From Lehninger Principle of Biochemistry.