

糖リン酸エステルおよびヌクレオチドの触媒的合成法の開発

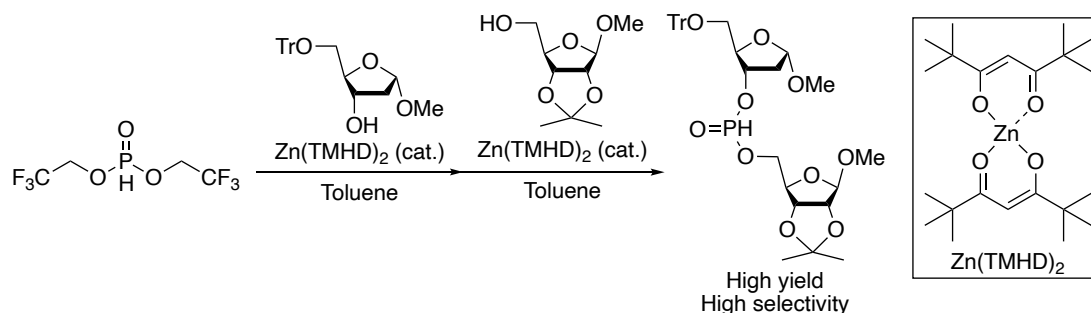
(東大院理) ○松永 晃・齋藤 由樹・小林 修

Development of the Catalytic Carbohydrate Phosphates and Nucleotides Synthesis (School of Science, The University of Tokyo) ○Akira MATSUNAGA, Yuki SAITO, Shū KOBAYASHI

Recently, chemical synthesis of phosphates and phosphites has become important due to increasing interest in oligonucleotide therapeutics. One of major problems in conventional methods is the requirement of excess amounts of activators. To overcome this problem, our laboratory has reported zinc-catalyzed synthesis of phosphite diesters under mild conditions.¹ We then applied this reaction to carbohydrates and nucleosides. As a result of further investigations, desired phosphite diesters could be obtained in high yields with high selectivities. Various substrates derived from carbohydrates were applicable in this reaction. In addition, this reaction could be applied to a one-pot reaction, and the target products were obtained in two steps from bis(trifluoroethyl) phosphite. Furthermore, the corresponding phosphates could be obtained by oxidation. This indicates that catalytic synthesis of oligonucleotides was possible.

Keywords : One-pot Synthesis; Phosphite Diester; Zinc Catalyst; Transesterification; Oligonucleotide

近年、核酸医薬への注目が高まっており、リン酸エステルやその前駆体である亜リン酸エステルの化学的合成は重要な課題となっている。従来法の問題点として、過剰量の活性化剤を必要とすることが挙げられる。この問題の解決のため、当研究室では、亜鉛触媒を用いた穏和な条件での亜リン酸ジエステルの合成を報告している。¹ 今回、この反応を複雑な構造を有する糖やヌクレオシドに適用した。詳細な条件検討の結果、高収率・高選択的に目的物を得る条件を見出すことができた。本反応は糖由来の様々な基質に適用可能であった。さらに、本反応はワンポット反応に応用が可能であり、原料の亜リン酸ビス(トリフルオロエチル)から2ステップで目的物の糖亜リン酸ジエステルが得られた。さらに、生成物を酸化することで対応するリン酸エステルが得られ、オリゴヌクレオチドの触媒的合成が可能であることを示した。



1: S. Kobayashi *et al.* *The 101th CSJ Annual Meeting*, A19-3vn-02, Online, 2021.