

論文審査の結果の要旨

氏名 岩本直樹

本論文は、不斉リン原子構築反応として有用なオキサザホスホリジン法を応用することで、立体化学的に純粋な *H*-ホスホネート DNA の合成する手法の開発について述べたものである。さらに、光学活性な *H*-ホスホネート DNA を中間体として、様々なインターヌクレオチド修飾型 DNA 類縁体を立体選択的に合成する手法についても述べており、全六章により構成されている。

第一章 序論 では、種々のインターヌクレオチド修飾型 DNA 類縁体のこれまでに報告されている立体選択的合成について述べ、リン原子の絶対立体配置の制御の重要性について、また、*H*-ホスホネート DNA がそれらの合成中間体として極めて有用であることについて述べている。さらに、それらインターヌクレオチド修飾型 DNA 類縁体の立体選択的合成について汎用的な合成手法がこれまでに報告されていないという問題点に触れ、本研究の目的と意義を述べている。

第二章 では、まず、液相法において、オキサザホスホリジン誘導体のオキサザホスホリジン環の置換基を種々検討することで、オキサザホスホリジン骨格の最適化をおこなったことについて述べている。モノマーユニットとして、オキサザホスホリジン 5 位に導入した 2 つの置換基が、2 つともフェニル基のもの (ジフェニル体)、2 つともメチル基のもの (ジメチル体)、また 1 つがフェニル基、もう 1 つがメチル基のもの (フェニルメチル体) について検討をおこなっている。それぞれのモノマーユニットを用いて、縮合反応により、インターヌクレオチド結合の構築をおこない、ジフェニル体については、2 つのフェニル基の立体障害、また電子求引効果により反応効率が低いこと、さらに立体化学純度が低下することを述べている。ジメチル体については、ほぼ立体選択的に縮合反応が進行し、不斉補助基のアミノ基をアシル化することで、*H*-ホスホネートジエステル結合を高立体選択的に合成している。フェニルメチル体については、縮合反応、*H*-ホスホネートジエステル結合形成反応いずれの場合も、定量的に反応が進行し、さらに、99% 以上の立体選択性を実現している。このことから、フェニルメチル体が、目的の *H*-ホスホネートジエステル結合を立体選択的に合成することが可能な優れたオキサザホスホリジン誘導体であると結論付けている。

第三章 では、液相法で検討した反応条件をもとに、この手法を固相法へと応用し、4 種類の核酸塩基全ての場合について、モノマーユニットを立体選択的に合成し、それらを用いて、固相担体上で立体選択的に *H*-ホスホネートジエステルを合成する手法について述べている。固相担体上において、いずれの核酸塩基の場合についても、反応が定量的、かつ 99% 以上の立体選択性で目的の *H*-ホスホネートジエステル結合を構築可能であることを見出している。また、三量体目を縮合する過程で、不斉補助基を除去する際に

副反応が起こることが明らかとなり、脱離した不斉補助基と遊離となった 5'水酸基とが反応することで生成した付加生成物が、次の三量体目の縮合反応を阻害しているのではないかと推測している。この副反応を抑制するために、不斉補助基のカルボカチオンの捕捉剤として Et_3SiH を反応溶液に添加することで、三量体が効率的に合成できることを述べている。このことから、本手法がオリゴマー合成に十分適用可能であると述べている。

第四章では、ジチミジル酸 *H*-ホスホネートを経由して、リン原子に様々な置換基を導入する反応条件についても検討をおこない、効率的な変換反応を見出したことについて述べている。ホスホロアミデート合成については、文献法を基に、オキサザホスホリジン法を用いて立体選択的に合成したジチミジル酸 *H*-ホスホネートから、効率的に合成している。ボラノホスフェート合成については、チミン塩基が還元されるという副反応が観測されたが、ルイス塩基性の高い DMF を反応溶媒として用いることでボランの還元力を低下させ、その副反応の抑制に成功している。ヒドロキシメチルホスホネート合成については、特に、固相担体からの切り出し反応について検討をおこない、目的物の分解を抑制し、効率的な合成反応を確立している。さらに、それぞれ検討した反応条件を用いて二量体レベルで立体化学的に純粋なインターヌクレオチド修飾型 DNA 類縁体を合成することに成功している。

第五章では、4種類の核酸塩基を含んだ *H*-ホスホネート DNA オリゴマーの立体選択的合成について述べている。オキサザホスホリジン法を用いて、*H*-ホスホネート DNA オリゴマーを合成した後、前章までに検討した変換反応を用いて、種々のインターヌクレオチド修飾型 DNA 類縁体オリゴマーへと立体特異的に変換することで、縮合収率、立体選択性を評価し、良好な収率及び立体選択性で目的とするインターヌクレオチド修飾型 DNA 類縁体オリゴマーが得ることに成功している。得られた立体化学的に純粋なインターヌクレオチド修飾型 DNA 類縁体について性質を調べることで、リン原子の立体によって性質がどのように異なるか知見を得ることは、極めて興味深いといえる。

第六章は本論文の総括であり、本研究の有用性を述べるとともに、今後の展望についても触れている。例えば、本手法は、原理的に RNA 誘導体にも応用可能であると考えられ、*H*-ホスホネート RNA の立体選択的合成の開発へと展開されることが期待できると述べている。本手法を RNA 誘導体へと応用することで、ホスホロチオエート RNA やボラノホスフェート RNA を始めとした、様々なインターヌクレオチド修飾型 RNA 類縁体を、リン原子の立体を制御した形で合成することが可能であると考えられることから、RNAi 関連の研究分野を飛躍的に向上させることが期待される。また、核酸化学の分野だけでなく、本手法は、様々な不斉リン化合物の合成にも大いに役立つものであると考えられ、これまで合成困難、合成不可能と考えられていた不斉リン化合物を供給できる手法となりうることを期待される。

以上、本研究がリン原子の立体を厳密に制御した種々のインターヌクレオチド修飾型 DNA/RNA 類縁体の合成法として、さらに一般的な様々な機能性不斉リン化合物の効率的な合成法として役立つものであると考えられる。本研究が、核酸化学の分野のみでなく、様々な研究分野の発展につながるものと期待できる。

よって本論文は、博士(生命科学)の学位請求論文として合格と認められる。