

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	超原子価ヨウ素試薬を用いる生体内酸性官能基修飾反応の化学選択性に関する研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山下 賢二
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	小出 裕之
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通

講演題目	核酸修飾を指向したリン酸アニオンのアルキニル化反応の検討
------	------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

【研究目的】
 核酸医薬は近年、創薬におけるニューモダリティとして注目を集めており、抗悪性腫瘍薬や抗ウイルス薬への応用が活発に検討されている。核酸医薬はオリゴヌクレオチドであり、ペプチドと同様、酵素によって分解されやすいため経口投与することはできない。また生体条件ではリン酸エステル部位が電離し多価アニオンとして存在するため、細胞膜を通過することができない。そこで拡散医薬の体内輸送にはカチオン性キャリアーが一般的に利用されている。今回我々は、核酸のリン酸アニオンを何らかの求電子剤と選択的に反応させてエステル化できれば、脂溶性の向上による細胞膜透過性を改善しヌクレアーゼによる加水分解への抵抗性を向上できる、と着想した。一方、核酸オリゴマーが標的分子と相互作用する際、リン酸部位との静電的相互作用が重要であることは多くの構造生物学的研究により明らかとされているため、リン酸エステル部位は細胞内の刺激により加水分解される必要がある。以上を考慮して、リン酸エステルのアルキニルエステル化を開発することを目的とした。

【成果と展望】
 リン酸アニオンは安定で求核的な反応性が低いことが知られている。一方我々の研究グループではこれまで超原子価ヨウ素試薬を用いた反応開発を行ってきており、このものが高い求電子性をもち、その試薬構造による反応性の改変や触媒による活性化が可能であることを示してきた。そこで、本研究に超原子価ヨウ素型アルキニル化試薬を用いることとした。はじめに Stang らの文献 [*J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2225.] に従ってカチオン性の超原子価ヨウ素試薬を調製し、リン酸アニオンと反応させてみたところ、副生物が多く得られ、望みのアルキニル化も進行はしたものの低収率となった。これは超原子価ヨウ素試薬の反応性が高く、含水条件に試薬が不安定であったことに起因すると考えた。そこで落合らの文献 [*Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2191.] を参考に、添加剤によるカチオン性超原子価ヨウ素試薬の安定化を試みた。その結果 18-crown-6 を超原子価ヨウ素に配位させることで試薬を十分に安定化でき、リン酸アニオンのアルキニルエステル化も進行することを見出した。今後、触媒や添加剤による反応効率の改善を目指すとともに、核酸に含まれるアルコールや塩基共存化でも選択的に反応が進行するかなど、検証していく。