

## 5'-C-アミノアルキル-2'-フルオロ及び 5'-C-アミノアルキル-2'-O-メチル修飾が siRNA の性質に及ぼす影響の比較

(岐大院自然科技<sup>1</sup>) ○佐藤 仁昂<sup>1</sup>・上野 義仁<sup>1</sup>

Comparison of the effects of 5'-C-aminoalkyl-2'-fluoro and 5'-C-aminoalkyl-2'-O-methyl modifications on the properties of siRNAs

(<sup>1</sup> Graduate School of Natural Science and Technology, Gifu University), ○Hitotaka Sato<sup>1</sup>, Yoshihito Ueno<sup>1</sup>

So far, we synthesized (*S*)-5'-C-aminopropyl-2'-O-methyluridine (Fig. 1), which has an aminopropyl side chain at the 5'-position of the sugar moiety of the nucleoside to impart nuclease resistance to siRNAs, and evaluated the properties of RNA and siRNA containing the analog. It was found that RNA and siRNA containing the analog were more stable in a buffer containing bovine serum compared to those containing the corresponding 2'-O-methyluridine. However, it was also revealed that the introduction of (*S*)-5'-C-aminopropyl-2'-O-methyluridine decreased the thermal stability of RNA/RNA duplexes. Based on these results, in this study, we have designed and synthesized (*S*)-5'-C-aminopropyl-2'-fluorouridine containing a fluorine atom at the 2'-position, whose electro negativity is larger than that of an oxygen atom, instead of the oxygen atom, to improve the thermal stability of RNA/RNA duplexes. In this presentation, we will also discuss the properties of RNA containing this analog. **Keywords :** siRNA; oligonucleotides; N-type; 5'-C-aminoalkyl-2'-fluoronucleosides ; nuclease resistance

当研究室ではこれまでに、siRNA にヌクレアーゼ耐性を付与するためにヌクレオシドの糖部 5'-位にアミノプロピル側鎖を導入した (*S*)-5'-C-アミノプロピル-2'-O-メチルウリジン (Fig. 1) を合成し、アナログを含む RNA 及び siRNA の性質を評価してきた<sup>1</sup>。その結果、本アナログを含む RNA 及び siRNA は、対応する 2'-O-メチルウリジンを含む RNA 及び siRNA と比較して血清中での安定性が向上することが明らかになったが、(*S*)-5'-C-アミノプロピル-2'-O-メチルウリジンの導入は RNA/RNA 二重鎖の熱的安定性を低下させることも判明した。そこで本研究では、RNA/RNA 二重鎖の熱的安定性の向上を目的として、酸素原子より電気陰性度が大きく原子半径が小さいフッ素原子を 2'-位に導入した (*S*)-5'-C-アミノプロピル-2'-フルオロウリジンの合成を行った。フッ素原子の立体電子効果によって糖部パッカーリングを N 型配座に誘導することで二重鎖の熱的安定性を向上させることができると考えた。2'-フルオロウリジンを出発原料として 5'-位を酸化した後細見・櫻井アリル化反応により側鎖を導入した。本発表では、本アナログを含む RNA の性質についても述べる。

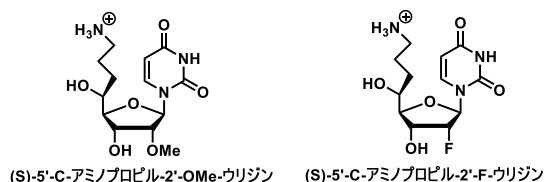


Fig. 1. Structure of 2',5'-modified nucleosides.,

(1) R. Kajino, Y. Ueno, *et. al*, *J. Org. Chem.* 2019, 84, 6, 3388–3404.