T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ピリダジン骨格を核酸塩基部に有する新規核酸誘導体の合成と性質
Title(English)	
著者(和文)	友利貴人
Author(English)	Takahito Tomori
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10082号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:清尾 康志,湯浅 英哉,相澤 康則,林 宣宏,大窪 章寛,関根 光雄
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10082号, Conferred date:2016/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

ピリダジン骨格を核酸塩基部に有する

新規核酸誘導体の合成と性質

友利　貴人

これまでに数多くの人工核酸塩基を含む核酸誘導体が合成され、それらの二重鎖形成能が研究されている。また、人工塩基を含むヌクレオチド三リン酸についても多くの報告例があり、それらの DNA 合成酵素や RNA 合成酵素による取り込みに関する研究が行われている。人工核酸塩基としては様々なヘテロ環が報告されているが、その中でもピリダジン環に着目した研究は人工ヌクレオシドの合成例が２件あるだけである。しかし、報告された合成法は工程数が多く、煩雑である。また、ピリダジン環は遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応の基質になりづらく、糖への直接導入は困難である。

本博士論文では、これらの問題点を克服しピリダジン骨格を核酸塩基部に有する新規人工核酸の合成方法の開発と性質の評価をおこなった。

第１章では、ヌクレオシド骨格よりもピリダジン環を導入しやすいペプチド核酸（PNA）の骨格にピリダジン環を有するユニットを合成し、PNA の合成と塩基対形成能を評価した。ピリダジン環の構造としては、チミンの類縁体であるフタラジノン（Ph^{O}）、ピリダジノン（Pz^{O}）および、シトシンの類縁体であるアミノフタラジン（aPh）、アミノピリダジン（aPz）を合成し、PNA へと導入した（Figure 1）。

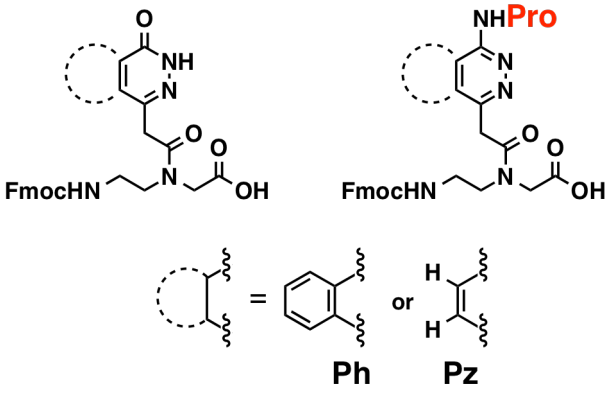


Figure 1. 合成した PNA モノマーユニット

合成した PNA と相補的な配列をもつ DNA の混合物の円偏光二色性（CD）を測定したところ、予想通り二重鎖を形成していることが確認された。一方、この二重鎖の熱融解温度は、天然型 DNA 二重鎖と比較すると大幅に低下した。

第２章ではピリダジン環を核酸塩基部に有するリボおよびデオキシ *C*–ヌクレオシドの合成検討を行った。ピリダジン *C*–ヌクレオシドに関する研究は Furukawa らが

報告している合成研究のみであり、ヌクレオシド三リン酸の合成や、その DNA ポリメラーゼによる取込み反応などの評価は行われていない。そこで、ピリダジン *C*–ヌクレオシドとその 5´-三リン酸を合成し、性質の評価を行った。

目的とする *C*–ヌクレオシドを合成するにあたり、ピリダジン環を Furukawa らの報告に従い、フランから構築することとし、フランと糖部を結合するカップリング反応の検討を行った。

はじめに、2-フラニルリチウムとリボースを用いた新たな *C*–*C* 結合生成反応の検討を行い、得られた誘導体を Furukawa らの報告に従い変換することでピリダジン *C*–ヌクレオシドの合成を達成した。しかし、トータルの収率が 5%以下と非常に低いことから様々な性質の評価を行うのに充分な量のピリダジン *C*–ヌクレオシドを合成するのは困難であった。そこで、収率の向上を目指し新しい合成経路を検討した。

つぎに、Friedel–Crafts 反応を用いた合成検討を行った。フランと糖部を結合させる反応を検討し、*β* 体を選択的に得ることに成功した。

検討の結果その後 Furukawa らの報告に従い、合成を行う事で、ピリダジン *C*–ヌクレオシドを合成することに成功した（Figure 2）。

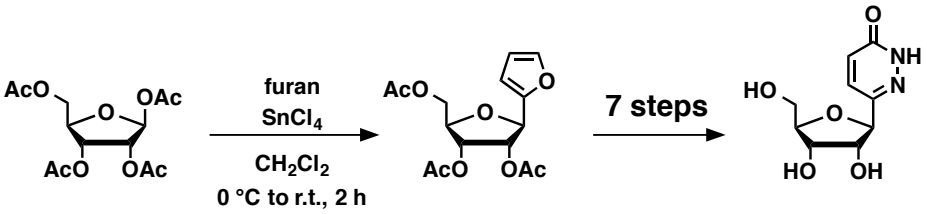
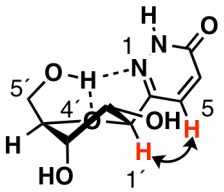


Figure 2.　ピリダジン *C*–ヌクレオシドの合成

得られたピリダジン *C*–ヌクレオシドの糖部コンホメーションを、NMR 測定を用いて決定した。興味深いことに、糖部がリボヌクレオシドであるにもかかわらず、ヌクレオシドの構造はデオキシリボヌクレオシドに近い *C2´–endo* 型の糖部コンホメーションを有していることが示唆された。

さらに、核酸合成酵素による取り込みを評価するため、2´位のデオキシ化を行い、2´–デオキシピリダジン *C*–ヌクレオシドを合成した。その後、トリリン酸体の合成を達成した（Figure 3）。



C2´–endo 型配座

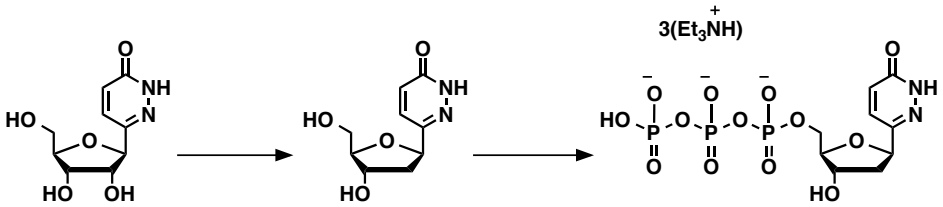


Figure 3.　トリリン酸体の合成

得られたトリリン酸体を用い、DNA 合成酵素による一塩基伸長反応を行ったところ、相補塩基がアデニンのときのみ、鎖の伸長が確認され、合成した 2′-デオキシヌクレオチドがチミジンのアナログとして働く可能性が示唆された。

【論文発表】

Takahito Tomori, Yuya Miyatake, Yuta Sato, Takashi Kanamori, Yoshiaki Masaki, Akihiro Ohkubo, Mitsuo Sekine, and Kohji Seio, “Synthesis of Peptide Nucleic Acids Containing Pyridazine Derivatives As Cytosine and Thymine Analogs, and Their Duplexes with Complementary Oligodeoxynucleotides” *Org. Lett.* 2015, *17*, 1609–1612.

【学会発表】

(1) 友利貴人・宮武佑弥・佐藤祐太・金森功吏・正木慶昭・大窪章寛・関根光雄・清尾康志、「3–アミノピリダジン型核酸塩基を有するペプチド核酸の合成および性質」、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月、口頭発表

(2) Takahito Tomori, Yuya Miyatake, Yuta Sato, Takashi Kanamori, Yoshiaki Masaki, Akihiro Ohkubo, Mitsuo Sekine and Kohji Seio. 「Synthesis and hybridization properties of peptide nucleic acids containing aminopyridazine derivatives as cytosine surrogates」、XXI Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic acds Chemical Biology of Nucleic Acids, Poznan Poland, August 2014, ポスター

(3) 友利貴人、宮武佑弥、金森功吏、正木慶昭、大窪章寛・関根光雄・清尾康志、「ピリダジン骨格を有する PNA の開発および性質」、アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014、東京、2014 年 9 月、ポスター

(4) 友利貴人、宮武佑弥、金森功吏、正木慶昭、大窪章寛・関根光雄・清尾康志、「ピリダジン骨格を核酸塩基部に有する新規ペプチド核酸の合成および性質」、第 44 回複素環化学討論会、札幌、2014 年 9 月、口頭発表