

H-ホスホンアミデートをモノマーとする新規核酸合成法の開発

(東理大・薬) ○鶴崎 太樹・佐藤 一樹・和田 猛

Development of a new synthetic method of oligonucleotides using *H*-phosphonamidate derivatives. (*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science*) ○Taiki Tsurusaki, Kazuki Sato, Takeshi Wada

Although the phosphoramidite method has been used as an established synthetic method of oligonucleotides, we have investigated to develop a new synthetic method. In this study, we focused on *H*-phosphonamidate derivatives as a monomer unit for the synthesis of oligonucleotides. Through a vigorous investigation, it was found that an *H*-phosphonamidate having a morpholino group reacted with an alcohol to form an *H*-phosphonate diester under mild basic conditions. Moreover, the unreacted *H*-phosphonamidate was converted to a water soluble compound under the conditions for detritylation and was removed by extraction. These results indicated that this method would be applicable to the solution phase synthesis of oligonucleotides with simple manipulations. The details will be reported and discussed in the presentation.

Keywords : *H*-phosphonamidate; *H*-phosphonomorpholidate

現在、核酸合成法としてホスホロアミダイト法が汎用されているが、我々は新たな核酸合成法の開発を目的として研究を行ってきた。その検討の中で、新たなモノマーユニットとして *H*-ホスホンアミデートに着目した。脱離基としてモルフォリノ基を導入した *H*-ホスホノアミデートは穏和な塩基性条件下、アルコールとアミド・エステル交換反応を起こし、インターヌクレオチド結合生成反応が進行することを見出した。さらに、過剰に用いた *H*-ホスホンアミデートは縮合後の脱 DMT r 化反応時に水溶性の化合物へと変換され、抽出操作によって除去することができた。これらの結果は、本合成法が液相法でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行わずに鎖長伸長が可能な核酸合成法となる可能性を示すものであった。これらの詳細について報告する。

