

重水素化カルボン酸の効率的な合成法を開発

—重水素化医薬品開発への応用に期待—

ポイント

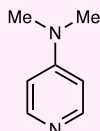
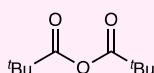
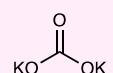
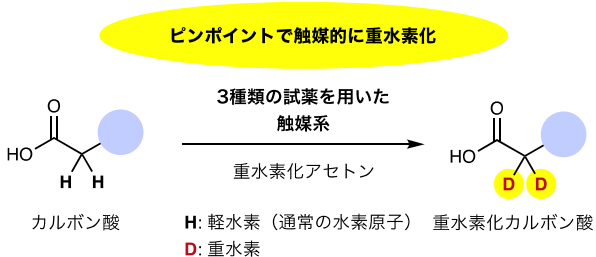
- ① 重水素(※1)で置換された「重水素化医薬品」は、副作用が少なく効果が長時間続く医薬品として期待されており、その効率的な合成法が開発が望まれていました。
- ② 本研究により、世界で初めてカルボン酸(※2)の選択的な触媒的重水素化反応の開発に成功し、ピンポイントで重水素を医薬品に導入することが可能となりました。
- ③ これにより、今後様々な位置へ重水素を導入した重水素化医薬品開発への発展が期待されます。

概要

医薬品の特定の位置に重水素を導入した「重水素化医薬品」は、副作用が少なく効果が長時間続く、といった特徴から近年注目を集めています。容易に入手できるカルボン酸は、多様な構造へと変換できるため、医薬品の原料として理想的な構造の一つです。重水素化されたカルボン酸は重水素化医薬品の原料として有用であるため、その効率的な合成反応の開発が盛んに行われてきました。しかし、カルボン酸は酸性度が低く活性化が困難なため、これまでの反応では強塩基性の条件や、高温加圧などの過酷な反応条件が必要であり、カルボン酸の特定の箇所のみを重水素化することは困難でした。

九州大学大学院薬学府の田中津久志大学院生(研究当時)、同大学大学院薬学研究院創薬科学部門の矢崎亮助教、大嶋孝志教授らの研究グループは、同大学大学院薬学研究院臨床薬学部門の鶴田朗人助教、大戸茂弘教授らとの共同研究により、3種類の試薬からなる触媒系を用いたカルボン酸の重水素化反応の開発に世界で初めて成功しました。これにより、カルボン酸の一箇所に、選択的に重水素を導入できるようになりました。今回開発した反応を用いることで、脂肪酸やアミノ酸、ペプチド、カルボン酸を持つ医薬品等の重水素化体の合成が可能となります。さらに本研究では、重水素化されたカルボン酸を原料として用いて、生物活性化合物の合成を行い、代謝に対する安定性が向上することも明らかにしました。これは重水素を適切な位置に導入することによって医薬品の作用時間を延長できることを示しています。

本研究成果は、重水素化された様々な構造の原料を提供できるため、新たな合成基盤としての活用が期待されます。そのため医薬品をはじめとした機能性分子への重水素の利用拡大に大きく貢献できると考えられます。本研究成果は、2022年9月5日(月)午後4時(ロンドン時間)に科学雑誌「Nature Synthesis」にて公開されました。



3種類の試薬を用いた触媒系

カルボン酸の触媒的重水素化反応の概要

本研究では、容易に入手可能なカルボン酸を、3種類の試薬(炭酸カリウム、ピバル酸無水物、4-ジメチルアミノピリジン)を用いた触媒的重水素化反応を開発しました。本反応により従来の手法では困難であったカルボン酸の一箇所に、選択的に重水素を導入できます。本反応では、非常に温和な条件で行うことで、様々な構造のカルボン酸を用いることができます。また、カルボン酸自身の構造変換も容易であるため、重水素化された様々な構造の原料を提供できます。

【研究の背景と経緯】

水素の安定同位体である重水素（D）で置換された化合物は、分子全体の性質の変化を最小限に抑えながら安定性の向上が可能となります。そのため、副作用発現率が低く安全性の高い重水素化医薬品などへの活用が期待されています。容易に入手できるカルボン酸は、多様な構造へと変換できるため、医薬品の原料として理想的な構造の一つです。重水素化されたカルボン酸は重水素化医薬品の原料として有用であるため、その効率的な合成反応の開発が盛んに行われてきました。しかし、カルボン酸は酸性度が低く活性化が困難なため、これまでの反応では強塩基性の条件や、高温加圧などの過酷な反応条件が必要であり、カルボン酸の特定の箇所のみを選択的に重水素化することは困難でした。

【研究の内容と成果】

今回の研究では、3種類の試薬（炭酸カリウム： K_2CO_3 、ピバル酸無水物： Piv_2O 、4-ジメチルアミノピリジン：DMAP）からなる触媒系を用いたカルボン酸の重水素化反応の開発に世界で初めて成功しました（図1）。これにより、カルボン酸の一箇所に、選択的に重水素を導入できるようになりました。今回開発した反応を用いることで、脂肪酸やアミノ酸、ペプチド、カルボン酸を持つ医薬品等の重水素化体の合成が可能となります。

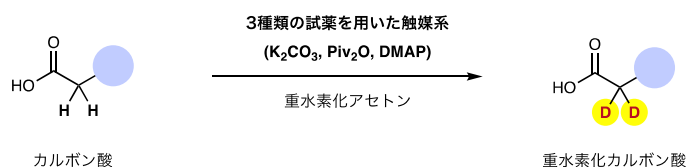


図1. カルボン酸の重水素化反応スキーム

また重水素化したカルボン酸の構造変換も行い、エステル、アミド、アルコール、アミンなどの各種官能基変換や炭素-炭素結合形成反応への適用など、重水素化原料としての有用性を示すことにも成功しました（図2）。

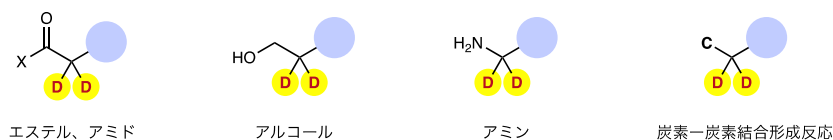


図2. 重水素化カルボン酸の構造変換

また、重水素化されたカルボン酸を原料として用いて、生物活性化合物の合成を行い、代謝に対する安定性が向上することも明らかにしました（図3）。

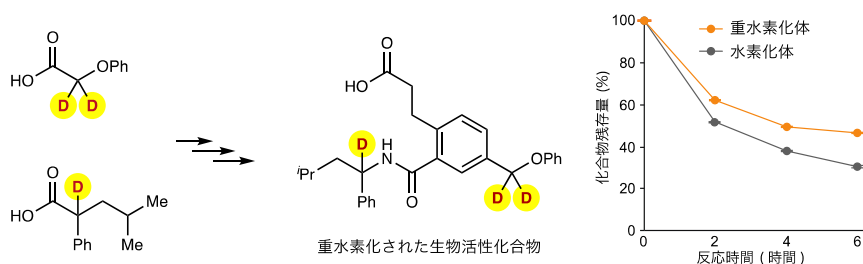


図3. 重水素化カルボン酸を用いた生物活性化合物合成と代謝安定性試験

【今後の展開】

本研究成果は、重水素化された様々な構造の原料を提供できるため、新たな合成基盤としての活用が期待されます。そのため医薬品をはじめとした機能性分子への重水素の利用拡大に大きく貢献できると考えられます。

【用語解説】

(※1) 重水素

水素の安定同位体の1つで、原子核が陽子1つと中性子1つとで構成されるもの。

(※2) カルボン酸

カルボキシル基 (-COOH) を構造として持つ化合物。食酢の成分である酢酸や、レモンなどに含まれるクエン酸、脂肪酸もカルボン酸の一種で、天然に普遍的に存在する。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP21A204, JP21A207, JP21A208, JP21H02607, JP19K22501, JP18H04263, JP17H03972, JP15H05846)、日本医療研究開発機構 (AMED) (JP20am0101091, JP22ama121031, JP22ak0101167)、宇部興産学術振興財団、天野工業技術研究所、ENEOS 東燃ゼネラル研究奨励・奨学会、武田科学振興財団、野口研究所、アステラス病態代謝研究会などの助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Nature Synthesis

タイトル：Ternary catalytic α -deuteration of carboxylic acids

著者名：Tsukushi Tanaka, Yunosuke Koga, Yusaku Honda, Akito Tsuruta, Naoya Matsunaga, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima

D O I : 10.1038/s44160-022-00139

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院薬学研究院 教授 大嶋 孝志 (オオシマ タカシ)

TEL : 092-642-6650 FAX : 092-642-6654

Mail : ohshima@phar.kyushu-u.ac.jp

九州大学大学院薬学研究院 助教 矢崎 亮 (ヤザキ リョウ)

TEL : 092-642-6669 FAX : 092-642-6654

Mail : yazaki@phar.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp