

## 塩基部と 5'位をスルホンアミド結合で架橋したチミジン誘導体の合成法の検討

(東工大生命理工<sup>1</sup>・JST、さきがけ<sup>2</sup>)金川 峻幸<sup>1</sup>・○立花 茂哉<sup>1</sup>・大西 里絵<sup>1</sup>・正木 慶昭<sup>1,2</sup>・清尾 康志<sup>1</sup>

Study of the synthesis of thymidine derivative whose base and 5' position are linked through sulfonamide backbone (<sup>1</sup>*School of life science and technology, Tokyo Institute of Technology*, <sup>2</sup>*JST,PRESTO*) Takayuki Kanagawa,<sup>1</sup> ○ Shigetoshi Tachibana,<sup>1</sup> Rie Ohnishi,<sup>1</sup> Yoshiaki Masaki,<sup>1</sup> Kohji Seio<sup>1</sup>

Nucleic acids with sulfonamide backbone are expected to improve the ability to penetrate the cell membrane, and the resistance against nuclease. In this study, we tried to synthesize thymidine derivative whose base and the 5' position are linked through sulfonamide backbone. Here, we report our study on the synthesis of the cyclic nucleoside.

First, we used Sonogashira coupling in order to insert alkyne into 5 position of uracil. However, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, which is a catalyst generally used in Sonogashira coupling, was not able to achieve the reaction. We changed the catalyst to Pd(OAc)<sub>2</sub>, which enabled to get a target compound. Furthermore, we improved its isolated yield by adding Xantphos (5 mol %).

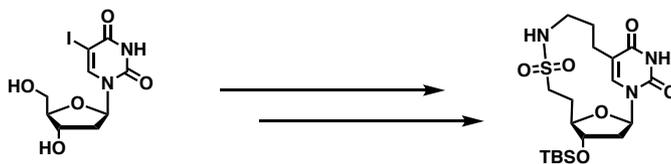
Also, we used Dess-Martin oxidation, followed by Horner-Wadsworth-Emmons reaction in order to introduce sulfonamide backbone. This is because the Appel reaction, which is used in the ordinary way for the introduction, was not be able to complete the reaction.

**Keywords :** DNA, sulfonamide, conformation lock

5'位にスルホンアミド構造を導入した核酸は細胞膜透過性の向上やヌクレアーゼ耐性の向上が見込まれる。一方で、二重鎖安定性が低下する<sup>1,2</sup>という問題点も存在する。そこで、本研究ではチミジンの塩基部と5'位をスルホンアミド構造で架橋することにより、構造を固定化することで二重鎖安定性の改善を目指している。本発表ではこの環状チミジン誘導体の合成段階において特筆すべき以下の点に関して述べる。

まず、ウラシルの5位にアルキンを挿入する際、菌頭カップリングを用いた。しかし、一般的に菌頭カップリングに用いられる触媒である Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を使用しても反応がほとんど進行しなかった。一方で、用いる触媒を Pd(OAc)<sub>2</sub> に変更すると単離収率が向上した。さらに、Xantphos を 5 mol% 添加したところ、収率は著しく向上した。

また、バックボーンにスルホンアミド構造を導入する際、従来用いていた Appel 反応では反応が進行しなかったため、Dess-Martin 酸化に続く Horner-Wadsworth-Emmons 反応を用いることにより導入した。



1) Korotkovs, V. R. *et al. J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10635-10648.

2) 日本化学会第 101 春季年会 (2021), スルホンアミド結合を含む人工核酸の合成と塩基対形成能, 清尾 康志、大西 里絵、関谷 彰太、枝村 亘、正木 慶昭