

# B3-04

## 重水素化による医薬分子と分子触媒の機能開拓

中 寛史(京都大学 大学院薬学研究科)

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( $^2\text{H}$ , D)は軽水素( $^1\text{H}$ )と等価だが区別できる置換基とみなすことにある。しかし、環境によっては H と D は結合力や反応性に非常に大きな差を示す。例えば伊東と福住らは C-D 結合の強さを利用して重水素化した配位子を有するビス( $\mu$ -oxo)二銅錯体を設計し、C-H 結合の活性化における不安定な活性中間体の存在を示した<sup>1)</sup>。また、FDA によって 2017 年に認可された初の重水素化医薬品 deutetrabenazine (SD-809, AUSTEDO<sup>®</sup>) は、重水素の導入によって代謝安定性を高め、投与量および頻度の削減ならびに副作用の低減を実現した。有機分子の安定化を目的とした重水素化を、より有効かつ合理的にするためにも、重水素化によってどの程度有機分子がその機能に影響を受けるのか、明らかにしていくことが必要である。これまで我々は、不均一系の光触媒反応を利用して、メチル基を精密に重水素化した医薬分子の合成法を開発してきた<sup>2,3)</sup>。ここでは重水素化されたメタノールをメチル源として用いることで、様々な官能基を保持したまま重水素化メチル基を医薬分子に導入することができる (Figure 1)。

以上を踏まえて、学術変革領域研究(B)「重水素学」A03 班では、これらの医薬分子や分子触媒に含まれる水素を精密に重水素に置換することによって、その機能がどのように変化するのか、分光学的な手法を用いて明らかにすることを目指している。本発表では、合成から機能開拓まで最近の取り組みを紹介したい。

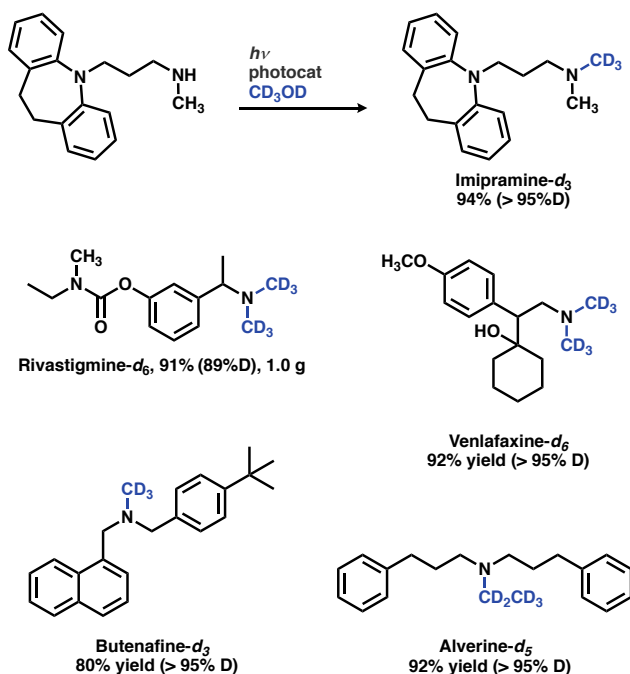


Figure 1 不均一系光触媒反応によって合成した重水素化医薬分子

- 1) M. Taki, S. Itoh, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6203.
- 2) L.-M. Wang, K. Jenkinson, A. E. H. Wheatley, K. Kuwata, S. Saito, H. Naka, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 15419.
- 3) L.-M. Wang, Y. Morioka, K. Jenkinson, A. E. H. Wheatley, S. Saito, H. Naka, *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 6931.

### PROFILE

中 寛史(京都大学 大学院薬学研究科)

2005 年東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了。博士(理学)。東北大学大学院薬学研究科・助手、名古屋大学物質科学国際研究センター・助教を経て、2020 年より京都大学大学院薬学研究科・准教授(現職)。専門は水や光を用いた有機合成のための触媒開発や重水素を利用した分子機能の開拓。最近の研究内容は水・脱水反応触媒の開発や半導体光触媒の特徴を利用した触媒反応開発。2015 年 Asian Core Program/Advanced Research Network Lectureship Award (Singapore)、2020 年令和元年度有機合成化学奨励賞受賞。 [h\\_naka@pharm.kyoto-u.ac.jp](mailto:h_naka@pharm.kyoto-u.ac.jp) Twitter: @hirosh\_naka