

2' -デオキシリボヌクレオシド5' -0-ホスファイト をモノマーユニットとする新規H-ホスホネート法の 開発

著者	加藤 有希子
雑誌名	東京大学21世紀COEプログラム 化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成 リサーチアシスタント
巻	平成15年度報告書
発行年	2004
URL	http://hdl.handle.net/2261/3877

平成 16 年 3 月 日

氏名 加藤 有希子



21世紀COEプログラム

拠点：大学院工学系研究科
応用化学専攻、化学システム工学専攻、
化学生命工学専攻、マテリアル工学専攻

“化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成”

平成15年度リサーチ・アシスタント報告書

ふりがな 氏名	かとう ゆきこ 加藤 有希子	生 年 月 日
所属機関名	東京大学大学院 新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻	
所在地	〒277-8562 千葉県柏市柏の葉 5-1-5 東京大学新領域生命棟 702 号室 分子デザイン工学分野	
申請時点での 学 年	博士課程 1 年	
研究題目	2'-デオキシリボヌクレオシド 5'-O-ホスファイトをモノマーユニット とする新規 H-ホスホネート法の開発	
指導教官の所属・氏名	西郷 和彦 教授 (東京大学大学院 新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻, 工学系研究科 化学生命工学専攻)	

I 研究の成果 (1000 字程度)

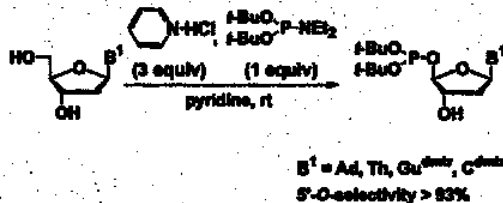
(図表も含めて分かりやすく記入のこと)

化学合成された DNA やその類縁体は、PCR のプライマーや医薬として用いられ、分子生物学や医学の発展に大きく寄与してきた。本研究では従来と全く異なる新規なコンセプトに基づいた、大量合成を指向した DNA 合成法の開発を行うことを目的としている。本法の特長は以下の 2 点である。①位置及び官能基選択的反応によってモノマーユニット合成工程が短縮できる②*H*ホスホネートジエステルを合成中間体とするため、リン原子上の修飾が簡単に行え、種々の DNA 類縁体へと誘導可能である。

1. 位置及び官能基選択的ホスフィチル化反応によるモノマーユニット合成

2'-デオキシリボヌクレオシドには、塩基部環外のアミノ基、3'位及び5'位の水酸基が存在する。従来は①塩基部環外のアミノ基及び水酸基のシリル化②アミノ基の保護③水酸基の脱保護④5'-水酸基の保護⑤3'位のホスホニル化という 5 段階の反応でモノマーユニットを合成していた。本法では、官能基及び位置選択的に 5'位をホスフィチル化することで、1 段階でモノマーユニットを合成しようと考えた。現在までに申請者は、4 種類の塩基を有する 2'-デオキシリボヌクレオシド及びその誘導体に対して、溶媒としてピリジンを用い、酸性

Scheme 1

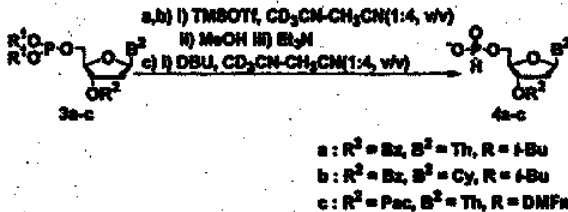


活性化剤であるピリジン塩酸塩の存在下、ピス *O*-*t*-ブチル-*N,N*-ジエチルホスホロアミダイトを用いてホスフィチル化を行い、93%以上の高選択性で 5'-水酸基のみをホスフィチル化することができた。

2. 新規脱保護法の開発

本法では、従来法とは異なるモノマーユニットを用いるため、オリゴマー合成時には、延長鎖の末端が従来の DMT 基と異なり、ホスファイトとなる。オリゴマーを伸長するためには、末端をホスファイトから *H*ホスホネートモノエステルへと誘導する必要がある。しかし、ホスファイトに導入した 2 つの置換基を同時に除去し、*H*ホスホネートモノエステルに変換する反応は現在までに報告例がない。オリゴマー中の *H*ホスホネートジエステルは塩基性条件下で容易に加水分解されるので、脱保護は酸性条件下もしくは無水塩基性条件下で行うことが必要である。そこで、

Scheme 2



申請者はモデル化合物 ($R^1 = \text{t-Bu}$, α, α -dimethyl-(9-fluorenyl)methyl (DMFm)) を用いた実験を行い、迅速に脱保護が進行する条件を見出した。

氏 名 加藤 有希子

II (1) 学術雑誌等に発表した論文A (掲載を決定されたものを含む.)

共著の場合、申請者の役割を記載すること。

(著者、題名、掲載誌名、年月、巻号、頁を記入)

・論文

著者 : T. Wada, Y. Kato and K. Saigo

題名 : Highly chemo- and regioselective phosphitylation of 2'-deoxyribo-
nucleosides

掲載紙名 : *Nucleic Acids Res. Suppl.*, 2003, 3, 65-66

・特許

特願 2003-310436 和田 猛・加藤 有希子・岡 夏央・西郷 和彦

氏 名 加藤 有希子

II (2) 学会において申請者が口頭発表もしくはポスター発表した論文

(共同研究者 (全員の氏名)、題名、発表した学会名、場所、年月を記載)

・口頭発表

共同研究者 : 和田 猛・加藤 有希子・岡 夏央・西郷 和彦

題名 : 2'-デオキシリボヌクレオシドの 5'-水酸基選択的ホスフィチル化反応
の開発

学会名 : 日本化学会第 83 春季年会

場所 : 早稲田大学 西早稲田キャンパス

年月・巻 : 2003 年 3 月 18 日

・ポスター発表

共同研究者 : 和田 猛・加藤 有希子・岡 夏央・西郷 和彦

題名 : Highly chemo- and regioselective phosphitylation of 2'-deoxyribo-
nucleosides

学会名 : 3rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry

場所 : 北海道大学 クラーク会館

年月・巻 : 2003 年 9 月 19 日