

令和 5 年 5 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H05740

研究課題名（和文）重水素化による医薬分子と分子触媒の機能開拓

研究課題名（英文）Properties and Functions of Deuterated Materials

研究代表者

中 寛史 (Naka, Hiroshi)

京都大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：70431517

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 38,200,000円

研究成果の概要（和文）：重水素化物質への関心が高まる中、その機能解明は重水素研究において急務である。本研究では、化学合成によって位置選択的に重水素化された分子を合成し、その機能を評価した。まずイリジウム触媒を用いたアルコール位の重水素化法を開発した。続いて本反応で合成した重水素化医薬分子の代謝実験により、医薬品に含まれるアルコール位の重水素化が代謝安定性の向上に有効であることを明らかにした。また不斉アルキル化触媒として知られる簡素化丸岡触媒の重水素化体を合成し、その反応性を評価することで、分子触媒の重水素化により触媒の安定性と耐久性が向上することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
重水素化物質の合成法開発、理論構築、機能開拓、代謝研究への利用からなる「重水素学」の構築は、重水素が関わる科学分野の発展に絶大な影響を与える。その中でも機能開拓は、今後の重水素化物質の合成指針を決める重要な役割を担う。本研究では、医薬分子や分子触媒の位置選択的な重水素化が、その機能向上につながることを明らかにした。これは重水素化物質の有用性を示す重要な研究結果であり、今後の医薬・物理・化学・生命科学の進歩に対する貢献が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Understanding of the properties of deuterated materials is of particular significance in deuterium science. We achieved the synthesis of site-specifically deuterated molecules and the evaluation of their properties. Iridium-catalyzed alpha-selective deuteration of alcohols was developed and allowed chemoselective deuteration of pharmaceuticals including losartan potassium. Also, site-selectively deuterated simplified Maruoka catalysts was synthesized. The deuterated catalyst showed higher stability under reaction conditions over non-deuterated analogs. These results showed that site-selective deuteration of pharmaceuticals and molecular catalysts is an effective strategy for improving material properties.

研究分野：有機化学，触媒化学，合成化学

キーワード：重水素 重水素化 医薬分子 分子触媒 重水素学 重水素化触媒 重水素化医薬品 重医薬品

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機分子を位置選択的に重水素化する反応は、これまで化学研究における要所で重要な働きを果たしてきた。反応機構や薬物代謝、生合成経路におけるトレースや速度論的同位体効果の調査はその好例である。これらの研究における前提は、重水素は軽水素と等価だが区別できる置換基とみなすことにある。近年、環境によっては H と D は結合力や反応性に大きな差を示すことが分かってきた。有用有機分子の適切な位置に重水素化をすることで、材料としての機能を最大限に伸ばすことが期待される。しかし、多くの場合重水素化によるメリットは不明確であった。

2. 研究の目的

以上の背景のもと、本研究では医薬分子と分子触媒の重水素化を取り上げ、合成化学とスペクトル測定技術によって、その有効性を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

医薬分子に含まれる特定のメチル基あるいはヒドロキシ基 α 位のみを精密に重水素化した化合物群を合成し、その代謝安定性を評価した。さらに有機分子触媒に含まれる分解の起点となる部位を直接重水素化法および古典的な合成手順によって重水素化し、触媒活性と触媒反応条件における耐久性を明らかにした。

4. 研究成果

(1)-1. メチル基が重水素化された医薬分子の合成の安定性評価

不均一系光触媒を用いてメチル基のみが重水素化された高級アミンを合成し、その一部を A04 班での代謝活性の測定のためのサンプルとして供与した。重水素化されたメタノールは効高価なため、重水と軽メタノールを用いたアミンの三重水素メチル化法の開発も試みたが、期待したほどの精密さで重水素化されたメチルアミンが得られなかった。さらに合成したメチルアミンでは大きな速度論的な同位体効果が得られにくいこともわかったため、研究の標的を重水素化されたメチルアミンから重水素化されたアルコールへと移すことにした。

(1)-2. 重水とイリジウム触媒によるアルコール α 位の重水素化

近年、医薬品の代謝部位に重水素を導入した重水素化医薬品が注目を集めている。この観点から特定の部位のみに重水素を導入した複雑な有機分子の効率的な合成法の開発は、有機合成化学における重要な研究課題となっている。医薬分子に含まれるヒドロキシ基 α 位は生体内で代謝を受けやすいため、重水素化の魅力的な標的部位である。これまでも金属触媒を用いたヒドロキシ基 α 位選択的な重水素化反応が報告されてきたが、高度に官能基化された医薬分子に広く適用可能な手法は知られていなかった。

今回我々は、医薬分子のアルコールとして、ロサルタンをモデル基質として設定し、重水によってロサルタンに含まれるアルコールの C-H 結合を C-D 結合へと直接する手法を探索した。その結果、有効な重水素化法を見出した。検討の結果、藤田らによって開発されたアルコールの脱水素化触媒である、ジピリドナート配位子が導入されたイリジウム触媒を用いることで、重水を重水素源とするヒドロキシ基 α 位の重水素化が選択的に進行することを見出した (図 1)。

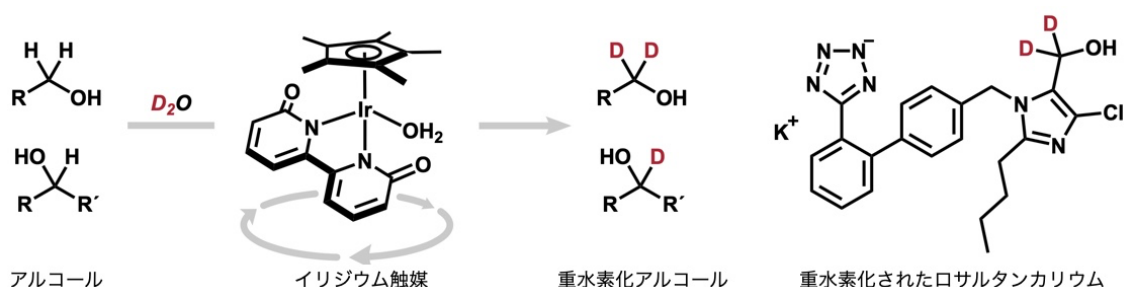


図 1 重水とイリジウム触媒によるアルコール α 位の重水素化。

本触媒系は複数の医薬分子や天然物を含む幅広いアルコールに対して適用可能であった。一級アルコールと二級アルコールの重水素化は、それぞれ微塩基性と中性条件で効率的に進行した。

また反応機構解析、速度論実験および量子化学計算により、想定される反応機構を提唱した。さらに本反応で合成した重水素化ロサルタンの代謝実験により、ヒドロキシ基 α 位の重水素化がロサルタンの代謝安定性の向上に有効であることを明らかにした (文献 1)。

(2). 重水素化有機分子触媒の設計と機能

位置特異的に重水素化された簡素化丸岡触媒を合成し、その反応性を評価することで、分子触媒の重水素化により触媒の安定性と耐久性が向上することを明らかにした。簡素化丸岡触媒は塩基性条件でのアミノ酸誘導体の不斉アルキル化反応等において優れた触媒活性を示す代表的な有機分子触媒である。しかし、低触媒量では収率と立体選択性が中程度まで低下する。この課題に対して、まず塩基性条件において簡素化丸岡触媒がどのように分解するのかを調査したところ、ベンジル位の脱プロトン化に起因する Stevens 転位反応によって、触媒の分解が起こることを明らかにした。そこで触媒反応条件での安定性向上を期待して、ベンジル位に重水素を二つあるいは四つ導入した簡素化丸岡触媒を合成した (図 2)。

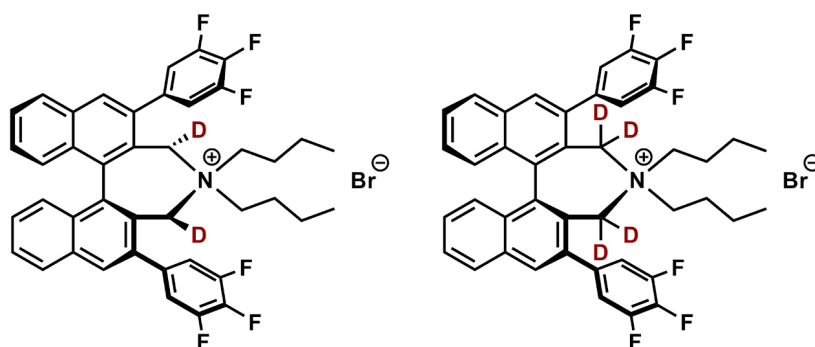


図 2 重水素化された簡素化丸岡触媒

続いて、それぞれの触媒のトルエン-水酸化カリウム水溶液中での Stevens 転位反応において、生成物の濃度の経時変化を追跡することで、分解反応の速度論的同位体効果を測定した。その結果、重水素二置換体および四置換体はいずれも 1 以上の KIE を示したことから、重水素化触媒はもとの軽水素化触媒より塩基性条件において安定であることがわかった。さらに、グリシン誘導体のベンジル化反応に対する重水素化触媒の機能を精査した。重水素化触媒は触媒量が十分に高いときは軽水素化体と同等の結果を与える一方で、触媒量を下げると軽水素化体と比較して高いエナンチオ選択性で目的のベンジル化体を与えることが分かった。以上から、触媒中に含まれる反応性の高い C-H 結合を重水素化することで、触媒活性やエナンチオ選択性を損なうことなく、触媒の頑健性を合理的に高め、触媒量を低減できることが示された (文献 2)。

<引用文献>

- [1] Itoga, M.; Yamanishi, M.; Udagawa, T.; Kobayashi, A.; Maekawa, K.; Takemoto Y.; Naka, H. Iridium-Catalyzed α -Selective Deuteration of Alcohols. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 8744–8751. DOI: [10.1039/D2SC01805E](https://doi.org/10.1039/D2SC01805E)
- [2] Liang, H.; Li, Z.; Liu, Y.; Murayama, S.; Naka, H.; Maruoka, K. Synthesis of Optically Pure, Deuterated Maruoka Catalysts and Their Chemical Reactivity *Tetrahedron Lett.* **2022**, *96*, 153753. DOI: [10.1016/j.tetlet.2022.153753](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2022.153753)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Huatai Liang, Zhurong Li, Yan Liu, Sei Murayama, Hiroshi Naka, Keiji Maruoka	4. 巻 96
2. 論文標題 Synthesis of optically pure, deuterated Maruoka Catalysts and their chemical reactivity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153753 ~ 153753
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tetlet.2022.153753	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Moeko Itoga, Masako Yamanishi, Taro Udagawa, Ayane Kobayashi, Keiko Maekawa, Yoshiji Takemoto, Hiroshi Naka	4. 巻 13
2. 論文標題 Iridium-catalyzed α -selective deuteration of alcohols	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 8744 ~ 8751
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D2SC01805E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 3件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 中 寛史
2. 発表標題 重水素が示す特性の理解と活用
3. 学会等名 第1回 Deut-Switch シンポジウム, 2020年12月7日, オンライン（口頭）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中 寛史
2. 発表標題 重水素化による医薬分子と分子触媒の機能開拓
3. 学会等名 第1回 Deut-Switch シンポジウム, 2020年12月7日, オンライン（口頭）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Naka
2. 発表標題 Heterogeneous Photocatalysis for Deuterated Drug Synthesis
3. 学会等名 DEUNET virtual meeting, Nov 2-3, 2020, Online, Europe Stockholm ESS (invited) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中 寛史
2. 発表標題 重水素化による医薬分子と分子触媒の機能開拓
3. 学会等名 Deut-Switchキックオフシンポジウム, 2021年4月27日, オンライン(口頭)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 糸賀 萌子, 山西 雅子, 竹本 佳司, 中 寛史
2. 発表標題 イリジウム触媒を用いたアルコールの直接的重水素化と重水素化医薬品の合成
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会, 2021年10月9日, オンライン(口頭)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中 寛史
2. 発表標題 重水素化による医薬分子と分子触媒の機能開拓
3. 学会等名 第11回 CSJ 化学フェスタ2021, 2021年10月19-21日, オンライン(口頭)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Moeko Itoga, Masako Yamanishi, Yoshiji Takemoto, Hiroshi Naka
2. 発表標題 Iridium-Catalyzed α -Deuteration of Alcohols En Route to the Synthesis of Losartan-d ₂ Potassium Salt
3. 学会等名 AIMECS2021, Nov 29-Dec 2, 2021, Online (oral) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 糸賀 萌子, 山西 雅子, 竹本 佳司, 中 寛史
2. 発表標題 イリジウム触媒を用いた水素移動型プロセスによる重水素化アルコール合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会, 2022年3月23-26日, オンライン(口頭)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 糸賀 萌子, 山西 雅子, 竹本 佳司, 中 寛史
2. 発表標題 イリジウム触媒を用いたアルコール α -位の重水素化反応
3. 学会等名 日本薬学会第142年会, 2022年3月25-28日, オンライン(口頭)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村山 聖, Li Zhurong, Liang Huatai, Liu Yan, 中 寛史, 丸岡 啓二
2. 発表標題 有機分子触媒の重水素化による触媒量低減プロセスの開拓
3. 学会等名 日本プロセス化学会2022サマーシンポジウム, 2022年6月30日-7月1日, 富山市, 富山県民会館(ポスター)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村山 聖, Li Zhurong, Liang Huatai, Liu Yan, 中 寛史, 丸岡 啓二
2. 発表標題 重水素化された簡易化丸岡触媒の合成と反応性
3. 学会等名 第42回有機合成若手セミナー, 2022年8月10日, オンライン (ポスター)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 糸賀 萌子, 山西 雅子, 宇田川 太郎, 小林 文音, 前川 京子, 竹本 佳司, 中 寛史
2. 発表標題 イリジウム触媒を用いたアルコール 位の重水素化反応
3. 学会等名 第42回有機合成若手セミナー, 2022年8月10日, オンライン (ポスター)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中 寛史
2. 発表標題 重水素創薬を指向した触媒化学の新展開
3. 学会等名 新適塾「未来創薬への誘い」第59回会合, 2022年10月14日, オンライン (招待) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村山 聖, Li Zhurong, Liang Huatai, Liu Yan, 中 寛史, 丸岡 啓二
2. 発表標題 重水素化丸岡触媒の合成と反応性の評価
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム, 2022年11月28-29日, 千葉市, 千葉市民会館 (ポスター)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 糸賀 萌子, 山西 雅子, 宇田川 太郎, 小林 文音, 前川 京子, 竹本 佳司, 中 寛史
2. 発表標題 イリジウム触媒を用いたアルコール 位の重水素化反応
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム, 2022年11月28-29日, 千葉市, 千葉市民会館 (ポスター)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Naka
2. 発表標題 Deuterated Organocatalysts: Impact of Deuteration of Chiral Phase-Transfer Catalysts on Their Reactivity
3. 学会等名 J-PARC Workshop 2022, Jan 19-20, 2023, Tokai, CROSS (poster) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中 寛史
2. 発表標題 重水素化物質の化学
3. 学会等名 日本MRS水素連携研究会第7回トピックス研究会～化学分科会～, 2023年3月10日, オンライン (招待) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村山 聖, Li Zhurong, Liang Huatai, Liu Yan, 中 寛史, 丸岡 啓二
2. 発表標題 重水素導入による不斉相関移動触媒の頑健化
3. 学会等名 日本薬学会第143年会, 2023年3月25-28, 札幌市, 北海道大学 (口頭)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中 寛史
2. 発表標題 重水素創薬を指向した分子触媒化学
3. 学会等名 日本薬学会第143年会, 2023年3月25-28, 札幌市, 北海道大学(口頭)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林 文音, 北島 由紀, 大平 真理, 瀬古 寿々菜, 高橋 知里, 糸賀 萌子, 奈良岡 あすか, 中 寛史, 前川 京子
2. 発表標題 重水素化ロサルタン代謝実験による速度論的同位体効果の評価
3. 学会等名 日本薬学会第143年会, 2023年3月25-28, 札幌市, 北海道大学(ポスター)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

学術変革領域研究 B 重水素学 HP http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/deut_switch/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	金尾 英佑 (Kanao Eisuke) (40895166)	京都大学・薬学研究科・助教 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
中国	広東工業大学			