

# ケイ素原子の特性を活用したセレン修飾核酸の 効率的合成法の開発

2016 年 3 月

岐阜大学大学院工学研究科  
物質工学専攻

小上 将和



## 略語表

A : adenine  
AMD : age-related macular degeneration  
Aq : aqueous  
Ar : aryl  
AZT : azidothymidine  
BNA : 2',4'-bridged nucleic acids  
br : broad  
BSC : benzylselenocyanate  
Bu : butyl  
Bz : benzoyl  
calcd : calculated  
cat : catalytic  
cEt : constrained ethyl bicyclic nucleic acids  
CMV : cytomegalovirus  
d : doublet  
DCM : dichloromethane  
DIAD : diisopropyl azodicarboxylate  
DIBAL: diisobutyl aluminium hydride  
DMBA : 7,12-dimethylbenz[a]anthracene  
DMD : duchenne muscular dystrophy  
DMF : *N,N*-dimethylformamide  
DMP : 2,2-dimethoxypropane  
DMSO : dimethyl sulfoxide  
DMT : 4,4'-dimethoxytrityl  
DNA : deoxyribonucleic acid  
DNMT : deoxyribonucleic acid methyl transferase  
DOT1L: disruptor of telomeric silencing 1 like  
DTBS : di-*tert*-butylsilyl  
ENA : 2'-*O*,4'-*C*-ethylene-bridged nucleic acids  
equiv : equivalent(s)

ESI : electrospray ionization  
Et : ethyl  
EtOAc : ethylacetate  
FDA : food and drug administration  
Gln : glutamine  
Glu : glutamic acid  
GTP : guanosine triphosphate  
h : hour (s)  
HBV : hepatitis B virus  
HCV : hepatitis C virus  
HDAC : histone deacetylase  
HIV : human immunodeficiency virus  
HPLC : high performance liquid chromatography  
HRMS : high resolution mass spectrometry  
HSV : herpes simplex virus  
Hz : hertz  
*i*- : iso  
IR : infrared  
LNA : 2',4'-locked nucleic acids  
Lys : lysine  
MAD: multi-wavelength anomalous dispersion  
MDS : myelodysplastic syndromes  
Me : methyl  
min : minute (s)  
MLL : mixed-lineage leukemia  
MOE : methoxyethyl  
mp : melting point  
mRNA : messenger ribonucleic acid  
*n*- : normal  
NMR : nuclear magnetic resonance  
Ph : phenyl  
PMO : phosphorodiamidate morpholino oligomer

Pr : propyl  
PS : phosphorothioate  
Py : pyridine  
*p*-XSC : *para*-xyleneselenocyanate  
q : quartet  
R : an organic group  
RNA : ribonucleic acid  
rt : room temperature  
SAM: *S*-adenosyl-L-methionine  
SeAH : *Se*-adenosyl-L-selenohomocysteine  
SeAM : *Se*-adenosyl-L-selenomethionine  
Se<sup>2</sup>U : 2-selenouridine  
siRNA : small interfering ribonucleic acid  
S<sub>N</sub>Ar: nucleophilic aromatic substitution  
S<sub>N</sub>2: substitution, nucleophilic, bimolecular reaction  
S<sup>2</sup>U : 2-thiouridine  
t : triplet  
*tert*- or *t*- : tertiary  
TBAF : tetrabutylammonium fluoride  
TBDMS : *tert*-butyldimethylsilyl  
TFA : trifluoroacetic acid  
THF : tetrahydrofuran  
TLC : thin layer chromatography  
TMS : trimethylsilyl  
tRNA : transfer ribonucleic acid  
TSE : 2-(trimethylsilyl)ethyl  
Ts : tosyl  
TsOH : *p*-toluenesulfonic acid  
U : uracil  
VEGF : vascular endothelial growth factor

## 目次

第1章 諸 言 .....	1
第2章 5'-セレン修飾核酸の効率的合成法の開発と SeAM 合成への応用 .....	8
第1節 序 論 .....	8
第2節 合成戦略 .....	10
第3節 TSE 基を有するセレン修飾核酸の合成 .....	14
第4節 反応基質の検討 .....	22
第5節 メチル化修飾のプロープとして有用な SeAM の合成 .....	25
総 括 .....	31
参考文献 .....	32
第3章 von Braun 反応を活用したセレノシアナート核酸の効率的合成法の開発 .....	36
第1節 序 論 .....	36
第2節 合成戦略 .....	39
第3節 セレノシアナート核酸の合成 .....	40
第4節 反応機構の考察 .....	45
総 括 .....	46
参考文献 .....	47
第4章 2-セレノウリジンの実用的合成法の開発 .....	49
第1節 序 論 .....	49
第2節 合成戦略 .....	50
第3節 2-セレノウリジンの合成 .....	51
第4節 立体配座の NMR による解析 .....	56
総 括 .....	58
参考文献 .....	59
まとめ .....	61
実験の部 .....	63
謝 辞 .....	116
研究業績リスト .....	117

## 第1章 諸 言

ヌクレオシドは、DNA や RNA の構成単位として生体内で様々な役割を担っている。このヌクレオシドを化学的に構造修飾した低分子医薬品（ヌクレオシドアナログ）は、抗ガン剤や抗ウイルス薬として広く臨床で使用されている。さらに、このヌクレオシドのリン酸化体であるヌクレオチドをリン酸ジエステル結合によりオリゴマー化したオリゴヌクレオチドは、核酸医薬品（化学修飾オリゴヌクレオチド）として臨床使用されている。この核酸医薬<sup>1</sup>は、近年、次世代医薬創製に向けた新しい創薬アプローチとして社会的要請が高まっている。核酸医薬は、化学修飾された 15 量体から 40 量体程度のオリゴヌクレオチドであり、DNA の転写や mRNA の翻訳制御によって、疾病関連タンパク質の生産を抑制することができる。従って、既存の方法では治療が困難であった疾病の新たな治療手段として大きな期待が寄せられている。核酸医薬の創薬における課題として、オリゴヌクレオチドの生体内酵素分解に対する安定性の向上と標的 mRNA との結合親和性の向上があり、この課題解決を目指し、盛んに研究が展開されている。最近になって、核酸塩基部や糖部、そしてリン酸ジエステル部を化学修飾する技術が進展したことで、これらの課題をクリアした化学修飾オリゴヌクレオチドが数多く見出され、多くの臨床試験が行われている。核酸医薬は、アンチセンス<sup>2</sup>、siRNA<sup>3</sup>、リボザイム<sup>4</sup>、アプタマー<sup>5</sup>、デコイ核酸<sup>6</sup>の 5 つに大別される。その中で mRNA を標的とするものは、アンチセンス、siRNA、リボザイムである。それ以外では、タンパク質を標的とするアプタマー、そして、転写因子を標的とするデコイである。核酸医薬の 5 つのタイプの中で、実際に医薬品として上市されているものは、2 つのアンチセンス医薬品と 1 つのアプタマー医薬品である。

1998年に世界初の核酸医薬品として、アンチセンスである HIV 患者のサイトメガロウイルス性網膜炎治療薬ホミビルセン（商品名：ヴィトラヴィーン）<sup>7</sup>が米国の ISIS 社より発売された。

加齢黄斑変性治療薬のペガプタニブ（商品名：マクジェン）<sup>8</sup>は、2008年にファイザー社より発売された核酸医薬品である。加齢黄斑変性（age-related macular degeneration : AMD）は、脈絡膜から発生する新生血管の有無で「滲出型」と「萎縮型」に分類される。「滲出型」は、脈絡膜から血管が伸びる（脈絡膜新生血管）であり、これに対し、「萎縮型」は、脈絡膜新生血管の発生を伴うことなく網膜色素上皮が萎縮することを特徴とする。ペガプタニブは、アプタマー医薬品であり、一本鎖の RNA としてアプタマー一部分が血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor : VEGF）に結合することで、VEGF を阻害する。その結果、新生血管のシグナルを阻害し、視力の低下スピードを抑制することができる。しかしながら、前述したように核酸医薬には克服すべき課題として、化学合成の困難さや生体内での安定性の低さがあり、これまでその進展は十分ではなかった。最近、その課題を克服するための化学修飾法やデリバリーシステムについての研究開発が進展してきたことから、現在では臨床開発品目が増加してきている。最近では、2013年にアンチセンス薬である家族性コレステロール血症治療薬ミポメルセン（商品名：キナムロ）<sup>9</sup>が FDA から承認された。さらにエクソン・スキップに基いたデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）治療薬として、米 Sarepta Therapeutics 社が開発中のエテプリルセン<sup>10</sup>が申請中・第3相臨床試験まで進んでいる。また、日本国内においても、国産初のアンチセンス核酸医薬品であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 NS-065/NCNP-01 の早期探索的臨床試験が完了した<sup>11</sup>。このように臨床開発の活発化に伴い、2012年以降、アンチセンス医薬品の創薬研究に対する製薬企業の投資が再び行われてきている。

化学修飾オリゴ核酸における核酸分子の構造修飾については、開発の歴史から世代別



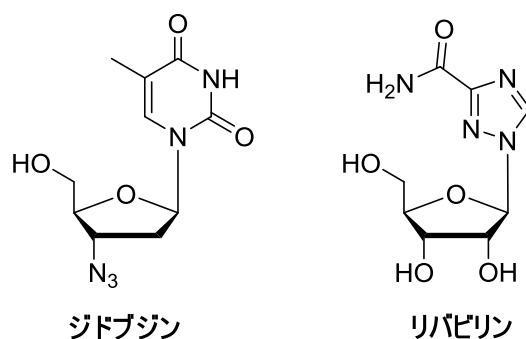
に分類されている。第一世代アンチセンス核酸には、リン酸ジエステル結合の非架橋酸素原子を硫黄原子に置換した PS (phosphorothioate)<sup>12</sup> がある。この PS 体は、抗サイトメガロウイルス薬 Vitravene として米国で上市された。第二世代アンチセンス核酸には、2'-OMe 体<sup>13</sup> や 2'-MOE (methoxyethyl)<sup>14</sup> がある。前述したように 2'-MOE 修飾アンチセンス核酸として、家族性高コレステロール血症治療薬 Kynamro が 2013 年に米国で上市された。そして、次世代アンチセンス核酸には、BNA (2',4'-bridged nucleic acids)/LNA (2',4'-locked nucleic acids)<sup>15</sup>、ENA (2'-O,4'-C-ethylene-bridged nucleic acids)<sup>16</sup>、cEt (ethyl bicyclic nucleic acids)<sup>17</sup>、PMO (phosphorodiamidate morpholino oligomer)<sup>18</sup> がある。

一方、ヌクレオシドあるいはヌクレオチド、すなわちモノマー単位での医薬品開発(ヌクレオシドアナログ)に目を向けると、DNA ウイルスであるヘルペスウイルスに対する化学療法として、抗ヘルペスウイルス薬が臨床使用されている。アシクロビル<sup>19</sup>は、単純ヘルペスウイルス (HSV) 由来のチミジンキナーゼによりリン酸化され、更に三リン酸へと変換された後、HSV の DNA 鎖に組み込まれることで DNA 合成を阻害する。ガンシクロビル<sup>20</sup>も、類似の機構によってヒトサイトメガロウイルス感染症やその網膜炎のウイルス (CMV) の DNA 合成を阻害する。さらに B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する逆転写酵素阻害薬としてラミブジン<sup>21</sup>などが知られている。ラミブジンも、類似の機構によって HBV の DNA ポリメラーゼ(逆転写酵素)による DNA 合成を阻害する。また、ラミブジン三リン酸は、逆転写酵素阻害活性も示す (Figure 1)。



**Figure 1** DNA ウイルスを標的としたヌクレオシド系阻害薬

また、ヌクレオシドアナログは、RNA ウイルスである C 型肝炎ウイルス（HCV）やヒト免疫不全ウイルス（HIV）などを標的とした医薬品である抗 HCV 薬、抗 HIV 薬としても臨床使用されている。たとえば、C 型肝炎治療薬であるリバビリン<sup>22</sup>は、リン酸化された後、イノシンーリン酸脱水素酵素を阻害することで細胞内 GTP 濃度を下げ、HCV の DNA 複製を阻害する。また、抗 HIV 薬としては、ジドブジン<sup>23</sup>（アジドチミジン：AZT）を始めとして様々な医薬品が臨床使用されている（**Figure 2**）。これらは、前述のアシクロビルなどと同様に DNA 伸長の際の基質となる 2'-デオキシリボースの 3' 位の水酸基が欠損しており、細胞内で三リン酸を付与され逆転写の際に本来の 2'-デオキシヌクレオチド-5'-トリリン酸の代わりに DNA に取り込まれ、伸長反応を停止することにより逆転写過程を阻害する。



**Figure 2** RNA ウイルスを標的としたヌクレオシド系阻害薬

以上のように、修飾核酸は、医薬品開発において広く臨床で使用されており、さらなる発展が期待される。本学位論文で論述した研究において、セレン修飾核酸の新たな合成法を提示することで、ヌクレオシドアナログおよび化学修飾オリゴヌクレオチドの合成研究にわずかでも貢献できれば幸いである。

## 参考文献

- 1 Koizumi, M. *MEDCHEM NEWS* **2015**, 25, 103-108.
- 2 Kurreck, J. *Eur. J. Biochem.* **2003**, 270, 1628-1644.
- 3 (a) Elbashir, S. M.; Harborth, J.; Lendeckel, W.; Yalcin, A.; Weber, K.; Tuschl, T. *Nature* **2001**, 411, 494-498. (b) Tuschl, T. *ChemBioChem* **2001**, 2, 239-245.
- 4 (a) Kruger, K.; Grabowski, P. J.; Zaug, A. J.; Sands, J.; Gottschling, D. E.; Cech, T. R. *Cell* **1982**, 31, 147-157. (b) Guerrier-Takada, C.; Gardiner, K.; Marsh, T.; Pace, N.; Altman, S. *Cell* **1983**, 35, 849-857.
- 5 (a) Ellington, A. D.; Szostak, J. W. *Nature* **1990**, 346, 818-822. (b) Tuerk, C.; Gold, L. *Science* **1990**, 249, 505-510. (c) Ni, X.; Castanares, M.; Mukherjee, A.; Lupold, S. E. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 4206-4214.
- 6 Morishita, R.; Higaki, J.; Tomita, N.; Ogihara, T. *Circ. Res.* **1998**, 82, 1023-1028.
- 7 (a) Perry, C. M.; Balfour, J. A. *Drugs* **1999**, 57, 375-380. (b) de Smet, M. D.; Meenken, C. J.; van den Horn, G. J. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **1999**, 7, 189-198.
- 8 (a) Ruckman, J.; Green, L. S.; Beeson, J.; Waugh, S.; Gillette, W. L.; Henninger, D. D.; Claesson-Welsh, L.; Janjić, N. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 20556-20567. (b) Fine, S. L.; Martin, D. F.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 187-188. (c) Gryziewicz, L. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, 57, 2092-2098.
- 9 (a) Kastelein, J. J.; Wedel, M. K.; Baker, B. F.; Su, J.; Bradley, J. D.; Yu, R. Z.; Chuang, E.; Graham, M. J.; Crooke, R. M. *Circulation* **2006**, 114, 1729-1735. (b) Stein, E. A.; Dufour, R.; Gagne, C.; Gaudet, D.; East, C.; Donovan, J. M.; Chin, W.; Tribble, D. L.; McGowan, M.

- Circulation* **2012**, *126*, 2283-2292. (c) Crooke, S. T.; Geary, R. S. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *76*, 269-276.
- 10 (a) Cirak, S.; Feng, L.; Anthony, K.; Arechavala-Gomez, V.; Torelli, S.; Sewry, C.; Morgan, J. E.; Muntoni, F. *Mol. Ther.* **2012**, *20*, 462-467. (b) Anthony, K.; Feng, L.; Arechavala-Gomez, V.; Guglieri, M.; Straub, V.; Bushby, K.; Cirak, S.; Morgan, J.; Muntoni, F. *Hum. Gene Ther. Methods* **2012**, *23*, 336-345. (c) Kole, R.; Krieg, A. M. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2015**, *87*, 104-107.
- 11 Takeda, S. *臨床神経学* **2014**, *54*, 1071-1073.
- 12 Eckstein, F.; Gind, H. *Eur. J. Biochem.* **1970**, *13*, 558-564.
- 13 (a) Inoue, H.; Hayase, Y.; Imura, A.; Iwai, S.; Miura, K.; Ohtsuka, E. *Nucleic Acids Res.* **1987**, *15*, 6131-6148. (b) Lamond, A. I.; Sproat, B.; Ryder, U.; Hamm, J. *Cell* **1989**, *58*, 383-390. (c) Blencowe, B. J.; Sproat, B. S.; Ryder, U.; Barabino, S.; Lamond, A. I. *Cell* **1989**, *59*, 531-539. (d) Majlessi, M.; Nelson, N. C.; Becker, M. M. *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 2224-2229.
- 14 (a) Martin, P. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 486-504. (b) Teplova, M.; Minasov, G.; Tereshko, V.; Inamati, G. B.; Cook, P. D.; Manoharan, M.; Egli, M. *Nat. Struct. Biol.* **1999**, *6*, 535-539.
- 15 (a) Obika, S.; Nanbu, D.; Hari, Y.; Morio, K. I.; In, Y.; Ishida, T.; Imanishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8735-8738. (b) Koshkin, A. A.; Singh, S. K.; Nielsen, P.; Rajwanshi, V. K.; Kumar, R.; Meldgaard, M.; Olsen, C. E.; Wengel, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3607-3630.
- 16 (a) Morita, K.; Hasegawa, C.; Kaneko, M.; Tsutsumi, S.; Sone, J.; Ishikawa, T.; Imanishi, T.; Koizumi, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 73-76. (b) Koizumi, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 453-456. (c) Koizumi, M. *Curr. Opin. Mol. Ther.* **2006**, *8*, 144-149.

- 17 (a) Seth, P. P.; Vasquez, G.; Allerson, C. A.; Berdeja, A.; Gaus, H.; Kinberger, G. A.; Prakash, T. P.; Migawa, M. T.; Bhat, B.; Swayze, E. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1569-1581.  
(b) Pallan, P. S.; Allerson, C. R.; Berdeja, A.; Seth, P. P.; Swayze, E. E.; Prakash, T. P.; Egli, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8195-8197.
- 18 (a) Iversen, P. L. *Curr. Opin. Mol. Ther.* **2001**, *3*, 235-238. (b) Arora, V.; Devi, G. R.; Iversen, P. L. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2004**, *5*, 431-439.
- 19 (a) Elion, G. B.; Furman, P. A.; Fyfe, J. A.; de Miranda, P.; Beauchamp, L.; Schaeffer, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1977**, *74*, 5716-5720. (b) Fyfe, J. A.; Keller, P. M.; Furman, P. A.; Miller, R. L.; Elion, G. B. *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 8721-8727.
- 20 Smee, D. F.; Martin, J. C.; Verheyden, J. P.; Matthews, T. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, *23*, 676-682.
- 21 (a) Soudeyns, H.; Yao, X. I.; Gao, Q.; Belleau, B.; Kraus, J. L.; Nguyen-Ba, N.; Spira, B.; Wainberg, M. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 1386-1390. (b) Doong, S. L.; Tsai, C. H.; Schinazi, R. F.; Liotta, D. C.; Cheng, Y. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1991**, *88*, 8495-8499. (c) Balzarini, J.; Wedgwood, O.; Kruining, J.; Pelemans, H.; Heijntink, R.; De Clercq, E.; McGuigan, C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, *225*, 363-369. (d) Johnson, M. A.; Moore, K. H.; Yuen, G. J.; Bye, A.; Pakes, G. E. *Clin. Pharmacokinet.* **1999**, *36*, 41-66.
- 22 (a) Sidwell, R. W.; Huffman, J. H.; Khare, G. P.; Allen, L. B.; Witkowski, J. T.; Robins, R. K. *Science* **1972**, *177*, 705-706. (b) Fernandez, H.; Banks, G.; Smith, R. *Eur. J. Epidemiol.* **1986**, *2*, 1-14. (c) Gilbert, B. E.; Knight, V. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, *30*, 201-205.
- 23 Mitsuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; St Clair, M. H.; Lehrman, S. N.; Gallo, R. C.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1985**, *82*, 7096-7100.

## 第2章 5'-セレン修飾核酸の効率的合成法の開発と SeAM 合成への 応用

### 第1節 序 論

近年、生物学や遺伝子治療、そして、新薬の探索研究において修飾核酸の重要性は高まりを見せている<sup>1</sup>。その修飾パターンとして、塩基部あるいは糖部の酸素原子を炭素、窒素、硫黄、そしてセレン原子へと置換することで抗ガン治療、抗感染症効果が付与された報告例がある<sup>2</sup>。5'位を硫化修飾した 5'-チオウリジン誘導体は、 $\alpha$ -1,3-ガラクトース転移酵素阻害剤として有用である<sup>3</sup> (Figure 1)。

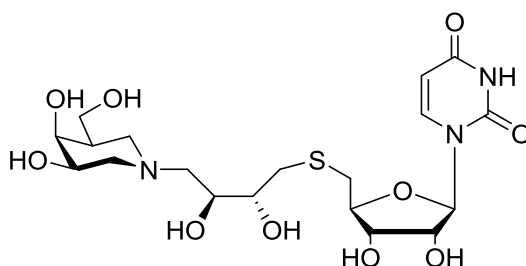
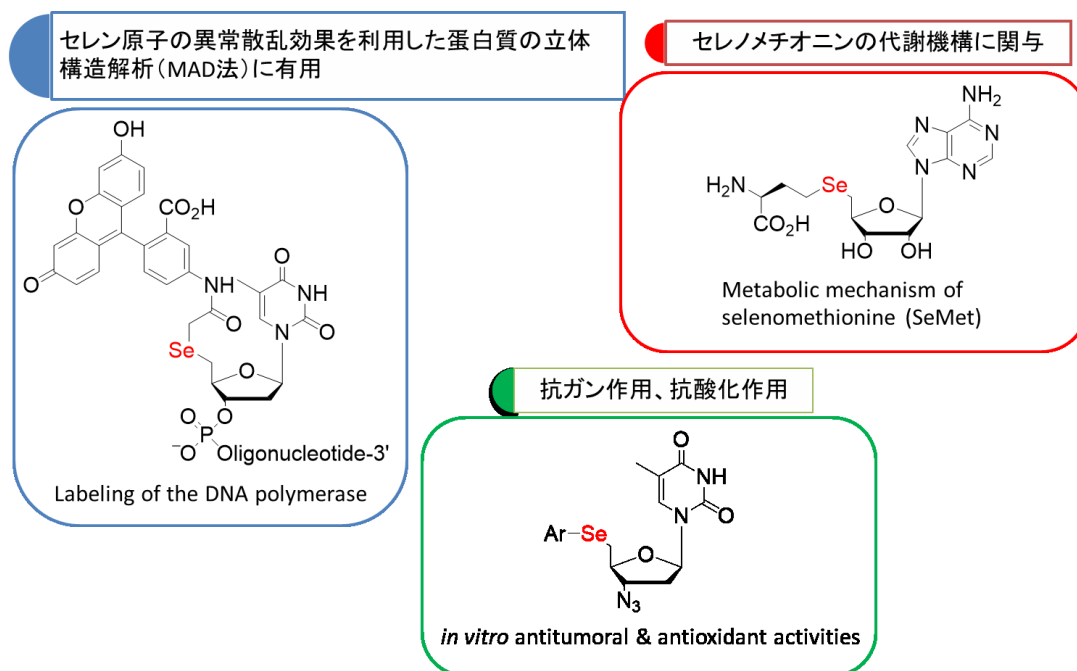


Figure 1  $\alpha$ -1,3-ガラクトース転移酵素阻害剤

また、核酸分子の糖部の 2'あるいは 5'位の酸素原子をセレン原子に置換したセレン修飾核酸<sup>4</sup>は、セレン原子の異常散乱効果を利用した位相決定法 (MAD 法)<sup>5</sup>を利用した蛋白質の X 線結晶構造解析に有用である。最近、ジドブジン (AZT) の 5'位をセレン原子で修飾した核酸に抗酸化・抗ガン作用があることが報告されている<sup>6i</sup>。また、アデノシンの 5'位をセレン原子で修飾した *Se*-アデノシル-L-セレノホモシステイン (SeAH) および *Se*-アデノシル-L-セレノメチオニン (SeAM) は、セレノメチオニンの代謝機構に関与している<sup>7</sup> (Figure 2)。



**Figure 2** 5'-セレン修飾核酸の機能

以上のように、核酸分子の糖部の 5'位の酸素原子を他の原子に変換する方法論の開発は、核酸の生物学および薬学的発展の観点からも意義深い<sup>6</sup>。

## 第2節 合成戦略

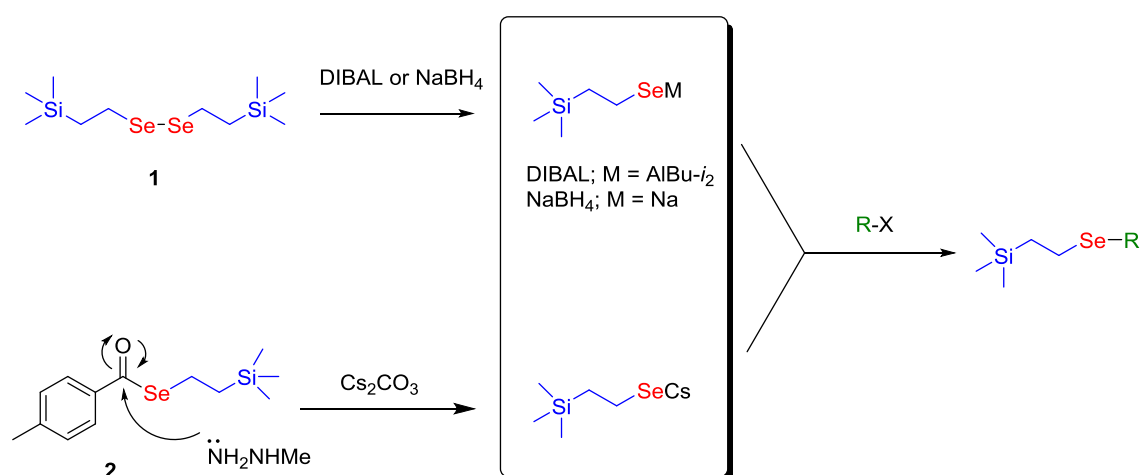
セレンと硫黄は、同族元素である。電子配置は、セレン： $3d^{10}4s^24p^4$ 、硫黄： $3s^23p^4$ であり、等電子構造である。また、電気陰性度（Pauling）は、セレン：2.55、硫黄：2.58である。このようにセレンは同族元素である硫黄とは類似性がある。化学反応的特性においては、セレノールはチオールよりも高い求核性を有する。また、セレノカルボニル基は、対応するチオカルボニル基よりも結合エネルギーが小さく、高い求電子性を有するため、求核攻撃を受けやすい。

続いて、ケイ素と炭素の特性<sup>8</sup>について比較すると、ケイ素は炭素と同じ第14族典型元素である。電子配置について、ケイ素は $3s^23p^2$ 、炭素は $2s^22p^2$ である。電気陰性度（Pauling）は、ケイ素：1.90、炭素：2.55である。そのため炭素と類似した性質を有し、安定な4配位型化合物を容易に形成する。ケイ素と他の元素との結合は炭素の場合と比較して長い。例えば、炭素－炭素結合が $1.54\text{Å}$ であるのに対して、ケイ素－炭素結合は $1.89\text{Å}$ である。また、ケイ素が炭素と比較して大きく異なる点としては、5配位や6配位といった高配位の形成が可能なことである。さらに、ケイ素は炭素と $\sigma$ 結合を形成し、種々の有機ケイ素化合物を作る。ケイ素は炭素に比べて電氣的に陽性であるため、ケイ素が正に、炭素が負に分極している。この分極がケイ素原子の有機合成反応における特性をもたらす重要な原動力となる。それに関連して、ケイ素原子特有の軌道相互作用による電子的・立体化学的な特性が知られており、例えば、 $\alpha$ 効果（ $\alpha$ -アニオン安定化効果）や $\beta$ 効果（ $\beta$ -カチオン安定化効果）がある。有機ケイ素化学において、今日に至るまでケイ素の特性を巧みに利用した様々な有機合成反応が開発されてきた。

セレンおよびケイ素をその分子構造中に有し、これら2つの原子の特性を併せ持つセレン導入試薬として、ビス[2-(トリメチルシリル)エチル]ジセレニド **1**<sup>9</sup>および2-(トリメチルシリル)エチル 4-メチルベンゾイルセレノエステル **2**<sup>10</sup>がある。これらの試薬は、



*in situ* で生成させた 2-(トリメチルシリル)エチル (TSE) セレニル基を有機分子内の求電子部位に導入するのに有用な試薬である。**1** は水素化ホウ素ナトリウムや DIBAL などの還元剤によって Se-Se 結合の開裂により系中で TSE セレノラートアニオンを発生させることができる。また、**2** はアミンによるカルボニル炭素への求核攻撃により、系中で TSE セレノラートアニオンを発生させることができる。そのため、**1** および **2** を活性化させることにより、TSE セレノラートアニオンを求核的に有機分子へと導入可能である (Figure 3)。



**Figure 3** セレン導入試薬 **1** および **2** の活性化機構

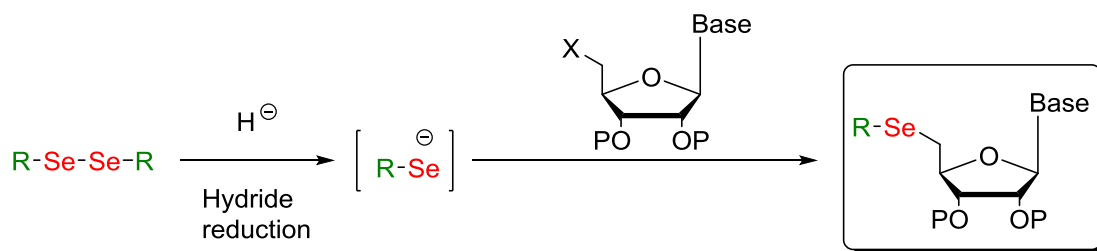
また、2-(トリメチルシリル)エチル (TSE) セレニル基は、フッ素アニオンによる活性化により、2-(トリメチルシリル)エチル (TSE) 基の開裂によりセレノラートアニオンを容易に発生させることができる。これは、ケイ素の  $\beta$  カチオン安定化効果<sup>11</sup>を利用したものである。ケイ素の  $\beta$  カチオン安定化の寄与は、炭素の場合と比較して 38 kcal mol<sup>-1</sup> (ref. 11a) と算出されている。この効果は、ケイ素-炭素  $\sigma$  結合と  $\beta$  位のカルボカチオンの空の p<sub>π</sub>軌道における  $\sigma$ - $\pi$ 共役に基づいており、この時、ケイ素-炭素  $\sigma$  結合と空の p 軌道が同一平面上に位置している必要がある。

当研究室ではセレン導入試薬 **2** を開発することによりセレノ糖鎖合成法へと展開し、さらにその方法を用いてセレン三置換型グロボ三糖ミミックの合成に成功している。また、本試薬を活用した  $\beta$  ラクタムの効率的合成法の開発にも成功している<sup>10</sup>。

5'-セレン修飾核酸の合成戦略において、TSE 基に見られるようなケイ素の持つ化学的特性を活用することを考えた。

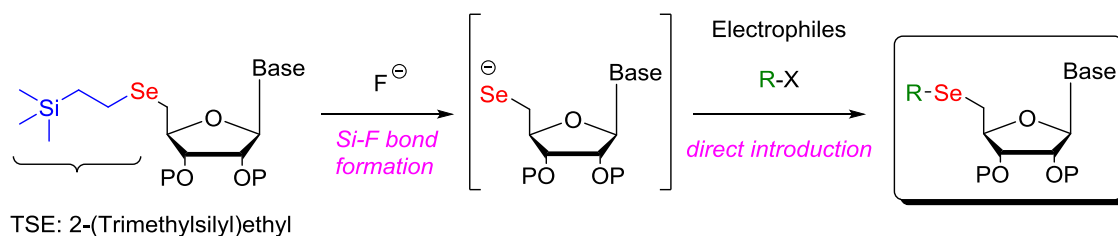
既知の 5'-セレン修飾核酸の合成法から学び、それらに対する課題を以下に述べる。既知の合成法としては、Sivapriya らの方法<sup>12a</sup>、Braga らの方法<sup>12b</sup>、Belostotskii らの方法<sup>12c</sup>、そして、Huang ら<sup>4c</sup>の方法がある。Sivapriya らの方法は、セレン導入試薬としてテトラブチルアンモニウムテトラセレノタングステートを用いる方法である。Braga らの方法は、有機ジセレニドの水素化ホウ素化ナトリウムによる還元にて系中で発生させたセレノラートアニオンと 5'-OTs-ヌクレオシドとの求核置換反応である。Belostotskii らの方法は、テトラブチルアンモニウムセレノシアナートによる 5'-OTs-ヌクレオシドへの求核置換反応により対応するセレノシアナートを得ている。Huang らの方法は、2-シアノエチルジセレニド<sup>13</sup>を 0.05M 炭酸カリウム/MeOH 溶液の条件にて活性化することで、2-シアノエチルセレノラートアニオンを発生させ、それを求核的に 5'-OTs-ヌクレオシドへと導入する手法である。

これらの手法の多くは還元条件でのセレンの導入であり、還元条件に弱い官能基の導入は困難であった。また、Huang らの条件では、還元条件を回避したものの、実施している官能基はアルキルハライド、ベンジルハライド、 $\alpha$ -ハロアミドに限定されているため、多様性に改善の余地がある。また、0.05 M 炭酸カリウム/MeOH 溶液という高希釈条件であることから、容積効率にも改善の余地がある。以上のことから、既存の糖部の 5'位へのセレン原子導入法としての先行例は、所望の官能基を有するジセレニドを用時調製しなければならないため、核酸分子へ導入可能な官能基は限定的であり、汎用性に課題が残されている (Scheme 1)。



**Scheme 1** 先行研究から学ぶ 5'-セレン修飾核酸合成

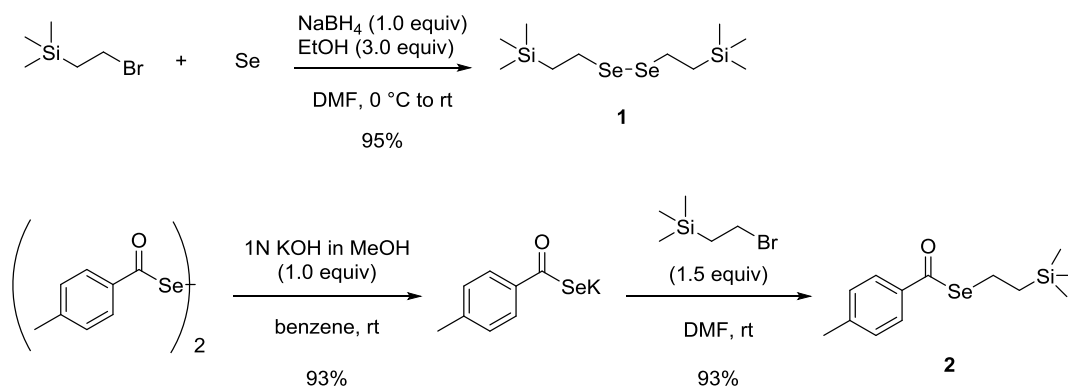
本研究では、既存の合成法における課題を解決するために、前述した TSE 基を用いることにより汎用性の高い合成法の開発を目指し、合成戦略の立案を行った。この方法は、 $582 \text{ kJ mol}^{-1}$  (ref. 14) と非常に強い Si-F 結合形成を反応の駆動力としているため、温和な条件下での反応の実施が期待できる。TSE セレニル基を導入したセレン修飾核酸を鍵中間体とし、フッ素アニオンによる TSE 基の開裂により、セレノラートアニオンを発生させ、これと様々な求電子剤との反応を設計した。あらかじめセレン原子を導入済の 5'-TSE-セレノヌクレオシドを共通中間体として設定することで、直接的に官能基化できることは既存の合成法と比較して利点となる。そして、この鍵中間体と安価かつ容易に入手可能な各種求電子剤との反応により、多様性のある誘導体が合成可能となることを期待した (**Scheme 2**)。



**Scheme 2** 5'-セレン修飾核酸の合成戦略

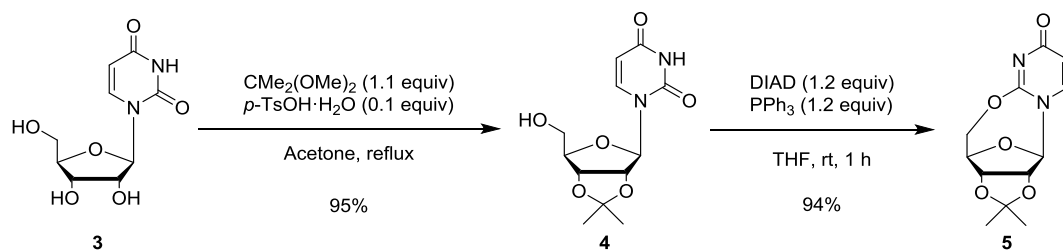
### 第3節 TSE 基を有するセレン修飾核酸の合成

セレン導入試薬の合成は既知の方法<sup>9,15</sup>に倣い合成した。DMF 中、セレンと水素化ホウ素ナトリウム、エタノール存在下での反応により系中で NaHSe を調製し、これと 2-ブロモエチルトリメチルシランとの反応により、ビス [2-(トリメチルシリル)エチル] ジセレニド **1** を収率 95% で得た。MeOH 中、*p*-トルイルジセレニドに 1N KOH 水溶液を作用させ、収率 93% でカリウム塩<sup>16</sup>を得た。続いて、これを 2-ブロモエチルトリメチルシランと反応させることにより収率 93% で 2-(トリメチルシリル)エチル 4-メチルベンゾイルセレノエステル **2** を得た (Scheme 3)。



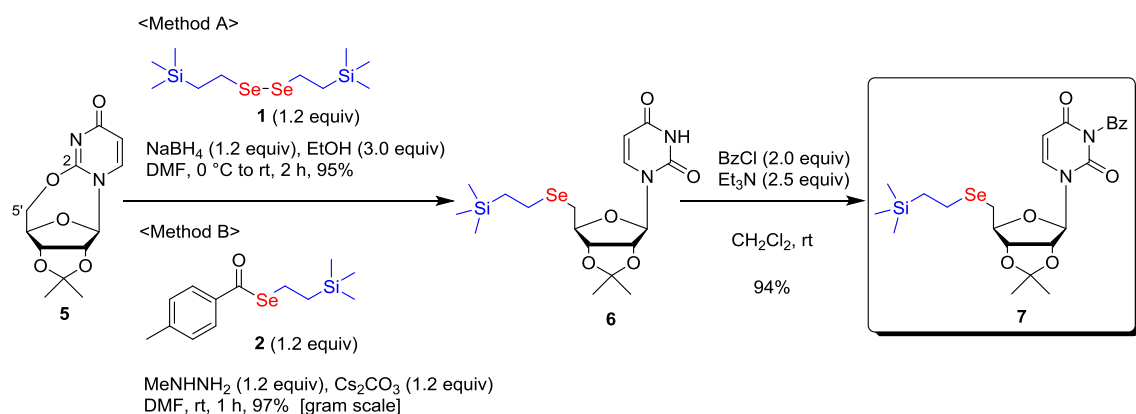
**Scheme 3** セレン導入試薬の合成

まず、ピリミジン塩基であるウリジンにおいて本戦略の妥当性を検証することとした。安価に購入可能なウリジン **3** を酸触媒存在下、2,2-ジメトキシプロパン (DMP) を用いて糖部の 2', 3' 位の水酸基をイソプロピリデン保護することにより、収率 95% でイソプロピリデン保護体 **4** を得た。続いて、光延らの合成法<sup>17</sup>に倣い、分子内光延反応により、収率 94% でシクロウリジン **5** を得た (Scheme 4)。

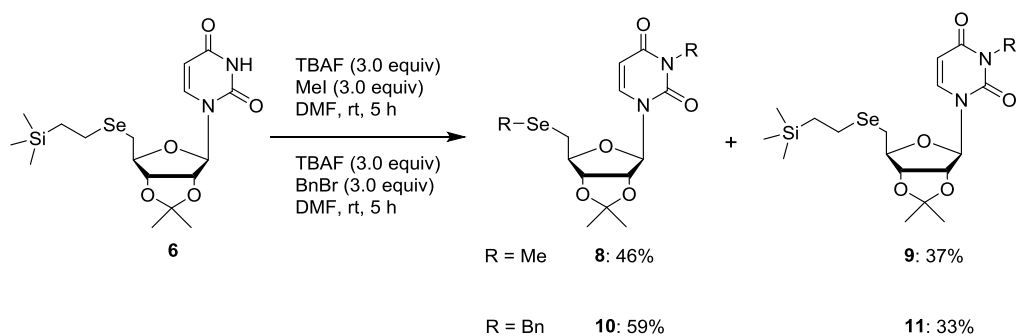


**Scheme 4** シクロウリジン **5** の合成

鍵となるセレン導入反応は、2-トリメチルシリルエチル（TSE）セレニル基を活用することとした（**Scheme 5**）。シクロウリジン **5** への TSE セレニル基の導入を試みたところ、目的とする糖部セレン置換体 **6** をセレン導入試薬 **1** および **2** のいずれを用いても高収率で与えた（Method A: 95%、Method B: 97%）。また、セレン導入試薬 **2** を用いた方法において、グラムスケールで **6** を得た。シクロウリジン **5** とセレン導入試薬 **1** および **2** との反応では、塩基部 2 位への攻撃ではなく、糖部の 5' 位炭素へのセレノラートの攻撃が優先した。**6** が優先的に得られた理由として、セレンと求電子部位との立体障害から、立体的に込み合った塩基部 2 位への攻撃よりも、糖部の 5' 位炭素への攻撃が優先したものと考察している。中間体 **6** を用いて、TBAF 存在下、求電子剤（ヨウ化メチルおよびベンジルブロミド）との反応を行ったが、3 位イミドにおける *N*-アルキル化反応が進行した（**Scheme 6**）。そのため、3 位イミドを *N*-Bz 保護することとした。トリエチルアミン存在下、ベンゾイルクロリドとの反応<sup>18</sup>により 3 位窒素のベンゾイル保護を行い、収率 94% でベンゾイル保護体 **7** を得た。



**Scheme 5** セレン導入試薬 **1** および **2** を用いた鍵中間体 **7** の合成



**Scheme 6** TBAF 存在下、各種求電子剤と鍵中間体 **6** との反応

また、5'-TSE-セレノウリジン **6** の <sup>77</sup>Se NMR は 181.9 ppm であり、セレニドのケミカルシフト値<sup>19</sup>と近い値であることを確認した。さらに、化合物 **6** は単結晶を作成することにより、X線構造解析を行い、その絶対立体構造を明らかとした (**Figure 4**)。

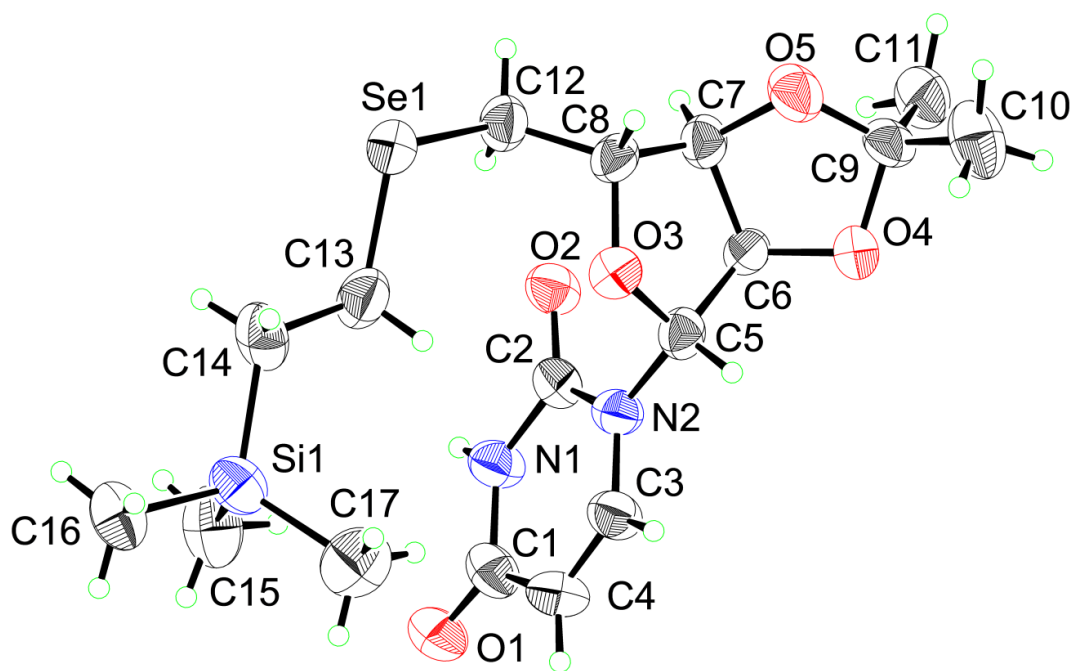


Figure 4 化合物 6 の ORTEP 図

化合物 **6** の結晶データとその構造決定

Empirical formula	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> SeSi
Formula weight	447.46
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71075 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 7.621(2) Å <i>b</i> = 13.163(4) Å <i>c</i> = 23.299(7) Å
Volume	2337.2(12) Å <sup>3</sup>
<i>Z</i>	4
Density (calculated)	1.272 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	1.683 mm <sup>-1</sup>
<i>F</i> (000)	928
Crystal size	0.20 x 0.20 x 0.20 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	3.05 to 27.50°.
Index ranges	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 9, -16 ≤ <i>k</i> ≤ 17, -19 ≤ <i>l</i> ≤ 30
Reflections collected	14655
Independent reflections	5298 [ <i>R</i> (int) = 0.0611]
Completeness to theta = 27.50°	98.4 %
Max. and min. transmission	0.7295 and 0.7295
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	5298 / 0 / 240
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.058
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1 = 0.1050, <i>wR</i> 2 = 0.2720
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.1652, <i>wR</i> 2 = 0.3186
Absolute structure parameter	-0.01(3)
Largest diff. peak and hole	0.746 and -0.857 e.Å <sup>-3</sup>



続いて、セレン修飾体合成における鍵中間体 **7** と各種求電子剤との反応について検証した (**Table 1**)。

**Table 1** *N*-Bz-5'-TSE-セレノウリジン **7** と各種求電子剤との反応

Reaction scheme: **7**  $\xrightarrow[\text{DMF, rt}]{\text{TBAF (3.0 equiv), R-X (2.0-10 equiv)}}$  **12**

Entry	Electrophile		Time (h)	R	Yield (%) <sup>a</sup>
	R-X	Equiv			
1	Mel	5.0	1	*-Me	80 ( <b>12a</b> )
2		5.0	2	*-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	74 ( <b>12b</b> )
3		3.0	3	*-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	64 ( <b>12c</b> )
4		2.0	2	*-CH <sub>2</sub> Ph	81 ( <b>12d</b> )
5		3.0	2	*-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	93 ( <b>12e</b> )
6		3.0	3	*-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-NO <sub>2</sub>	61 ( <b>12f</b> )
7		3.0	2	*-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	85 ( <b>12g</b> )
8		3.0	1	*-CH <sub>2</sub> C≡CH	86 ( <b>12h</b> )
9		3.0	2	*-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	74 ( <b>12i</b> )
10		10	3	*-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	70 ( <b>12j</b> )

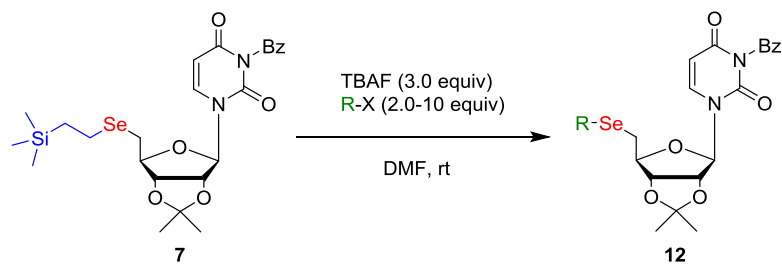
<sup>a</sup> Isolated yield.

求電子剤との反応の結果を以下に記述する。脂肪族のアルキルハライドでは、64–80%の収率であった (Entries 1-3)。この場合、2級アルキルハライドよりも1級アルキ

ルハライドの方が立体障害の低下による反応性向上により高収率の結果であった。続いて、ベンジルハライドやパラ位に置換基を有するベンジルハライドでは収率 61–93% であった (Entries 4-6)。ニトロ基を有するベンジルハライド (Entry 6) で収率が低下した理由を考察した。すなわち、ニトロ基の存在により求電子性が高まったベンジルブロミドと TBAF 中に含まれる水 (水和物に由来) あるいは、フッ素アニオンとの反応が起こることでベンジルブロミドが分解し、十分に反応が進行しなかったことが考えられる。実際に他の 2 つ (Entries 4, 5) と比べても、TLC 上で原料 **7** の残存が多く確認された。続いて、不飽和結合を有するアリルハライドやプロパルギルハライドでは、収率 85–86% であった (Entries 7, 8)。脂肪族アルキルハライドと比べ、より  $S_N2$  反応が有利な不飽和アルケニルおよびアルキニルハライド、そしてベンジルハライドの方が高収率の結果であった。また、極性官能基を有するメトキシエチルハライドやエポキシドとの反応も収率 70–74% (Entries 9, 10) であり、これらの結果から本合成法の官能基適用性が確認された。

続いて、さらなる官能基適用性の検証を行った (Table 1)。まず、オルト位あるいはパラ位に電子求引基を有するフッ化ベンゼンとの  $S_NAr$  (芳香族求核置換反応) は収率 60–63% (Entries 11, 12) で進行した。カルボニル基を有するケトン、収率 60–80% (Entries 13, 14)、エステルは収率 77–90% (Entries 15, 16) であった。また、ニトリルは収率 67% (Entry 17) で目的物が得られた。このことから、既存の水素化ホウ素ナトリウムを用いた有機ジセレニドの活性化による還元的導入では還元反応を伴うことが想定される官能基の導入が行えた。さらに、アミノ酸誘導体 (ホモセリンヨウ素体 **13**) との反応も収率 73% (Entry 18) で進行し、高度に官能基化された基質においても本手法を適用可能であった。以上のように、本手法を用いることにより多種多様な 5'-セレン修飾核酸を合成することが可能となった。

**Table 1** *N*-Bz-5'-TSE-セレノウリジン **7** と各種求電子剤との反応（続き）

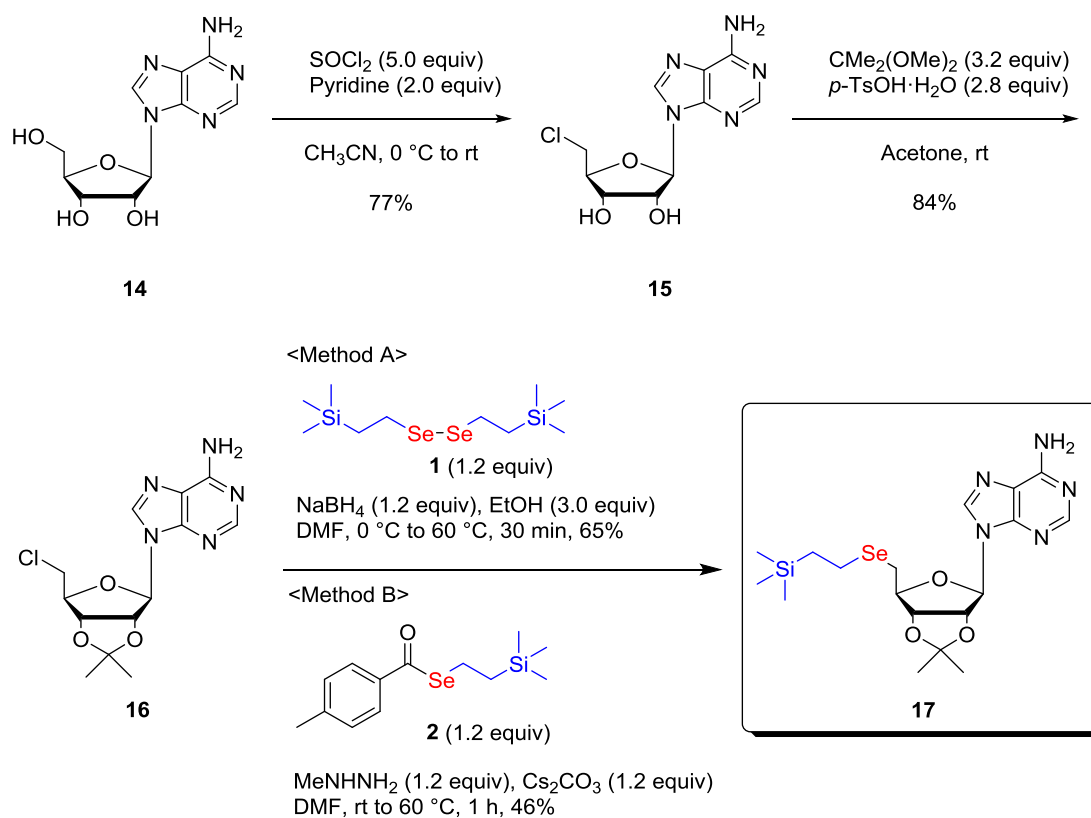


Entry	Electrophile		Time (h)	R	Yield (%) <sup>a</sup>
	R-X	Equiv			
11		2.0	0.5		60 ( <b>12k</b> )
12		2.0	0.5		63 ( <b>12l</b> )
13		10	5		60 ( <b>12m</b> )
14		3.0	3		80 ( <b>12n</b> )
15		4.0	5		90 ( <b>12o</b> )
16		5.0	10		77 ( <b>12p</b> )
17		3.0	3		67 ( <b>12q</b> )
18		2.0	6		73 ( <b>12r</b> )

<sup>a</sup> Isolated yield.

## 第4節 反応基質の検討

基質適用性の観点からプリン系ヌクレオシドであるアデノシンについても検証することとした (Scheme 7)。塩化チオニル、ピリジン存在下、アデノシン **14** のクロロ化を行うことにより収率 77%で 5'-クロロ体 **15** を得た。続いて、酸触媒存在下、2,2-ジメトキシプロパン (DMP) を用いて糖部の 2', 3' 位の水酸基をイソプロピリデン保護することにより収率 84%でイソプロピリデン保護体 **16** を得た。**16** とセレン導入試薬 **1** あるいは **2** を反応させることにより、5' 位へ TSE セレニル基を導入した 5'-TSE-セレノアデノシン **17** を合成した (Method A: 65%, Method B: 46%)。



Scheme 7 セレン導入試薬 **1** および **2** を用いた鍵中間体 **17** の合成

鍵中間体である 5'-TSE-セレノアデノシン **17** と各種求電子剤との反応により基質適用性を検証することとした (Table 2)。

**Table 2** 5'-TSE-セレノアデノシン **17** と各種求電子剤との反応

Reaction scheme: 5'-TSE-selenoadenosine (**17**) reacts with TBAF (3.0 equiv) and R-X (2.0-5.0 equiv) in DMF at room temperature to yield 5'-alkyl-selenoadenosine (**18**).

Entry	Electrophile		Time (h)	R	Yield <sup>a</sup> (%)
	R-X	Equiv			
1	MeI	5.0	5	*-Me	46 ( <b>18a</b> )
2		3.0	4	*-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	71 ( <b>18b</b> )
3		3.0	10	*-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	51 ( <b>18c</b> )
4		2.0	4	*-CH <sub>2</sub> Ph	70 ( <b>18d</b> )
5		3.0	3	*-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	61 ( <b>18e</b> )
6		3.0	4	*-CH <sub>2</sub> C≡CH	75 ( <b>18f</b> )
7		2.0	10		72 ( <b>18g</b> )

<sup>a</sup> Isolated yield

鍵中間体 **17** とアルキルハライドとの反応では、収率 46–71% (Entries 1-3) であった。また、2 級アルキルハライドよりも 1 級アルキルハライドの方が立体障害の低下による反応性向上から高収率の結果となった。また、ウリジンの場合と比べて、収率が低下した。TLC にて副生成物がウリジンの場合より多く見られたことから、アデノシンのアミノ基に対してもアルキル化が併発している可能性が示唆される。特に立体障害の小さい

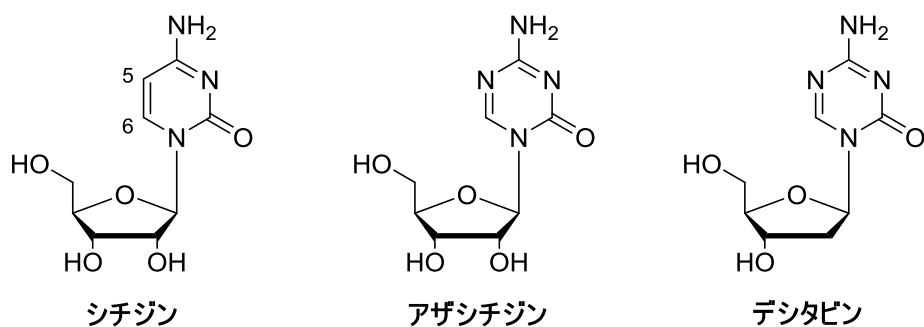
メチル化 (Entry 1) ではその影響が顕著であった。続いて、ベンジルハライドとの反応は収率 70% (Entry 4)、不飽和結合を有するアリルハライドやプロバルギルハライドとの反応では、それぞれ収率 61% (Entry 5) および収率 75% (Entry 6) という結果であり、脂肪族アルキルハライドと比べ、高収率の結果を与えた。ウリジンの場合に観察された傾向と同様に、アデノシンの場合も脂肪族アルキルハライドと比べ、より  $S_N2$  反応が有利な不飽和アルケニルおよびアルキニルハライド、そしてベンジルハライドの方が高収率の結果であった。さらに、高度に官能基化されたアミノ酸誘導体 (ホモセリンヨウ素体 **13**) も収率 72% (Entry 7) にて本手法が適用可能であった。この結果、プリン系ヌクレオシドであるアデノシンにおいても様々なセレン修飾核酸の合成が行えた。

## 第5節 メチル化修飾のプロープとして有用な SeAM の合成

エピジェネティクスの定義は、「DNA の塩基配列の変化を伴うことなく遺伝子の発現を調節する仕組みに基づいた遺伝学」である<sup>20</sup>。そのエピジェネティクスの機構は、DNA のメチル化、ヒストン翻訳後修飾、クロマチン（DNA とタンパク質の複合体）で成り立っており、この機構に基づいて修飾されたゲノムがエピゲノムである<sup>20</sup>。エピジェネティックな機構を担う分子は、生命現象を理解するための有用なツール化合物となる。また、エピジェネティクスの異常は癌などの疾病の原因になることも解明されてきていることから創薬ターゲットとして期待される。その機構を活用することにより創薬され、エピゲノム医薬品として承認された薬には、現在以下の4種類があり、それぞれの対象疾患を **Table 3** に示した。エピゲノム医薬品では、ヌクレオシド系 DNA メチル基転移酵素 (DNMT) 阻害薬のアザシチジンとデシタビン<sup>21</sup>、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬のロミデプシン、ボリノスタット<sup>22</sup>がある。

**Table 3** エピゲノム医薬品の対象疾患とその構造

商品名	対象疾患	構造
アザシチジン	骨髄異形成症候群	リボヌクレオシド
デシタビン	骨髄異形成症候群	デオキシリボヌクレオシド
ロミデプシン	皮膚 T 細胞性リンパ腫	デプシペプチド
ボリノスタット	皮膚 T 細胞性リンパ腫	スベロイルアニリドヒドロキサム酸



**Figure 5** ヌクレオシド系エピゲノム薬の化学構造

ヌクレオシドアナログであるエピゲノム医薬品のアザシチジンとデシタビン (**Figure 5**) は、骨髄異形成症候群 (MDS) を適用としている。MDS は、造血幹細胞に異常が生じて、赤血球、白血球、血小板などの正常な血液細胞が減少する病気であり、難治性造血器腫瘍である。アザシチジンとデシタビンは、ゲノム DNA に組み込まれて DNA メチル基転移酵素と強固に結合し、MDS の発症や進展における DNA メチル化異常 (DNA のメチル化) を低下させる。その結果、がん抑制遺伝子を復活させ MDS の進展を抑制する DNA メチル化酵素阻害活性を発現すると考えられている<sup>23</sup>。

これら二つの薬剤の DNA メチル化酵素阻害活性の作用機序は、以下の機構が提唱されている<sup>24</sup>。DNA メチル化反応のシトシン 5 位のメチル化は、*S*-アデノシル-L-メチオニン (SAM) をメチル基供与体として進行する。DNMT の活性中心に存在するシステイン残基のチオール (-SH) がシトシン 6 位炭素へ求核攻撃する。その結果、5 位炭素が活性化され、メチル基供与体である SAM からのメチル基転移を受け、共有結合性複合体を形成する。続いて、5 位水素の  $\beta$  脱離を伴い、DNMT は、メチル化されたシトシン (5-メチルシトシン) から放出されることで、再生する。この一連の機構により DNA メチル化が進行する。一方、アザシチジンによる DNMT 阻害機構においては、シトシン 5 位が窒素であることから脱離する水素が存在しない。そのため、上述した DNA メチル化機構の  $\beta$  脱離は進行しない。その結果、DNMT の分解が起こり、DNA メチル化



機構を阻害する。すなわち、アザシチジンおよびデシタビンの 5 位の窒素が薬理作用の発現に重要な役割を果たしている。

ヒストンメチル化酵素のひとつである DOT1L<sup>25</sup> は、SAM をメチル基供与体として、ヒストン H3 のアミノ酸番号 79 のリシン残基（ヒストン H3K79）をメチル化する酵素である。

白血病の複数の MLL の再配列を伴う急性骨髄性白血病である MLL 再配列白血病は、DOT1L に依存することが知られている。DOT1L の阻害薬 EPZ-5676 (Pinometostat) は、*S*-アデノシル-L-メチオニン (SAM) を起点として、デザインされた。EPZ-5676 は DOT1L の阻害作用により MLL 再配列白血病細胞に対する抗増殖活性を示した<sup>26</sup>。さらに 2014 年にフェーズ 1 試験で急性白血病に対する有効性と安全性を示唆する結果が得られたことが米 Epizyme 社より発表されている<sup>27</sup> (Figure 6)。

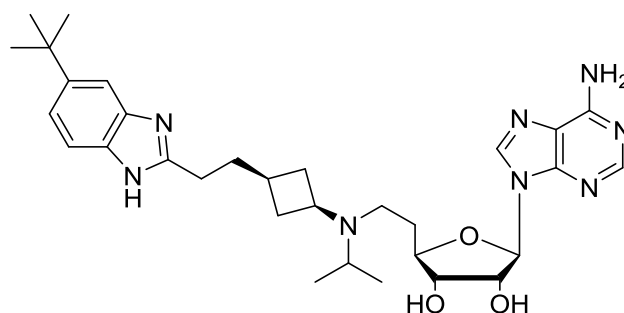
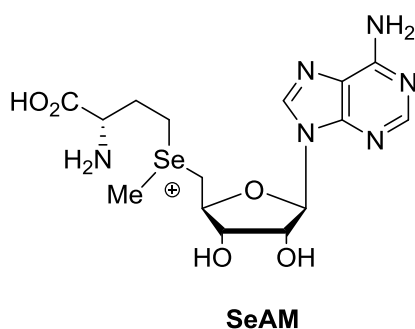


Figure 6 DOT1L の阻害薬 EPZ-5676 の化学構造

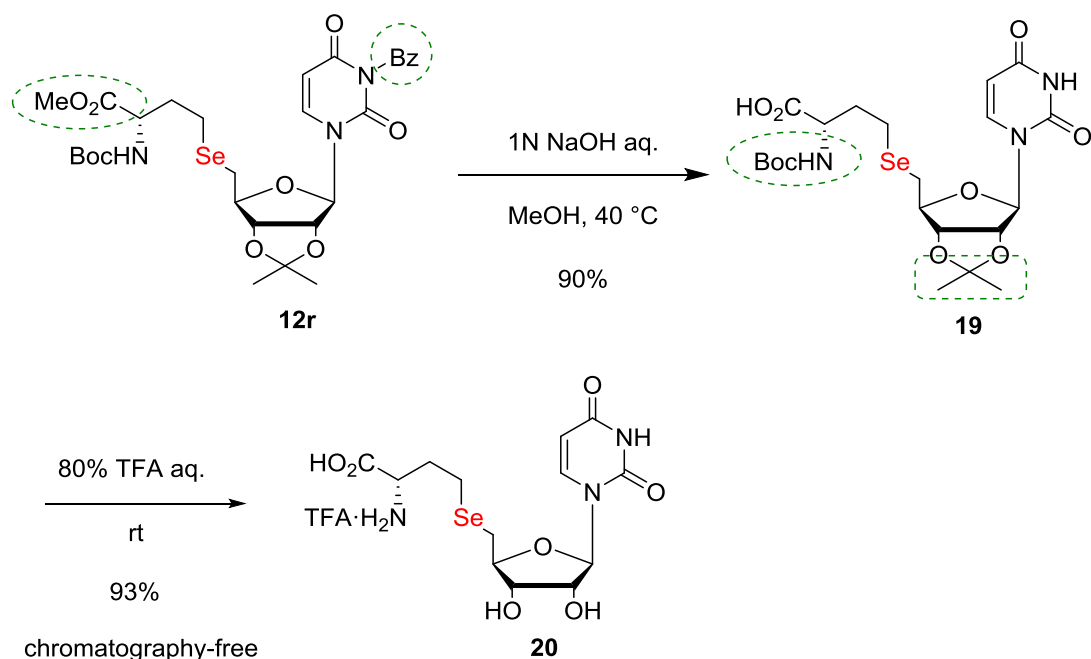
エピゲノム創薬における DNA メチル化機構を利用した抗ガン剤研究において、*S*-アデノシル-L-メチオニン (SAM) の硫黄原子をセレン原子で置換した *Se*-アデノシル-L-セレノメチオニン (SeAM) は非常に高いメチル化能を有するためプローブとして非常に有用である<sup>28</sup> (Figure 7)。



**Figure 7** *Se*-アデノシル-L-セレノメチオニン (SeAM) の化学構造

SeAM 合成における既存の方法は、極めて可燃性の高い Na/NH<sub>3</sub> を用いた方法<sup>29</sup>が不可欠であった。ごく最近、Luo ら<sup>30</sup>による可燃性条件を回避した方法が報告された。Luo らの合成法では、SeAM の前駆体である *Se*-アデノシル-L-セレノホモシステイン (SeAH) の大量合成に成功している。そして、SeAH と各種求電子剤との反応により様々な SeAM 類縁体の合成を行っている。しかしながら、高極性中間体を経由することから精製に高価なレジンを多用すること、中間体として用いている不安定な 5'-ヨードアデノシンの合成収率が 40%と低収率に留まっていることが課題として残されている。また、官能基の導入例としてはホモセリンのみの報告であることから改良の余地があり、本研究では、これらの課題を解決した方法の開発を目指した。

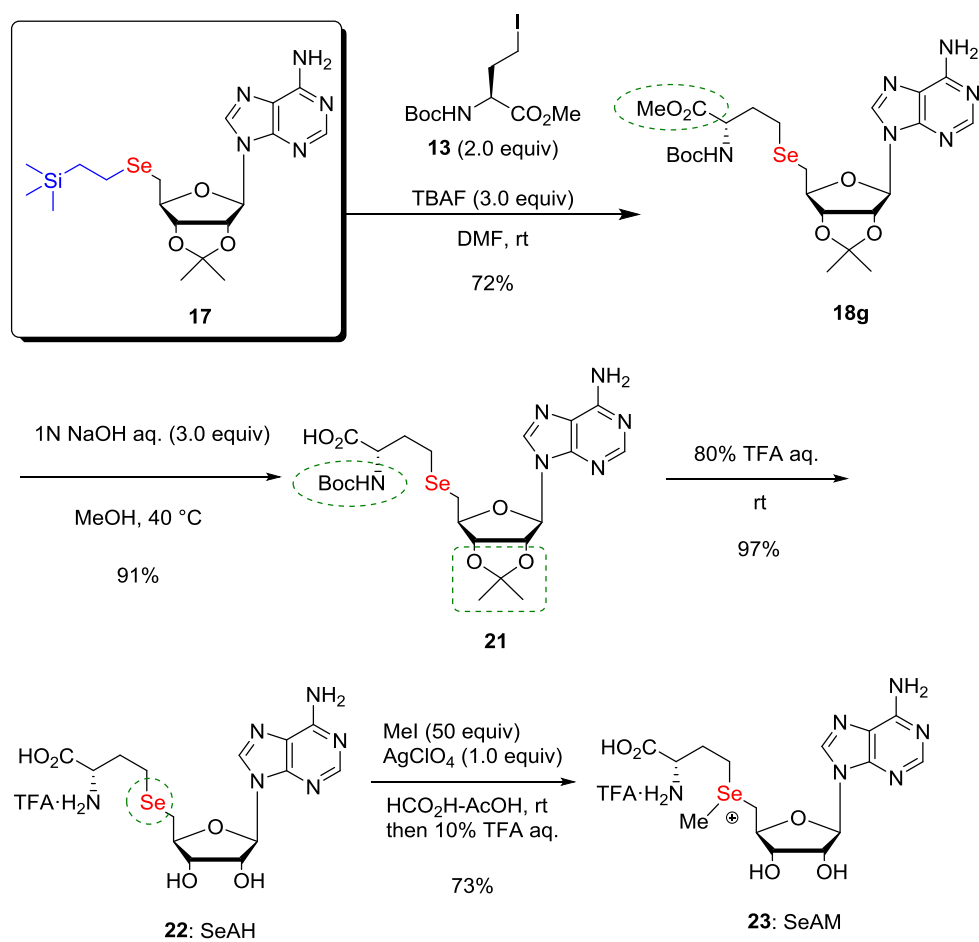
まず、ピリミジン塩基であるウリジンにおいて、合成法の開発を行うこととし、*Se*-ウリジル-L-セレノホモシステイン **20** の合成法の検討を行った。塩基性条件下で *N*-Bz 基とメチルエステル基を一挙に脱保護・加水分解し、収率 90%でカルボン酸 **19** を得た。続いてアミノ酸側鎖の Boc 基および糖部のイソプロピリデン基を含水 TFA で脱保護することにより、収率 93%で **20** を得た。**20** の精製法はジエチルエーテルによる結晶化とろ取であり、このことから操作性ならびに精製効率が向上した (Scheme 8)。



**Scheme 8** *Se*-ウリジル-*L*-セレノホモシステイン **20** の合成

本合成法をメチル基転移酵素の機能解明における有用なプローブである *Se*AM 合成に適用した。鍵中間体 **17** とホモセリンヨウ素体 **13** との反応は、TBAF 存在下、収率 72% で進行し、ホモセリン体 **18g** を得た。続いて、塩基性条件でメチルエステル基の加水分解により収率 91% でカルボン酸 **21** を得た。*Boc* 基およびイソプロピリデン基を含水 TFA で脱保護することにより、収率 97% で *Se*AH **22** を得た。**22** は、ジエチルエーテルによる結晶化・ろ取で得ていることから、操作性ならびに精製効率が向上した。最終工程の 3 価セレンを生成させるメチル化反応は、過塩素酸銀存在下、ヨウ化メチルとの反応により収率 73% で *Se*AM **23** の合成が行えた (**Scheme 9**)。

*Se*AM **23** の  $^1\text{H}$  NMR において、新たに構築した 3 価セレン上のメチル基に相当するピークはそれぞれ、 $\delta$  2.81 ppm、2.77 ppm であり、*Se*-エピマーの比率は 47 : 53 であった。また、 $^{77}\text{Se}$  NMR において、*Se*AM **23** のそれぞれの *Se*-エピマーのピークは、 $\delta$  325.5 ppm、325.0 ppm であり、セレニド **22** のピーク  $\delta$  130.0 ppm よりも低磁場シフトしていた。



**Scheme 9** SeAH **22** と SeAM **23** の合成

## 総 括

第2章において、核酸分子の糖部の5'位の酸素原子をセレン原子に置換した核酸の合成法を検討した。その結果、鍵となるセレン導入反応は、2-トリメチルシリルエチル(TSE)セレニル基を活用することで、高収率で核酸分子にセレン原子を導入することができた。この鍵中間体である5'-TSE-セレノヌクレオシドに対し、フッ素アニオンでTSE基を活性化することにより、系中で発生させたセレノラートアニオンと安価に入手可能な様々な求電子剤との反応により、既存の方法では導入困難な官能基（ニトロ、エポキシ、ケトン、エステル、ニトリル基）を直接的に導入可能であることを確認した。さらに、本合成法を抗ガン剤のエピゲノム研究におけるプローブとして有用な *Se*-アデノシル-L-セレノメチオニン (SeAM) 合成へと適用し、高収率にて SeAM の合成を達成することができた。5'-TSE-セレノヌクレオシドを鍵中間体とすることで、高度に官能基化されたアミノ酸ユニットを合成終盤においても導入できる優れた方法であることが確かめられた。

## 参考文献

- 1 修飾核酸における総説: (a) Wagner, R. W. *Nature* **1994**, 372, 333-335. (b) Opalinska, J. B.; Gewirtz, A. M. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2002**, 1, 503-514. (c) Que-Gewirth, N. S.; Sullenger, B. A. *Gene Ther.* **2007**, 14, 283-291. (d) Broderick, J. A.; Zamore, P. D. *Gene Ther.* **2011**, 18, 1104-1110.
- 2 (a) Martin, R. J.; Joost, H.; Jesper, W.; Ben, B.; Jörgen, K. *Retrovirology* **2007**, 4, 29. (b) Puglisi, E. V.; Puglisi, J. D. *Nat. Struct. Biol.* **1998**, 5, 1033-1036.
- 3 (a) Kim, Y. J.; Ichikawa, M.; Ichikawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5829-5830; (b) Waldscheck, B.; Streiff, M.; Notz, W.; Kinzy, W.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 4007-4011; (c) Zhang, G.-L.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5062-5068.
- 4 2'-セレン修飾核酸における最近の報告: (a) Du, Q.; Carrasco, N.; Teplova, M.; Wilds, C. J.; Egli, M.; Huang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 24-25. (b) Höbartner, C.; Micura, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1141-1149. (c) Moroder, H.; Kreutz, C.; Lang, K.; Serganov, A.; Micura, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9909-9918. (d) Pallan, P. S.; Egli, M. *Nat. Protoc.*, **2007**, 2, 647-651. 5'-セレン修飾核酸における最近の報告: (e) Buzin, Y.; Carrasco, N.; Huang, Z. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2000-2003.
- 5 Obmolova, G.; Ban, C.; Hsieh, P.; Yang, W. *Nature* **2000**, 407, 703-710.
- 6 (a) Liu, F.; Austin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3153-3154. (b) Liu, F.; Austin, D. J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8643-8645. (c) Liu, F.; Austin, D. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2273-2276. (d) Comstock, L. R.; Rajski, S. R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1425-1428. (e) Townsend, A. P.; Roth, S.; Williams, H. E. L.; Stylianou, E.; Thomas, N. R. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2976-2979. (f) Mai, V.; Comstock, L. R. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 10319-10324. (g) Spork, A. P.;

- Wiegmann, D.; Granitzka, M.; Stalke, D.; Ducho, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10083-10098.
- (h) Fer, M. J.; Doan, P.; Prangé, T.; Calvet-Vitale, S.; Gravier-Pelletier, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7758-7765. (i) de Souza, D.; Mariano, D. O.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; da Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3329-3339.
- 7 (a) Wrobel, K.; Wrobela, K.; Caruso, J. A. *J. Anal. At. Spectrom.* **2002**, *17*, 1048-1054. (b) Ogra, Y.; Kitaguchi, T.; Ishiwata, K.; Suzuki, N.; Toida, T.; Suzuki, K. T. *Metallomics* **2009**, *1*, 78-86. (c) Mihara, H. *Biomed. Res. Trace Elements* **2009**, *20*, 218-225.
- 8 Sasaki, M.; Takeda, K. *化学と教育* **2007**, *55*, 518-521.
- 9 Tani, K.; Murai, T.; Kato, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5960-5961.
- 10 Garud, D. R.; Ando, H.; Kawai, Y.; Ishihara, H.; Koketsu, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4455-4458.
- 11 (a) Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1496-1500. (b) Lambert, J. B.; Wang, G. T.; Finzel, R. B.; Teramura, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7838-7845.
- 12 (a) Sivapriya, K.; Suguna, P.; Shubashree, S.; Sridhar, P. R.; Chandrasekaran, S. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1151-1158. (b) Braga, A. L.; Severo Filho, W. A.; Schwab, R. S.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L.; Braga, H. C.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3005-3007. (c) Belostotskii, A. M.; Lexner, J.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1181-1184.
- 13 Logan, G.; Igunbor, C.; Chen, G.; Davis, H.; Simon, A.; Salon, J.; Huang, Z. *Synlett* **2006**, *10*, 1554-1558.
- 14 H. Rossotti, *Diverse Atoms*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- 15 Garud, D. R.; Makimura, M.; Koketsu, M. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 581-586.
- 16 (a) Ishihara, H.; Hirabayashi, Y. *Chem. Lett.* **1976**, 203-204. (b) Ishihara, H.; Matsunami, N.; Yamada, Y. *Synthesis* **1987**, 371-373.

- 17 (a) Wada, M.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1279-1282. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- 18 Maguire, A. R.; Hladezuk, I.; Ford, A. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 369-372.
- 19 Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455-13460.
- 20 Nakao, M. *細胞工学* **2009**, *28*, 522-527.
- 21 Derissen, E. J.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. *Oncologist* **2013**, *18*, 619-624.
- 22 Li, J. Y.; Horwitz, S.; Moskowitz, A.; Myskowski, P. L.; Pulitzer, M.; Querfeld, C. *Cancer Manag. Res.* **2012**, *4*, 75-89.
- 23 Navada, S. C.; Steinmann, J.; Lübbert, M.; Silverman, L. R. *J. Clin. Invest.* **2014**, *124*, 40-46.
- 24 (a) Santi, D. V.; Garrett, C. E.; Barr, P. J. *Cell* **1983**, *33*, 9-10. (b) Santi, D. V.; Norment, A.; Garrett, C. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1984**, *81*, 6993-6997. (c) Gabbara, S.; Bhagwat, A. *S. Biochem. J.* **1995**, *307*, 87-92. (d) Jeltsch, A. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 274-293. (e) Zhou, L.; Cheng, X.; Connolly, B. A.; Dickman, M. J.; Hurd, P. J.; Hornby, D. P. *J. Mol. Biol.* **2002**, *321*, 591-599. (f) Yoo, C. B.; Jones, P. A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 37-50. (g) Stresemann, C.; Lyko, F. *Int. J. Cancer* **2008**, *123*, 8-13.
- 25 (a) Yao, Y.; Chen, P.; Diao, J.; Cheng, G.; Deng, L.; Anglin, J. L.; Prasad, B. V.; Song, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16746-16749. (b) Yu, W.; Chory, E. J.; Wernimont, A. K.; Tempel, W.; Scopton, A.; Federation, A.; Marineau, J. J.; Qi, J.; Barsyte-Lovejoy, D.; Yi, J.; Marcellus, R.; Iacob, R. E.; Engen, J. R.; Griffin, C.; Aman, A.; Wienholds, E.; Li, F.; Pineda, J.; Estiu, G.; Shatseva, T.; Hajian, T.; Alawar, R.; Dick, J. E.; Vedadi, M.; Brown, P. J.; Arrowsmith, C. H.; Bradner, J. E.; Schapira, M. *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1288. (c) Anglin, J. L.; Song, Y. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 8972-8983. (d) Kaniskan, H. Ü.; Konze, K. D.; Jin, J. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1596-1629.



- 26 Klaus, C. R.; Iwanowicz, D.; Johnston, D.; Campbell, C. A.; Smith, J. J.; Moyer, M. P.; Copeland, R. A.; Olhava, E. J.; Scott, M. P.; Pollock, R. M.; Daigle, S. R.; Raimondi, A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2014**, *350*, 646-656.
- 27 Waters, N. J.; Daigle, S. R.; Rehlaender, B. N.; Basavapathruni, A.; Campbell, C. T.; Jensen, T. B.; Truitt, B. F.; Olhava, E. J.; Pollock, R. M.; Stickland, K. A.; Dovletoglou, A. *J. Control. Release.* **2015**, *220*, 758-765.
- 28 (a) Chiang, P. K.; Gordon, R. K.; Tal, J.; Zeng, G. C.; Doctor, B. P.; Pardhasaradhi, K.; McCann, P. P. *FASEB J.* **1996**, *10*, 471-80. (b) Iwig, D. F.; Booker, S. J. *Biochemistry* **2004**, *43*, 13496-13509. (c) Bothwell, I. R.; Islam, K.; Chen, Y.; Zheng, W.; Blum, G.; Deng, H.; Luo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14905-14912. (d) Singh, S.; Zhang, J.; Huber, T. D.; Sunkara, M.; Hurley, K.; Goff, R. D.; Wang, G.; Zhang, W.; Liu, C.; Rohr, J.; Van Lanen, S. G.; Morris, A. J.; Thorson, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3965-3969.
- 29 (a) Skupin, J. *Rocz. Chem.* **1962**, *36*, 631-637. (b) Zhou, Z. S.; Smith, A. E.; Matthews, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2471-2475. (c) Willnow, S.; Martin, M.; Luscher, B.; Weinhold, E. *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1167-1173.
- 30 Bothwell, I. R.; Luo, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3056-3059.

### 第3章 von Braun 反応を活用したセレノシアナート核酸の効率的合成法の開発

#### 第1節 序 論

セレノシアナート基 (R-SeCN) を有する有機化合物は生物的に有用であり、抗ガン作用、抗酸化作用を有することが報告されている<sup>1</sup>。合成低分子であるベンジルセレノシアナート (BSC) は、ベンゾ[a]ピレンにより化学的に惹起された胃がんモデルマウスに対して抗ガン作用を示す<sup>1a</sup>。また、パラキシレンセレノシアナート (*p*-XSC) は、BSC よりも低毒性で、7,12-ジメチルベンゾ[a]アントラセン (DMBA) により化学的に惹起された動物モデルラット (乳がん、結腸がん、肺がん) に対して、強力な抗ガン作用を示す<sup>1b</sup>。さらに、ジフェニルメチルセレノシアナートも DMBA により化学的に惹起された皮膚がんモデルマウスに対して、抗ガン作用を示すことが知られている<sup>1e,g</sup>。(Figure 1)。

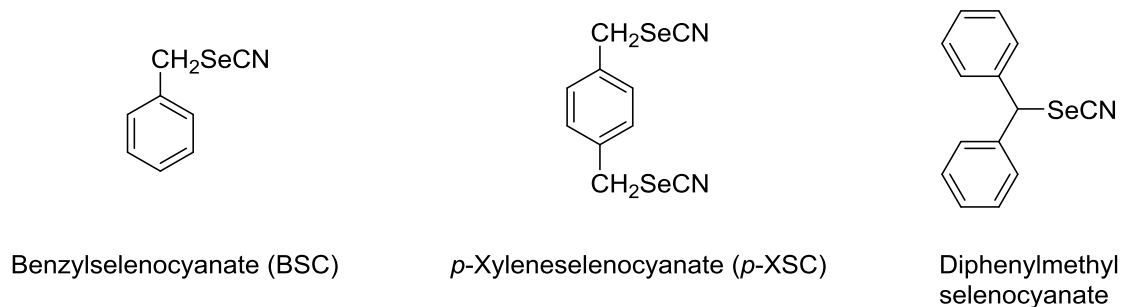
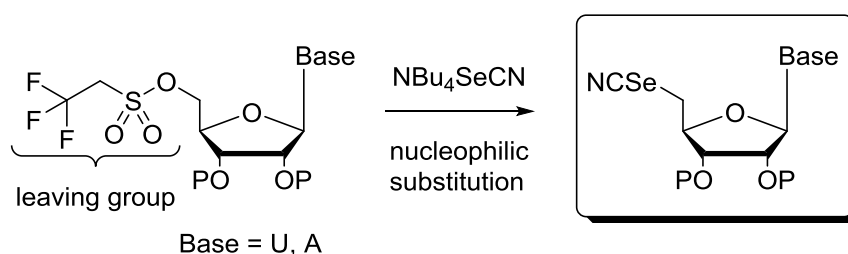


Figure 1 抗ガン作用を示す有機セレノシアナート化合物

また、有機セレンシアナートは、様々な含セレン有機化合物を合成するための有用な合成中間体としても活用される<sup>2</sup>。このように構造中にセレンシアナート基を有する化合物は合成化学・生物学の観点からも有用である。

核酸分子中にセレンシアナート基を有するセレンシアナート核酸の合成法については、報告例が2例ある<sup>3</sup>。これらの合成法は、ピリジン存在下、糖部の5'位水酸基をスルホニル化した後、これに対し、テトラブチルアンモニウムセレンシアナートを用いて求核的にセレンシアナートを導入する方法である。しかしながら、本合成法はウリジンにおいては収率 28% および 40%、そして、アデノシンにおいては収率 45%と低収率に留まっていることから改善の余地がある (Scheme 1)。



**Scheme 1** 先行研究から学ぶ 5'-セレンシアナート核酸合成

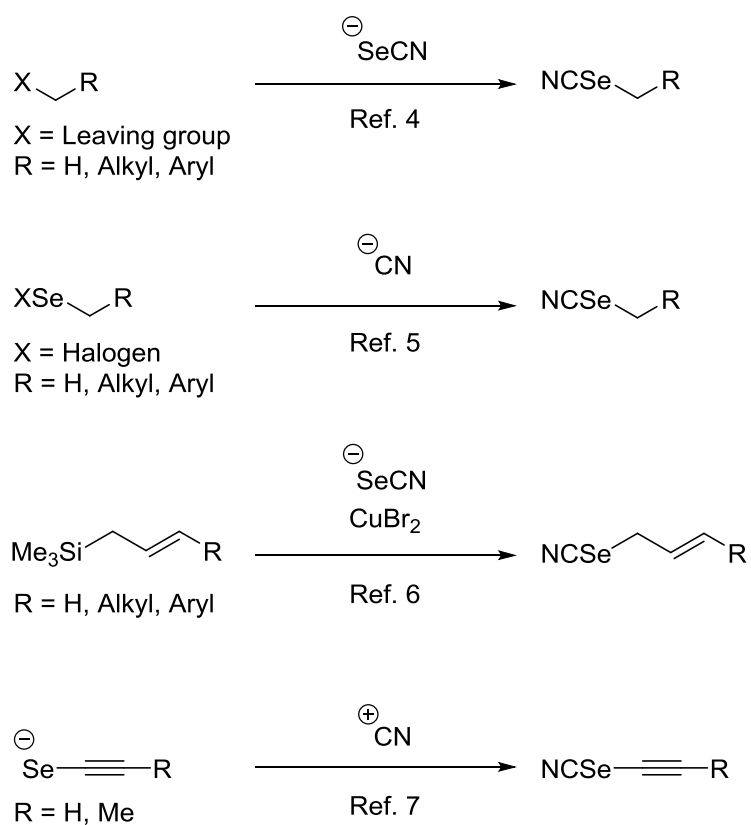
有機セノシアナート化合物の合成例は以下に大別されとえられる (**Scheme 2**)。

合成法 1) セノシアナートアニオンとハライド、メシラート、トシラートなどの脱離基を有する求電子剤との反応<sup>4</sup>

合成法 2) シアノアニオン (TMSCN など) とセニルハライドとの反応<sup>5</sup>

合成法 3) 臭化銅 (II) 存在下、セノシアナートアニオンとアリルシランとの反応<sup>6</sup>

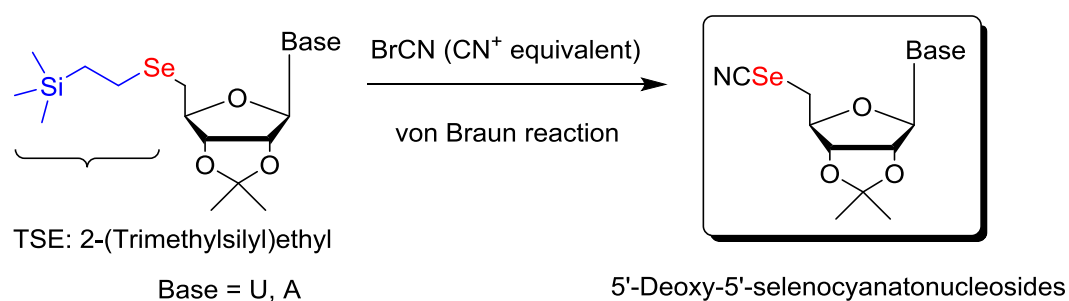
合成法 4) プロバルギルセノラートアニオンと臭化シアンとの反応<sup>7</sup>



**Scheme 2** 先行研究から学ぶ有機セノシアナート化合物合成

## 第2節 合成戦略

前節にて示した **Scheme 2** の合成法 1 の報告例が多数であり、それ以外の合成法の報告例はあまり多くない。今回策定した合成戦略は **Scheme 2** の合成法 4 の反応形式に類似するものである。既存のセレノシアナート核酸合成法の問題点（低収率）を解決するべく合成戦略を策定した (**Scheme 3**)。本合成戦略では、シアノカチオン源として、臭化シアンを用いた von Braun 反応<sup>8</sup>を活用することにより、2-(トリメチルシリル)エチル (TSE) セレニル基の選択的なセレノシアナート基への変換が行えることを期待した。

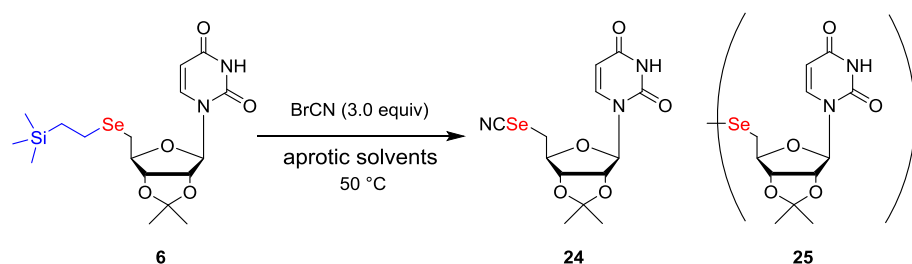


**Scheme 3** セレノシアナート核酸の合成戦略

### 第3節 セレノシアナート核酸の合成

溶媒と反応性の相関について検証することとした。非プロトン性溶媒における 5'-TSE-セレノウリジン **6** と臭化シアンとの反応の結果を示した (Table 1)。

**Table 1** 非プロトン性溶媒中における 5'-TSE-セレノウリジン **6** と臭化シアンとの反応



Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>	
			<b>24</b>	<b>25</b>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>b</sup>	3	76	9
2	CHCl <sub>3</sub>	12	62	13
3	CH <sub>3</sub> CN	3	73	ND <sup>c</sup>
4	THF	2	89	ND <sup>c</sup>
5	DMF	2	86	ND <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Isolated yield

<sup>b</sup> The reaction was performed under reflux

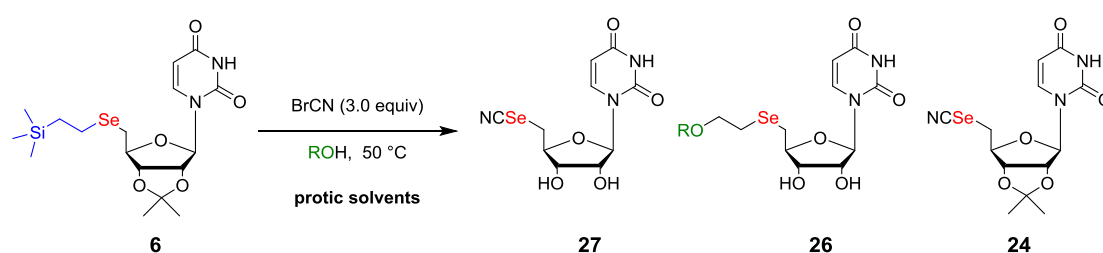
<sup>c</sup> ND means not detected

塩素系溶媒である DCM 中での反応では、5'-セレノシアナート体 **24** を収率 76%で、ジセレニド **25** を収率 9%で与えた (Entry 1)。続いて、同じく塩素系溶媒であるクロロホルム中で行った場合も同様の傾向が見られ、5'-セレノシアナート体 **24** を収率 62%で、ジセレニド **25** を収率 13%で与えた (Entry 2)。非プロトン性極性溶媒であるアセトニトリル、THF、そして、DMF を用いた場合、ジセレニド **25** の生成は見られず、5'-セレノ

シアナート体 **24** を主な生成物として収率 73–89% で与えた (Entries 3-5)。すなわち、非プロトン性極性溶媒では対応するセレノシアナート体 **24** を高収率で与える結果となった。

続いてプロトン性溶媒中での反応を実施した。以下にプロトン性溶媒における 5'-TSE-セレノウリジン **6** と臭化シアンとの反応の結果を示した (Table 2)。

**Table 2** プロトン性溶媒中における 5'-TSE-セレノウリジン **6** と臭化シアンとの反応



Entry	ROH	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>		
			<b>27</b>	<b>26</b>	<b>24</b>
1	MeOH	5	47	29 ( <b>26a</b> )	trace
2	EtOH	2	55	22 ( <b>26b</b> )	trace
3	<i>n</i> -PrOH	2	53	25 ( <b>26c</b> )	trace
4	<i>n</i> -BuOH	2	54	21 ( <b>26d</b> )	trace
5	<i>i</i> -PrOH	3	42	13 ( <b>26e</b> )	26
6	<i>t</i> -BuOH	5	trace	ND <sup>b</sup> ( <b>26f</b> )	81

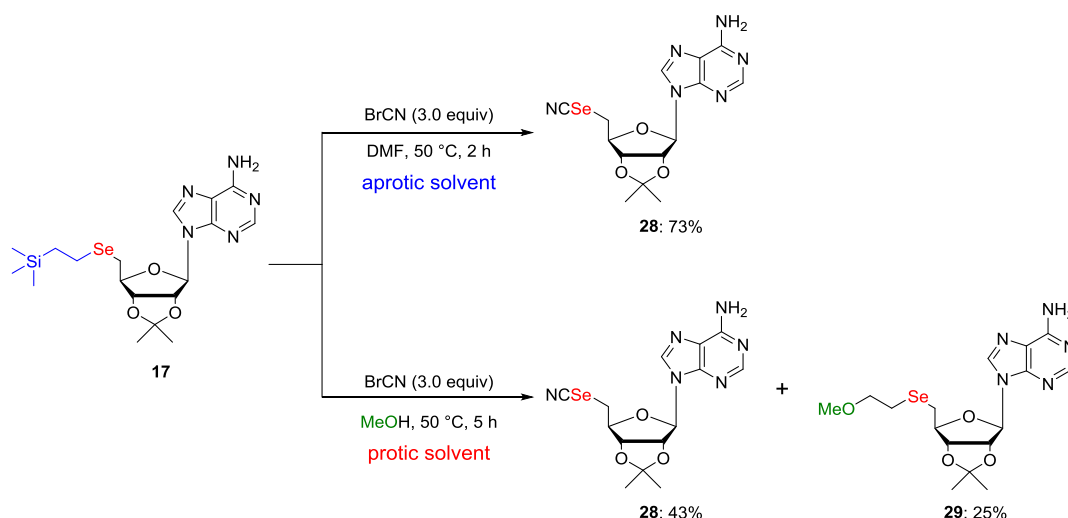
<sup>a</sup> Isolated yield

<sup>b</sup> ND means not detected

第一級アルコールであるメタノール中での反応を試みたところ、イソプロピリデン基が脱保護されたセレノシアナート体 **27** を収率 47% で与えた。さらに、対応するメトキシエチルセレニド **26a** が収率 29% で得られた (Entry 1)。続いて、この反応の適用性を評価したところ、第一級アルコールでは、対応するアルコキシエチルセレニド **26b–26d**

が収率 21–25%で得られた (Entries 2-4)。また、第二級アルコールである *i*-PrOH の場合は、アルコキシエチルセレニド **26e** の収率は 13%に低下した (Entry 5)。さらに脱保護されたセレノシアナート **27** の生成比も収率 42%に低下し、代わりにセレノシアナートイソプロピリデン保護体 **24** の生成が収率 26%にて確認された。第三級アルコールである *t*-BuOH の場合は、アルコキシ置換体 **26f** は生成しなかった。これは立体障害の増加によるものと推測される。また、脱保護されたセレノシアナート **27** も痕跡量程度生成するのみで、セレノシアナートイソプロピリデン保護体 **24** が収率 81%で主生成物として得られた (Entry 6)。なお、第一級および第二級アルコール溶媒中ではイソプロピリデン基の脱保護が確認された。これは、系中で発生する HBr によるものと推測される。また、アルコール溶媒の級数が増加（酸性度が低下）するにつれて、イソプロピリデン基の脱保護が抑制される結果となった。級数の大きなアルコール溶媒では、溶媒そのものが HBr と反応し、酸をトラップしたと推察される。

次に基質一般性の検証として、プリン塩基であるアデノシンでも同様の反応を行った。  
5'-TSE-セレノアデノシン **17** と臭化シアンとの反応の結果を示した (Scheme 4)。

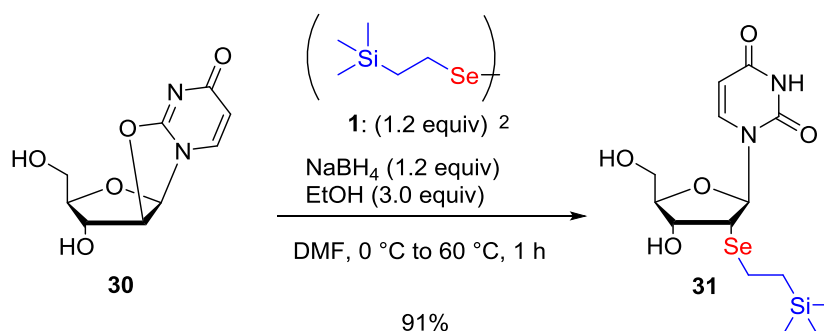


**Scheme 4** 5'-TSE-セレノアデノシン **17** と臭化シアンとの反応



非プロトン性溶媒である DMF においてはセレノシアナート **28** を収率 73% で与えた。また、メタノール溶媒中では、ウリジンの場合と同様にメトキシエチルセレニド **29** を収率 25% で与えた。さらにセレノシアナート **28** を収率 43% で与えた。この場合、イソプロピリデン基の脱保護は確認されなかった。これは、アデノシンの塩基性によるものと推察される。

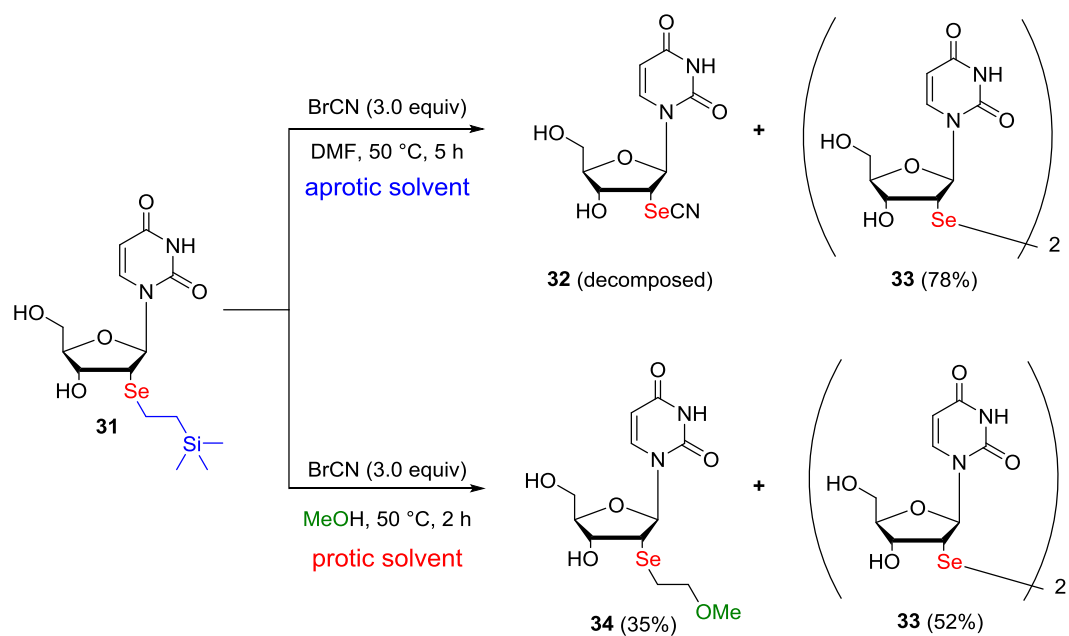
さらなる基質一般性の検証として、2'-TSE-セレノウリジンにおいても同様の反応を行った。まず、市販の 2,2'-*O*-シクロウリジン **30** とセレン導入試薬 **1** との反応により、収率 91% で 2'-TSE-セレノウリジン **31** を合成した (Scheme 5)。



Scheme 5 2'-TSE-セレノウリジン **31** の合成

続いて、**31** と臭化シアンとの反応を検証した。非プロトン性溶媒である DMF においてはセレノシアナート **32** を与えることなく、収率 78% でジセレニド **33** を与えた。セレノシアナート **32** を生成しなかった理由として、フェニルチオシアナート合成に関する報告例において、チオールのチオシアナートへの求核攻撃により対応するジスルフィドを与えたと考察されている<sup>9a</sup>。また、2'-チオシアナート体の不安定さが示唆されており<sup>9b</sup>、2'-セレノシアナート体も同様に不安定であることが推察される。これらのことから、2'位の場合は、2'-シアノセレニル基に隣接するリボース 3'位の水酸基からの求核攻撃により、対応するジセレニド **33** を与えたのではないかと推察される。

プロトン性溶媒であるメタノールでは、5'-TSE-セレノウリジンの場合と同様に収率35%でメトキシエチルセレニド **34** を与えるとともに、対応するジセレニド **33** を収率52%で与えた (Scheme 6)。



**Scheme 6** 2'-TSE-セレノウリジン **31** と臭化シアンとの反応

## 第4節 反応機構の考察

先行する報告例を参考に本反応の反応機構を考察した。まず、TSE セレニル基のシアノセレニル基への変換では、von Braun 反応の反応機構<sup>10</sup>と同様に、セレニドとシアノカチオンとの反応により生成したシアノセレニラニウムの隣接炭素（トリメチルシリル基の $\beta$ 位の炭素）へ臭素アニオンが求核攻撃することで TSE 基が脱離し、セレノシアナートを与えたと推察される。また、アルコキシエチルセレニドに至る反応に類似の先行研究として、セレニラニウム中間体<sup>11</sup>を経由する反応機構が報告されている。一つの可能性としてではあるが、このセレニラニウム中間体にアルコキシが求核攻撃することにより、開環反応を伴い、アルコキシエチルセレニドが生成したのではないかと推察される。

## 総 括

第三章では、セレノシアナート核酸の合成法に関する新たな方法の開発を目指した。5'-TSE-セレノヌクレオシドと臭化シアンとの von Braun 反応による合成戦略を立案し、検証した。非プロトン性溶媒における 5'-TSE-セレノウリジンと臭化シアンとの反応では 5'-セレノシアナート体を高収率で与えた。続いて、プロトン性溶媒中での反応を実施した結果、セレノシアナート体だけでなく、アルコキシエチルセレニドを与える結果となった。第一級アルコールおよび第二級アルコールの場合では対応するアルコキシエチルセレニドが得られた。第三級アルコールでは、立体障害の増加により、アルコキシエチルセレニドは生成しなかった。さらに基質一般性の検証として、5'-TSE-セレノアデノシン、2'-TSE-セレノウリジンとの反応も行った。その結果、5'-TSE-セレノアデノシンにおいても、セレノシアナート体だけではなくアルコキシエチルセレニドを与えた。2'-TSE-セレノウリジンにおいては、セレノシアナート体は与えることなく、ジセレニドとアルコキシエチルセレニドを与えた。以上より、TSE 基を活用したセレノシアナート核酸の効率的な合成法の開発が行えた。

## 参考文献

- 1 (a) El-Bayoumy, K. *Cancer Res.* **1985**, *45*, 3631-3635. (b) El-Bayoumy, K.; Upadhyaya, P.; Chae, Y. H.; Sohn, O. S.; Rao, C. V.; Fiala, E.; Reddy, B. S. *J. Cell. Biochem. Suppl.* **1995**, *22*, 92-100. (c) El-Bayoumy, K.; Upadhyaya, P.; Sohn, O. S.; Rosa, J. G.; Fiala, E. S. *Carcinogenesis* **1998**, *19*, 1603-1607. (d) El-Bayoumy, K.; Sinha, R. *Mutat. Res.* **2004**, *13*, 181-197. (e) Das, R. K.; Ghosh, S.; Sengupta, A.; Das, S.; Bhattacharya, S. *Eur. J. Cancer Prev.* **2004**, *13*, 411-417. (f) Hossain, S. U.; Sengupta, S.; Bhattacharya, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 5750-5758. (g) Das, R. K.; Hossain, S. K.; Bhattacharya, S. *Cancer Lett.* **2005**, *230*, 90-101. (h) El-Bayoumy, K.; Sinha, R.; Pinto, J. T.; Rivlin, R. S. *J. Nutr.* **2006**, *136*, 864-869. (i) Das, R. K.; Hossain, S. U.; Bhattacharya, S. *J. Appl. Toxicol.* **2007**, *27*, 527-537. (j) Chen, K. M.; Sacks, P. G.; Spratt, T. E.; Lin, J. M.; Boyiri, T.; Schwartz, J.; Richie, J. P.; Calcagnotto, A.; Das, A.; Bortner, J.; Zhao, Z.; Amin, S.; Guttenplan, J.; El-Bayoumy, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *22*, 151-155. (k) Roy, S. S.; Ghosh, P.; Sk, U. H.; Chakraborty, P.; Biswas, J.; Mandal, S.; Bhattacharjee, A.; Bhattacharya, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6951-6955.
- 2 (a) Flemer, S. Jr. *Molecules* **2011**, *16*, 3232-3251. (b) Jean-Claude, G. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1670-1687. (c) Shaaban, S.; Arafat, M. A.; Hamama, W. S. *ARKIVOC* **2014**, 470-505.
- 3 (a) Belostotskii, A. M.; Lexner, J.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1181-1184. (b) Belostotskii, A. M.; Keren-Yeshuah, H.; Lexner, J.; Hassner, A. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 93-101.
- 4 (a) van Ende, D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2709-2712. (b) Meinke, P. T.; Krafft, G. A.; Guram, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3632-3634. (c) Riague, E. H.; Guillemin, J.-C. *Organometallics* **2002**, *21*, 68-73. (d) Werz, D. B.; Fischer, F. R.; Kornmayer, S. C.; Rominger, F.; Gleiter, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8021-8029. (e) Baig, N. B. R.; Chandrakala, R. N.;

- Sudhir, V. S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2910-2921. (f) Desai, D.; Salli, U.; Vrana, K. E.; Amin, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *15*, 2044-2047. (g) Ibrahim-Ouali, M.; Romero, E.; Bouleghlem, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3668-3676.
- 5 (a) Tomoda, S.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y. *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 1069-1070. (b) Back, T. G.; Dyck, B. P.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 703-710.
- 6 Guram, A. S. *Synlett* **1993**, *4*, 259-261.
- 7 Guillemin, J.-C.; Bajor, G.; Riague, E. H.; Khater, B.; Veszprémi, T. *Organometallics* **2007**, *26*, 2507-2518.
- 8 (a) von Braun, J. *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 1438-1452. (b) Hageman, H. A. *Org. React.* **1953**, *7*, 198-262.
- 9 (a) Paukstelis, J. V.; Kim, M.-g. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1494-1499. (b) Chambert, S.; Thomasson, F.; Decout, J.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1898-1904.
- 10 (a) von Braun, J. *Chem. Ber.* **1907**, *40*, 3914-3933. (b) von Braun, J.; Engelbertz, P. *Chem. Ber.* **1923**, *56*, 1573-1577. (c) Fordor, G.; Abidi, S.-y.; Carpenter, T. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1507-1516.
- 11 (a) Gruttadauria, M.; Lo-Meo, P.; Noto, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1819-1826. (b) Gruttadauria, M.; Aprile, C.; D'anna, F.; Lo-Meo, P.; Riela, S.; Noto, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6815-6822. (c) Denmark, S. E.; Edwards, M. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7293-7306. (d) Denmark, S. E.; Collins, W. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3801-3804. (e) Denmark, S. E.; Collins, W. R.; Cullen, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3490-3492. (f) Denmark, S. E.; Kalyani, D.; Collins, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15752-15765.

## 第4章 2-セレノウリジンの実用的合成法の開発

### 第1節 序 論

近年、遺伝子結合領域の共通配列と相補的な人工核酸を細胞内に投与することにより、がんや HIV の発病に関与する転写因子をコードする DNA や mRNA の発現を制御するアンチセンス法に関する研究が活発に行われている。HIV が逆転写を行う際の特定の RNA プライマー（ヒト tRNA<sup>Lys3</sup>）に存在するウリジンの硫化修飾体である 2-チオウリジンが HIV 転写開始複合体の形成に必須であることが提唱されている<sup>1</sup>。これは、酸素原子（0.66 Å）に比べて、原子半径の大きな硫黄（1.05 Å）<sup>2</sup>とリボースの 2'位の水酸基との立体反発により、C3'-endo 型の配座をとるためである<sup>3</sup>。RNA の糖部を C3'-endo 型に固定した場合、相補的 RNA と二重らせんを形成しやすくなる。すなわち、C3'-endo 型に固定された人工核酸（RNA）を合成できれば、ウイルスの RNA とより強固な結合形成することで、逆転写を阻害できる可能性がある<sup>4</sup>。以上のことから、より原子半径の大きなセレン修飾体（1.20 Å）<sup>2</sup>は、HIV ゲノム RNA とより大きな相互作用をする可能性がある。また、tRNA 中（tRNA<sup>Glu</sup>、tRNA<sup>Gln</sup>、tRNA<sup>Lys</sup>）には様々な 2-セレノウリジンが存在している<sup>5</sup>。2-セレノウリジンは tRNA 中に含まれるが微量成分<sup>6</sup>であり、2-セレノウリジンの機能研究を推進するためには化学合成による量的供給が望まれる。そこで、2-セレノウリジンの効率的な合成ルートを開発するとともに、C3'-endo 安定化能について検証することとした。

## 第2節 合成戦略

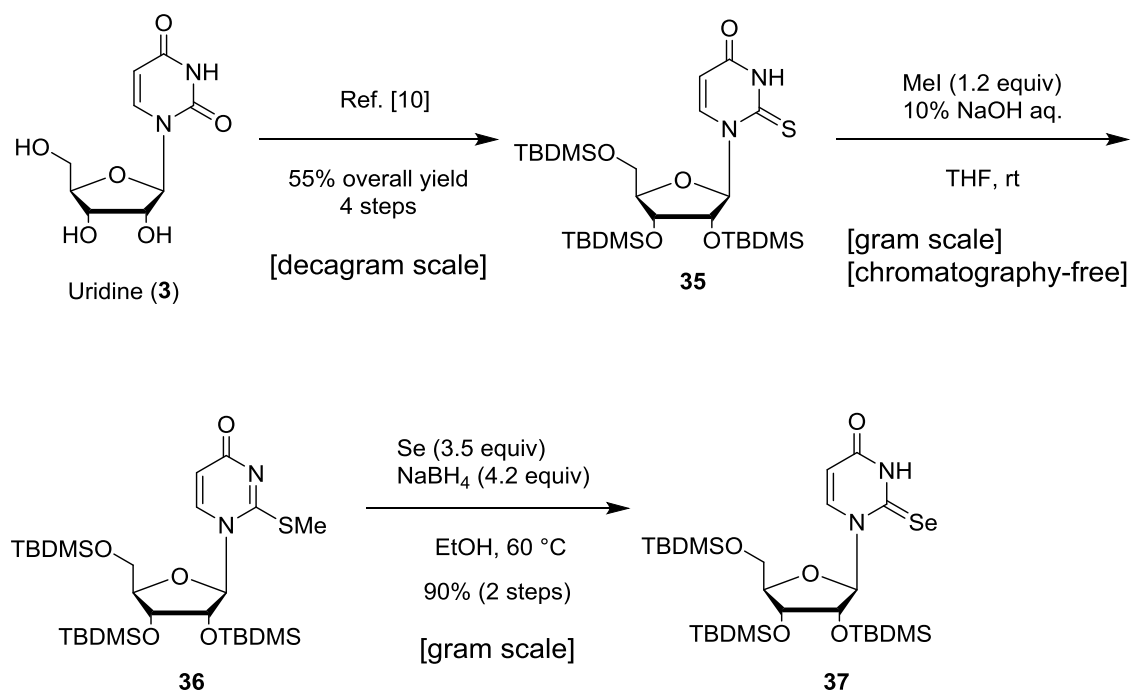
2-セレノウリジン ( $\text{Se}^2\text{U}$ ) の合成例は数例あるが、核酸糖部の 2' 位の水酸基の選択的保護が成されていないため低収率であり、異性体分離のために煩雑なカラム精製を要するなど RNA モノマー合成に課題がある。 $\text{Se}^2\text{U}$  の最初の合成は、 $N,N$ -無置換セレノ尿素と酢酸ホルミルとの反応により 2-セレノウラシル<sup>7</sup>を合成した後、これを TMS 化し、塩化スズ (IV) 存在下、リボースとの反応により収率 30%で 2-セレノウリジンを得る方法が知られている<sup>8a</sup>。2 番目の合成例としては、セレン化水素によるイソシチジンのイプソ置換反応である<sup>8b</sup>。この方法は最短であるように考えられる。しかしながら、出発原料であるイソシチジンの合成は 2-チオウリジンから 5 工程<sup>9</sup>が必要であり、さらにセレン化水素によるイプソ置換反応の反応時間は 3 日間と長い。最近、Huang ら<sup>8c</sup>、Moderna Therapeutics 社<sup>8d</sup>、そして、Nawrot ら<sup>8e</sup>によって新たな合成法が開発された。Huang らの方法は、2-チオウラシルから 8 工程にて 2-セレノウリジンアミダイトモノマーを合成している。この方法は、セレノカルボニル基の保護基として、2-シアノエチル基を用いている点が特筆すべきである。一方、この方法の問題点としては、2' 位の水酸基の TBDMS 保護において、2'-*O*-TBDMS 体および 3'-*O*-TBDMS 体が等量生成し、煩雑なカラム精製を必要とすることや、所望の 2'-*O*-TBDMS 体の収率が 41%で 228 mg の合成量に留まることから改善の余地がある。Moderna Therapeutics 社の合成法では、2-チオウラシルから 7 工程で 2-セレノウリジンを得ている。しかしながら、TBAF を用いた 2',3',5' 位の水酸基の保護基である TBDMS 基の脱保護において収率が 39%であり、さらに複数回の煩雑なカラム精製を要することから改善の余地がある。また、Nawrot らの方法において、 $\text{Se}^2\text{U}$  は 1.95 mg の合成量であり、さらに煩雑な HPLC での精製が必要である。以上のことから、グラムスケール合成を行える堅牢な合成法の確立を目指すこととした。



### 第3節 2-セレノウリジンの合成

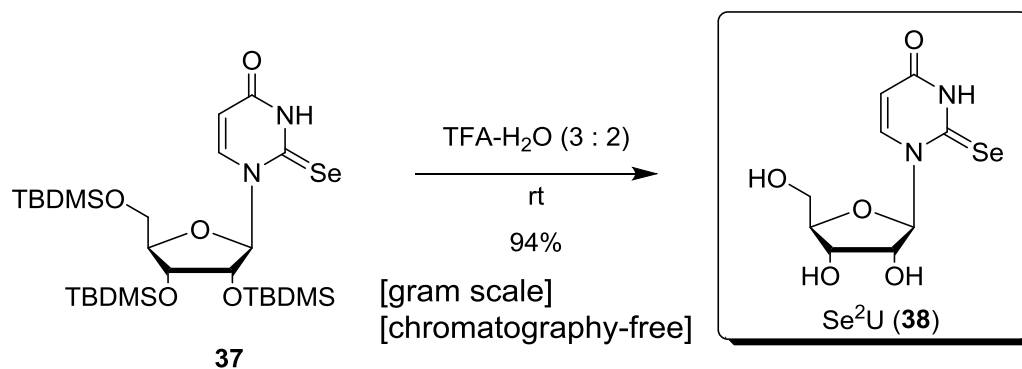
2-セレノウリジン ( $\text{Se}^2\text{U}$ ) の効率的な合成法の開発を目指し、合成ルートの検討を行った。まず、関根らの方法<sup>10</sup>に倣い、安価に購入可能なウリジン **3** より 2',3',5'-*O*-TBDMS-2-チオウリジン **35** を 10.4 g スケール、収率 55% で合成した。関根らの方法は、既存のグリコシル化の方法と比べ、湿気に敏感な反応条件を回避できたこと、塩化スズ (IV) に由来する抽出時のエマルジョン化を防ぐことができたこと、さらに各種有機溶媒への溶解性が高く、取り扱い易いシリル保護体へと容易に誘導可能な優れた合成法である。

続いて、**35** の *S*-アルキル化反応を行った。THF および水酸化ナトリウム水溶液の二層系条件にて、ヨウ化メチルと反応させることにより、2',3',5'-*O*-TBDMS-2-メチルチオウリジン **36** を高収率で得た。この二層系の反応条件では、ほぼ単一の生成物を与えたことによりシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製をしなくても次の反応に供するのに十分な純度であった。続いて、Se 粉末と水素化ホウ素ナトリウムにより調製した NaHSe と **36** を EtOH 中 60 °C にて反応させることにより、6.5 g の 2',3',5'-*O*-TBDMS-2-セレノウリジン **37** を **35** より収率 90% で得た。この結果、安価なウリジンを出発原料として、セレン導入が可能なグラムスケールの合成ルートの構築が行えた (Scheme 1)。



**Scheme 1** 安価なウリジンを出発原料としたセレン導入反応

続いて、**37** の TBDMS 基の脱保護を検討した。TBDMS 基の脱保護に含水トリフルオロ酢酸 (TFA) を用いることにより 2.3 g の 2-セノウリジン **38** を収率 94% で合成することができた (**Scheme 2**)。



**Scheme 2** 含水 TFA を用いた TBDMS 基の脱保護

TBAF を用いた場合、収率は 31%と大きく低下している<sup>8d</sup>。TBAF による反応では、セレン粉末とウリジンが確認されたことから脱セレノ化反応が進行していることが予想された。そのため、極性の非常に近いウリジンとセレノウリジンの分離に煩雑な複数回のカラム精製を要したと考えられる。既存の核酸合成における TBDMS 基の脱保護法に対する TFA を用いた温和な脱保護法の優位点は以下である。

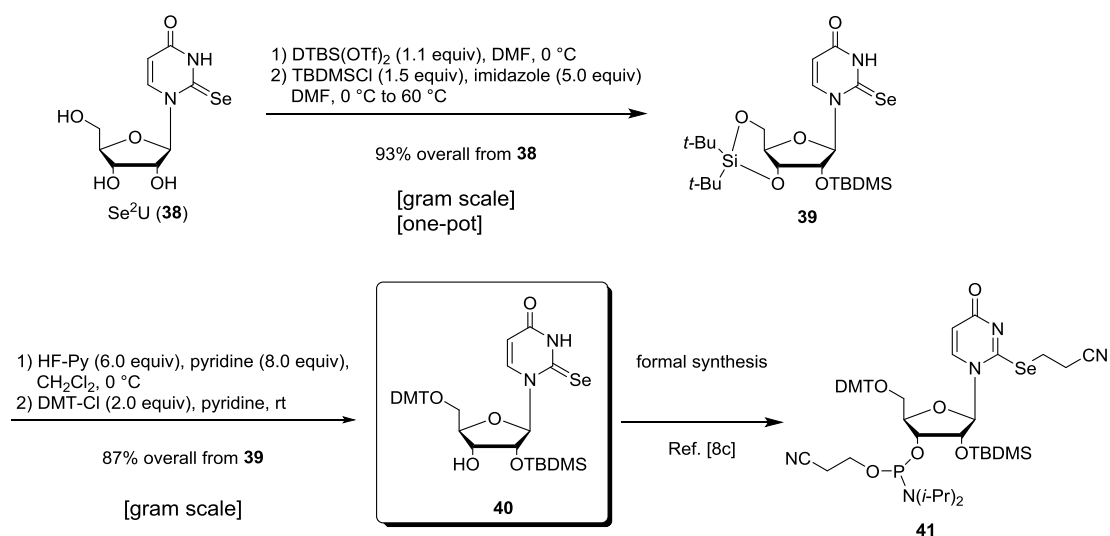
(1) 脱セレノ化反応や脱ピリミジン化反応を抑制可能

(2) ジエチルエーテルを用いた簡便な結晶化により 2-セレノウリジンを単離可能

合成した 2-セレノウリジン **38** の化学構造は、<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C NMR、そして、<sup>77</sup>Se NMR スペクトルにより確認した。また、**38** の 2-セレノカルボニル基の <sup>77</sup>Se NMR は 353.8 ppm に観測された。

2-セレノウリジンのグラムスケール合成が行えたため、続いて、Se<sup>2</sup>U-アミダイト前駆体の合成を検討することとした。RNA 固相合成においては、2' 位の水酸基を TBDMS 保護した 2'-TBDMS 保護体を用いる方法が汎用的である。しかしながら、2'位の水酸基の TBDMS 保護において、選択性がないため、2'- および 3'- O-TBDMS 体が等量生成し、煩雑なカラム精製を必要とすることに課題がある。その解決を試みることとし、5'-O-DMT (4,4'-dimethoxytrityl) 化を行った後、硝酸銀を用いた選択的 2'-O-シリル化反応<sup>11</sup>を行った。しかしながら、所望の 2'-O-TBDMS 体は得られなかった。反応系中にて大量のセレン粉末の析出が見られたことから、セレノカルボニル基の酸化反応による分解が起きたと考える。続いて、ジ-*tert*-ブチルシリレン (DTBS) 基<sup>12</sup>を用いた方法を試みた。Trost ら<sup>12a</sup>は、DTBSCl<sub>2</sub>と各種ジオールとの反応により、ジ-*tert*-ブチルシリレン誘導体としてジオールを保護する方法を開発した。しかしながら、この方法は立体障害の小さな基質のみに適用が限定されることから汎用性に課題が残された。続いて、Corey ら<sup>12b</sup>は、2,6-ルチジン存在下、より反応性の高い DTBS(OTf)<sub>2</sub>を用いて、0 °Cから室温という温和な反応条件にて立体障害の大きなジオールの保護に成功している。さらに、

古澤ら<sup>12c</sup>は、Corey らの開発した方法を RNA アミダイトモノマー合成へと応用した。すなわち、室温下、リボヌクレオシドと DTBS(OTf)<sub>2</sub> との反応により、3',5'位の水酸基を DTBS 基で選択的に保護した後、遊離の 2'位の水酸基に TBDMS 基を導入する方法である。続いて、hydrogen fluoride-pyridine (HF-Py) を用いた 3',5'-DTBS 基の選択的脱保護を行うことにより 2'-O-TBDMS ヌクレオシドを one-pot で合成可能な優れた方法を開発した。RNA アミダイトモノマー合成における重要な中間体である 2'-O-TBDMS ヌクレオシドの合成における古澤らの合成法をセレノウリジンアミダイトモノマー前駆体の合成に適用することを試みることにした (Scheme 3)。



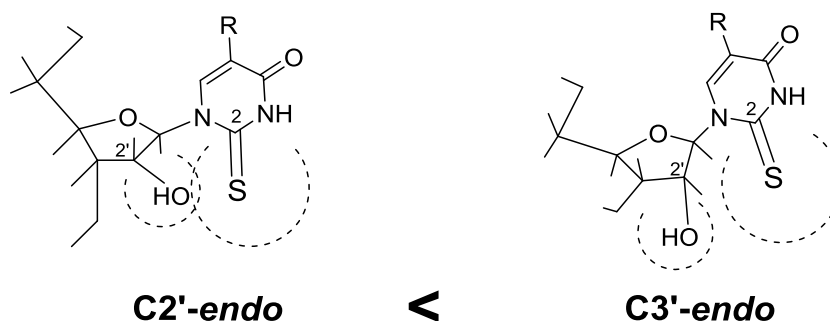
**Scheme 3** 2-セレノウリジンアミダイトモノマー前駆体の合成

2-セレノウリジン **38** (1.2 g) と 1.1 等量のジ-*tert*-ブチルシリル ビス (トリフルオロメタンスルホナート) (DTBS (OTf)<sub>2</sub>) を DMF 中、0 °C で反応させることにより、3',5'-O-DTBS 保護体を得た。それを単離することなく、イミダゾール存在下、TBDMSCl と 60 °C にて反応させることにより、one-pot で 2'位水酸基を TBDMS 化し、2.0 g の DTBS 体 **39** を収率 93% で得た。次いで、ジクロロメタン中、HF-Py を 0 °C で作用させ

ることにより、選択的に DTBS 基を脱保護することで 2'-*O*-TBDMS-2-セレノウリジンを得た。続いて、これを単離精製することなく、次の 5'-*O*-DMT 化反応に供した。すなわち、ピリジン溶媒中、4,4'-dimethoxytrityl chloride (DMT-Cl) との反応により、2.3 g の 2-セレノウリジンアミダイトモノマー前駆体 **40** を DTBS 体 **39** より収率 87% で合成した。この前駆体は既知の方法<sup>8c</sup>にてアミダイトモノマー **41** へと誘導可能である。以上より、2-セレノウリジンアミダイトモノマー前駆体 **40** を安価なウリジン **3** より、11 工程、収率 38% にてグラムスケールで合成することができた。

## 第4節 立体配座の NMR による解析

2-セレノウリジン ( $\text{Se}^2\text{U}$ ) の構造的特徴を検証するために、**38** の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを測定・解析した。前述のように、2-チオウリジン ( $\text{S}^2\text{U}$ ) は 2'位の水酸基と原子半径の大きな硫黄との立体反発により C3'-*endo* 配座を優位に形成する (**Figure 1**)<sup>13</sup>。横山ら<sup>3b</sup>により、塩基部 2 位の硫化修飾による C3'-*endo* 安定化への寄与についての系統的な検証結果が報告されている。また、RNA において、完全な C3'-*endo* の場合の二面角は  $90^\circ$  となる。一方、完全な C2'-*endo* の場合の二面角は  $180^\circ$  である<sup>14</sup>。



**Figure 1** 2-チオウリジンの分子内相互作用による構造安定化  
(生化学 **2010**, 82, 623-628.より引用)

原子半径のより大きなセレン原子を有する 2-セレノウリジン ( $\text{Se}^2\text{U}$ ) **38** の C3'-*endo* の安定化度合いを算出した (**Table 1**)。H1'-H2'および H3'-H4'のプロトン間におけるカップリング定数をそれぞれ  $J_{1'2'}$  および  $J_{3'4'}$  とすると、 $\text{C3'-endo} = J_{3'4'} / (J_{1'2'} + J_{3'4'})$  の計算式により算出される<sup>14, 15</sup>。また、 $J_{1'2'} + J_{3'4'} = 10$  と仮定することができる<sup>14, 15</sup>。和田ら<sup>16</sup>によって、 $\text{D}_2\text{O}$  中におけるウリジン (U) および 2-チオウリジン ( $\text{S}^2\text{U}$ ) の %[C3'-*endo*] 値はそれぞれ 53% および 71% であることが報告されている。上記の計算式を用いると  $\text{Se}^2\text{U}$  **38** の C3'-*endo* 値は 80% と算出された。この結果、ヌクレオシドレベルにおいて、

Se<sup>2</sup>U **38** における 2-セレン修飾は C3'-*endo* 配座を安定化している可能性が示唆された。

**Table 1** カップリング定数 (Hz) より算出した各種ヌクレオシドの %[C3'-*endo*] 値<sup>b</sup>

Nucleosides	$J_{1'2'}(\text{Hz})$	$J_{3'4'}(\text{Hz})$	%[C3'- <i>endo</i> ]
U	4.6	5.2	53 <sup>a</sup>
S <sup>2</sup> U	2.5	6.0	71 <sup>a</sup>
Se <sup>2</sup> U <b>38</b>	2.0	<i>c</i>	80 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ref. 16 により報告されている値. <sup>b</sup> 600 MHz NMR in D<sub>2</sub>O で測定 <sup>c</sup> C3' と C4' のプロトンピークが重なっているため測定不能 <sup>d</sup> この値は次の計算式から算出した: %[C3'-*endo*] = (10 -  $J_{1'2'}$ )/10 x 100.

## 総 括

第4章では、tRNA中に存在する2-セレノウリジンの効率的な合成ルートを開発するとともに、そのC3'-*endo*安定化能について検証した。既存の2-セレノウリジンの合成例では、核酸糖部の2'位の水酸基の選択的保護が成されていないため、低収率かつ異性体分離のための煩雑なカラム精製を要するなど課題があった。2-セレノウリジン RNAモノマー合成における2'位の水酸基の選択的な保護を行うために、ジ-*tert*-ブチルシリレン (DTBS) 基を用いた合成法を検証した。その結果、DTBS 基を用いることで2'-*O*-*tert*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 体を選択的かつ高収率に合成可能であった。さらに2-セレノウリジンアミダイトモノマー合成におけるビルディングブロックとして有用な2-セレノウリジン (Se<sup>2</sup>U) の TBDMS 基の脱保護を含水 TFA の条件にて行った。その結果、カラムレスかつ固体として良好な純度にて単離することが可能となった。一連の合成工程は、グラムスケールで実施可能であった。

また、NMR 解析により2-セレノウリジン (Se<sup>2</sup>U) の C3'-*endo* 配座の安定化能を検証した。その結果、ヌクレオシドレベルにおいて、Se<sup>2</sup>Uにおける2-セレン修飾はC3'-*endo*配座を安定化していることが示唆された。



## 参考文献

- 1 (a) Isel, C.; Marquet, R.; Keith, G.; Ehresmann, C.; Ehresmann, B. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 25269-25272. (b) Isel, C.; Westhof, E.; Massire, C.; Le Grice, S. F.; Ehresmann, B.; Ehresmann, C.; Marquet, R. *EMBO J.* **1999**, 18, 1038-1048.
- 2 Cordero, B.; Gómez, V.; Platero-Prats, A. E.; Revésm, M.; Echeverría, J.; Cremades, E.; Barragán, F.; Alvarez, S. *Dalton Trans.* **2008**, 7, 2832-2838.
- 3 (a) Yamamoto, Y.; Yokoyama, S.; Miyazawa, T.; Watanabe, K.; Higuchi, S. *FEBS Lett.* **1983**, 157, 95-99. (b) Yokoyama, S.; Watanabe, T.; Murao, K.; Ishikura, H.; Yamaizumi, Z.; Nishimura, S.; Miyazawa, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 4905-4909. (c) Sierzputowska-Gracz, H.; Sochacka, E.; Malkiewicz, A.; Kuo, K.; Gehrke, C. W.; Agris, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7171-7177.
- 4 Bajji, A. C.; Sundaram, M.; Myszka, D. G.; Davis, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14302-14303.
- 5 (a) Ching, W. M.; Wittwer, A. J.; Tsai, L.; Stadtman, T. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, 81, 57-60. (b) Wittwer, A. J.; Tsai, L.; Ching, W. M.; Stadtman, T. C. *Biochemistry* **1984**, 23, 4650-4655. (c) Wittwer, A. J.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, 248, 540-550. (d) Kim, I. Y.; Stadtman, T. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 7710-7713. (e) Nawrot, B.; Sochacka, E.; Döchler, M. *Cell. Mol. Life Sci.* **2011**, 68, 4023-4032.
- 6 Mizutani, T.; Watanabe, T.; Kanaya, K.; Nakagawa, Y.; Fujiwara, T. *Mol. Biol. Rep.* **1999**, 26, 167-172.
- 7 Mautner, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5292-5294.
- 8 (a) Wise, D. S.; Townsend, L. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, 9, 1461-1462. (b) Shiue, C. Y.; Chu, S. H. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2971-2974. (c) Sun, H.; Sheng, J.; Hassan, A. E.; Jiang, S.;

- Gan, J.; Huang, Z. *Nucleic Acids Res.* **2012**, *40*, 5171-5179. (d) Atanu, R.; Christopher, R. C.; Fougerolles, A. D.; Andrew, W. F. *US. Pat.*, 075177. (e) Bartos, P.; Maciaszek, A.; Rosinska, A.; Sochacka, E.; Nawrot, B. *Bioorg. Chem.* **2014**, *56*, 49-53.
- 9 El-Tayeb, A.; Qi, A.; Nicholas, R. A.; Müller, C. E. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2878-2890.
- 10 Okamoto, I.; Shohda, K.; Seio, K.; Sekine, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9971-9982.
- 11 Hakimelahi, G. H.; Proba, Z. A.; Ogilvie, K. K. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1106-1113.
- 12 (a) Trost, B. M.; Caldwell, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4999-5002. (b) Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4871-4874. (c) Furusawa, K.; Ueno, K.; Katsura, T. *Chem. Lett.* **1990**, 97-100.
- 13 Shigi, N. *生化学* **2010**, *82*, 623-628.
- 14 Yokoyama, S.; Yamaizumi, Z.; Nishimura, S.; Miyazawa, T. *Nucleic Acids Res.* **1979**, *6*, 2611-2626.
- 15 Altona, C.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2333-2344.
- 16 Ogata, T.; Shimazaki, T.; Umemoto, T.; Shinya, K.; Ohtsuki, T.; Suzuki, T.; Wada, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2585-2588.

## まとめ

低分子医薬（ヌクレオシドアナログ）を研究対象とする創薬研究は、エピゲノム医薬を例として、現在も活発に行われている。また、低分子医薬、抗体医薬に続く次世代医薬として期待される核酸医薬（化学修飾オリゴヌクレオチド）においても新たな創薬アプローチとして近年脚光を浴びている。これらに関連して、核酸分子の糖部ならびに塩基部をセレン修飾した核酸は、抗 HIV・抗ガン・抗酸化作用などの生理活性があることから、医薬シーズとしての有用性が期待される。また、構造学的観点からは、MAD 法に代表される蛋白質の立体構造解析に関する有用性が知られている。この有用性のさらなる発展や機能解明には、セレン修飾核酸の量的供給が不可欠であり、効率的な合成法の開発が求められる。

本研究で得られた研究成果として、第 2 章および第 3 章においては、TSE 基が有するケイ素原子の特性を活用したセレン修飾核酸の新たな効率的合成法の開発を行うことができた。すなわち、従来の方法では導入困難な官能基が直接的に導入可能であるため、新たな生理活性分子の合成に役立つと考えられる。また、生命現象を読み解くうえで、機能性プローブの効率的合成法の開発は、重要な役割を担っており、本研究で開発した合成法を抗ガン剤のエピゲノム研究におけるプローブとして有用な *Se*-アデノシル-L-セレノメチオニン（SeAM）合成へと応用した。

第 4 章では、アンチセンス法への応用が期待される 2-セレノウリジンの効率的合成法の開発を行った。シリル系保護基である TBDMS 保護基の温和な脱保護条件および DTBS 基を用いた選択的 2'-*O*-TBDMS 保護法の構築を行った。このグラムスケール合成の活用により医薬シーズとして期待される 2-セレノウリジンの量的供給に役立つことが期待される。

今後の展開として、本研究において開発した新たな合成法を活用した様々なセレン修飾核酸（糖部セレン修飾核酸、tRNA 中に存在する 2-セレノウリジン誘導体）の合成、そして、刺激応答性核酸として期待されるホスホン酸セレノエステルの合成などに展開の可能性があると考えられる。

本学位論文で論述した研究において、セレン修飾核酸の新たな合成法を提示することで、ヌクレオシドアナログおよび化学修飾オリゴヌクレオチドの合成研究にわずかでも貢献できれば幸いである。

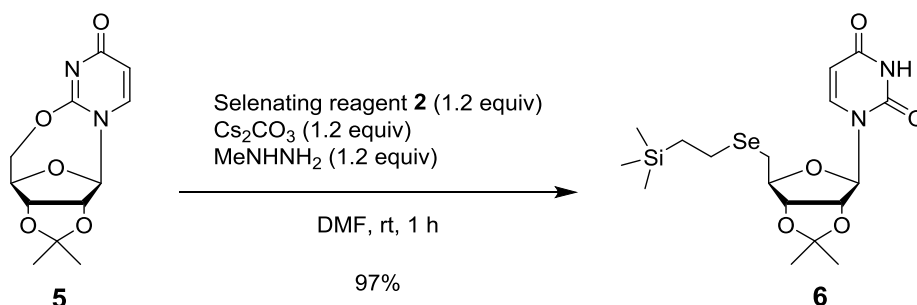
## 実験の部

### 一般操作

反応は脱水溶媒を用い、アルゴン雰囲気下で行った。空気および湿気に敏感な試薬はアルゴン雰囲気下、カニューラを用いて加えた。脱気操作が必要な溶媒については使用前にアルゴンバブリングを行い、反応に用いた。TLC分析には Merck TLC (silica gel 60F<sub>254</sub> on glass plate) を使用し、検出はUV 吸収 (254 nm) および発色試薬 (10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/エタノール溶液、20% リンモリブデン酸/エタノール溶液、ニンヒドリン試薬) を用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、Silica gel 60N (spherical, neutral) manufactured by Kanto Chemical Co., Inc.) を用いた。<sup>1</sup>H NMRスペクトル、<sup>13</sup>C NMRスペクトルおよび <sup>77</sup>Se NMRスペクトルは、JEOL JNM-ECS400 (<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 100 MHz, <sup>77</sup>Se NMR: 75 MHz)、JEOL JNM-ECA500 (<sup>1</sup>H NMR: 500 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 125 MHz, <sup>77</sup>Se NMR: 94 MHz) および JEOL JNM-ECA600 (<sup>1</sup>H NMR: 600 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 150 MHz, <sup>77</sup>Se NMR: 113 MHz) を用いた。ケミカルシフト値については、<sup>1</sup>H NMRについては内部標準物質であるCHCl<sub>3</sub> (δ 7.26 ppm)、CH<sub>3</sub>OH (δ 3.31 ppm)、D<sub>2</sub>O (δ 4.79 ppm) に対する δ 値 (ppm) で示し、そのカップリングは、s: singlet, d: doublet, t: triplet, m: multiplet の略語で示した。<sup>13</sup>C NMRについては、内部標準物質であるCHCl<sub>3</sub> (δ 77.1 ppm)、CH<sub>3</sub>OH (δ 49.0 ppm) に対する δ 値 (ppm) で示した。<sup>77</sup>Se NMR については、外部標準に対する δ 値 (ppm) で示した。HRMSスペクトル (ESI) は、Waters UPLC system (Aquity UPLC XevoQToF) を用いて測定した。融点は、Yanagimoto 融点測定装置を用いた。IRスペクトルは、JASCO FT/IR-410 Fourier Transform Infrared Spectrometerで測定した。旋光度は、JASCO P-2300およびUnion PM-201 Automatic Digital Polarimeterで測定した。

## 第2章 5'-セレン修飾核酸の効率的合成法の開発と

### SeAM 合成への応用

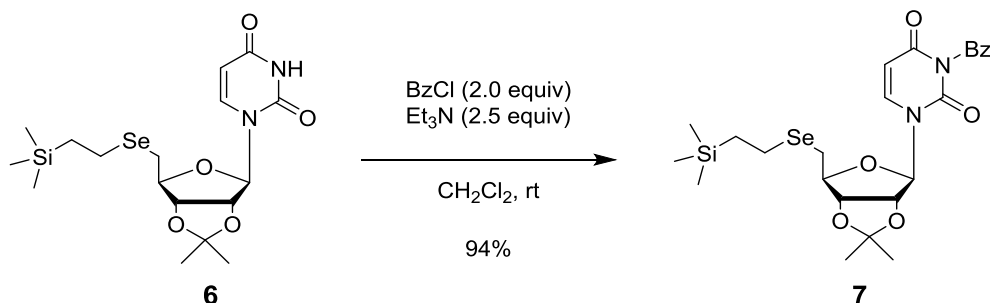


#### 5'-Deoxy-5'-(2-(trimethylsilyl)ethyl)seleno-2',3'-O-isopropylideneuridine (**6**)

アルゴン雰囲気下、2-(trimethylsilyl)ethyl 4-methylselenobenzoate (1.98 g, 6.6 mmol) **2**<sup>1</sup>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.15 g, 6.6 mmol) を脱気した DMF (4 mL) に溶解し、*N*-methylhydrazine (0.35 mL, 6.6 mmol)、2',3'-*O*-isopropylidene-2,5'-anhydrouridine **5**<sup>2</sup> (1.46 g, 5.5 mmol) の DMF (4 mL) 溶液の順に加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了を TLC (EtOAc:*n*-hexane = 1:1) で確認後、酢酸エチルで抽出し、洗浄（水、飽和食塩水）、乾燥（無水硫酸ナトリウム）、溶媒留去、トルエン共沸を行った後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc:*n*-hexane = 1:5 to 1:2) で単離精製し、**6** (2.38 g, 97%) を白色泡状粉末として得た。

Mp: 115-117 °C (Recrystallized from ethylacetate). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.45 (br s, 1H, NH), 7.35 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-6), 5.74 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-5), 5.70 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-1'), 4.95 (dd, 1H, *J* = 6.2, 2.0 Hz, H-2'), 4.77 (dd, 1H, *J* = 6.2, 4.8 Hz, H-3'), 4.30 (dd, 1H, *J* = 10.3, 5.5 Hz, H-4'), 2.92-2.84 (m, 2H, H-5'), 2.71-2.62 (m, 2H, -SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), 1.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95-0.92 (m, 2H, -SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), -0.0098 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.5 (C-4), 150.0 (C-2), 142.3 (C-6), 114.9 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 102.8 (C-5), 93.8 (C-1'), 87.0 (C-4'), 84.6 (C-2'), 83.8 (C-3'), 27.3 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.7 (C-5'), 25.4

(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.4 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), 18.7 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), -1.8 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 181.9; IR (film): 1692, 1631 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+28.2 (c 1.05, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SeSiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 471.0830, found: 471.0833.



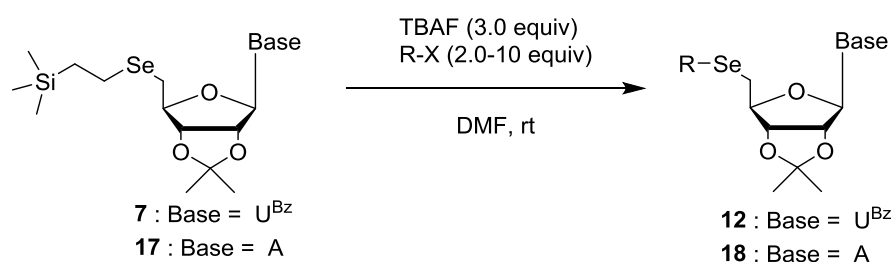
***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(2-(trimethylsilyl)ethyl)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (7)**

アルゴン雰囲気下、**6** (447 mg, 1 mmol) と Et<sub>3</sub>N (348 μL, 2.5 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) に溶解し、benzoyl chloride (230 μL, 2 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応終了を TLC (EtOAc:*n*-hexane = 1:1) で確認後、H<sub>2</sub>O を加え、CHCl<sub>3</sub> で抽出した。有機層を洗浄 (飽和炭酸水素ナトリウム水溶液)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc:*n*-hexane = 1:10 to 1:5) で単離精製し、**7** (517.8 mg, 94%) を白色泡状粉末として得た。

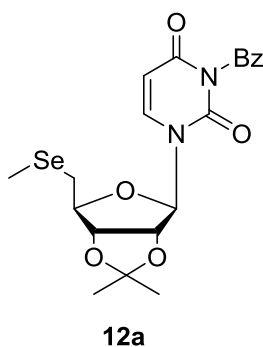
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93-7.91 (m, 2H, Ph), 7.67-7.63 (m, 1H, Ph), 7.52-7.48 (m, 2H, Ph), 7.44 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-6), 5.84 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-5), 5.68 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H-1'), 5.00 (dd, 1H, *J* = 6.4, 2.3 Hz, H-2'), 4.73 (dd, 1H, *J* = 6.9, 4.1 Hz, H-3'), 4.31 (ddd, 1H, *J* = 6.4, 6.4, 4.2 Hz, H-4'), 2.82 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz, H-5'), 2.67-2.62 (m, 2H, -SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95-0.90 (m, 2H, -SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), -0.0046 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.4 (COPh), 162.0 (C-4), 149.2 (C-2), 142.1 (C-6), 135.4, 131.4, 130.7, 129.4 (Ph), 114.8 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 102.8 (C-5), 94.7 (C-1'), 87.3 (C-4'), 84.6 (C-2'),

83.8 (C-3'), 27.2 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.7 (C-5'), 25.4 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.3 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), 18.6 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), -1.8 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>77</sup>Se NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 181.6; IR (film): 1750, 1710, 1675 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +7.4 (c 0.70, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SeSiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 575.1093, found: 575.1094.

一般的合成法：5'-TSE-セレノヌクレオシドと各種求電子剤との反応



化合物**12a**を代表例とした一般的合成法



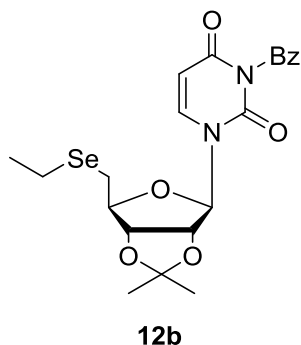
#### *N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-methylseleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12a**)

アルゴン雰囲気下、**7** (27.6 mg, 0.05 mmol) と methyl iodide (16 μL, 0.25 mmol) を脱気したDMF (0.5 mL) に溶解し、1M tetrabutylammonium fluoride in THF溶液 (150 μL, 0.15 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了をTLC (EtOAc:*n*-hexane = 1:1) で確認後、酢酸エチルで抽出し、洗浄 (水、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒



留去を行った後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc:*n*-hexane = 1:2) で単離精製し、**12a** (18.5 mg, 80%) を白色泡状粉末として得た。

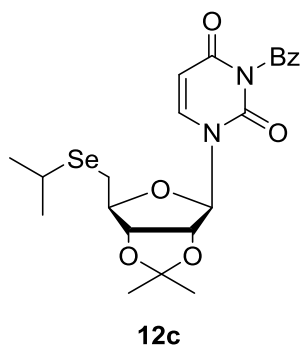
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94-7.92 (m, 2H, Ph), 7.69-7.65 (m, 1H, Ph), 7.53-7.49 (m, 2H, Ph), 7.43 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-6), 5.86 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.65 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz, H-1'), 5.05 (dd, 1H,  $J = 6.4, 1.8$  Hz, H-2'), 4.74 (dd, 1H,  $J = 6.4, 4.1$  Hz, H-3'), 4.31 (ddd, 1H,  $J = 6.9, 6.9, 4.1$  Hz, H-4'), 2.79 (d, 2H,  $J = 6.8$  Hz, H-5'), 2.06-2.02 (m, 3H, -SeCH $\underline{\text{C}}_3$ ), 1.55 (s, 3H, CH $\underline{\text{C}}_3$ ), 1.34 (s, 3H, CH $\underline{\text{C}}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.4 ( $\underline{\text{C}}\text{OPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.2 (C-2), 142.3 (C-6), 135.4, 131.4, 130.7, 129.4 (Ph), 114.8 (- $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.8 (C-5), 95.3 (C-1'), 87.4 (C-4'), 84.6 (C-2'), 83.9 (C-3'), 27.5 (C-5'), 27.2 (-C( $\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 25.4 (-C( $\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 5.5 (-SeCH $\underline{\text{C}}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  49.9; IR (film): 1748, 1709, 1673  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.1$  ( $c$  0.55,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 489.0541, found: 489.0539.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-ethylseleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12b**)**

一般的合成法に従い、**7** (27.6 mg, 0.05 mmol)、ethyl iodide (20  $\mu$ L, 0.25 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**12b** (17.7 mg, 74%) を白色泡状粉末として得た。

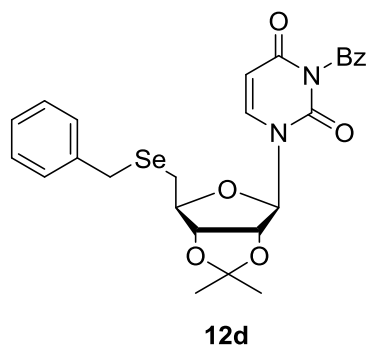
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94-7.92 (m, 2H, Ph), 7.68-7.65 (m, 1H, Ph), 7.53-7.49 (m, 2H, Ph), 7.44 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, H-6), 5.85 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.67 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-1'), 5.03 (dd, 1H,  $J = 6.9, 1.8$  Hz, H-2'), 4.74 (dd, 1H,  $J = 6.8, 4.2$  Hz, H-3'), 4.31 (ddd, 1H,  $J = 6.4, 6.4, 4.1$  Hz, H-4'), 2.82 (d, 2H,  $J = 6.4$  Hz, H-5'), 2.61 (q, 2H,  $J = 7.8$  Hz,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (t, 3H,  $J = 7.8$  Hz,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.4 ( $\text{COPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.2 (C-2), 142.2 (C-6), 135.4, 131.4, 130.7, 129.4 (Ph), 114.8 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.8 (C-5), 95.0 (C-1'), 87.4 (C-4'), 84.6 (C-2'), 83.8 (C-3'), 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.5 (C-5'), 25.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.7 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_3$ ), 15.8 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.5; IR (film): 1748, 1709, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +1.6$  ( $c$  0.58,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 503.0697, found: 503.0697.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-isopropylseleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12c**)**

一般的合成法に従い、**7** (27.6 mg, 0.05 mmol)、isopropyl iodide (20  $\mu$ L, 0.25 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**12c** (15.8 mg, 64%) を白色泡状粉末として得た。

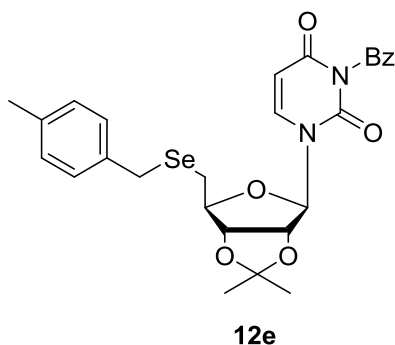
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94-7.92 (m, 2H, Ph), 7.68-7.64 (m, 1H, Ph), 7.53-7.49 (m, 2H, Ph), 7.45 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-6), 5.86 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.67 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-1'), 5.02 (dd, 1H,  $J = 6.9, 2.3$  Hz, H-2'), 4.74 (dd, 1H,  $J = 6.8, 4.1$  Hz, H-3'), 4.32 (ddd, 1H,  $J = 6.4, 6.4, 4.1$  Hz, H-4'), 3.18-3.11 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.89-2.80 (m, 2H, H-5'), 1.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.41-1.36 (m, 6H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.4 ( $\text{COPh}$ ), 162.1 (C-4), 149.2 (C-2), 142.2 (C-6), 135.4, 131.4, 130.7, 129.4 (Ph), 114.9 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.8 (C-5), 94.8 (C-1'), 87.4 (C-4'), 84.7 (C-2'), 83.8 (C-3'), 30.4 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.9 (C-5'), 24.6 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  254.9; IR (film): 1749, 1709, 1671  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.2$  ( $c$  0.65,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 517.0854, found: 517.0855.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-benzylseleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (12d)**

一般的合成法に従い、**7** (27.6 mg, 0.05 mmol)、benzyl bromide (12  $\mu$ L, 0.1 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**12d** (21.9 mg, 81%) を白色泡状粉末として得た。

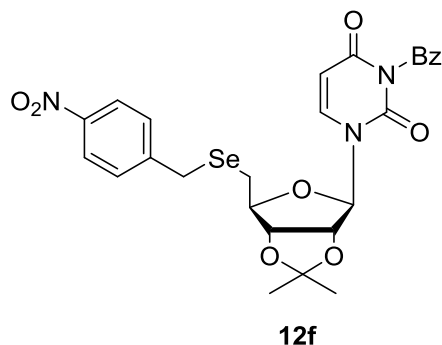
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.93-7.91 (m, 2H, Ph), 7.67-7.63 (m, 1H, Ph), 7.51-7.47 (m, 2H, Ph), 7.40 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-6), 7.30-7.19 (m, 5H, Ph, overlap with  $\text{CDCl}_3$ ), 5.84 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.64 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-1'), 4.97 (dd, 1H,  $J = 6.9, 2.3$  Hz, H-2'), 4.60 (dd, 1H,  $J = 6.9, 4.1$  Hz, H-3'), 4.22 (ddd, 1H,  $J = 6.4, 6.4, 4.6$  Hz, H-4'), 3.82-3.78 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{Ph}$ ), 2.81-2.70 (m, 2H, H-5'), 1.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.4 ( $\text{COPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.1 (C-2), 142.2 (C-6), 138.8 (Ph), 135.4, 131.4, 130.7, 129.4, 129.0, 128.8, 127.2 (Ph), 114.8 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.8 (C-5), 94.9 (C-1'), 87.1 (C-4'), 84.5 (C-2'), 83.8 (C-3'), 28.2 ( $-\text{SeCH}_2\text{Ph}$ ), 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.8 (C-5'), 25.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  221.4; IR (film): 1749, 1709, 1673  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +1.2$  ( $c$  0.67,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 565.0854, found: 565.0856.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(4-methylbenzyl)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (12e)**

一般的合成法に従い、**7** (44.1 mg, 0.08 mmol)、4-methylbenzyl bromide (44.4 mg, 0.24 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (240  $\mu$ L, 0.24 mmol) にて反応を行い、**12e** (41.4 mg, 93%) を白色泡状粉末として得た。

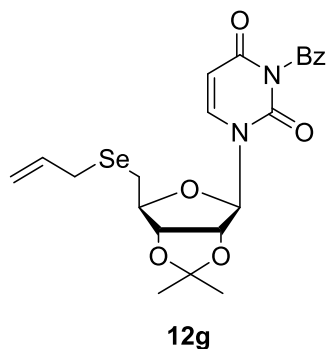
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.93-7.92 (m, 2H, Ph), 7.67-7.64 (m, 1H, Ph), 7.50-7.48 (m, 2H, Ph), 7.42 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-6), 7.15-7.14 (m, 2H, Ph), 7.09-7.08 (m, 2H, Ph), 5.84 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-5), 5.65 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, H-1'), 4.96-4.95 (m, 1H, H-2'), 4.58 (dd, 1H,  $J = 6.2$ , 4.1 Hz, H-3'), 4.23 (ddd, 1H,  $J = 6.2$ , 6.2, 4.1 Hz, H-4'), 3.77 (s, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{Ph}$ ), 2.78 (dd, 1H,  $J = 13.1$ , 6.9 Hz, H-5'a), 2.71 (dd, 1H,  $J = 13.1$ , 6.2 Hz, H-5'b), 2.31 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ), 1.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.4 ( $\text{COPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.1 (C-2), 142.1 (C-6), 136.8, 135.7, 135.4, 131.3, 130.6, 129.4<sub>4</sub>, 129.3<sub>6</sub>, 128.9 (Ph), 114.8 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.7 (C-5), 94.7 (C-1'), 86.9 (C-4'), 84.5 (C-2'), 83.7 (C-3'), 27.9 ( $-\text{SeCH}_2\text{Ph}$ ), 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.7 (C-5'), 25.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.2 ( $\text{PhCH}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  220.6; IR (film): 1749, 1709, 1674  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +4.6$  ( $c$  0.72,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 579.1010, found: 579.1012.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(4-nitrobenzyl)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12f**)**

一般的合成法に従い、**7** (44.1 mg, 0.08 mmol)、4-nitrobenzyl bromide (51.8 mg, 0.24 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (240  $\mu$ L, 0.24 mmol) にて反応を行い、**12f** (28.6 mg, 61%) を淡黄色泡状粉末として得た。

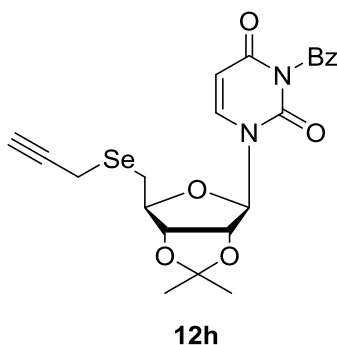
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.11-8.09 (m, 2H, Ph), 7.94-7.92 (m, 2H, Ph), 7.69-7.65 (m, 2H, Ph), 7.52-7.48 (m, 2H, Ph), 7.40-7.33 (m, 3H, H-6, Ph), 5.86 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-5), 5.54 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz, H-1'), 5.09-5.08 (m, 1H, H-2'), 4.68 (dd, 1H,  $J = 6.9, 4.1$  Hz, H-3'), 4.19 (ddd, 1H,  $J = 6.9, 6.9, 4.1$  Hz, H-4'), 3.85-3.82 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{Ph}$ ), 2.80-2.71 (m, 2H, H-5'), 1.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.3 ( $\text{COPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.1 (C-2), 147.0, 147.0 (Ph, overlap), 143.0 (C-6), 135.6, 131.2, 130.7, 129.8, 129.4, 124.0 (Ph), 114.8 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.9 (C-5), 96.4 (C-1'), 88.0 (C-4'), 84.5 (C-2'), 83.9 (C-3'), 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.0 ( $-\text{SeCH}_2\text{Ph}$ ), 25.9 (C-5'), 25.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  243.3; IR (film): 1749, 1709, 1671  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +16.5$  ( $c$  0.20,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_8\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 610.0705, found: 610.0703.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-allylseleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (12g)**

一般的合成法に従い、**7** (27.6 mg, 0.05 mmol)、allyl bromide (13  $\mu$ L, 0.15 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**12g** (20.8 mg, 85%) を白色泡状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94-7.92 (m, 2H, Ph), 7.69-7.65 (m, 1H, Ph), 7.53-7.49 (m, 2H, Ph), 7.42 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-6), 5.89-5.78 (m, 2H, H-5, -SeCH $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$ ), 5.65 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-1'), 5.04-4.97 (m, 3H, H-2', -SeCH $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$ ), 4.73 (dd, 1H,  $J = 6.9, 4.1$  Hz, H-3'), 4.28 (ddd, 1H,  $J = 6.9, 6.9, 4.1$  Hz, H-4'), 3.21-3.19 (m, 2H, -SeCH $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$ ), 2.81-2.71 (m, 2H, H-5'), 1.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.4 ( $\underline{\text{C}}\text{OPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.1 (C-2), 142.3 (C-6), 135.4 (Ph), 134.4 (Allyl), 131.2, 130.6, 129.3 (Ph), 117.1 (Allyl), 114.7 ( $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.6 (C-5), 94.9 (C-1'), 87.1 (C-4'), 84.5 (C-2'), 83.7 (C-3'), 27.2 ( $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.9 (C-5'), 25.3 ( $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.0 (Allyl);  $^{77}\text{Se}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.2; IR (film): 1749, 1710, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +6.6$  ( $c$  0.55,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 515.0697, found: 515.0700.

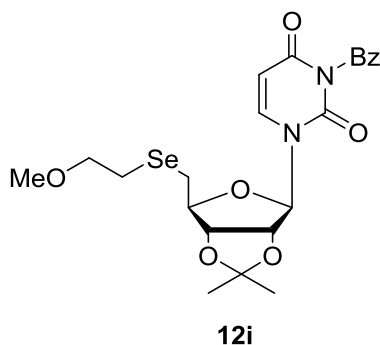


***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-propargylseleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12h**)**

一般的合成法に従い、**7** (33.1 mg, 0.06 mmol)、propargyl bromide (13.6  $\mu$ L, 0.18 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (180  $\mu$ L, 0.18 mmol) にて反応を行い、**12h** (25.3 mg, 86%) を白色泡状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94-7.92 (m, 2H, Ph), 7.69-7.65 (m, 1H, Ph), 7.53-7.49 (m, 2H, Ph), 7.40 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-6), 5.86 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-5), 5.64 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-1'), 5.07-5.05 (m, 1H, H-2'), 4.78 (dd, 1H,  $J = 6.9, 4.1$  Hz, H-3'), 4.39-4.35 (m, 1H, H-4'), 3.24-3.22 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CCH}$ ), 3.04-3.02 (m, 2H, H-5'), 2.26 (s, 1H,  $-\text{SeCH}_2\text{CCH}$ ), 1.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.4 ( $\text{COPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.1 (C-2), 142.4 (C-6), 135.5, 131.3, 130.7, 129.4 (Ph), 114.9 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.8 (C-5), 95.3 (C-1'), 87.5 (C-4'), 84.6 (C-2'), 83.9 (C-3'), 80.4 ( $-\text{SeCH}_2\text{CCH}$ ), 72.1 ( $-\text{SeCH}_2\text{CCH}$ ), 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.3 (C-5'), 25.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 8.0 ( $-\text{SeCH}_2\text{CCH}$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  220.2; IR (film): 3288 (alkyne), 1748, 1709, 1671  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +13.6$  ( $c$  0.48,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 513.0541, found: 513.0546.

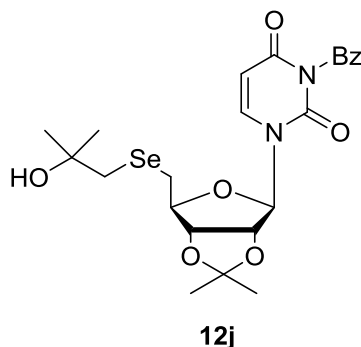




***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(2-methoxyethyl)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12i**)**

一般的合成法に従い、**7** (113.1 mg, 0.2 mmol)、2-bromoethyl methyl ether (57  $\mu$ L, 0.6 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (600  $\mu$ L, 0.6 mmol) にて反応を行い、**12i** (75.6 mg, 74%) を白色泡状粉末として得た。

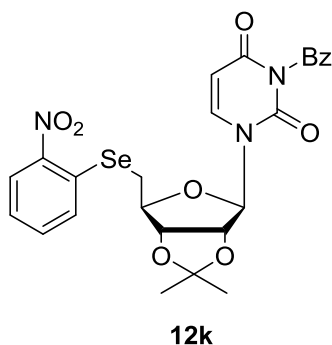
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.93-7.92 (m, 2H, Ph), 7.68-7.65 (m, 1H, Ph), 7.52-7.49 (m, 2H, Ph), 7.43 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-6), 5.85 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.66 (s, 1H, H-1'), 5.02 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, H-2'), 4.74 (dd, 1H,  $J = 6.8, 4.1$  Hz, H-3'), 4.32 (ddd, 1H,  $J = 6.2, 6.2, 4.1$  Hz, H-4'), 3.61-3.59 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.34 (s, 3H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 2.87 (d, 2H,  $J = 6.2$  Hz, H-5'), 2.77-2.75 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 1.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.4 ( $\text{COPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.1 (C-2), 142.3 (C-6), 135.4, 131.3, 130.6, 129.4 (Ph), 114.8 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.8 (C-5), 94.9 (C-1'), 87.4 (C-4'), 84.6 (C-2'), 83.7 (C-3'), 72.7 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 58.7 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.3 (C-5'), 25.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.2 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  116.2; IR (film): 1749, 1709, 1673  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +12.4$  ( $c$  0.12,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 533.0803, found: 533.0803.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(2,2-dimethylethane-2-ol)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12j**)**

一般的合成法に従い、**7** (55.2 mg, 0.1 mmol)、isobutylene oxide (88.8  $\mu$ L, 1 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (300  $\mu$ L, 0.3 mmol) にて反応を行い、**12j** (36.5 mg, 70%) を白色泡状粉末として得た。

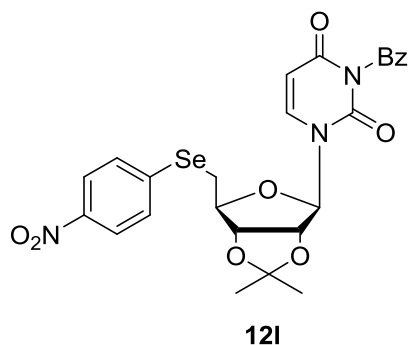
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.96-7.93 (m, 2H, Ph), 7.70-7.66 (m, 1H, Ph), 7.54-7.50 (m, 2H, Ph), 7.40 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-6), 5.86 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.61 (s, 1H, H-1'), 5.09-5.07 (m, 1H, H-2'), 4.77-4.74 (m, 1H, H-3'), 4.33-4.30 (m, 1H, H-4'), 2.88-2.73 (m, 4H, H-5', -SeCH $_2$ C(CH $_3$ ) $_2$ OH), 2.34 (br s, 1H, -SeCH $_2$ C(CH $_3$ ) $_2$ OH), 1.55 (s, 3H, CH $_3$ ), 1.34 (s, 3H, CH $_3$ ), 1.28-1.27 (m, 6H, -SeCH $_2$ C(CH $_3$ ) $_2$ OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.4 ( $\text{COPh}$ ), 162.1 (C-4), 149.2 (C-2), 142.7 (C-6), 135.5, 131.3, 130.7, 129.4 (Ph), 114.8 ( $\text{-C(CH}_3)_2$ ), 102.8 (C-5), 95.7 (C-1'), 87.7 (C-4'), 84.6 (C-2'), 83.8 (C-3'), 70.2 (-SeCH $_2$ C(CH $_3$ ) $_2$ OH), 41.7 (-SeCH $_2$ C(CH $_3$ ) $_2$ OH), 29.0 (-SeCH $_2$ C(CH $_3$ ) $_2$ OH), 28.0 (C-5'), 27.2 ( $\text{-C(CH}_3)_2$ ), 25.4 ( $\text{-C(CH}_3)_2$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  68.4; IR (film): 3491 (OH), 1748, 1709, 1672  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +12.8$  ( $c$  0.57,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 547.0959, found: 547.0953.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(2-nitrophenyl)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12k**)**

一般的合成法に従い、**7** (27.6 mg, 0.05 mmol)、2-fluoronitrobenzene (10.5  $\mu$ L, 0.1 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液(150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**12k** (17.2 mg, 60%) を黄色泡状粉末として得た。

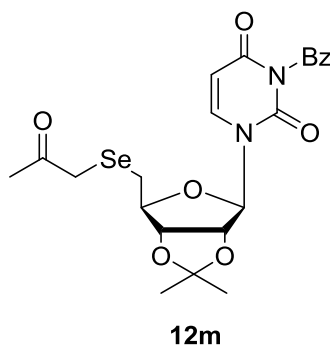
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.28-8.27 (m, 1H, Ph), 7.93-7.92 (m, 2H, Ph), 7.62-7.60 (m, 1H, Ph), 7.47-7.45 (m, 4H, Ph), 7.33-7.30 (m, 2H, H-6, Ph), 5.82 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.56 (d, 1H,  $J = 1.4$  Hz, H-1'), 5.15 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz, H-2'), 4.83 (dd, 1H,  $J = 6.9, 4.1$  Hz, H-3'), 4.41-4.38 (m, 1H, H-4'), 3.25-3.18 (m, 2H, H-5'), 1.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.3 ( $\text{COPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.3 (C-2), 147.0 (Ph), 143.0 (C-6), 135.5, 133.9, 132.3, 131.2, 130.6, 129.4, 129.2, 126.6, 126.0 (Ph), 114.8 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.8 (C-5), 96.7 (C-1'), 86.9 (C-4'), 84.6 (C-2'), 84.4 (C-3'), 28.5 (C-5'), 27.1 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  329.2; IR (film): 1749, 1709, 1672  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +81.0$  ( $c$  0.54,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ :596.0548, found: 596.0548.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(4-nitrophenyl)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (12I)**

一般的合成法に従い、**7** (27.6 mg, 0.05 mmol)、4-fluoronitrobenzene (10.6  $\mu$ L, 0.1 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液(150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**12I** (18.0 mg, 63%) を黄色泡状粉末として得た。

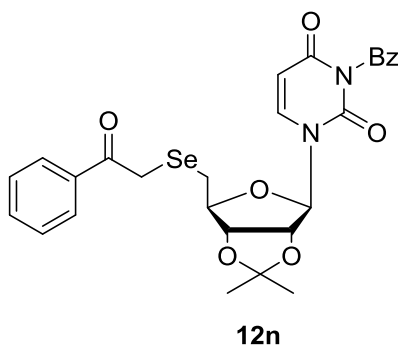
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06-8.04 (m, 2H, Ph), 7.95-7.93 (m, 2H, Ph), 7.68-7.64 (m, 1H, Ph), 7.52-7.47 (m, 4H, Ph), 7.29 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-6), 5.84 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-5), 5.51 (d, 1H,  $J = 1.4$  Hz, H-1'), 5.16-5.14 (m, 1H, H-2'), 4.80 (dd, 1H,  $J = 6.4, 4.1$  Hz, H-3'), 4.33 (ddd, 1H,  $J = 6.9, 6.9, 4.1$  Hz, H-4'), 3.33-3.22 (m, 2H, H-5'), 1.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.3 ( $\text{COPh}$ ), 161.9 (C-4), 149.2 (C-2), 146.5 (Ph), 143.2 (C-6), 140.6, 135.6, 131.2, 130.7, 130.6, 129.4, 124.0 (Ph), 114.7 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.9 (C-5), 97.1 (C-1'), 87.6 (C-4'), 84.7 (C-2'), 84.1 (C-3'), 29.1 (C-5'), 27.1 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  283.9; IR (film): 1749, 1709, 1672  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +42.3$  ( $c$  0.40,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 596.0548, found: 596.0555.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(2-oxopropyl)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12m**)**

一般的合成法に従い、**7** (27.6 mg, 0.05 mmol)、bromoacetone (41.9  $\mu$ L, 0.5 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**12m** (15.2 mg, 60%) を白色泡状粉末として得た。

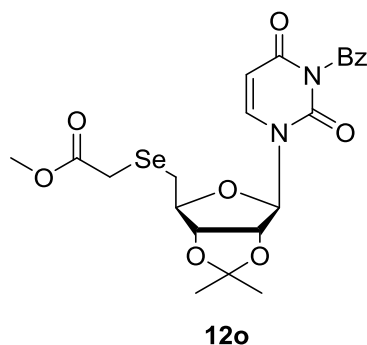
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97-7.95 (m, 2H, Ph), 7.69-7.65 (m, 1H, Ph), 7.53-7.49 (m, 2H, Ph), 7.38 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-6), 5.86 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.60 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz, H-1'), 5.07-5.05 (m, 1H, H-2'), 4.72 (dd, 1H,  $J = 6.4, 4.1$  Hz, H-3'), 4.30 (ddd, 1H,  $J = 6.9, 6.9, 4.6$  Hz, H-4'), 3.30-3.22 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{COCH}_3$ ), 2.86-2.84 (m, 2H, H-5'), 2.31 (s, 3H,  $-\text{SeCH}_2\text{COCH}_3$ ), 1.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  203.7 ( $-\text{SeCH}_2\text{COCH}_3$ ), 168.5 ( $\text{COPh}$ ), 162.1 (C-4), 149.2 (C-2), 142.6 (C-6), 135.5, 131.3, 130.7, 129.4 (Ph), 114.8 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.8 (C-5), 95.6 (C-1'), 87.5 (C-4'), 84.6 (C-2'), 83.9 (C-3'), 32.3 ( $-\text{SeCH}_2\text{COCH}_3$ ), 27.7 ( $-\text{SeCH}_2\text{COCH}_3$ ), 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.4 (C-5'), 25.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.9; IR (film): 1748, 1708, 1668  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +5.6$  ( $c$  0.43,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 531.0646, found: 531.0643.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(2-oxo-2-phenylethyl)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (12n)**

一般的合成法に従い、**7** (44.1 mg, 0.08 mmol)、2-bromoacetophenone (47.8 mg, 0.24 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液(240  $\mu$ L, 0.24 mmol) にて反応を行い、**12n** (36.4 mg, 80%) を白色泡状粉末として得た。

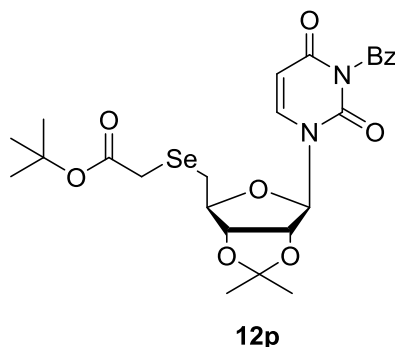
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95-7.92 (m, 4H, Ph), 7.65-7.56 (m, 2H, Ph), 7.50-7.45 (m, 4H, Ph), 7.39 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-6), 5.81 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.64 (m, 1H, H-1'), 5.02-5.00 (m, 1H, H-2'), 4.70 (dd, 1H,  $J = 6.8, 4.1$  Hz, H-3'), 4.34 (m, 1H, H-4'), 3.89-3.82 (m, 2H, -SeCH $_2$ COPh), 2.94-2.92 (m, 2H, H-5'), 1.53 (s, 3H, CH $_3$ ), 1.31 (s, 3H, CH $_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.8 (-SeCH $_2$ COPh), 168.4 (COPh), 162.0 (C-4), 149.1 (C-2), 142.3 (C-6), 135.4, 135.1, 133.6, 131.3, 130.7, 129.3, 128.9, 128.8 (Ph), 114.8 (-C(CH $_3$ ) $_2$ ), 102.8 (C-5), 95.0 (C-1'), 87.2 (C-4'), 84.6 (C-2'), 83.8 (C-3'), 27.3 (-SeCH $_2$ COPh), 27.2 (-C(CH $_3$ ) $_2$ ), 26.9 (C-5'), 25.4 (-C(CH $_3$ ) $_2$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.2; IR (film): 1748, 1708, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +0.09$  ( $c$  0.45,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 593.0803, found: 593.0804.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(methyl-2-acetate)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12o**)**

一般的合成法に従い、**7** (27.6 mg, 0.05 mmol)、methyl bromoacetate (18.6  $\mu$ L, 0.2 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液(150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**12o** (23.6 mg, 90%) を白色泡状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95-7.93 (m, 2H, Ph), 7.69-7.65 (m, 1H, Ph), 7.53-7.49 (m, 2H, Ph), 7.38 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-6), 5.86 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.63 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-1'), 5.06-5.05 (m, 1H, H-2'), 4.74 (dd, 1H,  $J = 6.9, 4.1$  Hz, H-3'), 4.34 (ddd, 1H,  $J = 6.9, 6.9, 4.1$  Hz, H-4'), 3.70 (s, 3H,  $-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.25-3.17 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.05-2.97 (m, 2H, H-5'), 1.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.6 ( $-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 168.4 ( $\text{COPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.1 (C-2), 142.5 (C-6), 135.4, 131.2, 130.6, 129.3 (Ph), 114.7 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.7 (C-5), 95.2 (C-1'), 87.3 (C-4'), 84.5 (C-2'), 83.7 (C-3'), 52.5 ( $-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.0 (C-5'), 25.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.7 ( $-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186.9; IR (film): 1748, 1708, 1668  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +1.8$  ( $c$  0.96,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 547.0596, found: 547.0596.

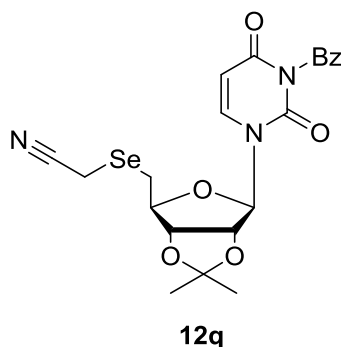


***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(*tert*-butylacetate)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12p**)**

一般的合成法に従い、**7** (55.2 mg, 0.1 mmol)、*tert*-butyl bromoacetate (73.8  $\mu$ L, 0.5 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液(300  $\mu$ L, 0.3 mmol)にて反応を行い、**12p** (43.6 mg, 77%) を白色泡状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95-7.93 (m, 2H, Ph), 7.69-7.65 (m, 1H, Ph), 7.53-7.49 (m, 2H, Ph), 7.42 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, H-6), 5.85 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.66 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz, H-1'), 5.04-5.03 (m, 1H, H-2'), 4.75 (dd, 1H,  $J = 6.4, 4.2$  Hz, H-3'), 4.38-4.34 (m, 1H, H-4'), 3.15-3.08 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.01-3.00 (m, 2H, H-5'), 1.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 9H,  $-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.4 ( $-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 168.4 ( $\text{COPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.1 (C-2), 142.3 (C-6), 135.4, 131.3, 130.6, 129.4 (Ph), 114.8 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 102.8 (C-5), 95.1 (C-1'), 87.1 (C-4'), 84.6 (C-2'), 83.8 (C-3'), 81.7 ( $-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.0 ( $-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.7 (C-5'), 25.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.6 ( $-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.3; IR (film): 1749, 1709, 1673  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +0.82$  ( $c$  0.55,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 589.1065, found: 589.1064.

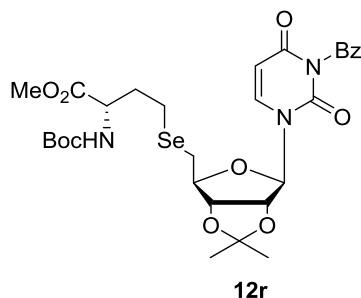




***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-cyanomethylseleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (12q)**

一般的合成法に従い、**7** (33.1 mg, 0.06 mmol)、bromoacetonitrile (12.5  $\mu$ L, 0.18 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (180  $\mu$ L, 0.18 mmol) にて反応を行い、**12q** (19.8 mg, 67%) を白色泡状粉末として得た。

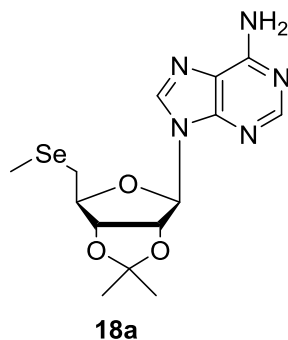
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97-7.95 (m, 2H, Ph), 7.70-7.67 (m, 1H, Ph), 7.55-7.51 (m, 2H, Ph), 7.33 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-6), 5.87 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 5.56 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz, H-1'), 5.14-5.12 (m, 1H, H-2'), 4.78 (dd, 1H,  $J = 6.9, 4.1$  Hz, H-3'), 4.37 (ddd, 1H,  $J = 7.8, 7.8, 2.3$  Hz, H-4'), 3.25-3.02 (m, 4H, H-5', -SeCH $_2$ CN), 1.55 (s, 3H, CH $_3$ ), 1.34 (s, 3H, CH $_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.4 ( $\text{COPh}$ ), 162.0 (C-4), 149.2 (C-2), 143.0 (C-6), 135.6, 131.2, 130.7, 129.4 (Ph), 117.4 (-SeCH $_2$ CN), 115.0 (-C(CH $_3$ ) $_2$ ), 103.0 (C-5), 96.4 (C-1'), 88.3 (C-4'), 84.5 (C-2'), 84.0 (C-3'), 27.6 (-C(CH $_3$ ) $_2$ ), 27.2 (C-5'), 25.4 (-C(CH $_3$ ) $_2$ ), 3.4 (-SeCH $_2$ CN);  $^{77}\text{Se}$  NMR (94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  234.3; IR (film): 2241 (CN), 1747, 1709, 1668  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +6.4$  ( $c$  0.47,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 514.0493, found: 514.0502.



***N*-Benzoyl-5'-deoxy-5'-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)butanoate)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**12r**)**

一般的合成法に従い、**7** (113.1 mg, 0.2 mmol)、(*S*)-methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-iodobutanoate **13**<sup>3</sup> (137.3 mg, 0.4 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (600  $\mu$ L, 0.6 mmol) にて反応を行い、**12r** (97.2 mg, 73%) を白色泡状粉末として得た。

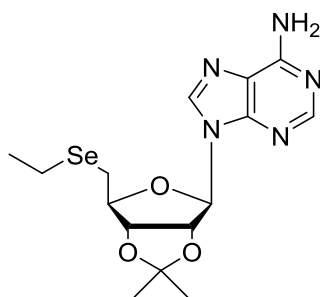
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.94-7.92 (m, 2H, Ph), 7.69-7.65 (m, 1H, Ph), 7.53-7.49 (m, 2H, Ph), 7.43 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-6), 5.86 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-5), 5.65 (s, 1H, H-1'), 5.10-5.02 (m, 2H, H-2', NH), 4.74-4.71 (m, 1H, H-3'), 4.39-4.38 (m, 1H, H- $\alpha$ ), 4.30-4.26 (m, 1H, H-4'), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.83-2.81 (m, 2H, H-5'), 2.61 (t, 2H,  $J = 7.8$  Hz, H- $\gamma$ ), 2.17-2.13 (m, 1H, H- $\beta$ a), 2.01-1.93 (m, 1H, H- $\beta$ b), 1.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 168.4 (COPh), 162.0 (C-4), 155.5 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 149.2 (C-2), 142.3 (C-6), 135.5, 131.3, 130.7, 129.4 (Ph), 114.9 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 102.9 (C-5), 95.1 (C-1'), 87.2 (C-4'), 84.6 (C-2'), 83.8 (C-3'), 80.3 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.6 (C- $\alpha$ ), 52.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.8 (C- $\gamma$ ), 28.4 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.2 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.1 (C-5'), 25.4 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.3 (C- $\beta$ ); <sup>77</sup>Se NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  139.0; IR (film): 1748, 1709, 1672 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +17.8 ( $c$  0.30, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 690.1542, found: 690.1541.



**5'-Deoxy-5'-methylseleno-2',3'-O-isopropylideneadenosine (18a)**

一般的合成法に従い、**17** (23.5mg, 0.05 mmol)、methyl iodide (15.6  $\mu$ L, 0.25 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**18a** (8.8 mg, 46%) を白色泡状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.35 (s, 1H, H-2), 7.94 (s, 1H, H-8), 6.09 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, H-1'), 5.78 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.52 (dd, 1H,  $J = 6.2, 2.1$  Hz, H-2'), 5.05 (dd, 1H,  $J = 6.2, 3.4$  Hz, H-3'), 4.46-4.43 (m, 1H, H-4'), 2.85-2.75 (m, 2H, H-5'), 1.99 (s, 3H,  $-\text{SeCH}_3$ ), 1.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.7 (C-6), 153.3 (C-2), 149.5 (C-4), 140.2 (C-8), 120.5 (C-5), 114.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 90.9 (C-1'), 87.3 (C-4'), 84.4 (C-3'), 84.3 (C-2'), 27.4 (C-5'), 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.5 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.2 ( $-\text{SeCH}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  53.2; IR (film): 3335, 1647, 1599, 1085  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  -41.6 ( $c$  0.20,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 408.0551, found: 408.0568.

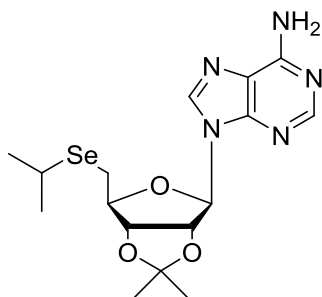


**18b**

**5'-Deoxy-5'-ethylseleno-2',3'-O-isopropylideneadenosine (18b)**

一般的合成法に従い、**17** (47.1 mg, 0.1 mmol)、ethyl iodide (24  $\mu$ L, 0.3 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (300  $\mu$ L, 0.3 mmol) にて反応を行い、**18b** (28.1 mg, 71%) を白色泡状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.36 (s, 1H, H-2), 7.99 (s, 1H, H-8), 6.27 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.11 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-1'), 5.51 (dd, 1H,  $J = 6.4, 2.3$  Hz, H-2'), 5.05 (dd, 1H,  $J = 6.4, 3.2$  Hz, H-3'), 4.48-4.44 (m, 1H, H-4'), 2.90-2.78 (m, 2H, H-5'), 2.58 (q, 2H,  $J = 7.8$  Hz,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (t, 3H,  $J = 7.8$  Hz,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.4 (C-6), 152.5 (C-2), 149.3 (C-4), 140.3 (C-8), 120.3 (C-5), 114.7 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 91.0 (C-1'), 87.4 (C-4'), 84.3, 84.3, 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.5 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.4 (C-5'), 18.4 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_3$ ), 15.8 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (94 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.0; IR (film): 3335, 1643, 1599, 1085  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  -60.7 ( $c$  0.13,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 422.0707, found: 422.0708.

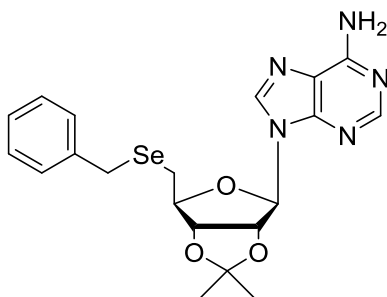


**18c**

**5'-Deoxy-5'-isopropylseleno-2',3'-O-isopropylideneadenosine (18c)**

一般的合成法に従い、**17** (23.5 mg, 0.05 mmol)、isopropyl iodide (14.9  $\mu$ L, 0.15 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**18c** (10.5 mg, 51%) を白色泡状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.35 (s, 1H, H-2), 7.94 (s, 1H, H-8), 6.09 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-1'), 5.78 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.51 (dd, 1H,  $J = 6.3, 2.3$  Hz, H-2'), 5.04 (dd, 1H,  $J = 6.3, 3.5$  Hz, H-3'), 4.45 (ddd, 1H,  $J = 6.3, 6.3, 1.8$  Hz, H-4'), 3.16-3.09 (m, 1H,  $-\text{SeCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.91-2.85 (m, 1H, H-5'a), 2.81-2.78 (m, 1H, H-5'b), 1.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38-1.32 (m, 6H,  $-\text{SeCH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.7 (C-6), 153.3 (C-2), 149.4 (C-4), 140.2 (C-8), 120.5 (C-5), 114.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 91.0 (C-1'), 87.5 (C-4'), 84.5 (C-2'), 84.3 (C-3'), 30.1 (C-5'), 27.2 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.5 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.9 ( $-\text{SeCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.5 ( $-\text{SeCH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  259.1; IR (film): 3332, 1647, 1599, 1087  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  -26.1 ( $c$  0.60,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 436.0864, found: 436.0854.

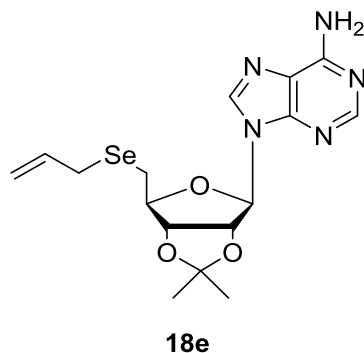


**18d**

**5'-Deoxy-5'-benzylseleno-2',3'-O-isopropylideneadenosine (18d)**

一般的合成法に従い、**17** (47.1 mg, 0.1 mmol)、benzyl bromide (23.7  $\mu$ L, 0.2 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (300  $\mu$ L, 0.3 mmol) にて反応を行い、**18d** (32.0 mg, 70%) を白色泡状粉末として得た。

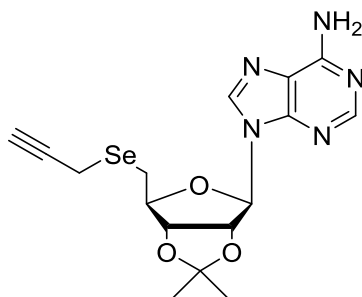
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.33 (s, 1H, H-2), 7.91 (s, 1H, H-8), 7.24-7.23 (m, 2H, Ph), 7.20-7.17 (m, 3H, Ph), 6.06 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz, H-1'), 5.59 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.44 (dd, 1H,  $J = 6.2$ , 2.7 Hz, H-2'), 4.91 (dd, 1H,  $J = 6.2$ , 3.4 Hz, H-3'), 4.37 (ddd, 1H,  $J = 6.2$ , 6.2, 3.4 Hz, H-4'), 3.78-3.75 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{Ph}$ ), 2.80 (dd, 1H,  $J = 12.4$ , 7.6 Hz, H-5'a), 2.70 (dd, 1H,  $J = 13.0$ , 6.2 Hz, H-5'b), 1.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.6 (C-6), 153.4 (C-2), 149.5 (C-4), 140.1 (C-8), 138.9, 129.0, 128.7, 127.1, 120.5 (C-5), 114.7 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 90.8 (C-1'), 87.2 (C-4'), 84.4 (C-2'), 84.3 (C-3'), 27.9 ( $-\text{SeCH}_2\text{Ph}$ ), 27.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.7 (C-5'), 25.5 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  227.1; IR (film): 3332, 1647, 1599, 1085  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -51.5 ( $c$  0.18,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 484.0864, found: 484.0862.



**5'-Deoxy-5'-allylseleno-2',3'-O-isopropylideneadenosine (18e)**

一般的合成法に従い、**17** (23.5 mg, 0.05 mmol)、allyl bromide (12.7  $\mu$ L, 0.15 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液 (150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**18e** (12.6 mg, 61%) を白色泡状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.34 (s, 1H, H-2), 7.93 (s, 1H, H-8), 6.08 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz, H-1'), 5.94 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.84-5.77 (m, 1H,  $-\text{SeCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 5.50 (dd, 1H,  $J = 6.9, 2.8$  Hz, H-2'), 5.03 (dd, 1H,  $J = 6.9, 2.7$  Hz, H-3'), 4.96-4.92 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 4.42-4.39 (m, 1H, H-4'), 3.19-3.16 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 2.82 (dd, 1H,  $J = 12.4, 7.6$  Hz, H-5'a), 2.72 (dd, 1H,  $J = 12.4, 6.2$  Hz, H-5'b), 1.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.8 (C-6), 153.3 (C-2), 149.4 (C-4), 140.1 (C-8), 134.6 (Allyl), 120.4 (C-5), 117.0 (Allyl), 114.7 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 90.9 (C-1'), 87.1 (C-4'), 84.4 (C-2'), 84.3 (C-3'), 27.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.8 (C-5'), 25.5 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.2 ( $-\text{SeCH}_2\text{Allyl}$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.8; IR (film): 3335, 1643, 1599, 1086  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  -19.2 ( $c$  0.48,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 434.0707, found: 434.0714.



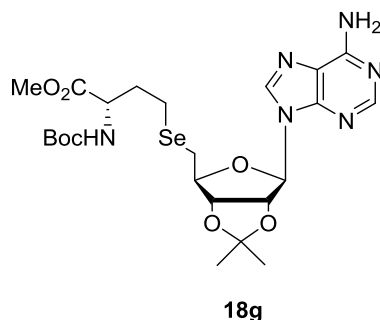
**18f**

**5'-Deoxy-5'-propargylseleno-2',3'-O-isopropylideneadenosine (18f)**

一般的合成法に従い、**17** (23.5 mg, 0.05 mmol)、propargyl bromide (11.3  $\mu$ L, 0.15 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液(150  $\mu$ L, 0.15 mmol) にて反応を行い、**18f** (15.3 mg, 75%) を淡黄色泡状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.35 (s, 1H, H-2), 7.92 (s, 1H, H-8), 6.09 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, H-1'), 5.79 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.51 (dd, 1H,  $J = 6.2, 2.1$  Hz, H-2'), 5.10 (dd, 1H,  $J = 6.2, 3.4$  Hz, H-3'), 4.51 (ddd, 1H,  $J = 6.9, 6.9, 2.8$  Hz, H-4'), 3.21-3.15 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CCH}$ ), 3.10-3.04 (m, 2H, H-5'), 2.19-2.18 (m, 1H,  $-\text{SeCH}_2\text{CCH}$ ), 1.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.7 (C-6), 153.4 (C-2), 149.4 (C-4), 140.2 (C-8), 120.5 (C-5), 114.7 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 90.8 (C-1'), 87.3 (C-4'), 84.4<sub>4</sub> (C-2'), 84.3<sub>8</sub> (C-3'), 80.5 ( $-\text{SeCH}_2\text{CCH}$ ), 71.7 ( $-\text{SeCH}_2\text{CCH}$ ), 27.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.4 (C-5'), 25.5 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.8 ( $-\text{SeCH}_2\text{CCH}$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  225.6; IR (film): 3366, 1643, 1598, 1085  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  -39.0 ( $c$  0.36,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 432.0551, found: 432.0555.

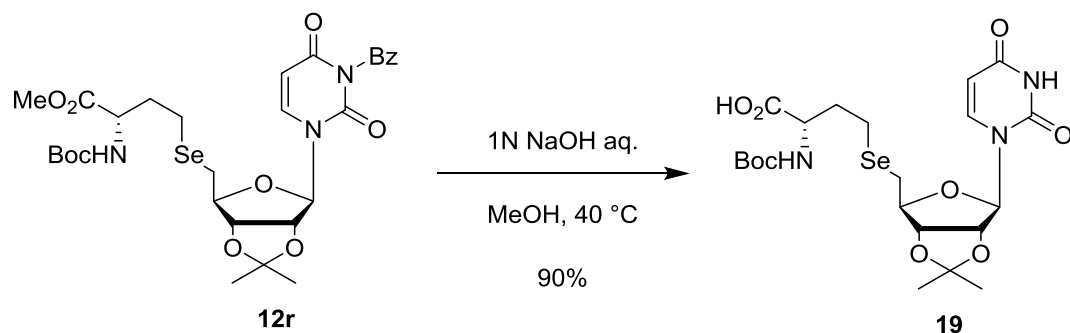




**5'-Deoxy-5'-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)butanoate)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneadenosine (18g)**

一般的合成法に従い、**17** (173.1 mg, 0.368 mmol)、(*S*)-methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-iodobutanoate **13**<sup>3</sup> (252.5 mg, 0.736 mmol)、1M tetrabutylammonium fluoride in THF 溶液(1.1 mL, 1.1 mmol)にて反応を行い、**18g** (154.3 mg, 72%) を白色泡状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.32 (s, 1H, H-2), 7.92 (s, 1H, H-8), 6.07 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-1'), 6.02 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.50 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz, H-2'), 5.25-5.24 (m, 1H, NH), 5.02 (dd, 1H, *J* = 6.2, 2.8 Hz, H-3'), 4.41-4.35 (m, 2H, H-4', H-α), 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.84 (dd, 1H, *J* = 12.4, 7.6 Hz, H-5'a), 2.76 (dd, 1H, *J* = 12.4, 6.2 Hz, H-5'b), 2.54 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-γ), 2.09-2.08 (m, 1H, H-βa), 1.90-1.87 (m, 1H, H-βb), 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 155.9 (C-6), 155.5 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 153.3 (C-2), 149.3 (C-4), 140.2 (C-8), 120.4 (C-5), 114.6 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 90.9 (C-1'), 87.4 (C-4'), 84.4, 84.3, 80.2 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.6 (C-α), 52.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.7 (C-γ), 28.4 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.2 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.0 (C-5'), 25.5 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.0 (C-β); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143.8; IR (film): 3338, 1740, 1706, 1644, 1599, 1088 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +2.0 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 609.1552, found: 690.1551.

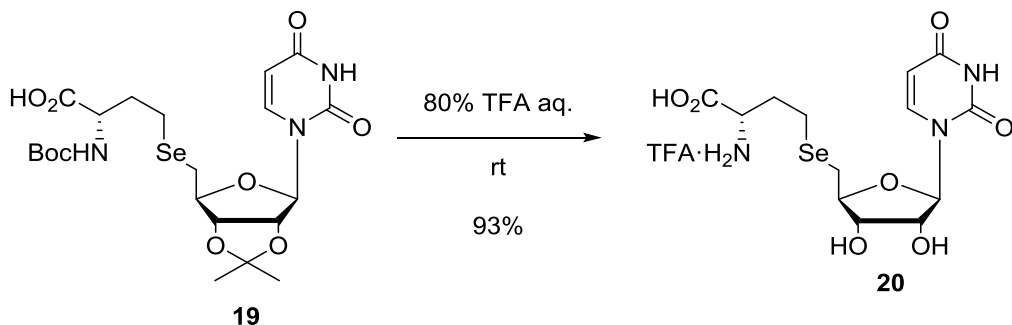


**5'-Deoxy-5'-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)butanoic  
acid)seleno-2',3'-*O*-isopropylideneuridine (**19**)**

**12r** (24 mg, 0.036 mmol) を MeOH (0.5 mL) に溶解し、1N NaOH水溶液 (108  $\mu\text{L}$ , 0.108 mmol) を室温にて加えた後、40  $^\circ\text{C}$  で1時間攪拌した。反応終了をTLC ( $\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 10\text{:}1$ )で確認し、飽和塩化アンモニウムで酸性としたのち、クロロホルムで抽出し、有機層を分離した。水層をクロロホルムで3回抽出し、合わせた有機層を乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3\text{:MeOH} = 20\text{:}1$  to  $10\text{:}1$ ) で単離精製し、**19** (17.8 mg, 90%) を白色固体として得た。

Mp: 148-150  $^\circ\text{C}$  (Recrystallized from  $\text{CHCl}_3$ ),  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.67 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-6), 5.79 (s, 1H, H-1'), 5.71 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-5), 5.00-4.99 (m, 1H, H-2'), 4.78-4.76 (m, 1H, H-3'), 4.27-4.24 (m, 1H, H-4'), 4.02-3.97 (m, 1H, H- $\alpha$ ), 2.91-2.86 (m, 2H, H-5'), 2.65-2.62 (m, 2H, H- $\gamma$ ), 2.16-2.15 (m, 1H, H- $\beta\text{a}$ ), 2.01-1.95 (m, 1H, H- $\beta\text{b}$ ), 1.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  178.7 ( $\text{C=O}_2\text{H}$ ), 167.1 (C-4), 157.6 ( $\text{C=O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 152.6 (C-2), 144.0 (C-6), 115.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 103.0 (C-5), 94.3 (C-1'), 87.9 (C-4'), 85.7, 85.1, 80.1 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 57.5 (C- $\alpha$ ), 36.0 (C- $\gamma$ ), 28.8 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.5 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.4 (C-5'), 25.5 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.4 (C- $\beta$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  137.4; IR (film): 1690, 1587  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  -24.7 ( $c$  0.10,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); HRMS (ESI):

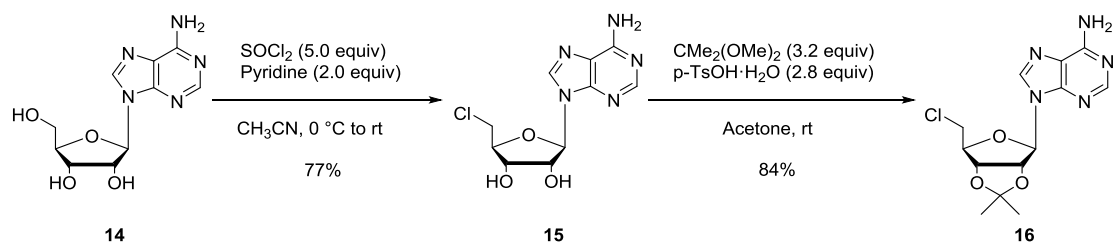
calcd for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 572.1123, found: 572.1113.



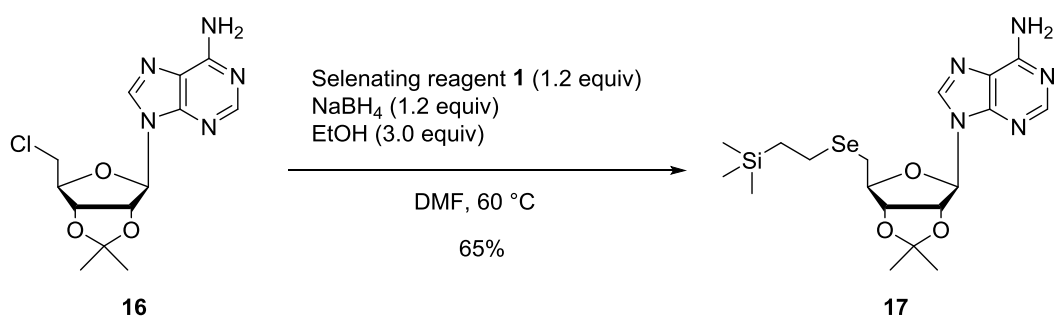
***Se*-uridyl-L-selenohomocysteine TFA salt (**20**)**

アルゴン雰囲気下、**19** (12.6 mg, 0.023 mmol) を 80% TFA水溶液 (0.5 mL) に溶解し、室温にて30分間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮した。反応残渣をジエチルエーテルにより固化させることにより得られた白色固体をジエチルエーテルで洗浄しながらろ過した後、減圧乾燥し、**20** (10.8 mg, 93%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7.71 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-6), 5.88 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-5), 5.85 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, H-1'), 4.40-4.39 (m, 1H, H-2'), 4.22-4.19 (m, 1H, H-α), 4.16-4.14 (m, 1H, H-3'), 3.99-3.97 (m, 1H, H-4'), 3.04 (dd, 1H, *J* = 13.7, 4.9 Hz, H-5'a), 2.95 (dd, 1H, *J* = 13.7, 6.9 Hz, H-5'b), 2.74 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-γ), 2.30 (ddd, 1H, *J* = 14.4, 14.4, 7.6 Hz, H-βa), 2.21 (ddd, 1H, *J* = 14.4, 14.4, 7.6 Hz, H-βb); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 166.2 (C-4), 151.6 (C-2), 142.2 (C-6), 102.5 (C-5), 90.0 (C-1'), 83.1 (C-4'), 73.2, 72.6, 53.9 (C-α), 31.2 (C-γ), 25.2 (C-5'), 19.1 (C-β); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 130.2; IR (film): 1682, 1643 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +43.7 (c 0.10, H<sub>2</sub>O); HRMS (ESI): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 432.0286, found: 432.0295.



化合物 **15** と **16** は市販のアデノシン **14** から既知の方法<sup>4</sup>により合成した。

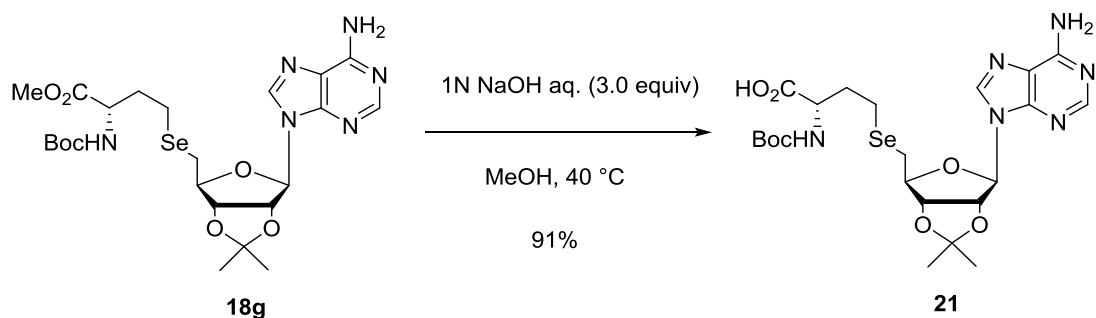


#### 5'-Deoxy-5'-(2-(trimethylsilyl)ethyl)seleno-2',3'-O-isopropylideneadenosine (**17**)

アルゴン雰囲気下、bis[2-(trimethylsilyl)ethyl]diselenide **1**<sup>5</sup> (204 mg, 0.566 mmol) と EtOH (82.6  $\mu\text{L}$ , 1.416 mmol) を DMF (1.5 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (21.4 mg, 0.566 mmol) を 0  $^\circ\text{C}$  にてゆっくりと加え、そのまま 30 分間攪拌した後、**16**<sup>4</sup> (153.8 mg, 0.472 mmol) を 0  $^\circ\text{C}$  にて加えた。反応溶液を 60  $^\circ\text{C}$  まで昇温し、2 時間攪拌した。反応終了を TLC (EtOAc:*n*-hexane = 2:1) で確認後、室温にて飽和塩化アンモニウム水溶液により反応停止を行った。酢酸エチルで抽出し、洗浄 (水、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc:*n*-hexane = 1:2 to 2:1) で単離精製し、**17** (144.4 mg, 65%) を白色泡状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.30 (s, 1H, H-2), 7.92 (s, 1H, H-8), 6.47 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.08 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H-1'), 5.50 (dd, 1H, *J* = 6.3, 2.3 Hz, H-2'), 5.01 (dd, 1H, *J* = 6.3, 2.9 Hz,

H-3'), 4.43-4.40 (m, 1H, H-4'), 2.86-2.75 (m, 2H, H-5'), 2.62-2.50 (m, 2H, -SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), 1.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87-0.83 (m, 2H, -SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), -0.09 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.0 (C-6), 153.1 (C-2), 149.2 (C-4), 139.9 (C-8), 120.3 (C-5), 114.5 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 90.8 (C-1'), 87.5 (C-4'), 84.4, 84.2, 27.2 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.6 (C-5'), 25.4 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.9 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), 18.5 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), -1.9 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>77</sup>Se NMR (94 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 188.2; IR (film): 3322, 1650, 1599 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -13.9 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>SeSiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 494.1103, found: 494.1114.

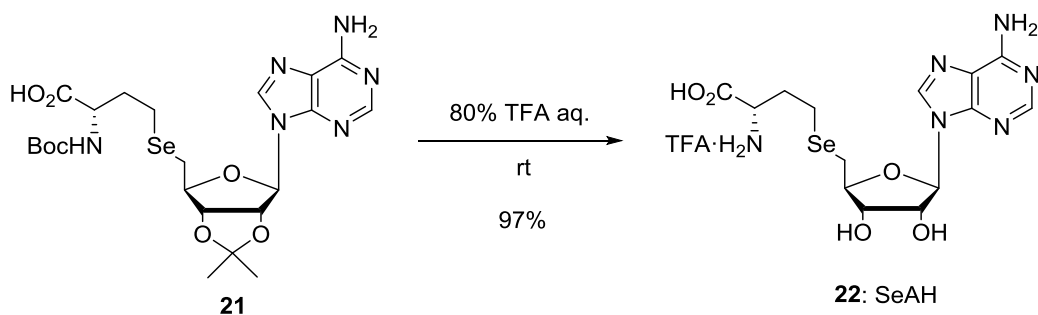


**5'-Deoxy-5'-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)butanoic acid)seleno-2',3'-*O*-isopropylidene  
adenosine (21)**

**18g** (85 mg, 0.145 mmol) を MeOH (0.85 mL) に溶解し、1N NaOH水溶液(436 μL, 0.436 mmol) を室温にて加えた後、40 °C で1時間攪拌した。反応終了をTLC (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 10:1)で確認し、飽和塩化アンモニウムで酸性としたのち、クロロホルムで抽出し、有機層を分離した。水層をクロロホルムで3回抽出し、合わせた有機層を乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 50:1 to 10:1) で単離精製し、**21** (75.1 mg, 91%) を白色固体として得た。

Mp: 182-184 °C (Recrystallized from CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.30 (s, 1H,

H-8), 8.23 (s, 1H, H-2), 6.17 (s, 1H, H-1'), 5.50-5.49 (m, 1H, H-2'), 5.03 (m, 1H, H-3'), 4.39 (m, 1H, H-4'), 4.04-3.98 (m, 1H, H- $\alpha$ ), 2.86-2.79 (m, 2H, H-5'), 2.59 (m, 2H, H- $\gamma$ ), 2.10 (m, 1H, H- $\beta$ a), 1.94 (m, 1H, H- $\beta$ b), 1.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  175.9 (C=O), 158.1 (C-6), 157.2 (C=O), 153.7 (C-2), 150.2 (C-4), 141.9 (C-8), 120.5 (C-5), 115.5 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 91.6 (C-1'), 88.4 (C-4'), 85.5 (C-3'), 85.3 (C-2'), 80.5 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 54.7 (C- $\alpha$ ), 33.8 (C- $\gamma$ ), 28.7 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.4 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.4 (C-5'), 25.5 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.2 (C- $\beta$ ); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  138.3; IR (film): 3349, 1691, 1597 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -16.9 (*c* 0.50, CH<sub>3</sub>OH); HRMS (ESI): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 595.1395, found: 595.1392.

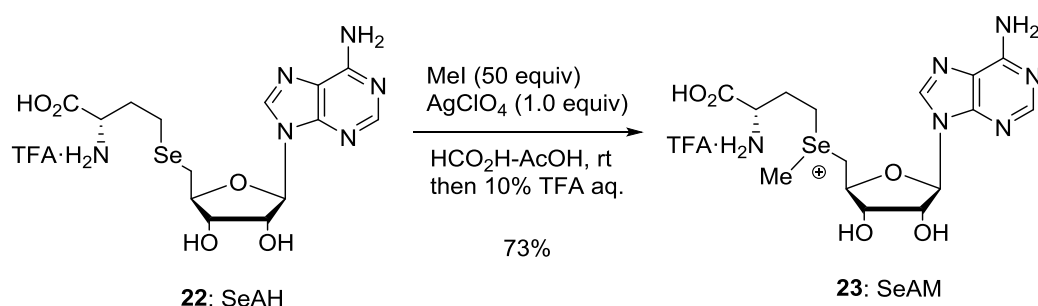


#### SeAH TFA salt (**22**)

アルゴン雰囲気下、**21** (22.4 mg, 0.0392 mmol) を80% TFA水溶液 (0.5 mL) に溶解し、室温にて30分間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮した。反応残渣にジエチルエーテルを加え固化させた。得られた白色固体をジエチルエーテルで洗浄しながらろ過した後、減圧乾燥し、**22** (21.6 mg, 97%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  8.49 (s, 1H, H-2), 8.41 (s, 1H, H-8), 6.11 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, H-1'), 4.86 (dd, 1H, *J* = 5.5, 4.8 Hz, H-2'), 4.40 (dd, 1H, *J* = 5.5, 4.8 Hz, H-3'), 4.35 (dt, 1H, *J* = 6.8, 4.8 Hz, H-4'), 3.90 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz, H- $\alpha$ ), 3.08-3.00 (m, 2H, H-5'), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz,

H- $\gamma$ ), 2.26-2.12 (m, 2H, H- $\beta$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  173.0 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 150.3 (C-6), 148.4 (C-2), 145.0 (C-4), 142.9 (C-8), 119.0 (C-5), 88.4 (C-1'), 84.2 (C-4'), 73.7 (C-2'), 73.0 (C-3'), 53.9 (C- $\alpha$ ), 31.2 (C- $\gamma$ ), 25.5 (C-5'), 19.0 (C- $\beta$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  130.0; IR (film): 3434, 1686, 1639  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14.3$  ( $c$  0.50,  $\text{H}_2\text{O}$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 455.0558, found: 455.0556.



### SeAM (23)

アルゴン雰囲気下、SeAH **22** (81.2 mg, 0.143 mmol) をギ酸と酢酸の等量混合溶媒 (0.5 mL) に溶解し、methyl iodide (445  $\mu\text{L}$ , 7.15 mmol)、silver (I) perchlorate (29.6 mg, 0.143 mmol) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応混合物に 10% TFA 水溶液 (1.0 mL) を加えた後、水層をクロロホルムで 3 回洗浄した。不要物 ( $\text{AgI}$ ) をろ別した後、水層を減圧濃縮することで SeAM **23** (56.8 mg, 73%) を淡黄色粘性固体として得た ( $^1\text{H}$  NMR より *Se*-epimers 比は 47 : 53)。既知の報告例と同様に SeAM は、室温保管ではその不安定性により分解が生じるため、冷凍保管が必要であった<sup>6</sup>。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.44 (s, 2H, H-2, H-8), 6.12 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz, H-1'), 4.85-4.81 (m, 1H, H-2'), 4.60-4.58 (m, 1H, H-3'), 4.53-4.51 (m, 1H, H-4'), 4.05-3.98 (m, 1H, H- $\alpha$ ), 3.90-3.82 (m, 2H, H-5'), 3.63-3.36 (m, 2H, H- $\gamma$ ), 2.81/2.77 (s, 3H, 47 : 53, *Se*-epimers,  $-\text{SeCH}_3$ ), 2.50-2.31 (m, 2H, H- $\beta$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  170.8 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 150.2 (C-6), 148.2 (C-2),

145.0 (C-4), 144.1 (C-8), 119.5 (C-5), 90.3<sub>5</sub>/90.3<sub>0</sub> (C-1'), 79.4 (C-4'), 73.6, 73.5, 73.3, 73.2 (C-2', C-3'), 52.3 (C- $\alpha$ ), 42.1/41.7 (C-5'), 35.8/35.5 (C- $\gamma$ ), 25.8/25.7 (C- $\beta$ ), 19.8/19.7 (SeCH<sub>3</sub>); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  325.5/325.0; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +13.5 (*c* 0.50, H<sub>2</sub>O); HRMS (ESI): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>Se [M]<sup>+</sup>: 447.0895, found: 447.0892.

## References

- 1 Garud, D. R.; Ando, H.; Kawai, Y.; Ishihara, H.; Koketsu, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4455-4458.
- 2 Wada, M.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1279-1282.
- 3 (a) Prasad, P. V.; Wagner, S.; Keul, P.; Hermann, S.; Levkau, B.; Schäfers, M.; Haufe, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5168-5181. (b) Sato, S.; Futaki, F.; Yasuda, R.; Eto, S.; Suzuki, Y.; Tajima, T.; Eto, Y.; Tahara, Y. *U.S. Pat.* 282386 (2012).
- 4 Chesworth, R.; Kuntz, K. W.; Olhava, E. J.; Patane, M. A. WO 2012082436.
- 5 Tani, K.; Murai, T.; Kato, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5960-5961.
- 6 (a) Iwig, D. F.; Booker, S. J. *Biochemistry* **2004**, *43*, 13496-13509. (b) Bothwell, I.; Luo, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3056-3059.



### 第3章 von Braun 反応を活用したセレノシアナート核酸の

#### 効率的合成法の開発

##### セレノシアナート **24** およびジセレニド **25**の一般的合成法 (非プロトン性溶媒)

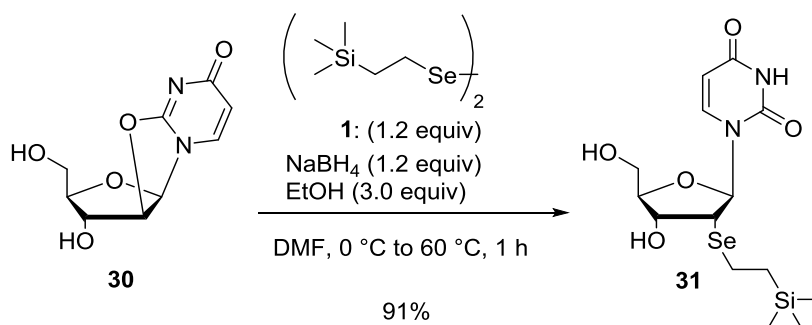
アルゴン雰囲気下、**6**<sup>1</sup> (44.7 mg, 0.1 mmol) をDMF (1.0 mL) に溶解し、cyanogene bromide (31.8 mg, 0.3 mmol) を室温にて加え、50 °Cで2時間攪拌した。反応終了をTLC (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 40:1) で確認した後、減圧濃縮した。反応残渣を薄層クロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 40:1) で単離精製し、**24** (32.1 mg, 86%) を白色固体として得た。

(注: Cyanogene bromide は、毒性および揮発性があるため必ずドラフトにて扱うこと)

##### アルコキシエチルセレニド **26a–26e** およびセレノシアナート **24** および **27** の一般的合成法 (プロトン性溶媒)

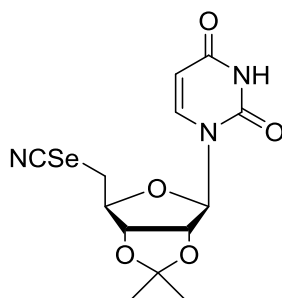
アルゴン雰囲気下、**6**<sup>1</sup> (44.7 mg, 0.1 mmol) をMeOH (1.0 mL) に溶解し、cyanogene bromide (31.8 mg, 0.3 mmol) を室温にて加え、50 °Cで5時間攪拌した。反応終了をTLC (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 10:1) で確認した後、減圧濃縮した。反応残渣を薄層クロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 6:1) で単離精製し**26a** (10.2 mg, 29%) を白色泡状固体として、**27** (15.7 mg, 47%) を白色泡状固体として得た。(注: Cyanogene bromide は、毒性および揮

発性があるため必ずドラフトにて扱うこと)



### 2'-Deoxy-2'-(2-(trimethylsilyl)ethyl)selenouridine (**31**)

アルゴン雰囲気下、bis[2-(trimethylsilyl)ethyl]diselenide **1**<sup>2</sup> (95.1 mg, 0.264 mmol)、EtOH (38  $\mu$ L, 0.66 mmol)を DMF (1.0 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (10.0 mg, 0.264 mmol) を 0 °Cでゆっくりと加えた。0 °Cで30分間攪拌した後、2,2'-anhydrouridine **30** (49.8 mg, 0.22 mmol) を 0 °Cで反応溶液へ加えた。反応溶液を60 °Cに昇温した後、1時間攪拌した。反応終了をTLC (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 10:1) で確認後、室温に放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液により反応停止した。酢酸エチルで抽出し、洗浄 (水、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 20:1 to 10:1) で単離精製し、**31** (81.6 mg, 91%) を白色固体として得た。



**24**

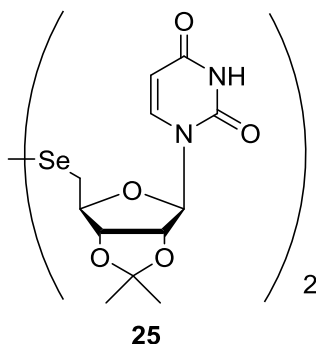
### 5'-Deoxy-5'-selenocyanato-2',3'-O-isopropylideneuridine (**24**)<sup>3</sup>.

white solid. Mp: 144-146 °C (Recrystallized from CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.63 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, H-6), 5.70 (d, 1H,  $J$  = 1.8 Hz, H-1'), 5.67 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, H-5), 5.20 (dd, 1H,  $J$  = 6.7, 1.8 Hz, H-2'), 4.91 (dd, 1H,  $J$  = 6.7, 3.6 Hz, H-3'), 4.38 (ddd, 1H,  $J$  = 5.0, 5.0, 3.6 Hz, H-4'), 3.49-3.44 (m, 1H, H-5'a), 3.39-3.34 (m, 1H, H-5'b), 1.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  163.5 (C-4), 150.5 (C-2), 144.0 (C-6), 114.8 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 103.1 (C-5), 101.3 (CN), 97.7 (C-1'), 87.8 (C-4'), 85.0 (C-2'), 84.0 (C-3'), 30.7 (C-5'), 27.1 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.3 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  185.1; IR (film): 2151 (CN), 1713, 1692, 1682 cm<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20}$  +37.1 (*c* 0.51, CHCl<sub>3</sub>);

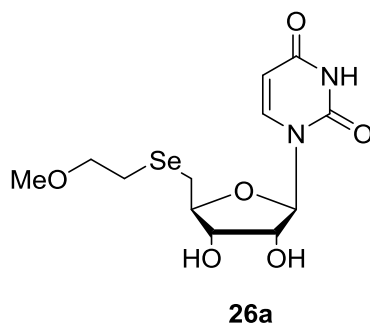
HRMS (ESI): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 396.0075, found: 396.0076.



**Bis-(5'-deoxy-2',3'-*O*-isopropylidene-uridine)-5',5'-diselenide (25)<sup>4</sup>**

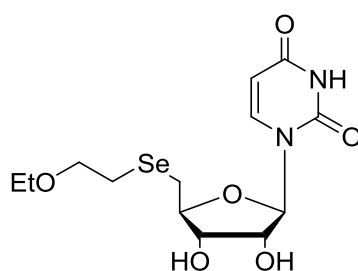
pale yellow solid. Mp: 126-128 °C (Recrystallized from CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.64 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-6), 5.73 (d, 2H, *J* = 1.7 Hz, H-1'), 5.69 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-5), 5.11-5.09 (m, 2H, H-2'), 4.83-4.80 (m, 2H, H-3'), 4.36-4.31 (m, 2H, H-4'), 3.37-3.25 (m, 4H, H-5'), 1.55 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  166.3 (C-4), 151.9 (C-2), 145.0 (C-6), 115.4 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 102.8 (C-5), 95.7 (C-1'), 88.6 (C-4'), 85.8 (C-2'), 85.0 (C-3'), 32.8 (C-5'), 27.5 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.5 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  289.4; IR (film): 1693, 1631 cm<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20}$  +60.1 (*c* 0.35, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>Se<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 717.0190, found: 717.0197.



**5'-Deoxy-5'-(2-methoxyethyl)selenouridine (26a)**

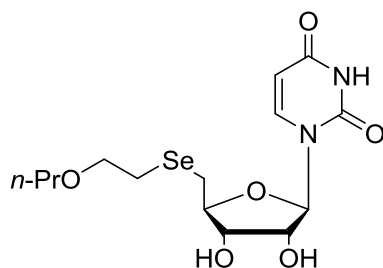
white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.72 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-6), 5.85 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-1'), 5.73 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-5), 4.22-4.20 (m, 1H, H-2'), 4.14-4.09 (m, 1H, H-4'), 4.05-4.02 (m, 1H, H-3'), 3.69-3.60 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.34 (s, 3H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.02-2.91 (m, 2H, H-5'), 2.86-2.75 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  166.6 (C-4), 152.7 (C-2), 142.7 (C-6), 103.1 (C-5), 91.4 (C-1'), 85.1 (C-4'), 74.9 (C-2'), 74.2 (C-3'), 74.0 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 58.7 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 26.9 (C-5'), 24.8 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  115.5; IR (film): 1695, 1675  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} + 31.5$  ( $c$  0.15,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 389.0228, found: 389.0225.



**26b**

**5'-Deoxy-5'-(2-ethoxyethyl)selenouridine (26b)**

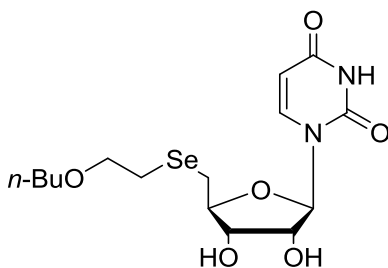
white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.73 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-6), 5.86 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-1'), 5.73 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-5), 4.23-4.20 (m, 1H, H-2'), 4.14-4.10 (m, 1H, H-4'), 4.05-4.02 (m, 1H, H-3'), 3.72-3.64 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.51 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.02-2.92 (m, 2H, H-5'), 2.86-2.75 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.18 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  166.0 (C-4), 152.3 (C-2), 142.8 (C-6), 103.0 (C-5), 91.3 (C-1'), 85.2 (C-4'), 74.9 (C-2'), 74.2 (C-3'), 72.0 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 67.2 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 26.9 (C-5'), 25.0 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 15.5 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  116.7; IR (film): 1696, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} + 17.5$  ( $c$  0.15,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 403.0384, found: 403.0384.



**26c**

**5'-Deoxy-5'-(2-propoxyethyl)selenouridine (26c)**

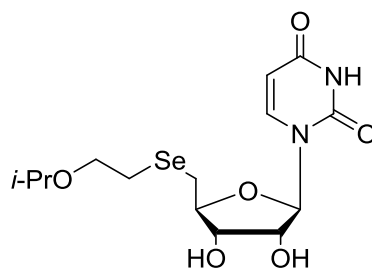
white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.72 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-6), 5.86 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-1'), 5.73 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-5), 4.22-4.19 (m, 1H, H-2'), 4.14-4.10 (m, 1H, H-4'), 4.05-4.02 (m, 1H, H-3'), 3.71-3.67 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.43-3.40 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.03-2.92 (m, 2H, H-5'), 2.87-2.75 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.62-1.53 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94-0.91 (m, 3H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  166.9 (C-4), 152.9 (C-2), 142.6 (C-6), 103.1 (C-5), 91.4 (C-1'), 85.1 (C-4'), 75.0 (C-2'), 74.2 (C-3'), 73.6 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 72.2 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.9 (C-5'), 25.0 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 23.9 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 10.9 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  116.6; IR (film): 1697, 1668  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +15.6$  ( $c$  0.10,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 417.0541, found: 417.0542.



**26d**

**5'-Deoxy-5'-(2-butoxyethyl)selenouridine (26d)**

white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.70 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-6), 5.86 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-1'), 5.72 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-5), 4.21-4.18 (m, 1H, H-2'), 4.14-4.09 (m, 1H, H-4'), 4.04-4.01 (m, 1H, H-3'), 3.70-3.66 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.47-3.44 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.02-2.92 (m, 2H, H-5'), 2.87-2.75 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.58-1.51 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.43-1.29 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.95-0.91 (m, 3H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  166.2 (C-4), 152.4 (C-2), 142.7 (C-6), 103.0 (C-5), 91.3 (C-1'), 85.2 (C-4'), 74.9 (C-2'), 74.2 (C-3'), 72.2 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 71.6 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.9 (C-5'), 25.1 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  116.9; IR (film): 1695, 1674  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20} +20.2$  ( $c$  0.12,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 431.0697, found: 431.0691.

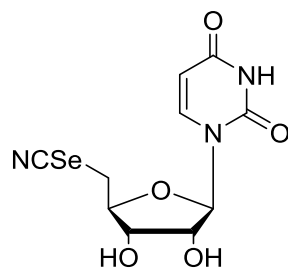


**26e**

**5'-Deoxy-5'-(2-isopropoxyethyl)selenouridine (26e)**

white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.73 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-6), 5.86 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, H-1'), 5.73 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-5), 4.22-4.20 (m, 1H, H-2'), 4.14-4.10 (m, 1H, H-4'), 4.05-4.02 (m, 1H, H-3'), 3.74-3.58 (m, 3H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.04-2.89 (m, 2H, H-5'), 2.84-2.72 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.14 (d, 6H,  $J = 5.8$  Hz,

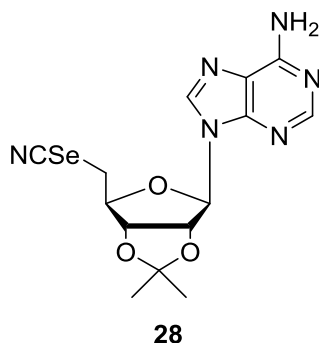
-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 142.7 (C-6), 103.1 (C-5), 91.3 (C-1'), 85.2 (C-4'), 74.9 (C-2'), 74.2 (C-3'), 73.1 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 69.8 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.9 (C-5'), 25.5 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.5 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 117.4; IR (film): 1692 cm<sup>-1</sup>; [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> +16.6 (*c* 0.31, CH<sub>3</sub>OH); HRMS (ESI): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 417.0541, found: 417.0546.



**27**

**5'-Deoxy-5'-selenocyanatouridine (27)**

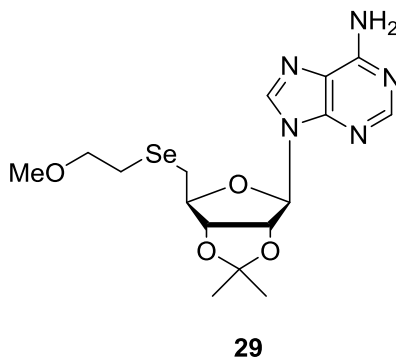
white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.65 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-6), 5.80 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-1'), 5.72 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-5), 4.34-4.31 (m, 1H, H-2'), 4.23-4.18 (m, 1H, H-4'), 4.14-4.11 (m, 1H, H-3'), 3.51-3.47 (m, 1H, H-5'a), 3.39-3.34 (m, 1H, H-5'b); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 166.1 (C-4), 152.2 (C-2), 143.3 (C-6), 104.1 (CN), 103.0 (C-5), 92.6 (C-1'), 84.0 (C-4'), 74.6 (C-2'), 74.1 (C-3'), 32.1 (C-5'); <sup>77</sup>Se NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 181.1; IR (film): 2156 (CN), 1699, 1682, 1651 cm<sup>-1</sup>; [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> +65.4 (*c* 0.25, CH<sub>3</sub>OH); HRMS (ESI): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 355.9762, found: 355.9771.



**5'-Deoxy-5'-selenocyanato-2',3'-O-isopropylideneadenosine (28)**

white solid. Mp: 183-185 °C (Recrystallized from CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.33 (s, 1H, H-8), 7.85 (s, 1H, H-2), 6.07 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-1'), 5.80 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.53-5.52 (m, 1H, H-2'), 5.21-5.19 (m, 1H, H-3'), 4.58-4.56 (m, 1H, H-4'), 3.46 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-5'), 1.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.9 (C-6), 153.3 (C-2), 149.0 (C-4), 140.6 (C-8), 120.6 (C-5), 115.0 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 101.0 (CN), 91.2 (C-1'), 86.6 (C-4'), 84.6 (C-3'), 84.0 (C-2'), 31.0 (C-5'), 27.2 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.5 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 182.1; IR (film): 2141 (CN), 1666, 1604, 1569 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +11.8 (*c* 0.58, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Se [M+H]<sup>+</sup>: 397.0527, found: 397.0528.

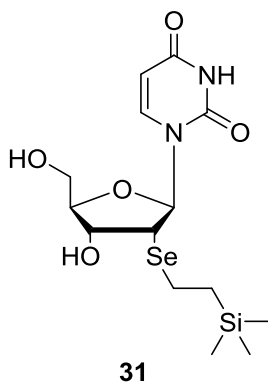


**5'-Deoxy-5'-(2-methoxyethyl)seleno-2',3'-O-isopropylideneadenosine (29)**

white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.28 (s, 1H, H-8), 8.23 (s, 1H, H-2), 6.18 (d, 1H, *J*



= 2.2 Hz, H-1'), 5.54 (dd, 1H,  $J = 6.3, 2.2$  Hz, H-2'), 5.06-5.04 (m, 1H, H-3'), 4.43-4.38 (m, 1H, H-4'), 3.51 (t, 2H,  $J = 6.7$  Hz, -SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.26 (s, 3H, -SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.88-2.86 (m, 2H, H-5'), 2.67 (t, 2H,  $J = 6.7$  Hz, -SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 157.4 (C-6), 154.0 (C-2), 150.2 (C-4), 141.9 (C-8), 120.6 (C-5), 115.4 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 91.6 (C-1'), 88.8 (C-4'), 85.6 (C-3'), 85.3 (C-2'), 74.0 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 58.6 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 27.4 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.8 (C-5'), 25.5 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.1 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 123.1; IR (film): 1651, 1599, 1578 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -31.1 (*c* 0.14, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 452.0813, found: 452.0819.

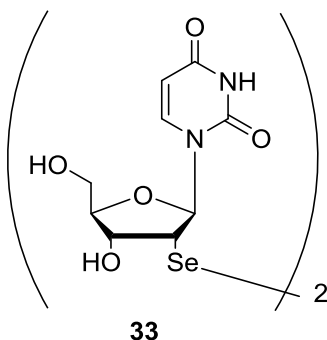


**2'-Deoxy-2'-(2-(trimethylsilyl)ethyl)selenouridine (31)**

white solid. Mp: 68.5-70.5 °C (Recrystallized from CHCl<sub>3</sub>).

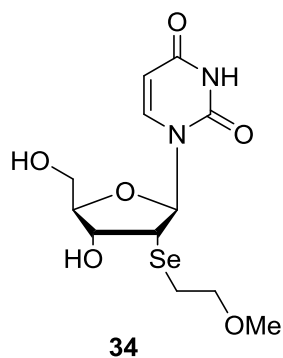
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-6), 5.78-5.76 (m, 2H, H-5, H-1'), 4.35-4.34 (m, 1H, H-3'), 4.21<sub>5</sub>-4.20<sub>8</sub> (m, 1H, H-4'), 3.97-3.94 (m, 1H, H-5'a), 3.88-3.86 (m, 1H, H-2'), 3.84-3.81 (m, 1H, H-5'b), 3.19 (br s, 1H, OH), 2.95 (br s, 1H, OH), 2.70-2.63 (m, 2H, -SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), 0.93-0.90 (m, 2H, -SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), 0.0004 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.2 (C-4), 150.6 (C-2), 142.5 (C-6), 103.0 (C-5), 93.0 (C-1'), 86.3 (C-4'), 72.2 (C-3'), 63.0 (C-5'), 48.4 (C-2'), 20.8 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS), 19.2 (-SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TMS),

-1.8 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.2; IR (film): 1713, 1685, 1666 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+57.2 (*c* 0.16, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SeSiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 431.0517, found: 431.0520.



**Bis-(2'-deoxy-uridine)-2',2'-diselenide (33)**

white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.87 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-6), 6.37 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-1'), 5.73 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-5), 4.34-4.32 (m, 2H, H-3'), 3.99-3.97 (m, 2H, H-4'), 3.93-3.89 (m, 2H, H-2'), 3.80-3.69 (m, 4H, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 166.9 (C-4), 153.2 (C-2), 142.7 (C-6), 103.4 (C-5), 92.2 (C-1'), 88.2 (C-4'), 74.4 (C-3'), 63.0 (C-5'), 50.3 (C-2'); <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 255.1; IR (film): 1693, 1638 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+302.9 (*c* 0.23, CH<sub>3</sub>OH); HRMS (ESI): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>Se<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 636.9564, found: 636.9567.



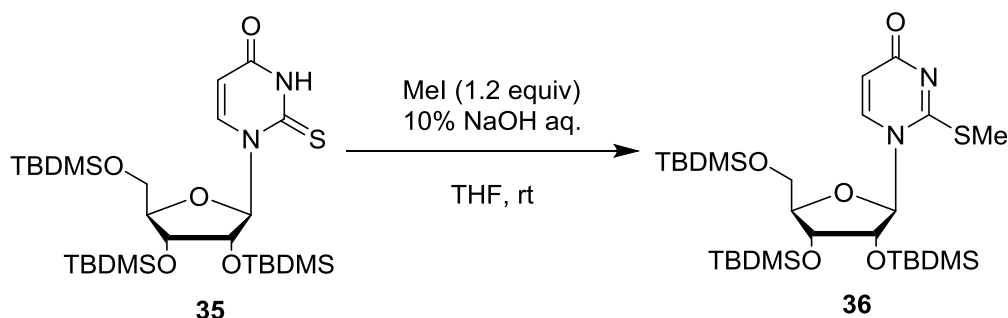
### 2'-Deoxy-2'-(2-methoxyethyl)selenouridine (34)

white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.96 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-6), 6.24 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, H-1'), 5.74 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-5), 4.32-4.30 (m, 1H, H-3'), 4.02-4.01 (m, 1H, H-4'), 3.80-3.68 (m, 3H, H-2', H-5'), 3.57 (t, 2H,  $J = 6.7$  Hz,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.30 (s, 3H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 2.74-2.71 (m, 2H,  $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  166.9 (C-4), 153.1 (C-2), 142.5 (C-6), 103.3 (C-5), 91.1 (C-1'), 88.1 (C-4'), 74.2<sub>1</sub> ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 74.1<sub>6</sub> (C-3'), 63.1 (C-5'), 58.7 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 48.4 (C-2'), 23.2 ( $-\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  121.4; IR (film): 1694, 1641  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +69.6$  ( $c$  0.15,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 389.0228, found: 389.0229.

### References

- 1 Kogami, M.; Koketsu, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9405-9417.
- 2 Tani, K.; Murai, T.; Kato, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5960-5961.
- 3 Belostotskii, A. M.; Keren-Yeshuah, H.; Lexner, J.; Hassner, A. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 93-101.
- 4 Sivapriya, K.; Suguna, P.; Shubashree, S.; Sridhar, P. R.; Chandrasekaran, S. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1151-1158.

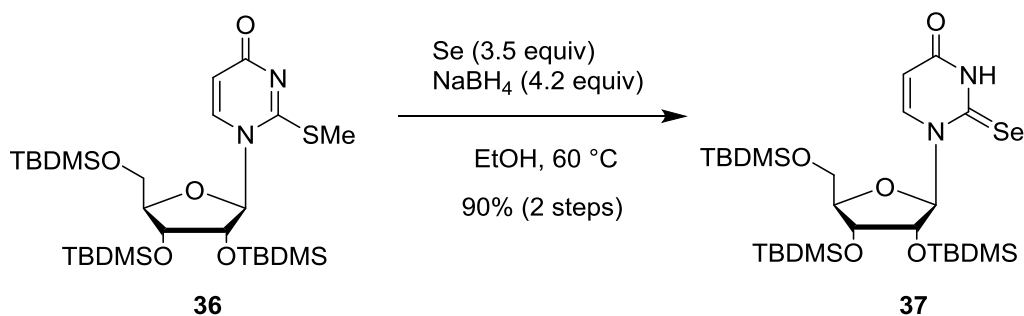
## 第4章 2-セレノウリジンの実用的合成法の開発



### 2',3',5'-*O*-Tris(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-methylthiouridine (36)

**35**<sup>1</sup> (6.70 g, 11.12 mmol) を THF (20 mL) と 10% NaOH 水溶液 (20 mL) の混合溶媒に溶解し、methyl iodide (0.83 mL, 13.34 mmol) を加え、室温にて 4 時間撹拌した。反応終了を TLC (EtOAc:*n*-hexane = 1:2) で確認後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 2 回抽出し、洗浄 (水、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った後、**36** を白色泡状固体として得た。**36** は精製することなく次の反応にそのまま用いた。

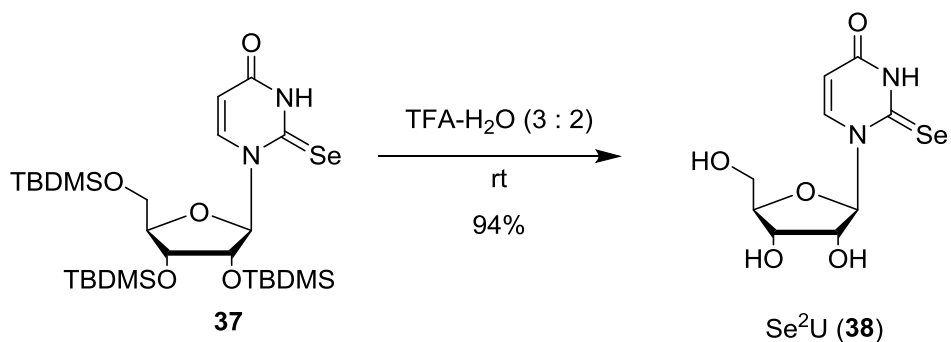
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-6), 6.05 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-5), 5.92 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-1'), 4.13 (dd, 1H, *J* = 6.8, 4.8 Hz, H-2'), 4.05-4.04 (m, 2H, H-3', H-4'), 3.87 (dd, 1H, *J* = 11.7, 2.8 Hz, H-5'b), 3.72 (dd, 1H, *J* = 11.7, 1.4 Hz, H-5'a), 2.56 (s, 3H, SMe), 0.93 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.92 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.84 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.12 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.10 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.07 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.02 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.16 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.6, 163.7, 138.5, 109.9, 90.6, 87.2, 73.2, 63.4, 26.1, 25.9<sub>1</sub>, 25.8<sub>8</sub>, 18.5, 18.2, 18.0, 14.8, -4.4, -4.9, -5.4<sub>1</sub>, -5.4<sub>5</sub>; IR (film): 2929, 2897, 2858, 1658, 1476, 1445, 1349, 1257, 1221, 1157, 1108, 1071, 1036, 1004, 963, 938, 891, 833, 778 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -60.5 (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>28</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 639.3116, found: 639.3115.



**2',3',5'-O-Tris(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-selenouridine (37)**

アルゴン雰囲気下、Se (3.06 g, 38.92 mmol) の脱気した EtOH (30 mL) 懸濁液中に 0 °C にて、水素化ホウ素ナトリウム (1.77 g, 46.70 mmol) をゆっくりと加え、0 °C にて 30 分間攪拌した後、**36** を 0 °C で反応溶液中へ加えた。反応溶液を 60 °C まで昇温し、4 時間攪拌した。反応終了を TLC (EtOAc:*n*-hexane = 1:2) で確認後、室温へと放冷した。酢酸エチルで抽出し、洗浄 (水で 2 回、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc:*n*-hexane = 1:20 to 1:5) で単離精製し、**37** (6.52 g, 90%, 2 工程) を黄色泡状固体として得た。

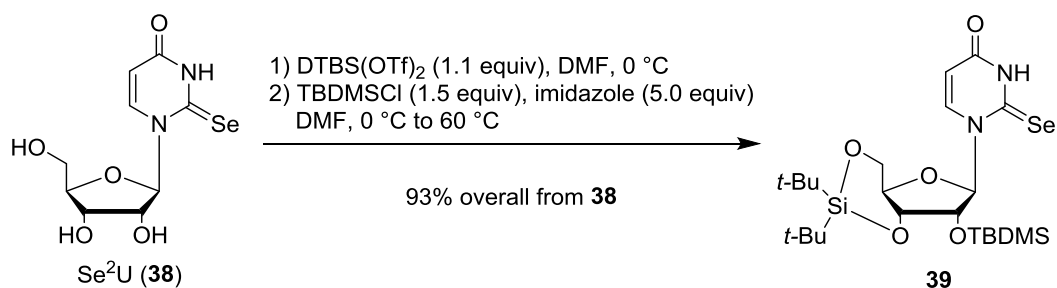
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.84 (br s, 1H, NH), 8.38 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-6), 6.56 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz, H-1'), 6.08 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 4.27-4.26 (m, 1H, H-2'), 4.15 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz, H-4'), 4.06-4.02 (m, 2H, H-3', H-5'b), 3.79 (d, 1H,  $J = 12.4$  Hz, H-5'a), 0.94 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 0.90<sub>4</sub> (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 0.89<sub>7</sub> (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 0.17 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.13 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.12 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.11 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.09 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.07 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.8, 159.2, 141.4, 107.8, 95.7, 84.5, 70.5, 61.4, 26.1<sub>8</sub>, 26.1<sub>6</sub>, 26.0<sub>8</sub>, 18.7, 18.3<sub>4</sub>, 18.3<sub>1</sub>, -3.5, -3.9, -4.4, -4.7, -5.1, -5.5;  $^{77}\text{Se}$  NMR (113 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  423.4; IR (film): 3087, 2929, 2858, 1686, 1618, 1471, 1441, 1389, 1362, 1256, 1216, 1166, 1134, 1109, 1074, 1053, 1037, 996, 964, 939, 836  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{24} +20.0$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_5\text{SeSi}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 673.2403, found: 673.2405.



### Se<sup>2</sup>U: 2-Selenouridine (38)

アルゴン雰囲気下、**37** (5.27 g, 8.12 mmol) を TFA (21 mL) と水 (14 mL) の混合溶媒に加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応終了を TLC (CHCl<sub>3</sub>:acetone = 1:1) で確認後、トルエン共沸し、生じた固体をジエチルエーテルで洗浄しながら、ろ過することにより **38** (2.35 g, 94%) を白色固体として得た。

Mp: 186.5-188.5 °C (Recrystallized from H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8.11 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-6), 6.61 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-1'), 6.21 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-5), 4.35 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-2'), 4.12 (m, 2H, H-3', H-4'), 3.94 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, H-5'b), 3.79 (d, 1H, *J* = 13.1 Hz, H-5'a); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 175.7, 161.7, 141.6, 108.1, 95.9, 84.0, 74.9, 68.3, 59.7; <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 353.8; IR (film): 2917, 2834, 2605, 1778, 1712, 1622, 1472, 1433, 1396, 1257, 1030, 840, 745 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -20.0 (c 0.1, DMSO); HRMS (ESI): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SeNa [M+Na]<sup>+</sup>: 330.9809, found: 330.9820.

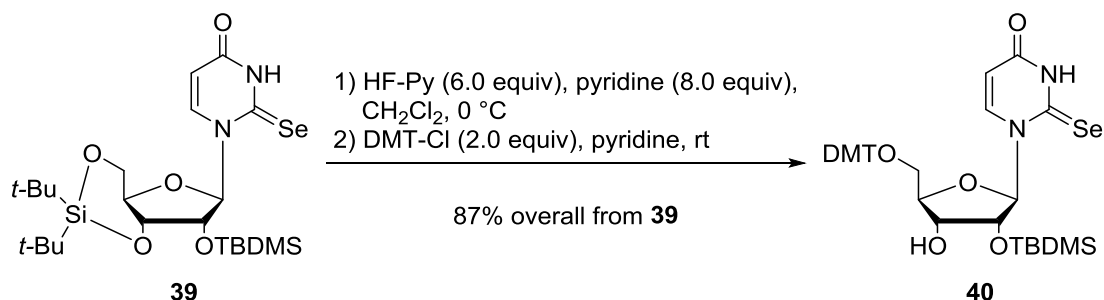


### 2'-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-3',5'-*O*-(di-*tert*-butylsilanediyl)-2-selenouridine (**39**)

アルゴン雰囲気下、0 °Cにて **38** (1.20 g, 3.92 mmol) を DMF 溶液 (10 mL) に溶解し、di-*tert*-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (1.40 mL, 4.31 mmol) を 5 分間以上かけてゆっくり加え、40 分間攪拌した。反応終了を TLC (EtOAc:*n*-hexane =1:1) で確認後、imidazole (1.33 g, 19.6 mmol) を加え、0 °Cで 5 分間、さらに室温にて 25 分間攪拌した。*tert*-butyldimethylchlorosilane (0.89 g, 5.88 mmol) を加え、60 °Cにて 2 時間攪拌した。反応終了を TLC (EtOAc:*n*-hexane =1:1) で確認した後、酢酸エチルで抽出、洗浄（飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水）、乾燥（無水硫酸ナトリウム）、溶媒留去、トルエン共沸を行った後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc:*n*-hexane = 1:15 to 1:4) で単離精製し、**39** (2.04 g, 93%, 2 工程) を黄色泡状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-6), 6.66 (s, 1H, H-1'), 6.14 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-5), 4.55 (dd, 1H, *J* = 9.6, 4.8 Hz, H-5'b), 4.36 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, H-2'), 4.25 (ddd, 1H, *J* = 9.6, 9.6, 5.5 Hz, H-4'), 4.03-4.00 (m, 1H, H-5'a), 3.80 (dd, 1H, *J* = 9.6, 4.8 Hz, H-3'), 1.05 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.03 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.95 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.25 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.16 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.8, 158.3, 139.4, 108.4, 99.2, 76.4, 76.0, 75.2, 67.7, 27.6, 27.1, 26.1, 23.0, 20.5, 18.4, -3.2, -4.2; <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 448.4; IR (film): 3098, 2934, 2895, 2860, 1689, 1625, 1471, 1438, 1387, 1260, 1167, 1126, 1064, 896, 828, 757 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +22.0 (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SeSi<sub>2</sub>Na

[M+Na]<sup>+</sup>: 585.1695, found: 585.1707.



**5'-O-(4,4'-Dimethoxytrityl)-2'-O-tert-butyldimethylsilyl-2-selenouridine (40)**

アルゴン雰囲気下、0 °Cにて HF-Py (0.54 mL, 21.70 mmol) をゆっくりと pyridine (2.34 mL, 28.96 mmol) で希釈し、これを **39** (2.03 g, 3.62 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 懸濁液に 0 °Cでゆっくりと加え、3 時間攪拌した。反応終了を TLC (EtOAc:*n*-hexane = 1:1) で確認した後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出、洗浄 (水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った後、残渣を pyridine (10 mL) に溶解し、0 °Cにて 4,4'-dimethoxytritylchloride (2.45 g, 7.24 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応終了を TLC (EtOAc:*n*-hexane = 1:1) で確認後、EtOH (2.0 mL) で過剰の 4,4'-dimethoxytritylchloride を分解し、溶媒留去をした後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出、洗浄 (飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc:*n*-hexane = 1:10 to 1:2) で単離精製し、**40** (2.29 g, 87%, 2 工程) を黄色泡状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.18 (br s, 1H, NH), 8.25 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-6), 7.35-7.23 (m, 9H, Ph), 6.87 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, H-1'), 6.85-6.83 (m, 4H, Ph), 5.51 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-5), 4.50-4.49 (m, 1H, H-2'), 4.43-4.41 (m, 1H, H-3'), 4.20-4.19 (m, 1H, H-4'), 3.79 (s, 6H, OMe), 3.56-3.51 (m, 2H, H-5'a, H-5'b), 2.67 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, OH), 0.94 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.24 (s, 3H,



Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.17 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.3, 159.1, 158.9, 158.8, 144.2, 141.4, 134.9, 134.7, 130.3, 130.1, 128.2, 128.1, 127.4, 113.4, 108.2, 95.5, 87.5, 84.2, 70.9, 62.3, 55.4, 25.9, 18.3, -3.9, -4.8; <sup>77</sup>Se NMR (113 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 413.4; IR (film): 3087, 3016, 2952, 2930, 2857, 2838, 1691, 1608, 1582, 1509, 1465, 1442, 1254, 1177, 1122, 1036, 836, 756 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +4.50 (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI): calcd for C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SeSiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 747.1981, found: 747.1996.

## Reference

- 1 Okamoto, I.; Shohda, K.; Seio, K.; Sekine, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9971-9982.

## 謝 辞

本論文を結ぶにあたり、終始熱心なご指導、ご助言を賜りました、岐阜大学 額瀨 守教授に厚く御礼申し上げます。本論文をまとめるに際し、詳細な御検討と貴重な御助言を賜りました、岐阜大学 松居 正樹 教授、北出 幸夫 教授、岡 夏央 准教授に心より御礼申し上げます。また、旧石原研究室において数々のご指導を賜りました、岐阜大学 石原 秀晴 名誉教授、安藤 弘宗 准教授に厚く御礼申し上げます。また、研究生生活を共にした講座の皆様にも厚く感謝申し上げます。講座の皆様のおかげで充実した楽しい研究生生活を送ることができました。

第2章のX線構造解析において多大なるご指導を頂きました岐阜大学 海老原 昌弘教授に厚く御礼申し上げます。第4章の2-セレノウリジンの実用的合成法の開発において、興味に満ちた研究テーマのきっかけを与えて頂きましたユタ大学 Darrell R. Davis 教授に厚く御礼申し上げます。

株式会社三和化学研究所 取締役常務執行役員 研究開発本部長兼 OSDrC 事業担当 野田 倫 博士には、岐阜大学大学院工学研究科物質工学専攻に入学する機会を与えて頂き、ここに深く感謝申し上げます。

株式会社三和化学研究所 探索研究所長 渡邊 信英 博士には、入学の機会を与えて頂くとともに私の創薬研究者としての基礎を築いて頂きました。心より感謝申し上げます。

株式会社三和化学研究所 探索研究所 合成グループ長 加藤 憲泰 氏には、様々なご協力を頂き、厚く感謝申し上げます。また、株式会社三和化学研究所 探索研究所の皆様にも厚く感謝申し上げます。

終始温かく見守り、協力してくれた、妻と子供たちに心から感謝し、謝辞を結びます。

## 研究業績リスト

### 【学位論文の主たる部分を公表した学術論文】

1. An efficient method for the synthesis of selenium modified nucleosides: its application in the synthesis of *Se*-adenosyl-L-selenomethionine (SeAM) (**M. Kogami**, M. Koketsu) *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9405-9417.
2. An efficient synthesis of 2-selenouridine and its phosphoramidite precursor (**M. Kogami**, D. R. Davis, M. Koketsu) *Heterocycles* **2016**, *92*, 64-74.

### 【参考学術論文】

1. Preparation of 5-Acyl-2-amino-1,3-selenazoles by the Reaction of Selenazadienes with  $\alpha$ -Haloketone (M. Koketsu, **M. Kogami**, H. Ando, H. Ishihara) *Synthesis* **2006**, 31-36.
2. Bis-(2-amino-5-selenazoyl) ketone as a Superoxide Anion-Scavenger (A. Sekiguchi, A. Nishina, H. Kimura, R. Fukumoto, **M. Kogami**, H. Ishihara, M. Koketsu) *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 1404-1407.
3. Practical Preparation of Ethyl 2-Methylthiophene-3-carboxylate (**M. Kogami**, N. Watanabe) *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 797-798.
4. A Convenient Method for the Preparation of the 2-Methyl Thiophen-3-yl Magnesium Bromide Lithium Chloride Complex and Its Application to the Synthesis of 3-Substituted 2-Methylthiophenes (**M. Kogami**, N. Watanabe) *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 681-688.

【学会発表】

1. 小上 将和・安藤 弘宗・瀬瀬 守・石原 秀晴、「セレナアザジエンを用いた 2-アミノ-5-アシルセレナゾールの合成」、日本化学会、第 85 春季年会 (2005 年 3 月)、2PC-162
2. 小上 将和・安藤 弘宗・瀬瀬 守・石原 秀晴、「セレナアザジエンと  $\alpha$ -ハロケトンとの反応による 5-アシル-2-アミノ-1,3-セレナゾールの合成及びそれらのスーパーオキシドアニオンスカベンジャーとしての効果」、日本化学会、第 86 春季年会 (2006 年 3 月)、3PB-092
3. 小上 将和・安藤 弘宗・瀬瀬 守・石原 秀晴、「セレノヌクレオシドの合成」日本化学会、第 87 春季年会 (2007 年 3 月)、1J2-08
4. 小上 将和・瀬瀬 守、「セレン修飾核酸の高効率的合成法の開発」、日本化学会、第 94 春季年会 (2014 年 3 月)、4G1-01