

# 論文審査の結果の要旨

氏名 内山 直樹

本論文は、ボラノホスホトリエステル法を用いた、立体化学的に純粋なボラノホスフェート DNA の合成について述べたものであり、三章からなる序論及び本論より構成されている。

第一章では、核酸医薬の実用化におけるボラノホスフェート核酸の有用性及び不斉リン原子の立体制御の重要性を概観し、現状でのボラノホスフェート核酸の立体選択的合成法の課題点を明確にしている。そして、これらの課題を克服するための新規不斉リン原子構築法の合成戦略を述べている。

第二章では、立体選択的なボラノホスホリル化反応の条件検討について述べている。まず、立体化学的に純粋な種々の 1,2-アミノアルコールを合成した後、*H*-ホスホネートモノエステルと脱水縮合し、得られた *H*-ホスホネートジエステル誘導体をボラノホスフェートに変換することで、種々の不斉補助基が導入されたモノマーユニットの合成を達成している。さらに、*H*-ホスホネートジエステルのシリル化を trimethylsilyl chloride (TMSCl) で行なうことで、副反応を伴わないモノマーユニットの合成も達成している。得られた種々のモノマーユニットと、5'水酸基遊離のチミジン誘導体を、3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl-tris(pyrrolidin-1-yl)phosphonium hexafluorophosphate (PyNTP) と *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) を用いて縮合し、立体選択性を算出することで、*i*-Pr 基、*t*-Bu 基を含む、立体障害の大きい不斉補助基を導入したモノマーユニットを用いた際に、高い立体選択性が発現することを見出している。さらに、求核触媒の検討から、4-nitroimidazole (NI)、5-cyano-1,2,4-triazole (CT) などの比較的酸性度の低い求核触媒を用いた際に高い立体選択性が発現することを、塩基の検討から、塩基性度の十分に高い塩基を用いた場合には、塩基性度と立体選択性には相関がないことを、反応溶媒の検討から、反応溶媒の極性が立体選択性に影響を及ぼし、極性の高い溶媒を用いると、立体選択性が向上する一方で、過度に高い極性の溶媒を用いた際には、縮合反応中の不斉補助基の脱離が起り、縮合効率が低下するという見出ししている。

第三章では、ここまでの検討によって確立された立体選択的な縮合反応条件を用いた、シチジン、アデノシン、グアノシンを含むボラノホスフェート二量体の立体選択的合成について述べている。まず、予め不斉補助基の導入された新規ボラノホスホリル化剤の合成について述べている。ジフェニルホスホン酸をホスホニル化剤としたボラノホスホリル化剤の合成は、総収率 10%に留まったが、2-chloro-4*H*-1,3,2-benzodioxaphosphorin-4-one をホスホニル化剤とすることで、総収率 22%で目的物を得ている。得られた新規ボラノホスホリル化剤を用いて、チミジン、シチジン、アデノシン、グアノシンの、*L*-proline から誘導した不斉補助基を導入したモノマーユニット、および *D*-proline から誘導した不斉補助基を導入したモノマーユニット、計 8 種類のモノマーユニットの合成を達成した。次に、8 種類のモノマーユニットと、5'水酸基遊離のチミジン誘導体とを縮合し、

4,4'-dimethoxytrityl (DMTr) 基、不斉補助基およびアシル系保護基を除去し、シチジン、アデノシン、グアノシンを含んだジヌクレオシドボラノホスフェートの立体選択的な合成に成功したことを述べている。

以上のように、リン酸部位に不斉補助基を導入し、縮合反応効率と立体選択性に関わる種々の因子を明らかにし、ボラノホスホトリエステル法による立体選択的な縮合反応を初めて達成し、従来手法では困難であった、シチジン、アデノシン、グアノシンを含み、かつリン原子の立体を制御したボラノホスフェート DNA の合成が可能であることを示した。

この成果は、有機合成化学、核酸化学、医学、薬学などの諸分野の発展に大きく寄与することが期待される。

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。