

重水素化体の合成と重水素学 (Deut-Switch) としての歩み



研究ノート

澤 間 善 成*

Synthesis of deuterium-incorporated compounds
and progress as deuterium science (Deut-Switch)

Key Words : Deuterium, Deuterium oxide, H/D exchange reaction

はじめに

水素 (H) 原子は1つの陽子と1つの電子で構成されるのに対して、重水素 (^2H , D) 原子は陽子と電子に加えて中性子1つを持つ。DはHの放射性のない安定同位体であり、他原子の同位体 (例えば、 ^{12}C と ^{13}C) と比べて、「2倍の分子量をもつ」などにより同位体効果 (相違) が大きい。同位体の中で唯一異なるアルファベットで表記され、HとDの異なる物性を利用した事象が注目されている。すなわち、有機分子の C-H 結合を C-D 結合に置換した化合物 (重水素化体) は、未置換体とは全く異なる物性を示すことがある。これは、「同位体効果のため C-D 結合は C-H 結合より安定である」や、「C-D 結合長は C-H 結合長に比べて短い」ことなどに起因する。

重水素化体は、古くより核磁気共鳴法 (NMR) の溶媒や有機反応機構解明、微量分析のトレーサーとして用いられてきた¹⁾。昨今、機器分析の性能は目まぐるしく向上しており、重水素化体を利用した分子イメージング (A~C など) が注目されている (図1) [(A) 中性子散乱解析では、重水素化体とH体 (未置換体) のコントラスト差が明確化される²⁾。(B) ラマン分光では、サイレント領域とされる 2000 cm^{-1} 付近に C-D 結合の特有のピークが現れる³⁾。(C) NanoSIMS (SIMS; 二次イオン質量分析) では、D 原子の分子量に基づいた解析が可能である⁴⁾。]

一方、芳香環を母核とする電子 (EL) 材料を重水素化すると、C-D 結合の酸化的劣化が抑制されるとともに電子的性質も改善される。2020年に、重水素化された蛍光青色材料 (OLED) がサムスン電子のスマホに適用された。また、既存医薬品の H 原子を D 原子に置換した重医薬品 (ヘビードラッグ) は、チトクローム P450 代謝に対する安定性が向上し、服用量や服用回数を低減できる新薬として2017年にFDAに承認され、現在世界中で重医薬品に関する研究が活発にされている。これらの理由により、多様な方法論による有機分子への重水素原子の導入技術 (重水素化反応) の開発が重要視されている。

著者は、2010年に岐阜薬科大学の助教として赴任後、重水素化反応の研究を開始し、2021年に研究の場を大阪大学大学院薬学研究科に移し、重水素化体の有効利用を目指し研究に邁進している。本稿では、これまで開発した重水素化反応の成果^{5,6)}と2020-2022年度科研費学術変革領域研究 (B) - 重水素学 (Deut-Switch) - の取り組みを紹介する。

重水素化体の利用

分子イメージング

●中性子散乱 ●ラマン分光 ●NanoSIMS など

蛍光青色材料

重医薬品

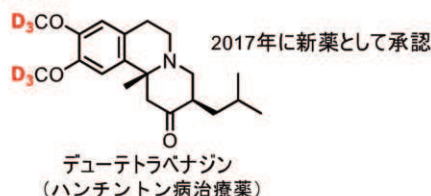


図1 注目される重水素化体の最近の利用法例



* Yoshinari SAWAMA

1978年5月生まれ

大阪大学大学院 薬学研究科 分子薬科学専攻博士後期課程修了 (2006年)

現在、大阪大学大学院 薬学研究科 薬品製造化学分野 准教授 博士 (薬学) 専門/有機化学

TEL : 06-6879-8212

FAX : 06-6879-8212

E-mail : sawama@phs.osaka-u.ac.jp

1) 活性炭担持型不均一系白金族金属触媒を用いた多重重水素化 (H/D 交換反応)

Pd/C, Pt/C, Ru/C に代表される活性炭担持型不

均一系白金族金属触媒は、様々な有機反応に汎用され、容易に入手可能である。また、重水 (D_2O) は水に 150 ppm ほど含まれる無尽蔵な資源であり、重水素源の中で最も安価である。活性炭担持型不均一系白金族金属を触媒に、 D_2O を溶媒に用いて高温下 (水熱条件など) で反応させると、ベンゼン環などの C-H 結合が C-D 結合に変換される多重重水素化 (H/D 交換) 反応が進行することが知られている。岐阜薬科大学の佐治木弘尚教授は、水素 (H_2) が白金族金属の活性化に有効であることを見出し、類似の反応を比較的低温下で進行させることに成功している⁷⁾。著者は、佐治木教授とともに Ru/C を触媒とした糖類の位置選択的な重水素化を開発した

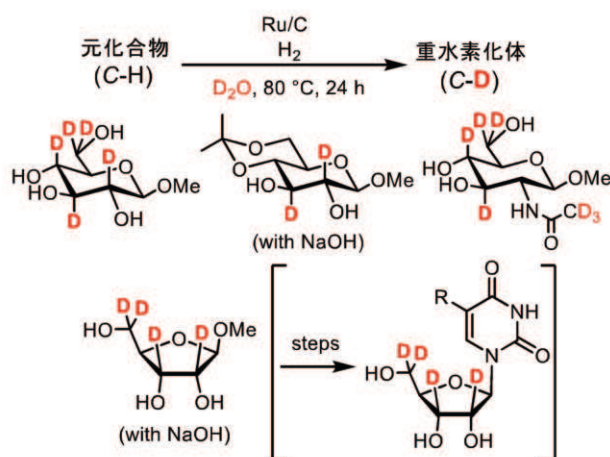


図2 糖類の位置選択的重水素化 (H_2 を活性化剤とした手法)

(図2)⁵⁾。この際、水酸基の根元 (アルファ位) のみに重水素原子が立体を保持したまま導入される。リボースやデオキシリボースの重水素化にも適用でき、数工程経て重水素化ヌクレオシドに変換した。合成した重水素化ヌクレオシドは、現在 DNA や RNA の損傷解析ツールとしての利用を検討している。

一方、著者は活性炭担持型不均一系白金族金属を触媒としたアルコール類の水素での脱水素型酸化反応 (H_2 を放出しつつカルボニル化合物に変換する反応) を開発している⁵⁾。この反応では、第2級アルコールを基質とした場合には副生物が殆ど副生しない。そこで、第2級アルコールである 2-PrOH からの H_2 の用時調製法として利用した重水素化法を開発した。すなわち、2-PrOH と D_2O の混合溶媒を用いるのみで多様な有機分子の多重重水素化反応が効率的に進行することを見出した (図3)。飽和脂肪酸やアクリル酸類などのポリマー原料、芳香族化合物などの多重重水素化が可能である。この反応では、白金族金属触媒を活性化するための必要最小限の H_2 が発生するため、 H_2 による還元が抑制され、オレフィン類の重水素化に応用できる特徴を有する。医薬品類の直接的な多重重水素化にも適用可能である。また、これら重水素化体を反応中間体として用いることで、重水素原子を損なうことなく重水素化ポリマーや部分重水素化医薬品、蛍光物質の重水素化体の合成に成功した。現在、これらのチト

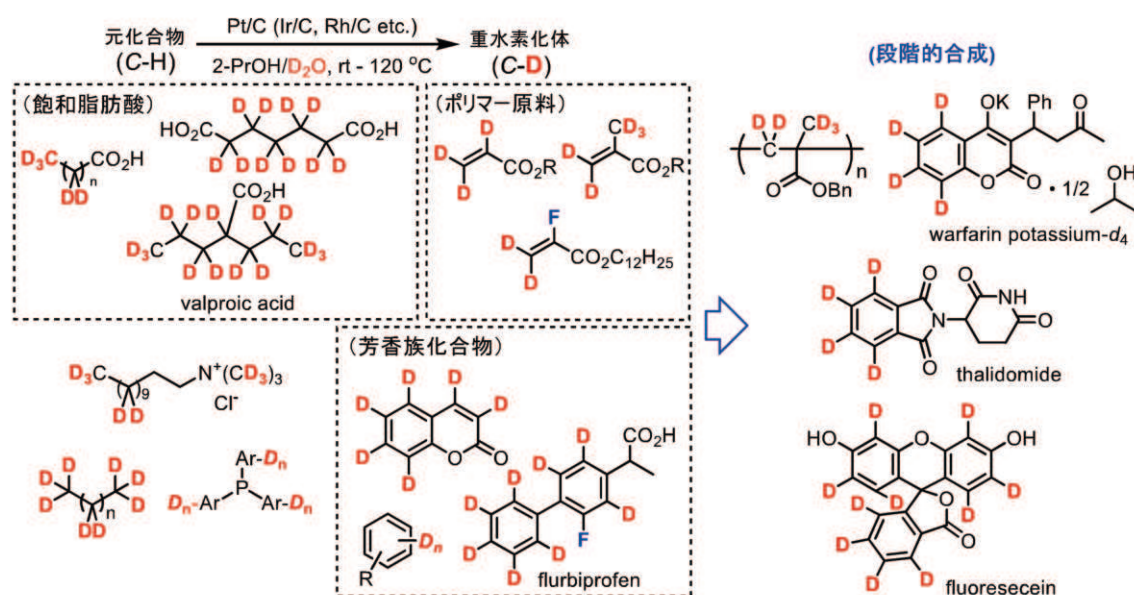


図3 多様な分子の直接的重水素化法 (2-PrOH を水素源とした反応)

クローム P450 に対する代謝安定性や物性を評価中である。

2) 有機分子触媒を用いた位置選択的重水素化反応

医薬品等を合成する上で、位置選択的に重水素原子を導入する技術も要求される。アルデヒドやアルキンは官能基変換性に優れているため、それらの重水素化体を合成することで、重水素原子が導入された多様な骨格への変換が可能となる。しかし、研究開始当時はこれらを効率良く合成する手法は無かった。著者は、カルベン触媒を用いて D_2O を重水素源としたアルデヒドのモノ重水素化や、固体塩基を触媒とした末端アルキンのモノ重水素化を達成した(図4)⁶⁾。その他にも多様な方法論を確立しているが、本稿では割愛させて頂く。



図4 有機分子触媒を用いた位置選択的重水素化

3) 重水素学 (Deut-Switch) としての取り組み

古くより重水素 (D) は多くの研究分野で利用されてきたが、前述した様に、昨今の目まぐるしい研究の発展により D の重要性が再認識されつつある。重水素化体は、重医薬品を始めとして有機発光材料・エネルギー・通信材料・石油識別剤などへの利用も期待されている。そこで、まず医薬品開発における D 原子の利用指針を明確化するために、若手研究者 4 人 (京都大学; 中 寛史准教授 (代表)、広島大学; 石元 孝佳教授、同志社女子大学; 前川 京子教授) でチームを組み 2020-2022 年度科研費学術変革 (B) の支援を頂き研究を遂行している。我々独自の手法で重医薬品を合成し、代謝安定化による重医薬品としての開発ならびに独自の計算手法による正しい理解を目的としている。また、これまで別々の分野で発展してきた重水素に関する研究を横糸で束ね、新たな学問 (重水素学) を確立すべく、多く

の国内外の研究者との交流による融合研究の推進に尽力している。医薬品分野で注目されたキラルスイッチと同様に、有機分子の H を D (deuterium) に置き換えることで医薬品を初めとする多様な材料の物性向上を実現し、変革「デュースイッチ (Deut-Switch)」を起こすことを夢見て、チーム一丸となって研究に取り組んでいる⁸⁾。

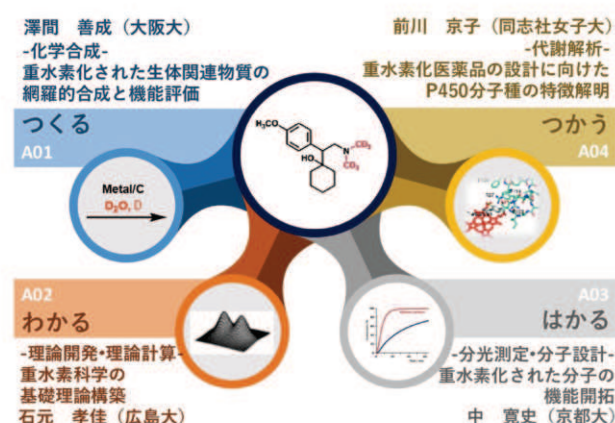


図5 重水素学 (Deut-Switch) での役割

おわりに

古くて新しい重水素を取り巻く研究に魅了されて、著者は数多くの重水素化反応を開発してきた。そして、重水素学のメンバーと出会い、我々が保有する重水素化体の合成技術が他分野の発展に貢献できることを実感している。この取り組みを通して様々な研究者と出会い、大阪大学で新たな研究を立ち上げつつある。多様な重水素化体は市販されているが高価であり、種類も限定される。オンデマンドで重水素化体を合成する技術を更に磨き、未踏の研究領域を開拓していきたい。もし、我々の研究に興味を持って頂けましたら、遠慮無く御相談頂けると幸甚です。

参考文献

- 1) Atzrodt J., Derdau V., Kerr W. J., Reid M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 1758 (2018).
- 2) Sawama Y., Akutsu K., Sajiki H., *Farumashia*, **56**, 391-395 (2020).
- 3) Dodo K., Sato A., Tamura Y., Egoshi S., Fujiwara K., Oonuma K., Nakao S.,

- Terayama N., Sodeoka M., *Chem. Commun.*, **57**, 2180-2183 (2021).
- 4) Kojima T., Yamada H., Saito Y., Nawa T., Isobe M., Yamamoto T., Aoki D., Matsushita Y., Fukushima K, *Skin Res. Technol.*, **21**, 295-301 (2015).
- 5) Sawama Y., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **79**, 188-196 (2021).
- 6) Sawama Y., *YAKUGAKU ZASSHI*, **142**, 139-144 (2022).
- 7) Sawama Y., Monguchi Y., Sajiki H., *Synlett (Account)*, **23**, 959-972 (2012).
- 8) HP; <https://deut-switch.pharm.kyoto-u.ac.jp/>

