

PRESS RELEASE (2025/10/24)

2 種類の触媒でアミドとエステルの位置選択的な重水素化を達成！

～創薬研究やマテリアル分野への応用に期待～

ポイント

- ① 重水素（※1）は、創薬や材料科学など幅広い分野で注目されているが、天然物や医薬品、ポリマーのような複雑な分子構造に対して、特定の位置へ選択的に導入することは困難だった。
- ② 本研究では、2 種類の触媒を組み合わせることで、アミドとエステルの特定部位に温和かつ効率的に重水素を導入する手法を世界で初めて確立した。
- ③ この手法により、多様な重水素化合物の合成が容易になり、創薬研究や機能性材料の開発に大きく貢献することが期待される。

概要

重水素は、「重水素化医薬品」をはじめ、創薬研究や有機合成化学などの分野で近年注目を集めています。これに伴い、さまざまな化合物に対して、直接的かつ位置選択的に重水素を導入する技術の開発が強く求められています。アミドやエステルは、天然物や医薬品に加え、ペプチドやポリマーといった高分子材料にも広く存在する基本的な構造単位です。しかし、これらのカルボニル化合物に含まれる水素原子は酸性度が極めて低いため、従来は重水素を導入する際に多量の試薬を用いた事前活性化工程が必要でした。

本研究では、これらの課題を解決するため、ルイス酸（※2）の一種である TIPSOTf と塩基（※3）の一種である DABCO の協奏触媒系を用いた新たな反応設計により、反応性に乏しいアミドやエステルを直接的に重水素化できる触媒反応の開発に、世界で初めて成功しました。この手法は、温和な条件下で進行し、複雑な分子構造を持つ化合物にも対応可能であり、重水素化合物へのアクセスを容易にする新たな合成基盤を提供します。

本研究は、九州大学大学院薬学府の古賀祐之介大学院生、福元良空大学院生、舩井顕丞大学院生、田中津久志大学院生（研究当時）、薬学研究院の大嶋孝志主幹教授、高等研究院の矢崎亮准教授（京都大学 学際融合教育研究推進センター重水素学ユニットメンバー）と、産業技術総合研究所化学プロセス研究部門の永縄友規研究グループ長、名古屋工業大学 生命・応用化学類の林幹大助教らの研究グループによって実施されました。本研究グループは、ルイス酸と塩基という性質の異なる 2 種類の触媒を組み合わせることで、カルボニル化合物を事前に活性化することなく、アミドおよびエステルの特定部位に重水素を導入する手法の開発に成功しました（図 1）。本反応は天然物や医薬品に加えて、これまで重水素導入が困難とされてきたペプチドやポリマーへの適用にも成功しています。さらに、ルイス酸と塩基が付加体を形成することなく、互いに独立して高い反応性を保ったまま「フラストレーティッド・ルイスペア（FLP）」（※4）として機能していることが明らかになりました。今回開発されたアミドとエステルの触媒的重水素化法により、多様な重水素化合物を迅速かつ効率的に合成することが可能となり、今後、低分子から高分子まで幅広い機能性分子への応用が期待されます。

本研究成果は、英国の科学雑誌「Nature Catalysis」に 2025 年 10 月 24 日（金）午後 6 時（日本時間）に掲載されました。

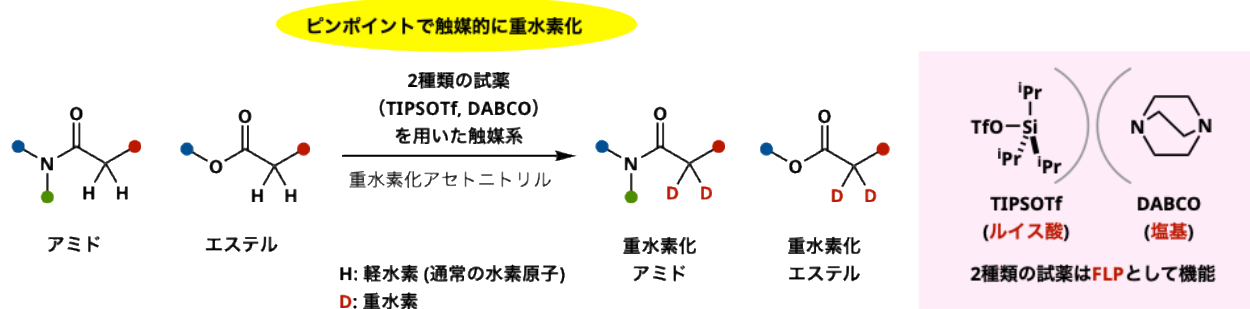


図 1. 本研究の合成スキーム：触媒のかつ穏和な条件でアミドとエステルの重水素化を達成。ルイス酸と塩基が付加体を形成せず、互いに独立かつ協奏的に機能することで従来は触媒の活性化が困難であったアミドおよびエステルを、穏和な条件下で活性化することに成功した。

【研究の背景と経緯】

重水素は、投与回数や副作用の少ない「重水素化医薬品」をはじめとして、創薬研究や有機合成化学などの分野で近年注目を集めています。これに伴い、さまざまな化合物に対して重水素を位置選択的に導入する新たな技術の開発が強く求められています。アミドやエステルは天然物や医薬品に加え、ペプチドやポリマーなどに広く存在する基本骨格です。これらのカルボニル化合物に含まれる水素原子の酸性度が極めて低く、反応性に乏しいため、重水素を導入するには多量の反応剤を用いた事前の活性化工程が必要でした。さらに、従来の手法では、過酷な条件や貴金属触媒を必要とする場合が多く、目的とする位置を限定して重水素化することは困難でした。

【研究の内容と成果】

本研究では、ルイス酸と塩基の2種類の試薬からなる協奏触媒系を用いて、アミドおよびエステルの特定位置に重水素を導入する触媒反応の開発に世界で初めて成功しました(図2)。この新しい触媒系を用いることで、温和な条件下で高い選択性をもって重水素を導入できるようになりました。これにより、天然物、医薬品、アミノ酸などの複雑な有機分子に対しても、効率的な重水素化体の合成が可能となりました。

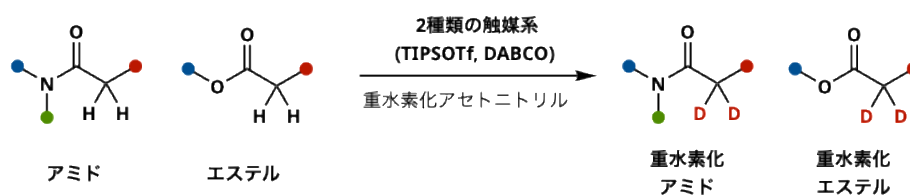


図 2. アミドとエステルの重水素化反応：TIPSOTf と DABCO が協奏的に機能することで、穏和な反応条件下、アミドおよびエステルの特定の位置へピンポイントで重水素を導入することに成功した。

さらに本反応は、高分子材料への応用にも成功しています。たとえば、ポリエステルを基質として用いることで、従来の方法では困難であったポリマーの直接的な重水素化にも初めて成功しました(図3)。

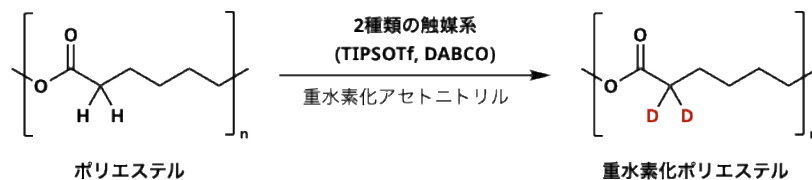


図 3. ポリマーの重水素化：従来の手法では加水分解などの副反応により困難であったポリマーの直接的な重水素化に成功した。本手法は、ポリマーをピンポイントで重水素化する新たなアプローチとして、高機能性重水素化ポリマーの創出に寄与することが期待される。

【今後の展開】

今回開発されたアミドやエステル触媒の重水素化法により、低分子から高分子に至るまで多様な機能性分子に対して迅速かつ選択的に重水素を導入することが可能となりました。これは、創薬研究や材料開発における重水素の応用範囲を大きく拡張する基盤技術となると期待されます。また、反応機構解析の結果、ルイス酸と塩基の2種類の試薬は、付加体を形成せずに個別に機能する「FLP」としてふるまい、協奏的な触媒作用によって反応を進行させることが明らかとなりました。今後はこの新たな触媒設計を活用した多彩な触媒反応の開発にもつながることが期待されます。

【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つで構成されるもの。

(※2) ルイス酸

他の分子から電子対を受け取る性質を持つ物質。触媒反応などで分子の反応性を高める役割を果たす。

(※3) 塩基

非共有電子対を持ち、プロトン (H^+) を引き抜く性質を持つ物質。また、ルイス酸に電子対を渡して結合を形成したり、化学反応を促進したりする触媒として働く。

(※4) フラストレーティッド・ルイスペア (FLP)

ルイス酸（電子対を受け取る物質）と塩基（電子対を渡す物質）は反応して、お互いの性質を打ち消し合う。しかし、FLPでは立体的な障害や分子設計によって、酸と塩基が反応できない状態に保たれており、両者がそれぞれ高い反応性を保ったまま共存し、通常では起こりにくい化学反応を可能にするユニークな触媒系として機能する。

【謝辞】

本研究は、JST 創発的研究支援事業(JPMJFR2229)、ERCA 環境研究総合推進費(JPMEERF20231R02)、JSPS 科研費 (JP24H01777, JP21A204, JP21H05207, JP21H05208)、AMED 創薬支援推進事業 (JP21ak0101167, JP22ak0101167, JP23ak0101167)、触媒科学計測共同研究拠点 (22AY0129, 23AY0157, 23DS0418, 23DS0456, 24ES0544)、物質・デバイス領域共同研究拠点(20243010, 20253010)、長瀬科学技術振興財団（代表：大嶋孝志）、稲盛財団、松籟科学技術振興財団、野口研究所（代表：矢崎

亮)の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Nature Catalysis

タイトル：Silicon Frustrated Lewis Pairs Catalyzed α -Deuteration of Amides and Esters

著者名：Yunosuke Koga, Isora Fukumoto, Kensuke Masui, Tsukushi Tanaka, Yuki Naganawa, Mikihiro Hayashi, Takashi Ohshima, Ryo Yazaki

D O I : 10.1038/s41929-025-01420-8

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 高等研究院 准教授 矢崎亮 (ヤザキリョウ)

TEL : 092-642-6669

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

名古屋工業大学 生命・応用化学類 助教 林幹大 (ハヤシミキヒロ)

TEL : 052-735-7159

Mail : hayashi.mikihiro@nitech.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

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

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

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

ブランディング・広報部 報道室

Mail : hodo-ml@aist.go.jp

名古屋工業大学 企画広報課

TEL : 052-735-5647

Mail : pr@adm.nitech.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432

Mail : jstkoho@jst.go.jp

京都大学広報室 国際広報班

TEL : 075-753-5729

Mail : comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構 創発的研究推進部 加藤豪（カトウゴウ）

TEL：03-5214-7276 FAX：03-6268-9413

Mail：souhatsu-inquiry@jst.go.jp

Kyushu
University **VISION 2030**
総合知で社会変革を牽引する大学へ