

平成 16 年 3 月 日

氏名 梅本 忠士



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	うめもと ただし 梅本 忠士	生年月日 —
所属機関名	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 新領域生命棟702 分子デザイン工学分野 電話 04-7136-3613	
申請時点での 学年	博士課程2年	
研究題目	リボヌクレオチドの位置選択的官能基化法の開発	
指導教官の所属・氏名	工学系研究科化学生命工学専攻 西郷和彦	

I 研究の成果 (1000 字程度)

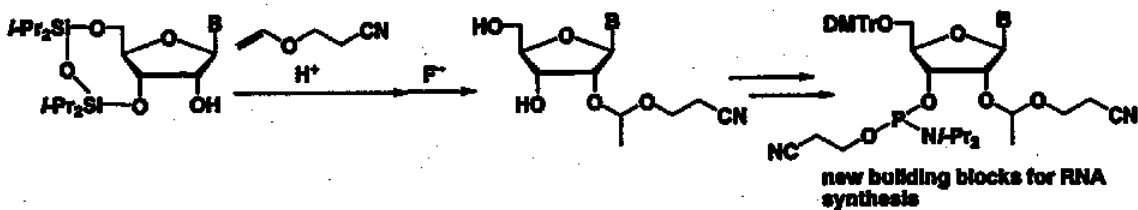
リボヌクレオシドの位置選択的官能基化法の開発

(目的) 現在確立されている RNA 合成法の欠点は、モノマーユニット合成における 2' 位の水酸基に対する保護基の導入効率が低いこと、縮合反応効率が DNA の場合と比較して低いことなどが挙げられる。本研究の目的は、従来のホスホロアミダイト法の欠点を克服した新しい RNA 合成法を開発することである。新しい 2' 位の水酸基の保護基として、塩基性条件下 β -脱離によって除去可能な 1-(2-シアノエトキシ) エチル(CEE)基を用いることを検討した。このアセタール型の保護基は、電子吸引性基を導入することで、ジメトキシトリチル(DMT)基の脱保護条件に用いられる酸性条件下での脱離を抑制することができる。

(現在の進行状況) 塩基部位のアミノ基保護し 5',3'位を環状シリルエーテルで保護したリボヌクレオシドに対し、酸触媒存在下 2-シアノエチルビニルエーテルを反応させて 2' 位に選択的に保護基を導入した。次に、フッ化物イオンによってシリル基の脱保護を行った。常法に従い、5' 位に DMT 化を 3' 位にホスフィチル化を行い、ホスホロアミダイト法のモノマーユニットを合成した。また、得られた 2'-O-CEE-5'-O-DMT-ウリジンを用いて脱保護条件の検討を行った。2' 位の CEE 基はテトラブチルアンモニウムフルオリドの存在下、5 分程度で脱保護可能であることが判明した。通常のアミダイト法において、固相担体からの切り出しやリン酸ジエステルや塩基部位の保護基の脱保護に用いられている 28%アンモニア水-エタノール(3:1, v/v)中では全く安定であることが分かった。これらの結果から、この CEE 基はアミダイト法に適用可能であることが判明した。2'水酸基が CEE で保護されたホスホロアミダイトユニットと 5'位に遊離の水酸基を有するリボヌクレオシドを縮合することにより UpU を合成し、さらに 2'水酸基の保護基およびリン酸ジエステル部位の保護基の脱保護を行ったところ、インターヌクレオチド結合を切断することなく UpU を得ることができた。ウリジン以外の核酸塩基についてもモノマーユニットの合成を行い、これらを用いて高収率で 2 量体を合成することができた。

(まとめと今後の展開) CEE 基は RNA の新しい 2'水酸基の保護基として、2'水酸基に対して基選択的に導入することが可能であり、効率的にモノマーユニットを合成する事ができた。今後は、固相合成の条件検討およびオリゴマー合成を行う。CEE 基は TBDMS 基と比較すると、立体障害がすくないので、固相合成時の縮合時間が短縮と縮合効率の向上が期待できる。

Scheme : Synthesis of 2'-O-CEE-CE-phosphoramidates



氏 名 梅本 忠士

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）

特願 2003-310589 和田 猛 梅本 忠士 西郷 和彦

氏 名 梅本 忠士

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)

梅本 忠士・和田 猛・西郷 和彦, 1-(2-シアノエトキシ)エチル基を 2'-水酸基の保護基とした RNA 合成法の開発, 日本化学会第 83 春季年会, 2003 年 3 月, 東京

梅本 忠士・和田 猛・西郷 和彦, 1-(2-シアノエトキシ)エチル基を 2'-水酸基の保護基とした RNA 合成法の開発, 第 13 回アンチセンスシンポジウム, 2003 年 12 月, 大阪