

2'-O-アルキルカルバモイルエチル型修飾を持つ人工核酸の合成および性質

○岸村 智太¹、植草 宏哉¹、友利 貴人¹、正木 慶昭¹、清尾 康志¹ (1. 国立大学法人 東京工業大学) Synthesis of oligonucleotides containing 2'-O-alkylcarbamoyl ethyl modifications and their properties. ○Tomohiro Kishimura¹, Koya Uekusa¹, Takahito Tomori¹, Yoshiaki Masaki¹, Kohji Seio¹ (1. *Tokyo Tech.*)

To expand the variety of 2'-O-modified oligonucleotides, we developed efficient synthetic pathway of oligonucleotides containing 2'-O-carbamoylethyl type modification. We established such a synthetic pathway with using 2'-O-benzyloxycarbonylethyl nucleosides. It was able to convert into its carboxylic acid form easily, and then condensation with the appropriate amine gave the desired nucleoside. We synthesized oligonucleotides containing 2'-O-alkylcarbamoylethyl modification with this method. Interestingly, it was revealed that these 2'-O-alkylcarbamoylethyl modifications have a little influence on duplex stability. Also, as the bulkiness of 2'-O-alkylcarbamoylethyl modification increased, the nuclease stability for 3'-exonuclease (SVPDE-1) increased. In addition, we performed MD simulation of duplex. It is suggested that these modification is located into minor groove and the alkyl chain was projecting the outside of duplex.

Keywords : Aziridine; Chemically modified RNA, 2'-O-modification, Hybridization properties, Nuclease resistance, Hydrophobic substituents

核酸に導入可能な修飾の幅を拡充するため、2'-O-カルバモイルエチル型修飾核酸の効率的合成法を開発した。2'-O-ベンジルオキシカルボニルエチルを持つヌクレオシドに対し、接触水素化反応によるカルボキシル基への変換とアミド結合形成反応をワンポットで行なうことにより、2'-O-カルバモイルエチル型修飾を持つ核酸を迅速に合成可能であることを見出した。本手法を用いて直鎖アルキルカルバモイルエチル修飾を持つ核酸を合成し、その性質を評価した。興味深いことに、これらの修飾は、二重鎖の安定性にほとんど影響を与えないことがわかった。また、核酸分解酵素耐性はかさ高さに応じて向上した。さらに、MD シミュレーションを用いて二重鎖の構造を算出したところ、これらの修飾はマイナーグループに位置し、導入したアルキル基は二重鎖の外側に突き出していることがわかった。

