

博士論文要旨

不均一系触媒によるC-HからC-Dへの効率的変換法

山田 強

重水素標識化合物は未標識体との分子量の違いからNMRやMASSなどで容易に検出できるため、反応機構解析、生体内代謝経路の解明および微量定量物質のトレーサー実験など幅広い分野で利用されている。近年では、同位体効果を利用した生体内代謝遅延による、薬効持続時間の延長を期待した重水素標識医薬品（ヘビードラッグ）が注目を集めており、安全・簡便で効率の良いH-D交換反応（重水素標識化法）の開発が強く望まれている。また、天然水中に約150 ppm存在し、重水素源として最も安価な重水(D₂O)や、回収・再利用が可能な不均一系遷移金属触媒の使用が、コストや環境に配慮した反応を開発する上で重要である。D₂Oを重水素源としたH-D交換反応には、不均一系遷移金属触媒存在下の水熱反応や、強酸性条件下の高温高压反応が報告されているが、穏和な反応条件で進行するH-D交換反応の開発は未だ発展途上の領域である。著者の所属する研究室では、水素(H₂)を触媒の活性化剤とすることで、比較的穏和な条件で進行する様々な化合物の直接重水素標識法を確立しているが、接触還元の影響など、基質適用に制限があった。

ところで、末端アルキンの重水素標識体は、双極子付加環化反応や部分接触還元反応などによる官能基変換が容易であり、重水素標識ビルディングブロックとしての価値が高い。アルキン末端のプロトンは酸性度が高く、有機金属試薬などの強塩基で金属アセチリドを形成した後D₂Oでクエンチすれば合成できるが、基質適用が限られている。一方、固体有機塩基は反応後の濾過操作のみで除去できるため、金属フリー反応としての価値が認められる。

著者は、イソプロパノール(*i*-PrOH)の活性炭担持型不均一系遷移金属触媒的脱水素反応により、反応系内で得られるH₂を利用した芳香族フッ素化合物からの脱フッ素化反応を開発している。*i*-PrOHは運搬及び保管が容易な液体であるため、H₂キャリアとしての利用も可能である。本博士論文研究では、*i*-PrOHの脱水素により生成するH₂

を金属の活性化剤として利用した、様々な化合物の多重重水素標識反応の開発に成功した。また、単純なる過のみで回収できる固体有機塩基を用いた、 D_2O 中室温で進行する、末端アルキンの重水素標識法も見出したので、得られた知見を併せて要約する。

1. Ar雰囲気下、Pt/Cと*i*-PrOH/シクロヘキサン/ D_2O の混合溶媒中、芳香族化合物を80 °Cで攪拌することで、様々な芳香環のC-H結合がC-D結合へと変換されることを見出した。この反応は、芳香族ケトンやオレフィンが分子内に共存する芳香族化合物でも、接触還元が併発することなく、芳香環の重水素化のみが効率良く進行する。
2. アルカンを基質としてPt/CおよびRh/Cと*i*-PrOD- d_8 / D_2O の混合溶媒を封管中120 °Cで攪拌すると、アルカンの多重重水素化が効率良く進行する。一般性あるアルカンの多重重水素化法として確立することができた。
3. Pt/Cと脂肪族カルボン酸を*i*-PrOH (*i*-PrOD- d_8)- D_2O の混合溶媒とともに封管中120 °Cで攪拌すると、様々な脂肪酸や、第2級および第3級脂肪族カルボン酸が重水素標識されることを見出し、脂肪族カルボン酸の多重重水素標識法として確立した。この反応は、分子内に共存するケトンを損なうことなく進行する。
4. Pt/C-*i*-PrOH (*i*-PrOD- d_8)- D_2O を組み合わせた脂肪族カルボン酸の重水素標識化法は、重水素標識医薬品の合成にも適用できる。例えば、抗てんかん薬であるバルプロ酸の完全重水素標識体(バルプロ酸- d_{15})を高収率・高重水素化率で調製することができた。
5. 第3級アミン残基を持つ塩基性樹脂WA30と末端アルキンを、 D_2O （もしくは D_2O /Toluene）中、室温で攪拌すると、アルキン末端が効率良く重水素標識される。WA30は回収・再利用が可能であり、効率の高い反応として工業的実用化が期待される。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	山田 強 (長野県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 1 6 9 号
学位授与年月日	平成 2 9 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	不均一系触媒による C-H から C-D への効率的変換法
論文審査委員	(主査) 宇野 文二
	(副査) 永瀬 久光
	(副査) 平山 祐

重水素標識化合物は、化学反応機構や薬物代謝経路の解析のトレーサーや質量分析の標準品として、またヘビードラッグとして幅広い分野で利用されている。本論文は、これらのニーズに応えるべく、不均一触媒を用いた効率的な C-H から C-D への変換法を開発したものである。アルゴン雰囲気下 Pt/C と *i*-PrOH/シクロヘキサン/D₂O 混合溶媒中、芳香族化合物を 80 °C で攪拌することで、接触還元が併発することなく芳香環の重水素化のみが効率的に進行することを見出した。また、一般性あるアルカンの多重重水素化法として、Pt/C および Rh/C と *i*-PrOD-*d*₈/D₂O 混合溶媒を用いて封管中 120 °C で攪拌する方法を確立した。更に、同様の条件下、Pt/C と *i*-PrOH/D₂O または *i*-PrOD-*d*₈/D₂O 混合溶媒を用いることにより、脂肪族カルボン酸の多重重水素化標識法を確立した。この方法はバルプロ酸などの完全重水素標識体（重水素標識医薬品）の合成に展開され、またアルキン末端を効率的に重水素標識する工業的実用化が期待される方法も開発している。

以上、本研究は、種々の化合物の多重重水素標識反応の開発を行ったものであり、反応開発の視点のみならず薬学の広い分野での実用化が期待され、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。