

## ホスホロチオエート基の求電子的活性化によるヌクレオシドオリゴリン酸の合成

(名大院理<sup>1</sup>・CREST<sup>2</sup>・iGCORE<sup>3</sup>) ○長谷川 翔吾<sup>1</sup>・稲垣 雅仁<sup>1</sup>・加藤 駿一<sup>1</sup>・Zhenmin Li<sup>1</sup>・木村 康明<sup>1</sup>・阿部洋<sup>1,2,3</sup>

Synthesis of nucleoside oligophosphates by electrophilic activation of phosphorothioate (<sup>1</sup> Graduate School of Science, Nagoya University; <sup>2</sup> CREST, Japan Science and Technology Agency; <sup>3</sup> Institute for Glyco-core Research (iGCORE)) ○Shogo Hasegawa,<sup>1</sup> Masahito Inagaki,<sup>1</sup> Shunichi Kato,<sup>1</sup> Zhenmin Li,<sup>1</sup> Yasuaki Kimura,<sup>1</sup> Hiroshi Abe<sup>1,2,3</sup>

There are many compounds in which multiple phosphoric acids are linked in a linear chain by phosphodiester bonds in vivo. Therefore, the synthesis of these compounds is important for the elucidation of biological functions and the development of pharmaceuticals. In this study, we synthesized nucleotide analogs using the activation of nucleoside thiophosphate as a key step. This reaction can selectively activate only the phosphorothioate group, even if multiple phosphate groups are present. Treatment of the phosphorothioate with 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) efficiently afforded the key activated species, electro-philic thioester nucleotides (EPT-N), which was coupled with various phosphate reagents to afford the target nucleoside oligo-phosphates. In a synthesis of a messenger RNA cap analog, the chemoselective coupling reaction of EPT-N with guanosine 5'-diphosphate was achieved with the aid of Mg(OTf)<sub>2</sub>

**Keywords :** nucleotides, electrophilic activation, phosphorothioate, phosphorylation, divalent metal cation

生体内には、ホスホジエステル結合により、リン酸が直鎖上に連なった化合物が数多く存在し、その化学合成は生物学的機能解明や医薬品開発に重要である。本研究では、ホスホロチオエート基の活性化によるヌクレオチドアナログの合成を行った。この反応は、複数のリン酸基が存在する場合でも、ホスホロチオエート基のみを選択的に活性化することができる。ホスホロチオエート基を 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) で処理することにより、親電子性チオエステルヌクレオチド (EPT-N) が生じる。これを、種々のリン酸試薬とカップリングさせて目的のオリゴリン酸ヌクレオシドを合成することができた。mRNA キャップアナログの合成では、金属塩の添加により、EPT-N とグアノシン 5'-二リン酸の化学選択的な反応を達成した。

