

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	7位に芳香環を有する蛍光7-デアザグアノシン誘導体の探索と効率的合成法の開発
Title(English)	
著者(和文)	徳川宗史
Author(English)	munefumi tokugawa
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9723号, 授与年月日:2015年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:清尾 康志,関根 光雄,湯浅 英哉,林 宣宏,大窪 章寛,平尾 一郎
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9723号, Conferred date:2015/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	分子生命科学	専攻	申請学位 (専攻分野)： 博士 (理学) Academic Degree Requested Doctor of
学生氏名： Student's Name	徳川 宗史		指導教員 (主)： Academic Advisor(main)
			清尾 康志
			指導教員 (副)： Academic Advisor(sub)
			関根 光雄

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は「7位に芳香環を有する蛍光 7-デアザグアノシン誘導体の探索と効率的合成法の開発」と題し、序論と 4 章から構成されている。

序論ではこれまでに開発された蛍光核酸の特徴を説明し、研究背景と解決すべき問題点について解説している。

第 1 章「 ^{BF}G ならびに ^{BF}H の合成と蛍光特性の評価」では、7-デアザグアニンの 7 位ならびに 7-デアザヒポキサンチンの 7 位に対してそれぞれベンゾフランニル基を導入した、7-(ベンゾフラン-2-イル)-7-デアザグアニン (^{BF}G) ならびに 7-(ベンゾフラン-2-イル)-7-デアザヒポキサンチン (^{BF}H) をそれぞれ合成し、これらの蛍光特性について述べている。 ^{BF}G ならびに ^{BF}H の合成では、それぞれ 2-アミノ-6-クロロ-7-デアザ-7-ヨードプリンあるいは 6-クロロ-7-デアザ-7-ヨードプリンを中間体として用いた場合、いずれも目的の ^{BF}G あるいは ^{BF}H を得られなかったのに対し、7-デアザ-7-ヨード-2-*N*-ピバロイルグアニンあるいは 7-デアザ-7-ヨードヒポキサンチンを用いることで ^{BF}G あるいは ^{BF}H がそれぞれ得られたことについて述べている。 ^{BF}G の蛍光スペクトルを種々の溶媒中で測定した結果、 ^{BF}G は高極性溶媒中で弱い蛍光を発し、溶媒の極性低下にともなってその蛍光は強まったことを見出している。一方、 ^{BF}H は高極性溶媒中で弱い蛍光を発したが、低極性溶媒中ではさらにその蛍光は消光されるという、 ^{BF}G とは逆の蛍光特性を示すことも見出している。また、合成途上で副生成物として得られた 2-アミノ-6-(ベンゾフラン-2-イル)-7-デアザプリンは溶媒の極性の変化によらず、強い蛍光を発することも見出している。

第 2 章「 ^{BF}dG を有する人工核酸の合成と蛍光特性の評価」では、第 1 章で合成した ^{BF}G を塩基部に有する、7-(ベンゾフラン-2-イル)-7-デアザ-2'-デオキシグアノシン (^{BF}dG) と ^{BF}dG を有するオリゴデオキシヌクレオチドを合成し、その蛍光特性を調べたことについて述べている。まず、7 位修飾 7-デアザグアノシン誘導体の合成における有用な鍵中間体として、2-*N*-アセチル-7-デアザ-7-ヨード-6-*O*-(*N,N*-ジフェニルカルバモイル)グアニン (^{DPCl}G) を設計し、その効率的な合成法を見出している。次に ^{DPCl}G を用いることで、グリコシル化、鈴木宮浦カップリングを経て ^{BF}dG を合成するとともに、固相合成法を用いて ^{BF}dG をオリゴデオキシヌクレオチド中に導入することに成功している。 ^{BF}dG は、糖部をもたない ^{BF}G と同様に、高極性溶媒中で弱い蛍光を発し、溶媒の極性低下にともなってその蛍光は強まることを見出している。さらに、 ^{BF}dG の蛍光が溶媒の粘度にも応答し、より粘度の高い溶媒中で ^{BF}dG の蛍光が強まることを見出している。また、 ^{BF}dG を有するオリゴデオキシヌクレオチドは、相補的な配列をもつ一本鎖 DNA と安定な二重鎖を形成することを明らかにするとともに、 ^{BF}dG がヌクレオチドの状態でも最も強い蛍光を示し、一本鎖オリゴデオキシヌクレオチドに導入することで蛍光が弱まり、二重鎖オリゴデオキシヌクレオチドに導入した場合にさらに蛍光が弱まることを明らかにしている。

第 3 章「 ^{PhT}dG を有する人工核酸の合成」では、第 2 章で見出した 7-デアザ-7-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)グアニン ($^T G$) 誘導体の合成について述べている。トリアゾール環の 1 位にベンジル基、ペンチル基、フェニル基が導入された誘導体をそれぞれ合成し、フェニル基を導入した 7-デアザ-7-(1-フェニル-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)グアニン (^{PhT}G) 誘導体のみが蛍光を示すことを述べている。 ^{PhT}G 誘導体の蛍光特性については、ジメチルスルホキシド中において 500 nm 付近の可視領域に最大発光波長を示すことを明らかにしている。また、 ^{PhT}G とデオキシリボースとを結合させた 7-デアザ-2'-デオキシ-7-(1-フェニル-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)グアノシン (^{PhT}dG) および ^{PhT}dG を有するオリゴデオキシヌクレオチドの合成について述べている。

第 4 章「光延反応を用いた *N*-グリコシル化反応によるヌクレオチド合成法の開発」では、光延反応を *N*-グリコシル化反応に応用した 2'-デオキシヌクレオチド合成法を検討した結果について述べている。まず、第 2 章で合成した ^{DPCl}G を用いて検討し、*N,N*-ジメチルホルムアミド中、1,1'-*(*アゾジカルボニル)ジピペリジンとトリブチルホスフィンを用いた際に、最も高い収率で目的の β -グリコシル体を与えることを示している。その結果を受け、*N*³-ベンゾイルチミンを用いて、反応条件と生成物の関係をより詳細に検討し、用いる溶媒とホスフィンを変えると、反応性と立体選択性が変化することを示している。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	分子生命科学	専攻	申請学位(専攻分野)： 博士 (理学) Academic Degree Requested Doctor of
学生氏名： Student's Name	徳川 宗史		指導教員(主)： 清尾 康志 Academic Advisor(main)
			指導教員(副)： 関根 光雄 Academic Advisor(sub)

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis describes the development of the fluorescent 7-deazaguanosine analogs having an aromatic ring at the 7-position of 7-deazaguanine.

The introduction part summarizes the properties of general fluorescent nucleic acid analogs and their problems.

The 1st part describes synthesis and photophysical properties of 7-(benzofuran-2-yl)-7-deazaguanine (^{BF}G) and 7-(benzofuran-2-yl)-7-deazahypoxanthine (^{BF}H). ^{BF}G showed strong fluorescence, with higher fluorescent quantum yields in less polar solvents. ^{BF}H showed stronger fluorescence in more polar solvents.

The 2nd part describes the synthesis of 7-(benzofuran-2-yl)-7-deaza-2'-deoxyguanosine (^{BF}dG) having ^{BF}G at the nucleobase position. Firstly, 2-N-acetyl-7-deaza-7-iodo-6-O-(N,N-diphenylcarbamoyl)guanine (^{DPCl}G) was efficiently synthesized as a key intermediate for the synthesis of 7-modified 7-deazaguanine analogs. ^{BF}dG was synthesized from ^{DPCl}G via glycosidation and Suzuki-Miyaura coupling. ^{BF}dG showed strong fluorescence, with higher fluorescent quantum yields in less polar solvents. In addition, ^{BF}dG showed stronger fluorescence in more viscous solvents. The oligodeoxynucleotides containing ^{BF}dG formed stable duplexes with their complementary DNAs. The fluorescent intensity of ^{BF}dG decreased upon the incorporation into the oligodeoxynucleotides.

The 3rd part describes the synthesis of 7-deaza-7-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)guanine (^TG) analogs from ^{DPCl}G. First, three kinds of ^TG analogs having benzyl, pentyl or phenyl group at the 1-position of the triazole were synthesized. Especially, 7-deaza-7-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)guanine (^{PhT}G) showed strong fluorescence in visible light range in dimethylsulfoxide. In addition, ^{PhT}G was condensed with a deoxyribose derivative to afford 7-deaza-2'-deoxy-7-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)guanosine (^{PhT}dG). The synthesis of the oligodeoxynucleotides containing ^{PhT}dG was also accomplished.

The 4th part describes in-depth studies of N-glycosidation of a protected 2'-deoxyribose using Mitsunobu reactions. First, N-glycosidation with ^{DPCl}G was optimized. The optimized reaction gave the desired β-deoxynucleoside in the presence of 1,1'- (azodicarbonyl)dipiperidine and tributylphosphine using N,N-dimethylformamide in the highest yield. By using this conditions, the glycosidation with N^β-benzoylthymine was also studied.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).