

学位論文題名

Carbohydrates and Natural Products Analysis via VCD

(VCD による糖および天然物の解析)

学位論文内容の要旨

分子の光学活性は創薬化学、生命現象解明において重要な研究分野であるが、分析法は限られている。紫外領域円二色性 (ECD) はこれまで広く用いられてきたキラル分光法であるが、対象とする分子が紫外領域に吸収を持たなければならず、また得られたスペクトルの解釈が困難であるといった短所を持つ。

そこで本研究では近年新たに開発された CD である赤外円二色性 (VCD) に着目した。VCD は分子振動遷移における赤外領域での左円偏光と右円偏光の吸収の差を測定する。全ての有機化合物に応用可能であり、また広範囲かつ詳細なスペクトル情報が得られ、理論計算を用いたスペクトルの予測も容易で信頼性も高いといった利点において、光学活性を持つ分子全般の解析において非常に強力な手法である。本論文では VCD を用いた、様々な複合糖質と天然物の新規キラル分析法の開発と応用について述べる。

第一章では VCD についての理論的、実験的な基礎を述べるとともに、その歴史と現在の応用例について簡潔に述べた。

第二章では、各種天然物への VCD の応用について述べた。天然物の絶対立体化学の決定は従来、全合成を行う、発色団や内部標準を化学的に導入するなど煩雑な操作が要求され、また X 線結晶学を用いる場合にはサンプルを結晶化させなければならないといった制約があった。そこで本研究では VCD を用いて、測定スペクトルと理論予測スペクトルを比較することにより、化学変換の必要なく溶液状態で各種天然物の絶対立体化学を帰属してきた。これらの天然物の中には、従来法では帰属が困難な第 3 級アルコール、スピロ立体中心、ハロゲン置換基を有する立体化学、過酸化物などが含まれている。これらの化合物の合成、もしくは単離による調製法も簡潔に述べた。

第三章では、各種糖・複合糖質への VCD の応用について述べた。近年、糖鎖の生体内における重要性が明らかになるとともに、糖鎖の分析研究が盛んに行われている。しかし、糖の構造の複雑さのため分析は容易でなく、新たな分析法の開発が望まれている。糖はいわば不斉炭素の集積体といえるが、そのキラル情報に着目した分析法はほとんどなく、NMR や MS など光学不活性な手法に基づいて糖の分析が行われている。そこで本研究では VCD を用いることにより糖の立体化学に基づく全く新しい分析法を開発できると考えた。VCD の糖への応用はほとんど報告されておらず、未開拓の研究領域である。本研究では包括的な糖 VCD データベースをまず構築し、これをもとに VCD のパターン認識による糖の識別の方法論を創造し、実用化させることを目標とした。

各種糖類を赤外指紋領域 ($1600-1100\text{cm}^{-1}$) において VCD を測定した結果、 α -グリコシド結合を持つ糖にのみ 1145cm^{-1} 付近に強くシャープな負の VCD バンド、「Glycoside band」が共通に現れることを見出した。本バンドは初めての糖構造-VCD スペクトル関連の報告であり、NMR 以外での最初の実用的なアノマー立体化学決定法の発見である。本バンドを用いた α : β 比の定量も可能であった。さらに、酵素による多糖の分解過程をモニタリングすることにも成功した。本研究は酵素反応を VCD によってモニターした初の報告例であり、生化学研究への VCD の応用を初めて提示した。本バンドの振動モードについて、モデル化合物を調製し、測定スペクトルと理論スペクトルを比較することにより検討した。

次に、各種の糖を網羅的に測定することにより、立体配置のわずかな違いでも VCD スペクトルは顕著に変化することを見出し、本データベースを用いて糖の種類の見出しも可能であることを示した。さらに、特定の立体中心付近の水酸基に官能基を導入し、その官能基に基づく VCD を観測することによって、複数ある立体化学のうち一つの立体化学だけを抽出して観測しうることを初めて示した。

また、C-H 伸縮振動領域 ($3050-2750\text{cm}^{-1}$) においてグルコース二糖 11 種類を測定すると、結合位置の違いによって VCD パターンが劇的に異なり、識別が可能であることが示された。糖ユニット間の水素結合など局所環境が反映された結果と考えられる。

第四章では以上の内容について総括した。

学位論文審査の要旨

主 査 助 教 授 門 出 健 次
副 査 教 授 田 中 勲
副 査 教 授 出 村 誠

学 位 論 文 題 名

Carbohydrates and Natural Products Analysis via VCD

(VCD による糖および天然物の解析)

糖は非常に多様性に富む構造を持ち、その構造解析は NMR、質量分析などの手法を相補的に用いることにより行われてきた。しかし、糖の根本的な性質であるキラリティーに着目した手法は旋光度や UV-CD などごく限られていた。

本論文は、赤外領域の円二色性である VCD を精力的に糖鎖に用いることにより、無保護の状態でも糖のキラリティーに基づく構造情報を抽出できることを示した。著者は、これまでの糖 VCD のアプローチと異なり、系統的に糖を測定していくことにより、糖のアノマーが axial のグリコシド結合をとっているときのみを観察される、「Glycoside band」を発見した。さらに、本バンドがアノマー立体化学とともに糖のコンフォメーションを帰属しうることを示した。本指標は、糖構造-VCD スペクトル相関としては初めてのものであり、糖 VCD の先駆的研究になると考えられる。

さらに、このバンドの振動モードについて、同位体置換実験と理論計算によるアプローチにてその振動を帰属した。理論計算において、糖は構造がフレキシブルであり、水素結合性溶媒の影響のため理論計算と実測でずれが生じることが糖 VCD 計算の問題点だったが、著者は axial グリコシドのモデル化合物を適切にデザインすることにより、非常に一致のよい VCD の予測スペクトルを得ることに成功した。本研究は糖 VCD 研究に初めて精度の高い理論計算アプローチを取り入れたものであり、この研究を規範に今後これ以外の有用な構造-スペクトル相関が検討されていくものと期待される。

また、各種複合糖質の解析、酵素反応のモニタリングなど既存の枠組みを越えた VCD の応用展開を行っており、将来 VCD が糖構造解析の強力なツールとなりうることを示唆する結果を得た。

これを要するに、著者は、最初の VCD スペクトル-糖構造相関を深く研究していくことを通じ、糖 VCD 研究全体を飛躍的に向上させる種々の応用や新しい方法論を創成した。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。