

審査の結果の要旨

氏名 岡 夏央

本論文は、新しいリン(V)原子の立体制御法の開発とそれに基づくホスホロチオエート DNA の合成に関する研究について述べたものであり、7章より構成されている。

第1章は序論であり、アンチセンス分子として遺伝子治療への応用が期待されているリン酸部位修飾 DNA 類縁体の作用機作、立体選択的合成の意義、現在までに知られている立体選択的合成例とそれらの問題点について述べるとともに、本研究の目的と意義を述べている。

第2章では、オキサザホスホリジン法による立体選択的インターヌクレオチド結合形成反応に適したモノマーユニットについて検討している。まず、立体選択的インターヌクレオチド結合形成反応に必要な構造的条件を考慮した分子設計を基に、キラルな1,2-アミノアルコールと三塩化リンから新しいオキサザホスホリジニル化剤を合成している。次いで、これらとヌクレオシド誘導体からモノマーユニットとなるヌクレオシド 3'-O-オキサザホスホリジン誘導体を合成している。このオキサザホスホリジニル化反応の検討を通して、オキサザホスホリジニル化剤を構成する1,2-アミノアルコール部位の置換基の種類が反応のジアステレオ選択性に大きな影響を与えることを明らかにしている。

第3章では、このオキサザホスホリジニル化反応の機構を詳細に検討している。その結果、ヌクレオシド誘導体のオキサザホスホリジニル化反応のジアステレオ選択性がトランス優位になる場合でも、オキサザホスホリジニル化剤の立体化学に無関係な熱力学支配の場合とオキサザホスホリジニル化剤の立体化学を反映した速度論支配の場合があることを明らかにしている。また、速度論支配下でトランス選択的にヌクレオシド 3'-O-オキサザホスホリジン誘導体を与える反応について検討し、本反応の機構として従来のリン(III)の反応では知られていない直接 *in-line* メカニズムを提唱し、この反応機構の妥当性を計算機化学手法によって証明している。

第4章では、ヌクレオシド 3'-O-オキサザホスホリジン誘導体の活性化剤の検討を行なっている。活性化剤としては反応の活性化のためにリン-窒素結合の窒素原子にプロトン化でき且つ反応の不活性化につながるリン原子へのプロトン化は起こさない適度な酸性度を持つカチオンと求核性の極めて低いアニオンからなる塩が有効であろうとの考えに基づき、活性化剤として各種(シアノメチル)アンモニウム塩を提案している。次いで、それらを用いてインターヌクレオチド結合形成反応を試み、これらがリン原子のエピメリ化を引き起こさない極めて優れた活性化剤であり、反応が立体反転で進行することを見出している。

第5章では、以上の検討結果を踏まえ、二量体であるジヌクレオシドホスホロチオエートの合成を試みている。その結果、最適条件下で反応を行なうと、ジアステレオマー比は 96 : 4 ~ >99 : 1 となることを見出し、従来法に比べて極めて良好な結果を与えることを明らかにしている。また、硫化、脱保護もジアステレオマー純度を損なうことなく円滑に進行することを明らかにし、高純度のジヌクレオシドホスホロチオエートを得ている。

第6章では、このようにして新たに開発したジアステレオ選択的インターヌクレオチド結合形成反応を固相法へ展開している。即ち、サクシニルリンカーを介して高架橋ポリスチレンに担持したモノマーに対し、ヌクレオシド 3'-O-オキサザホスホリジン誘導体を縮合させ、硫化した後、濃アンモニア水処理によって不斉源の除去、リンカーの切断及び核酸塩基部位の脱保護を同時に行なうことにより、目的の二量体を縮合収率 98 ~ >99%、ジアステレオマー比 97 : 3 ~ 99 : 1 で得ることができることを明らかにしている。また、同様の反応操作で、4量体、10量体の合成にも成功している。

第7章は本論文の総括であり、開発した立体選択的インターヌクレオチド結合形成反応の特徴と有用性を述べるとともに、立体選択的 H-ホスホネート DNA 合成への展開などの将来展望を述べている。

以上のように、新規オキサザホスホリジン法によってリン(V)原子の立体を高度に制御できることを見出し、この制御法が液相法および固相法によるジヌクレオシドホスホロチオエート、ホスホロチオエート DNA オリゴマーの合成に応用できることを明らかにしている。これらの成果は、有機合成化学、核酸化学、医化学の進展に寄与するところ大である。

よって本論文は、博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。