

## フッ素-リン結合の活性化を利用する DNA 化学合成の試み

(徳島大薬院<sup>1</sup>) ○三原 菜那<sup>1</sup>、井上 周也<sup>1</sup>、田良島 典子<sup>1</sup>、南川 典昭<sup>1</sup>

DNA chemical synthesis utilizing P-F bond activation (<sup>1</sup>*Graduate School of Pharmaceutical Science, Tokushima University*) ○Nana Mihara,<sup>1</sup> Syuya Inoue,<sup>1</sup> Noriko Tarashima,<sup>1</sup> Noriaki Minakawa<sup>1</sup>

Since the first chemical synthesis of DNA was achieved in 1955, various synthetic methods have been developed. Among them, the solid-phase DNA synthetic method utilizing P(III)-based phosphoramidite chemistry, developed in 1983, remains the most widely used and versatile technology. However, significant innovation in this field has been limited. To address this challenge, we have explored an approach to DNA synthesis using P(V)-based phosphorofluoridate chemistry.

As a model reaction, we investigated the synthesis of thymidine dinucleotide **1**. Starting with thymidine (**2**), 3'-phosphorofluoridate monomer **3** was prepared in 4 steps. The resulting **3** was subjected to a condensation reaction with 3'-DMTr-thymidine **4** in the presence of bases. However, the chemical yield of the desired dinucleotide **1** was insufficient, achieving only 4%.

To overcome this limitation, we focused on activating the P-F bond to enhance the efficiency of the condensation reaction.

**Keywords** : *Oligonucleotide synthesis; Nucleic acid chemistry; Phosphorofluoridate; Phosphoramidite*

1955年に世界初のDNA化学合成が達成されて以降、さまざまな合成技術が開発されてきた。中でも、1983年に開発されたホスホロアミダイト誘導体[P(III)]を用いるDNA固相合成法は現在でも中心的なDNA化学合成法である。一方で、この分野における技術革新は限定的であり、新たな手法の開発が求められている。本研究では、ホスホロリダイト誘導体[P(V)]を用いた新しいDNA化学合成法の開発に取り組んだ。

モデル反応として、ヌクレオチドダイマー**1**の合成を試みた。チミジン(**2**)を出発物質とし、4工程にて3'-ホスホロリダイトモノマー**3**を合成した。このものを、塩基存在下、3'-DMTr-チミジン**4**と反応させたが、得られたダイマー**1**の単離収率はわずか4%であった。そこで、フッ素-リン結合の活性化により、ヌクレオチド間のカップリング反応を促進させる手法を検討した。本発表では、それらの詳細について報告する。

