

医療 A

問題番号

1

出題意図：

1. - (1) ~ (5)、2. - (1)

循環系、特に筋組織・細胞の生理と病態，そしてそれらに対する薬物の作用に関する基本的事項と理解度を問う。

1. - (6) ~ (10)、2. - (2)

中枢神経系の生理と病態，そしてそれらに対する薬物の作用に関する基本的事項と理解度を問う。

1. - (11) ~ (15)、2. - (3)

漢方薬及びそれらの構成生薬に関する理解度を問う。

医療 A

問題番号

1

1. (1) × Na/Ca exchanger ⇒ Na/K-ATPase
- (2) × 能動輸送 ⇒ 能動輸送と受動輸送
- (3) × 腸管粘膜 ⇒ 近位尿細管
- (4) × 肝臓と腎臓が逆
- (5) ○
- (6) ~ (10) すべて○
- (11) × 自然発汗した ⇒ 無汗の
- (12) ○
- (13) ○
- (14) × [6]-ショウガオールと[6]-ギンゲロールが逆
- (15) × 黄連 ⇒ 黄芩

2 - (1) - (a)

解答例：

いずれの筋細胞も、細胞膜 Ca^{2+} チャネルの開口活性化を介した Ca^{2+} 流入を引き金として筋収縮シグナルが誘発される。

2 - (1) - (b)

解答例：

【心筋】 電位依存性 Ca^{2+} チャネル開口活性化（細胞外からの微量な Ca^{2+} 流入）⇒ 筋小胞体（SR）膜上のリアノジン受容体活性化（大量の Ca^{2+} 放出）⇒ トロポニン C と Ca^{2+} との結合（アクチン-ミオシン鎖からのトロポニン I の遊離）⇒ 筋収縮

【平滑筋】 PI 関連型受容体の活性化⇒受容体作動性 Ca^{2+} チャネルの活性化（または脱分極による電位依存性 Ca^{2+} チャネルの活性化）+小胞体（ER）膜上の IP_3 受容体を介した Ca^{2+} 放出⇒ Ca^{2+} -CaM 複合体形成⇒ミオシン軽鎖キナーゼ（MLCK）活性化⇒ミオシンのリン酸化⇒収縮
冠動脈攣縮など異常な収縮には、 $\text{G}_{12/13}$ タンパク質共役型受容体刺激⇒低分子量 Rho 活性化⇒ROCK⇒MLC ホスファターゼ（MLCP）のリン酸化⇒MLC 脱リン酸化の抑制が関与する。

2 - (2) - (a)

解答例：

中脳-辺縁系経路のドーパミン作動性神経の過剰興奮が陽性症状と強く関係する。このドーパミン作動性神経は腹側被蓋野に細胞体が存在し、側坐核に投射する。同神経の過剰興奮により、側坐核でドーパミンが放出され、それが主にドーパミン D2 受容体に作用することが妄想や幻覚などの陽性症状につながる。

2 - (2) - (b)

解答例：

アリピプラゾールはドーパミン D2 受容体の部分作動薬である。そのため、陽性症状に関与する側坐核での過剰なドーパミン D2 受容体シグナルを抑制する。一方で、陰性症状や認知機能低下に関連する前頭前皮質などではドーパミンシグナルが低下しており、アリピプラゾールの部分作動活性によってドーパミン機能が適度に促進される。さらに、本薬はセロトニン 5-HT_{2A} 受容体を遮断することにより、中脳-皮質系ドーパミン神経からのドーパミン放出を促し、陰性症状や認知機能の改善にも寄与すると考えられている。

2 - (3) - (a) - (i)

解答例：

【構成生薬】

防己、黄耆、蒼朮、生姜、大棗、甘草

【効果・効能】

体力中程度以下で、疲れやすく、汗のかきやすい傾向あるものの次の諸症：肥満に伴う関節の腫れや痛み、むくみ、多汗症、筋肉にしまりのない、いわゆる水太りの肥満症に効果がある。

2 - (3) - (a) - (ii)

解答例：

【水滞の改善する生薬】

防己、黄耆、蒼朮

【脾胃の働きを支える虚証向けの生薬】

生姜、大棗、甘草

2 - (3) - (b) - (i)

解答例：

① 黄連 ② 黄芩 ③ 黄芩 ④ 黄柏 ⑤ 山梔子

(3) -(b)-(ii)

解答例：

【生薬】

山梔子

【発生机序】

山梔子に含有するゲニポシドが腸内細菌叢により加水分解されゲニピンになる。ゲニピンは大腸から吸収されて腸間膜静脈を通過し、肝臓に到達する過程でアミノ酸やタンパク質と結合し青色色素を生成する。この青色色素が血管内壁（腸間膜静脈壁）で石灰化、血流障害を引き起こすことにより腸間膜静脈硬化症が生じる。症状として腹痛、下痢、便秘、悪心・嘔吐などがあらわれる。

医療 B

問題番号

2

出題意図:

1. - (1) ~ (10)

物理薬剤学、薬物動態学に関する基本的事項と理解度を問う

2. - (1)

Noyes-Whitney 式を用いた溶解速度の定量的理解と応用力を問う

2. - (2)

血漿タンパク質と薬物の結合に関する基礎知識と応用的理解力を問う

2. - (3) ~ (4)

薬物動態におけるクリアランス (CL)、バイオアベイラビリティ (F)、排泄率、消失経路別寄与率 (肝代謝 vs 腎排泄) などの基本概念を理解し、実際のデータからこれらを計算・推定する能力を問う

医療 B

問題番号

2

解答例：

- 1 - (1) : × 減少 → 増大
- 1 - (2) : × 大きい → 小さい
- 1 - (3) : ○
- 1 - (4) : × 酸化 → 加水分解
- 1 - (5) : ○
- 1 - (6) : × 長く → 短く
- 1 - (7) : ○
- 1 - (8) : × 細胞外液中 → 細胞内あるいは脂肪組織などの深部組織に広く分布
- 1 - (9) : × 増加する → 増加しない
- 1 - (10) : × 投与量 → 半減期

2. - (1) - (a)

解答例：

溶解速度を dC/dt として積分すると、

$$\ln(C_s - C) = -K \cdot S \cdot t + \ln(C_s - C_0) \quad * C_0 \text{ は初期濃度}$$

この式において、 $C_0 = 0$ であり、 $t_{1/2}$ とは $C = C_s / 2$ に達するまでの時間なので、 $\ln(C_s - C_s / 2) = -K \cdot S \cdot t_{1/2} + \ln(C_s - 0)$

$$t_{1/2} = \ln 2 / K \cdot S$$

2. - (1) - (b)

解答例：

$$\text{溶解速度 } (dC/dt) = (0.05 - 0)/(5 - 0) = 0.01 \text{ (mg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}\text{)}$$

また、溶液は十分に攪拌されており、10 分後の医薬品 A の濃度では $C_s \gg C$ なので、溶解速度 $(dC/dt) = 0.01 \text{ (mg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}\text{)} \doteq K \cdot S \cdot C_s$ より、 $K = 0.0125 \text{ (min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}\text{)}$

2. - (2)

解答例：

①アルブミン、②酸性薬物、③3、④免疫機能、⑤αリポタンパク質、⑥塩基性薬物、⑦蛋白質非結合率、⑧飽和、⑨競合阻害、⑩非競合阻害、⑪減少する、⑫一定（不変）、⑬一定（不変）、⑭減少

(次のページへ続く)

2. - (3)

解答例：

正常時 $CL = 100$ (仮定)

腎 $CL = 90$ 、肝 $CL = 10$

患者の GFR は正常の約 15% \rightarrow 腎 $CL = 90 \times 0.15 = 13.5$

合計 $CL = 13.5 + 10 = 23.5$

CL 低下率： $23.5/100=0.235$ 約 24

投与量調整： $500 \times 0.235=117.5$ (mg/日)

$500 \times 0.235=117.5$ (mg/日)

およそ 118 mg/日に減量すべきである

2. - (4) - (a)

解答例：

$F = AUC_{po}/AUC_{iv} = 40/100 = 0.4$

解答：0.4 (40%)

2. - (4) - (b)

解答例：

経口投与量 = 10 mg

糞便中未変化体 = 5 mg \rightarrow 吸収された量 = 5 mg

$F_a = 5/10=0.5$

解答：0.5 (50%)

2. - (4) - (c)

解答例：

$F = F_a \cdot F_h$ $F_h = F/F_a = 0.4/0.5=0.8$

解答：0.8 (80%)

2. - (4) - (d)

解答例：

$f_e = \text{尿中未変化体}/\text{静注投与量} = 6/10=0.6$

解答：0.6 (60%)

(次のページへ続く)

2. - (4) - (e)

解答例：

$$\text{投与量} = 10 \text{ mg}$$

腎排泄 = 6 mg → 残り 4 mg は肝代謝とする（胆汁排泄なし）

$$\text{CL}_h = 4 \text{ mg} / \text{AUC}_{iv} = 4000 \text{ } \mu\text{g} / 100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL} = 40 \text{ mL/hr}$$

解答：40 mL/hr

2. - (4) - (f)

解答例：

$$\text{CL}_{\text{tot}} = \text{投与量} / \text{AUC} = 10 \text{ mg} / 100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$$

$$10,000 \text{ } \mu\text{g} / 100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL} = 100 \text{ mL/hr}$$

解答：100 mL/hr

2. - (4) - (g)

解答例：

$$\text{CL}_r = \text{尿中未変化体量} / \text{AUC} = 6000 \text{ } \mu\text{g} / 100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL} = 60 \text{ mL/hr}$$

解答：60 mL/hr

2. - (4) - (h)

解答例：

$$\text{肝抽出率 } E_h = \text{CL}_h / \text{CL}_h \cdot Q_h$$

$$\text{仮に肝血流 } Q_h = 90 \text{ L/hr} = 90000 \text{ mL/hr}$$

$$E_h = 40 / 90000 \approx 0.00044$$

薬物 A の E_h 値が $\ll 0.3$ であり非常に低い

解答：高肝抽出薬の目安は $E_h \geq 0.7$ である。本症例では極めて E_h が小さいため、低肝抽出薬である。

生物 A

問題番号

3

1. 大腸菌の DNA 修復機構のなかにはチミンダイマーに対応できるシステムが少なくとも 4 系統ある。これらには RecA タンパク質に依存するものとしなないものがある。それら 4 つの修復系について、それぞれ、名称と分子機構を説明しなさい。

(解答例)

以下のうち 4 つの解答でよい。

- ① 光回復系：可視光に依存する光回復酵素によって、チミンダイマーを形成するシクロブタン環が切断され、正常なチミンに戻る。
- ② ヌクレオチド除去修復系：UvrABC 酵素によってチミンダイマーの周辺で一本鎖 DNA 鎖が切断されて除去される。生じたギャップ部分の DNA 鎖は DNA ポリメラーゼ I により新規に合成され、DNA リガーゼにより元の DNA 鎖と連結する。
- ③ 組換え修復系（または、複製後修復系）：複製フォークの前方にチミンダイマーが形成された場合、DNA ポリメラーゼ III がそこで停止し一本鎖 DNA が生じる。そこに RecA タンパク質が集合して姉妹鎖交換反応が進められる。これにより正常な相補鎖を鋳型にして停止部位からの DNA 合成が進む。この過程では組換え中間体であるホリデイ構造が形成され、RuvAB ヘリカーゼによる分岐枝移動反応も起こる。その後、姉妹鎖交換が解消され、残ったチミンダイマーはヌクレオチド除去修復系等により修復される。
- ④ SOS 応答系（または SOS 修復系、損傷乗り越え DNA 複製、誤りの多い DNA 複製）：DNA 損傷により生じる一本鎖 DNA によって RecA タンパク質が活性化し、LexA リプレッサーを分解する。それによって DNA ポリメラーゼ IV(DinB)や DNA ポリメラーゼ V(UmuDC)が発現して、チミンダイマー部分の相補 DNA を合成する。
- ⑤ SOS 応答系：SOS 応答系での第二の機構として、RecA タンパク質がチミンダイマーによってゆがみが生じた部分に結合して、DNA ポリメラーゼ III の校正機能を阻害する。これによって DNA 複製反応が進行する。

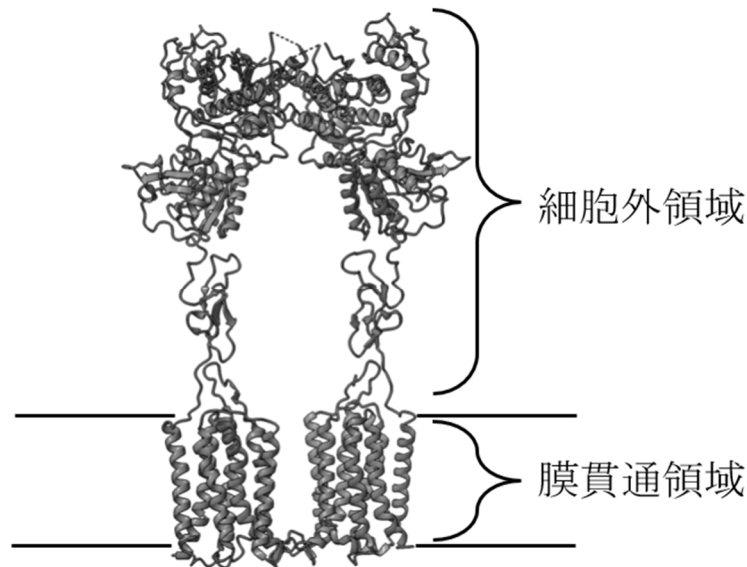
2. 細胞におけるポリペプチド合成は mRNA の AUG 翻訳開始コドンから始まるが、AUG コドンは暗号配列内にもある。よって、細胞は mRNA 分子の塩基配列中の特定の AUG コドンを開始シグナルとして識別するメカニズムを持っている。この開始コドン識別メカニズムを原核細胞および真核細胞それぞれについて簡単に説明しなさい。

(解答例)

原核細胞では開始 AUG コドンの近傍にシャイン・ダルガーノ配列と呼ばれるリボソーム結合部位(配列)が存在しており、これを認識してリボソームが結合し、その下流の AUG からタンパク質合成を開始する。

真核細胞では mRNA のキャップ構造を認識してリボソームが結合し、そして 5' 末端に最も近い AUG コドンまでリボソームは移動して行き、そこからタンパク質合成を開始する。これはスキヤニング方式とも言われる。

3. 以下の図はヒトの細胞膜に存在するある膜タンパク質を示している。このタンパク質は、図のように細胞外領域と膜貫通領域に大別できる。このとき、この膜タンパク質表面に配置されているアミノ酸の特徴について考える。



(1) このタンパク質の(i) 細胞外領域および(ii) 膜貫通領域が存在する環境は親水的環境か疎水的環境か、それぞれ答えなさい。

(2) 細胞外領域の表面に主にどのようなアミノ酸が配置されればこのタンパク質は安定に存在することができるか。具体的なアミノ酸の名称を 3 つ挙げながらその役割を説明しなさい。

(3) 膜貫通領域の表面に主にどのようなアミノ酸が配置されればこのタンパク質は安定に存在することができるか。具体的なアミノ酸の名称を 3 つ挙げながらその役割を説明しなさい。

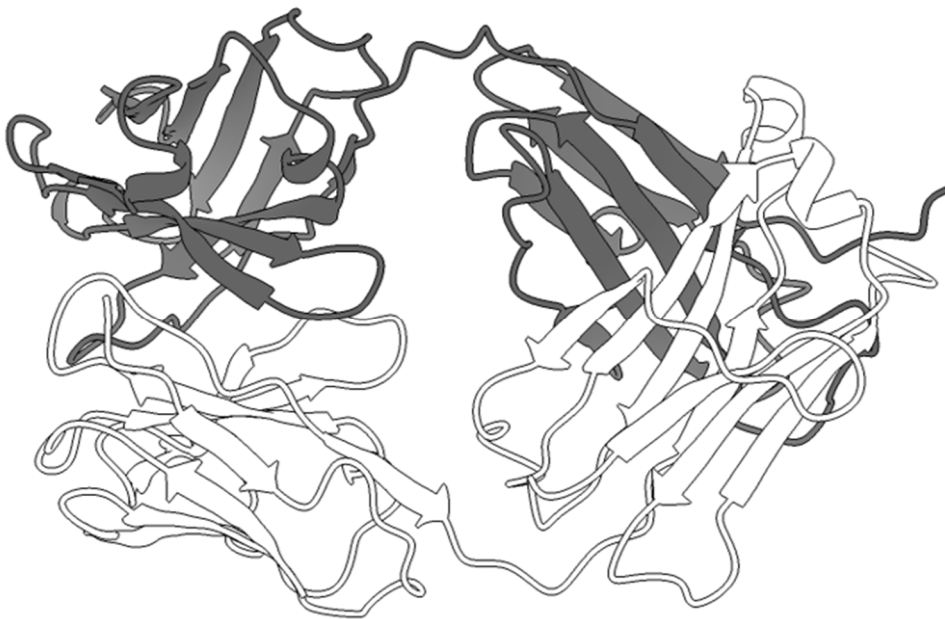
(解答例)

(1) 細胞外領域：親水的環境 膜貫通領域：疎水的環境

(2) 細胞外領域は親水的環境に位置するため、同じく親水的な性質を有するグルタミン酸やアルギニン、セリンなどの極性アミノ酸が主にタンパク質表面に配置される。

(3) 膜貫通領域は細胞膜という疎水的環境に位置するため、バリン、イソロイシン、トリプトファンなど疎水性アミノ酸が主にタンパク質表面に配置される。

4. 以下の図は免疫グロブリン G (IgG)のうち、Fab 領域の結晶構造を示したものである。ただし、図中では Fab を構成する二つのポリペプチド鎖を黒色と白色で示している。この構造に関する以下の問いに答えなさい。



(1) 図に示した Fab 領域に見られる二次構造の名称を二つ挙げなさい。

(2) 図に示した Fab 領域の三次構造および四次構造について以下の用語を用いながら説明しなさい。

用語：ドメイン、サブユニット、抗原結合部位

(3) 一般的に、Fab 領域は抗原と非共有結合によって相互作用する。抗原-抗体複合体の形成時に一般に見られる非共有結合の名称を三つ挙げ、それぞれの特

徴を簡潔に説明しなさい。

(解答例)

(1) α ヘリックス、 β シート (β ターンも可)

(2) このタンパク質を構成するポリペプチド鎖はそれぞれ2つのドメインからなる3次構造をとっている。また、これらのポリペプチド鎖をサブユニットとしてそれらが会合することで4次構造が構成されている。4次構造が構成されることで初めて抗原結合部位が形成される。

(3)

- ① 水素結合：電気陰性原子 (O, N など) に結合した水素と、別の電気陰性原子との間で生じる相互作用
- ② 静電相互作用(イオン結合、塩橋)：正電荷と負電荷をもつ官能基同士の引力
- ③ 疎水性相互作用：非極性基同士が集まることで生じる相互作用

全般的な出題意図：

修士課程における研究に必要な分子生物学 (DNA複製、修復、転写、タンパク質翻訳等) と生化学 (タンパク質科学等) の基礎的な知識と体系的な理解を問う

生物 B

問題番号

4

1. 解糖で生じる NADH に含まれる電子をミトコンドリアに輸送するグリセロールリン酸シャトルについて説明しなさい。

Describe how the glycerol phosphate shuttle transports electrons from NADH, which is produced during glycolysis, to the mitochondria.

解答例：

解糖系で生成した NADH は、ミトコンドリア内膜を透過できない。そのため、細胞質の NADH の電子は、グリセロールリン酸デヒドロゲナーゼによってジヒドロキシアセトンリン酸に電子を渡してグリセロールリン酸を生成する。さらに、ミトコンドリア内膜のグリセロールリン酸デヒドロゲナーゼによって電子が FAD から FADH₂ を介してユビキノンに伝達される。グリセロールリン酸シャトルは、リンゴ酸-アスパラギン酸シャトルと異なり、ミトコンドリアの NAD⁺/NADH に直接影響を及ぼさない。

出題意図：

糖質代謝の基礎的な知識を問うため

2. 下記の事象について簡潔に説明しなさい。

(1) 食品添加物の一日許容摂取量

解答例：

食品添加物は、一生涯を通じて摂取するものであるため、ヒトが一生涯摂取し続けたとしても認むべき影響がないと考えられる一日体重 1 kg 当たりの摂取量である。実験動物によって行われた慢性毒性試験によって得られた最大無作用量 (NOEL)、最小毒性量 (LOAEL)あるいは最大無毒性量 (NOAEL)を基に、種差を 10 倍、個体差を 10 倍と考慮した安全係数を用いて算出される。

具体的には、 $ADI = NOEL \times (1/10 \text{ 種差の分}) \times (1/10 \text{ 個体差の分})$

NOEL の代わりに、LOAEL, NOAEL もあり得る。

また、ベンチマークドーズとして求められる場合もある。

(2) ロンドン型スモッグとロサンゼルス型スモッグの原因物質の違い

解答例：

ロンドン型スモッグは、産業革命により工業が盛んになり、化石燃料の燃焼で生じた一次大気汚染物質である二酸化硫黄を原因とするものであり、呼吸器系に有害であり多数の死者を出した。ロサンゼルス型スモッグは、光化学スモッグによるものである。光化学スモッグは、一次大気汚染物質である窒素酸化物である二酸化窒素が光化学反応によりパーオキシアセチルナイトレートやオゾンなどになったものである。これを光化学オキシダントとよび、KI からヨウ素を生成する性質をもつ。

出題意図：

衛生薬学の基本的理解度を問うため

3. 以下の薬物代謝第二相反応 (1)~(3) により抱合される薬物の官能基の名称を述べなさい。また、触媒する酵素と補酵素の名称を記しなさい。

(1) グルクロン酸抱合

(2) 硫酸抱合

(3) アセチル抱合

(1) グルクロン酸抱合

官能基の名称：アルコール性水酸基、フェノール性水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基

酵素：UDP-グルクロン酸転移酵素

補酵素：UDP-グルクロン酸

(2) 硫酸抱合

官能基の名称：アルコール性水酸基、フェノール性水酸基

酵素：硫酸転移酵素

補酵素：PAPS (3'-ホスホアデニル硫酸)

(3) アセチル抱合

官能基の名称：アミノ基

酵素：N-アセチル転移酵素

補酵素：アセチル CoA

出題意図：

衛生薬学の基本的理解度を問うため

4. 以下の () 内の a~e に当てはまるものを記しなさい。なお、a、c および e には化合物名を、b および d には酵素名を記すこと。

エタノールは、アルコール脱水素酵素により (a) になる。(a) は更に (b) によって (c) に変換されるが、(b) の遺伝的多型によりアルコールに対する感受性の個人差が説明可能と考えられている。エタノールから (a) の生成に関与する酵素として、(d) も知られている。(d) のタンパク質レベルは、エタノール摂取により増加することが知られている。発現増加した (d) は、フェナセチン誘導体である汎用解熱鎮痛剤 (e) を毒性代謝物に変換する能力を有する。

- a: アセトアルデヒド
- b: アルデヒド脱水素酵素
- c: 酢酸
- d: シトクロム P450 2E1 (CYP2E1)
- e: アセトアミノフェン

出題意図：

衛生薬学の基本的理解度を問うため

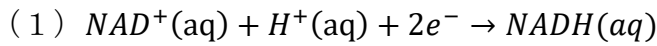
物理薬学 A

問題番号

5

解答例

1.



$$(2) E = E^\circ - \frac{RT}{\nu F} \ln Q = E^\circ - \frac{RT}{2F} \ln \frac{a_{\text{NADH}}}{a_{\text{NAD}^+} a_{\text{H}^+}}$$

$$(3) E = E^\circ - \frac{RT}{2F} \ln \frac{a_{\text{NADH}}}{a_{\text{NAD}^+} a_{\text{H}^+}} = E^\circ + \frac{RT}{2F} \ln a_{\text{H}^+}$$

$$= E^\circ + \frac{RT}{2F} \ln 10 \times \log a_{\text{H}^+} = E^\circ - \frac{RT}{2F} \ln 10 \times \text{pH} = E^\circ - (29.58 \times 10^{-3} \text{ V}) \times \text{pH}$$

$$= (-0.11 \text{ V}) - (2.95 \times 10^{-2} \text{ V}) \times 7 = -0.32 \text{ V}$$

$$(4) \Delta G = -\nu FE$$

熱力学の標準状態：

$$\Delta G = -2 \times (9.65 \times 10^4 \text{ C mol}^{-1}) \times (-0.11 \text{ V}) = 2.12 \times 10^4 \text{ J mol}^{-1}$$

生物学的標準状態：

$$\Delta G = -2 \times (9.65 \times 10^4 \text{ C mol}^{-1}) \times (-0.32 \text{ V}) = 6.18 \times 10^4 \text{ J mol}^{-1}$$

2.

(1)

(I) 中性子

(II) β^-

(III) 陽子

(IV) ニュートリノ

(V) β^+

(VI) EC

(VII) 特性

(VIII) オージェ

(2)

$$\beta^+: Q > 2 m_e c^2 = 1.022 \text{ eV}$$

$$\beta^-: Q > 0$$

(3)

^{11}B

(4)

$$0.96 \text{ MeV}$$

3.

直接作用 DNA や細胞内の重要な分子を直接励起またはイオン化し、分子にダメージを与える作用。高 LET 放射線、乾燥状態で起こりやすい。

間接作用 体内の水分子に衝突することによりフリーラジカルを生成し、このフリーラジカルが DNA や細胞内の重要な分子にダメージを与える作用。低 LET 放射線、湿潤状態で起こりやすく、生体内ではこれが主要。

物理薬学 B

問題番号

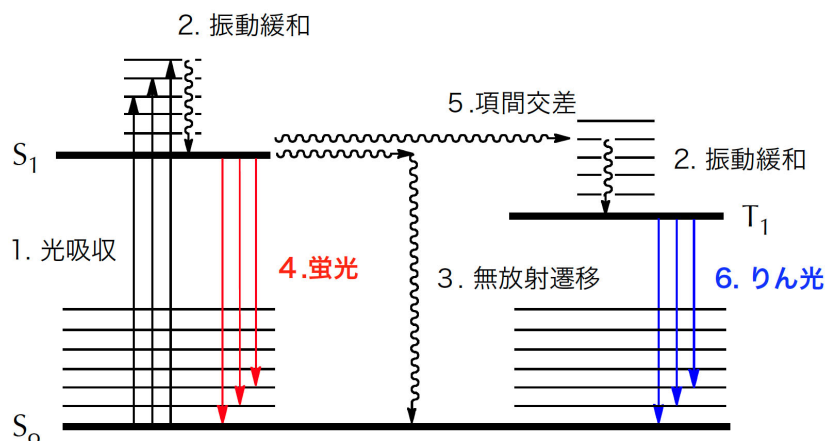
6

解答例

1.

(1) 紫外可視光は、およそ 200~800 nm の波長を持つ電磁波である。光のエネルギー E は $E = hc/\lambda$ の式で表される (h はプランク定数、 c は光速)。この式から考えると波長 λ の短い光の方が高いエネルギーを持つため、紫外光の方が可視光よりも高いエネルギーを持つ光となり、青色の可視光は赤色の可視光よりも高いエネルギーを持つ光となる。

(2) 分子の電子エネルギーは、紫外可視光を吸収して基底一重項状態から励起一重項状態へとエネルギー遷移する。振動緩和を経た後に励起一重項状態から基底一重項状態に戻る際に余分なエネルギーを光として放出する現象が蛍光発光である (許容遷移)。一方で励起一重項状態にある分子は項間交差により励起三重項状態に乗り移ることがある。この励起三重項状態から振動緩和を経た後に基底一重項状態に戻る際に余分なエネルギーを光として放出する現象がリン光発光である (禁制遷移)。



(3) 分子中の特定の官能基は、他の原子団の影響を大きく受けず、常にほぼ同じ振動周波数を持つ。このような振動をグループ振動と呼び、官能基を特徴づける吸収帯を特性吸収帯と呼ぶ。例えばカルボニル基は $1800 \sim 1500 \text{ cm}^{-1}$ に C=O 伸縮振動に由来する鋭く強い吸収を示す。また、アルコールやフェノールなどのヒドロキシル基は、 $3500 \sim 3000 \text{ cm}^{-1}$ 付近 O-H 伸縮振動による鋭く強い吸収 (遊離の OH 基)、あるいは幅広く強い吸収 (水素結合を形成した OH 基) を示す。

(4) $^1\text{H-NMR}$ において原子核の周囲に存在する電子は、外部から与えた静磁場を遮へいするため、実際に核が受ける静磁場は減少する。このため遮へいによりプロトン核の共鳴周波数は低くなる。アルキル基などの電子供与基が隣接する場合、原子の電子密度は高くなり、より強く遮へいされるため共鳴周波数はより低くなる（高磁場シフト）。逆にヘテロ元素やカルボニル基などの電子吸引基が隣接する場合、原子の電子密度は低くなり、弱く遮へいされるため共鳴周波数は高くなる（低磁場シフト）。

2.

(1) 陰イオン交換クロマトグラフィーについて、固定相、移動相に留意しながら分離原理を説明しなさい。

陰イオン交換クロマトグラフィーでは、固定相に4級アンモニウム塩などの陽イオンを利用する。移動相には塩酸、ギ酸などの陰イオンを含む水溶液などを利用する。陰イオン性の強い化合物ほどカラムに保持される。陽イオン、中性化合物、陰イオンの順番に溶出され、陰イオンでは価数の多いものほど強く保持される。

(2) クロマトグラフィーで2種の物質を分離する指標として分離度と分離係数が使用される。この両者について違いを明確にしながらか説明しなさい。

分離度と分離係数はいずれも化合物の分離を示す指標である。分離係数が保持時間の差から算出されるのに対し、分離度はピークの半値幅なども考慮して算出される。すなわち、分離係数はカラムが両化合物をどれだけ区別して認識しているかを示しており、分離度は両化合物が、カラムによりどれだけ混ざらずに分離されているかを示す。式を書いて説明するとより良い。

(3) 液体クロマトグラフィー分析について、検出感度を向上させる手法を2つ以上挙げ、それぞれについて感度が向上する理由を説明しなさい。

検出感度を向上させる手段としては、移動相の強度を上げて早く溶出させる、カラムの内径を細くして拡散を防止する、誘導体化により検出器応答を向上させる、などがある。そのほか、カラム長を短くして早く溶出させる、流速の最適化、充填剤粒子を細かくしてカラムの理論段数を向上させる（ピークをシャープにする）、などがある。

有機化学 A
Organic Chemistry A

問題番号
Subject number

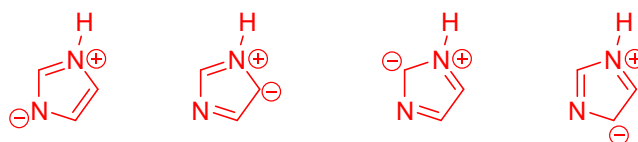
7

1.

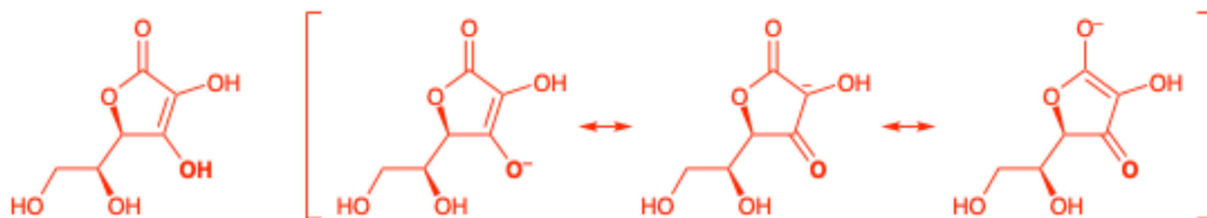
(1)

ピペリジンの塩基性度が高い。それぞれの共役酸の酸性度を考えると、ピリジンでは sp^2 混成軌道の N-H 結合であるのに対し、ピペリジンでは sp^3 混成軌道の N-H 結合を持つ。このことから、ピリジンの共役酸の方が酸性度が高い。したがって、塩基性度はピペリジンの方が高い。

(2)



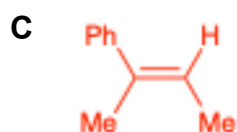
(3) 共役塩基の共鳴構造を考えると、より負電荷が非局在化しており、安定性が高い。



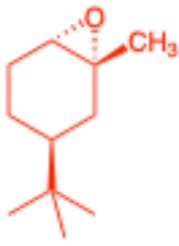
2.

A: $Hg(OAc)_2$ (酢酸水銀(II))

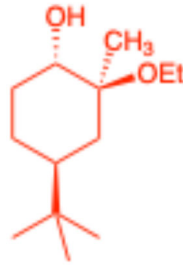
B: $NaBH_4$ (水素化ホウ素ナトリウム)



E

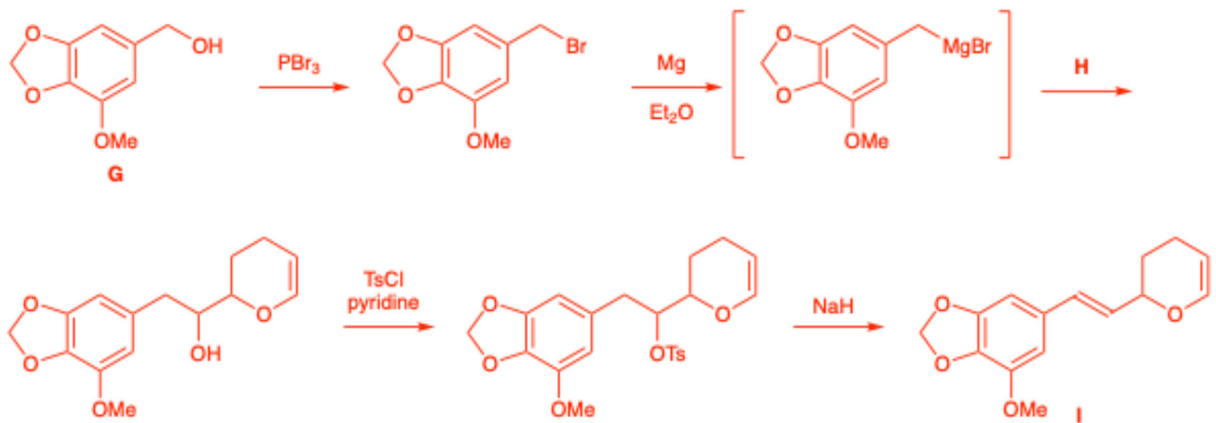


F

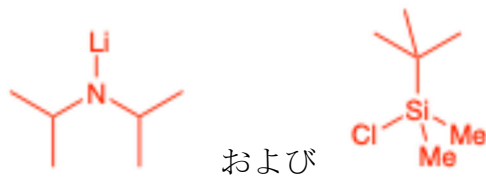


3.

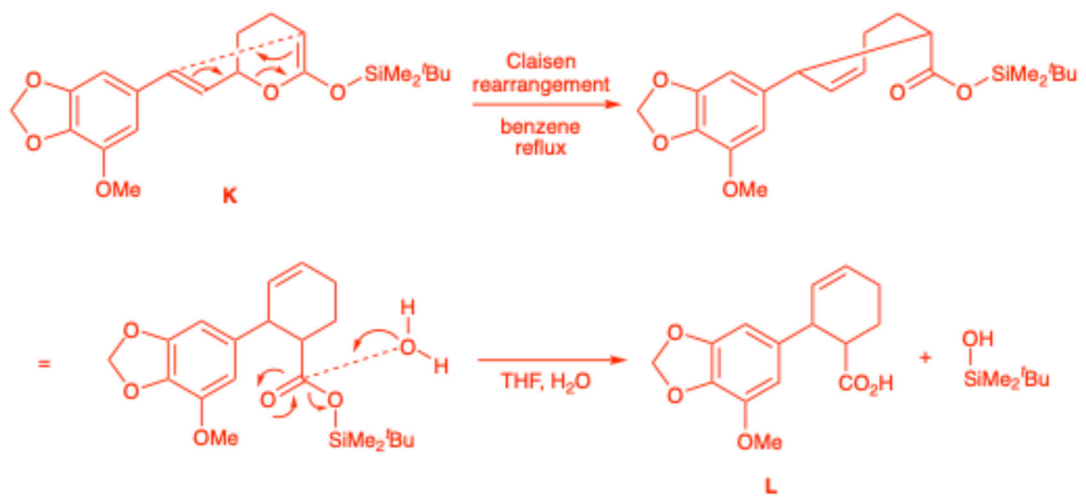
(1)



(2)



(3)



有機化学 B
Organic Chemistry B

問題番号
Subject number

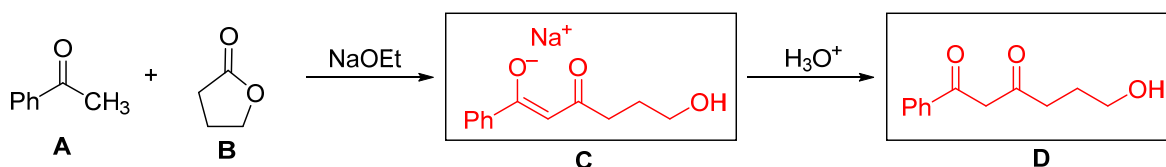
8

1. カルボニル化合物に関する以下の問いに答えなさい。

Answer the following questions concerning carbonyl compounds.

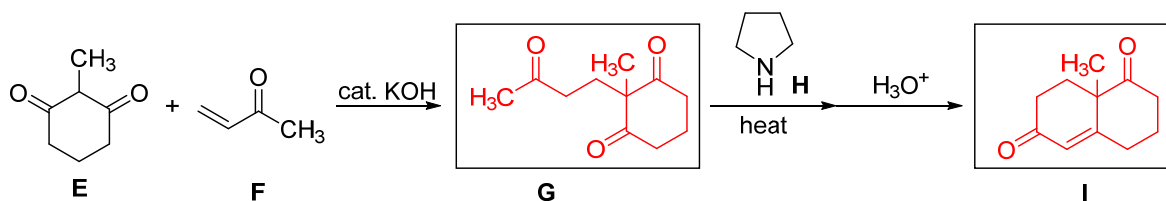
(1) 下記の反応の中間体 **C** と生成物 **D** の化学構造式を描きなさい。

Draw the chemical structures of the intermediate **C** and the product **D** in the following reaction.

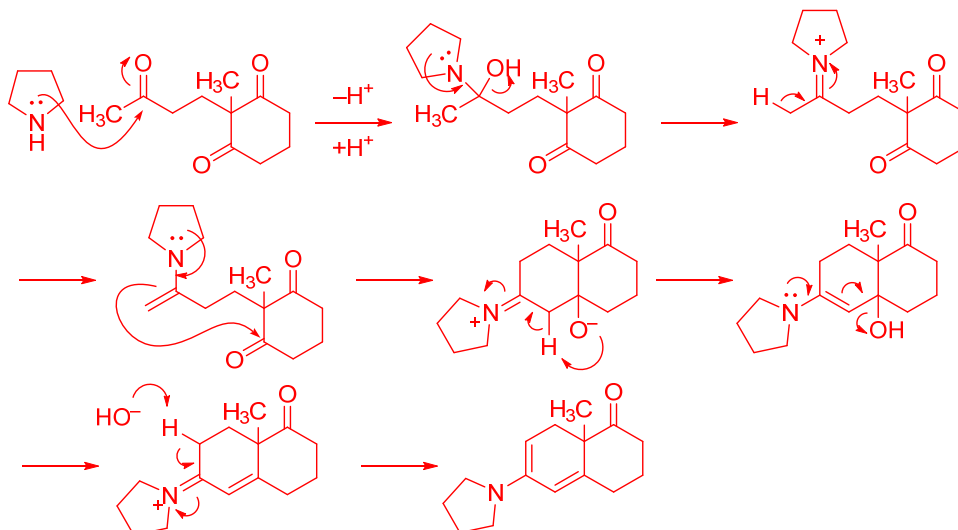


(2) 下記の反応の中間体 **G** と生成物 **I** の化学構造式を描きなさい。また、試薬 **H** の役割を反応機構とともに示しなさい。

Draw the chemical structures of the intermediate **G** and the product **I** in the following reaction. Also, explain the role of reagent **H** along with the reaction mechanism.



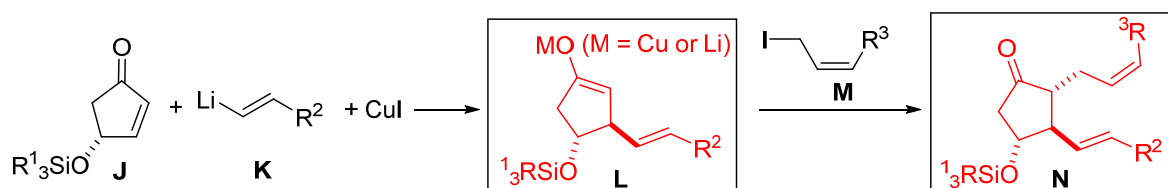
試薬 **H** はケトンと反応してエナミンを生成する。エナミンは強塩基を用いることなく、エノラートイオンと同様に求電子剤（ケトン）と反応することができるため、下記の反応が進行する。



- (3) 下記の反応では、試薬 **K** と **CuI** をあらかじめ反応させておく必要がある。このときの **CuI** の役割を説明せよ。また、中間体 **L** と生成物 **N** の化学構造式を、立体化学がわかるように描きなさい。

In the following reaction, it is necessary to pre-mix reagent **K** with **CuI**. Explain the role of **CuI** in this context. Also, draw the chemical structures of the intermediate **L** and the product **N**, clearly indicating their stereochemistry.

有機リチウム試薬 **K** はエノンに対し 1,2-選択的に付加するが、あらかじめ **CuI** と反応させ有機銅試薬とすることで、1,4-選択的に付加反応が進行するようになる。



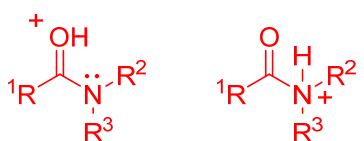
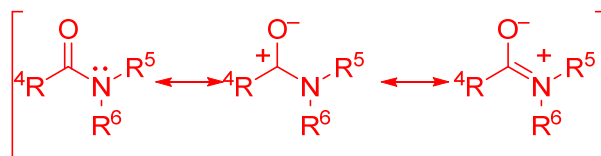
- (4) アミドとエステルは、いずれも酸性条件下で加水分解を受けるが、アミドの加水分解には加熱が必要である。この反応性の違いについて説明しなさい。また、アミドがプロトン化によって活性化された際の化学構造式を描きなさい。

Both amides and esters undergo hydrolysis under acidic conditions, but the hydrolysis of amides requires heating. Explain the reason for this difference in reactivity. Also, draw the chemical structure of the protonated form of the amide that is activated under acidic conditions.

以下の理由により、アミドはエステルに比べて求電子性が低い。

誘起効果：窒素の電気陰性度は酸素に比べて小さいため、窒素原子の誘起効果は小さく、カルボニル基の電子密度をあまり低下させない。

共鳴効果：アミドの共鳴構造（下図 右 $C=N^+$ ）は、 p 軌道が効果的に重なり合うことができるため、その寄与が大きい。また、窒素は酸素より電気陰性度が小さいため、アミドの共鳴供与体がより安定となる（寄与大）。



左が正しい、右は共鳴できない

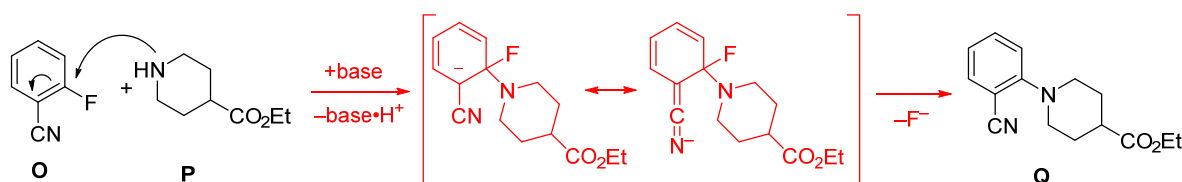
上記の共鳴構造が示すように、アミドのカルボニル基は電子豊富であり、カルボニル酸素はプロトン化されやすい。一方、窒素原子がプロトン化されると、非共有電子対の非局在化による共鳴安定化が不可能となるため、プロトン化されない。

2. 炭素-窒素形成反応に関する以下の問いに答えなさい。

Answer the following questions concerning C-N bond formation.

(1) 下記の化合物 **O** と化合物 **P** との反応によって化合物 **Q** が生じる反応の機構を示しなさい。

Propose a reaction mechanism for the formation of compound **Q** from the reaction between compound **O** and compound **P**.



(2) 上記のような芳香族ハロゲン化物とアミンとのカップリング反応は、Pd 触媒を用いることでも促進される。その場合、より広範な芳香族ハロゲン化物との反応が可能になる一方で、芳香族フッ素化物は反応性が極めて低く、芳香族ヨウ素化物などの基質を用いる必要がある。この反応性の違いについて説明しなさい。

Coupling reactions between aryl halides and amines, such as the one described above, can also be promoted by palladium catalysis. In such cases, a broader range of aryl halides can undergo the reaction. However, aryl fluorides are generally unreactive, and substrates such as aryl iodides must be used instead. Explain this difference in reactivity.

(1) の芳香族求核置換反応は、芳香環が強力な電子吸引性官能基（この場合 **CN** 基）と脱離基（この場合 **F** 基）を有しており、それらの官能基が **1,2** あるいは **1,4** の位置に存在することが必要である。脱離基は電気陰性度が大きいほど、芳香環の電子密度が低下し、脱離能が高まるため、**F** 基が最も反応性の高い脱離基となる。一方、Pd 触媒反応では、**Ar-X** の Pd への酸化的付加反応において、**X** の反応性は **I > Br > Cl >> F** であり、芳香族求核置換反応とは逆の傾向を示す。これは、① **C-X** の結合エネルギーの強さが **C-I < C-Br < C-Cl** の順番であり、**C-I** 結合が最も切断されやすいこと、② 酸化的付加反応が芳香族炭素と **Pd(0)** の三中心遷移状態を経由するため、より大きな原子半径を有する **I** の方が三中心遷移状態を形成しやすいことから、**I** が最も反応性が高くなる。

