

機関番号：24402

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21750134

研究課題名（和文）含ホウ素核酸塩基アナログの合成と機能

研究課題名（英文）Synthesis and properties of boron containing nucleobases analogues

研究代表者

伊藤 宏 (ITO HIROSHI)

大阪市立大学・大学院理学研究科・特任講師

研究者番号：90506734

研究成果の概要（和文）：核酸塩基のアナログ体として、種々の BN 置換核酸塩基を合成し、その構造を同定した。6-位置換ピリミジン塩基の含 BN アナログ体である、B(6)-置換 5-アザ-6-ボラウラシル( $U_{BN}$ )類、及び 5-アザ-6-ボラチミン( $T_{BN}$ )類の結晶構造や種々のスペクトル分析により、これらのアナログ体がオリジナルの核酸塩基と同様の骨格かつ水素結合様式を有する事が明らかとなった。これらの「BN 核酸塩基」は、ホウ素原子上の置換基との相互作用により特異な発光特性を示す事から、新たな発光プローブとしての応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：As isoelectronic analogs of nucleobases, a series of BN-substituted nucleobases were synthesized and fully characterized. The crystallographic and spectroscopic analyses of B(6)-substituted 5-aza-6-borauracils ( $U_{BN}$ s) and -thymines ( $T_{BN}$ s) revealed that the framework and hydrogen-bonding pattern of the nucleobase analogues were similar to those of the original nucleobase. These “BN-nucleobases” are expected to be applied for novel photo-probes because they showed particular luminescence depended on the substitute on the boron atom.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：機能物質化学

科研費の分科・細目：分式認識

キーワード：分子認識、人工核酸塩基、ヘテロ環、含ホウ素化合物、蛍光プローブ

## 1. 研究開始当初の背景

ホウ素—窒素結合 (B-N) は炭素—炭素二重結合 (C=C) と電子的に等価であり、このような結合を有する化合物の代表として、無機ベンゼンと呼ばれるボラジン、ダイヤモンドや黒鉛の等電子構造体である窒化ホウ素がある。最近 Parvez らは、多環芳香族炭化水素中の一カ所の C=C 結合を電子的に等価

な B-N 結合に置き換える手法により、一連の新規ヘテロ芳香環の合成に成功している (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4940.)。これらの化合物は、オリジナルの炭素原子のみから構成される芳香族炭化水素と比較して、バンドギャップの低下、電子親和性の増大、双極子モーメントの生起、特異な蛍光発光特性などの物性を示す。このことは見方を変えると、C=C 結合を B-N 結合に置き換え

ることにより、「同じ電子構造」を保ったまま、「異なる機能」を機能性分子に持たせる事が可能だと言える。

一方、生体を代表する機能性分子に核酸塩基がある。生体内で主に遺伝情報の保存や発現に用いられる A-T(U), G-C 塩基対形成は、その高い分子認識能が注目され、これまでに数多くの核酸塩基アナログが開発され、生体分子認識だけでなく様々な人工的な超分子構造体の構築にも応用されている。特に、核酸塩基ミミックとして、オリジナルの核酸塩基の原子置換アナログは興味深く、これまでに窒素原子を炭素原子に、酸素原子をセレン原子に置換するなど、数多くの核酸塩基アナログが合成されている (*Nucleic Acids Res.* **1984**, *12*, 8939., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5292.等)。

## 2. 研究の目的

「C=C 結合を B-N 結合に置き換えた人工核酸塩基 (BN 核酸塩基) の開発」

本研究では、核酸塩基の炭素—炭素二重結合 (C=C) を窒素—ホウ素結合 (N-B) に置き換えた、「核酸塩基と等電子構造を有する新規人工核酸塩基」を開発し、分子認識能を明らかにすることを目的とした。

本研究では、核酸塩基がもつ C=C 結合を B-N 結合に置き換えた人工核酸塩基を合成し、その物性を調べる事を目標とした。そこで、ピリミジン環の 5,6 位、プリン環の 4,5 位に存在する C=C 二重結合に注目した。ピリミジン環の 5 位の炭素を窒素に、6 位の炭素をホウ素に置き換えることにより、また、プリン環の 4 位の炭素をホウ素に、5 位の炭素を窒素に置き換えることにより、ピリミジン環及びプリン環と等電子構造である含ホウ素複素環 (BN 核酸塩基) を合成可能であると考えた。この構造は核酸の電子構造を変えない初めての人工核酸塩基であると同時に、ヘテロ芳香環に含まれるホウ素に由来する様々な機能が期待される。この BN 核酸塩基について以下の点を詳細に検討した。

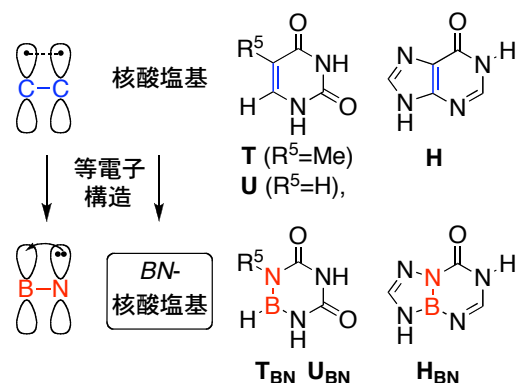
- (1) 単量体—BN 核酸塩基の基礎物性／天然核酸塩基との類似点・相違点
- (2) 会合体—BN 核酸塩基による分子認識塩基対形成：相補的な核酸塩基との会合体形成能

## 3. 研究の方法

BN 核酸塩基のうち、プリン環アナログは安定な 3 窒素置換ホウ素構造を有する一方で、ピリミジン環アナログは 2 窒素置換ホウ素構造である N-B-N 結合を有する。これまでに N-B-N 結合を有するヘテロ芳香族化合

物については、これまでに安定に単離された例が数例ほどあるが (US Patent, 1962, 3060234.等)、基本的には水や酸素に不安定である。そこで、BN 核酸塩基を安定に単離するべく、ホウ素原子上に嵩高い置換基を導入した分子をデザインした。一方でホウ素上の置換基は保護基としてだけでなく、ホウ素原子との相互作用による機能部位としても重要であることから、これらの置換基の差異による物性の違いを検討した。

ピリミジン環アナログとして、BN-チミン (T<sub>BN</sub>) 及び BN-ウラシル (U<sub>BN</sub>) をデザインした。これらの BN 核酸塩基はビウレット類と種々の 1 置換ホウ素との 1 段階反応で合成した。一方、プリン環アナログとして BN-ヒポキサンチン (H<sub>BN</sub>) をデザインした。この BN 核酸塩基はプリン環の 5 員環部位を前に形成し、次いでホウ素上をアミンに置換した後に分子内環化反応により 6 員環を形成する経路で合成した。



構造の決定及び物性測定は種々の分光分析器を用いて行った。核酸塩基アナログとしての分子認識能を調べるために、相補的水素結合形成による会合定数を求めた。

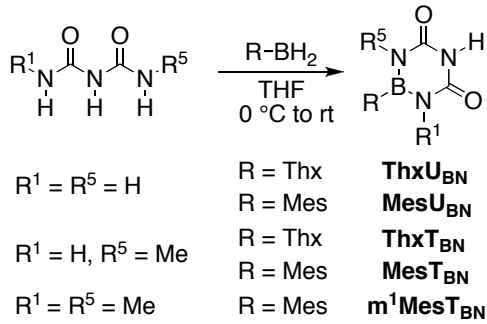
## 4. 研究成果

本研究は、分子骨格中に B-N 結合を有する特異な核酸塩基類縁体の合成を達成し、その物性を明らかにした (下記)。これらの分子は、核酸塩基骨格の電子構造を全く変えない初めての人工核酸塩基である。本研究で開発された BN 核酸塩基を今後、ホウ素やその他の部位に置換基を導入し、さらに発展させる事により、人工核酸塩基のアナログ体としてのみならず新たな機能性分子としての応用が期待される。

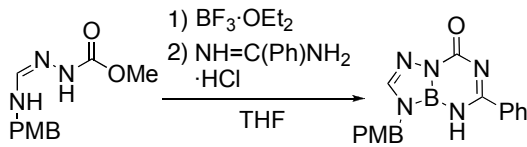
- (1) 6-位修飾ピリミジン環の BN 置換核酸塩基アナログとして、BN 置換チミン (MesT<sub>BN</sub>, ThxT<sub>BN</sub>) と BN 置換ウラシル (MesU<sub>BN</sub>, ThxU<sub>BN</sub>) の合成を行った。

これらの BN 核酸塩基類縁体はビウレット類と 1 置換ホウ素とを THF 溶媒中で混合する事により得られた。得られた BN 核酸塩基類縁体のうち、MesT<sub>BN</sub>, ThxT<sub>BN</sub>, MesU<sub>BN</sub> の

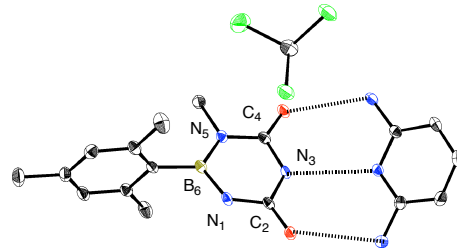
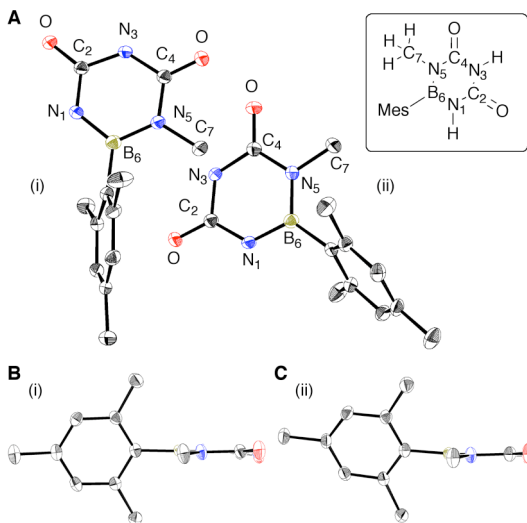
単離を行った。特に MesU<sub>BN</sub> と MesT<sub>BN</sub> は空气中で極めて安定に存在する事が明らかとなった。



(2) プリン環の BN 置換核酸塩基アナログとして、H<sub>BN</sub> の合成を行った。ヒドラジン誘導体と三フッ化ホウ素と分子内環化反応により 5 員環部位を形成し、ホウ素上のフッ素をアミノ基に置換した後に分子内環化反応により H<sub>BN</sub> 誘導体の合成を行った。種々のスペクトル解析より、目的分子の生成が確認された。今後より安定な構造に誘導する事により、目的分子の合成が達成されると期待される。



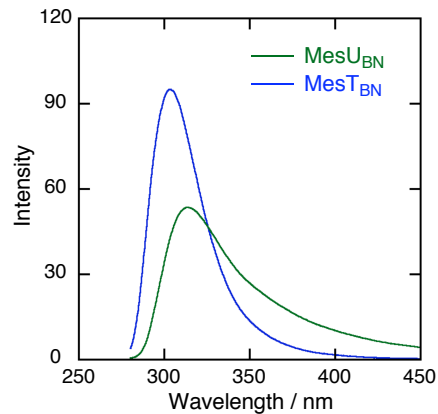
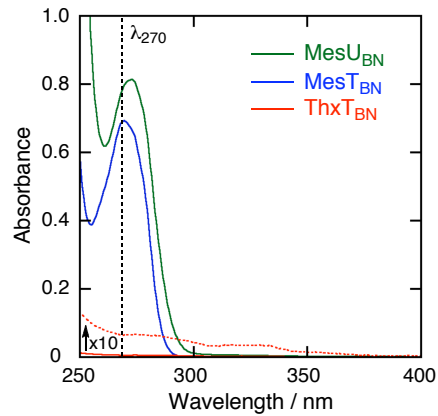
(3) MesT<sub>BN</sub>, MesU<sub>BN</sub> について単結晶構造解析より、その構造を明らかにした。MesT<sub>BN</sub> はオリジナルのチミンと比較すると、B-N 結合の導入により核酸塩基骨格に歪みが生じているものの、B-N 結合は二重結合性を有していることが明らかとなった。また、この BN ヘテロ環は平面構造を保っていることから、核酸塩基アナログとしての分子認識が可能であることが示唆された。



**MesT<sub>BN</sub>** 2,6-diaminopyridine

また、1-位をメチル基で保護した m<sup>1</sup>MesT<sub>BN</sub> とアデニン誘導体との会合定数を測定したところ、この BN 核酸塩基は天然の核酸塩基と同様かつ同程度の水素結合能を有する事が明らかとなった。

(4) 吸収発光スペクトル解析より BN 核酸塩基の電子物性を測定した。その結果、BN 核酸塩基骨格そのものは、強い紫外吸収を持たない事が明らかとなった。一方、ホウ素原子上に芳香環を有する MesT<sub>BN</sub>, MesU<sub>BN</sub> では、p<sub>π</sub>-π\*遷移に由来する特異な吸収、発光を示した事から、これらの BN 核酸塩基は新しい核酸塩基プローブとしての応用が期待される。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① 伊藤宏、湯村恭平、西郷和彦、Synthesis, Characterization, and Binding Property of Isoelectronic Analogues of Nucleobases, B(6)-Substituted 5-Aza-6-borauracils and -thymines、*Org. Lett.*、査読有、Vol.12、No.15、2011、pp.3386-3389.

[学会発表] (計1件)

- ① 伊藤宏、湯村恭平、西郷和彦、含ホウ素人工核酸塩基類縁体の合成と機能、創造機能化学第116委員会、2009年6月8日、学士会館.

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 宏 (ITO HIROSHI)

大阪市立大学・大学院理学研究科・特任講師  
研究者番号：90506734

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし