

ホスホロチオエート基の活性化に基づくヌクレオチドアナログのリン酸化反応

(名大院理¹・CREST²・iGCORE³) ○長谷川 翔吾¹・稲垣 雅仁¹・木村 康明¹・阿部洋^{1,2,3}

Phosphorylation of nucleotide analogs based on the activation of phosphorothioate group

(¹ Graduate School of Science, Nagoya University, ² CREST, Japan Science and Technology Agency, ³ Institute for Glyco-core Research (iGCORE)) ○Hasegawa Shogo,¹ Inagaki Masahito,¹ Yasuaki Kimura,¹ Abe Hiroshi^{1,2,3}

There are many types of nucleosides oligophosphates in cells, which have multiple phosphates linearly linked by phosphodiester bonds. Synthetic methods for these nucleoside oligophosphates and their derivatives are important for elucidating their biological functions and for drug discovery. For the chemical synthesis of nucleoside oligophosphates, condensation-based phosphodiester bond formation reactions have been used for a long time, and various reactions have been reported so far. However, there are some problems in terms of yield and reactivity, and it is necessary to develop a practical phosphorylation reaction.

In this study, we developed a new phosphorylation reaction based on activation of phosphorothioate group. First, phosphorothioate groups were introduced into the 5'-position of various nucleosides using the Yoshikawa method. Then, the thiophosphates were activated with 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB), and the resulting electrophilic intermediates were reacted with various nucleophiles to synthesize nucleotide analogs. (Figure 1)

Keywords : nucleotide analogs; phosphate; phosphorothioate; synthesis

生体内には、ホスホジエステル結合により複数のリン酸が直鎖状につながったヌクレオシドポリリン酸が数多く存在する。そのため、ヌクレオシドポリリン酸誘導体の合成法は、それらの生物学的機能の解明や医薬品開発に重要である。化学的にヌクレオシドポリリン酸を合成するには、縮合的なホスホジエステル結合の形成反応が古くから用いられており、これまでに様々な反応が報告されてきた。しかし、収率や反応性の制御などの面で課題もあり、実用性の高いリン酸化反応の開発が必要である。

そこで、本研究では、容易に調製できるヌクレオシドチオリン酸の活性化を鍵段階とする、新たなリン酸化反応の開発を行った。はじめに、吉川法を用いて各種ヌクレオシドの5'位にチオリン酸基を導入した。続いて、得られたチオリン酸体を 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB)で活性化し、生じた求電子性中間体に対し、いくつかの求核剤を反応させることにより、ヌクレオチドアナログの合成を行った。(Figure 1)

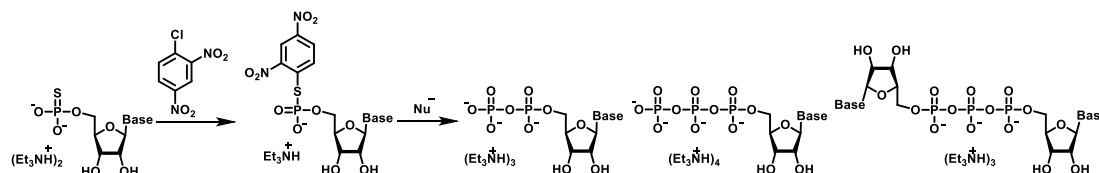


Figure 1: ホスホロチオエート基の活性化に基づくリン酸化反応