



Title	アルキルスルホニウム塩を基盤とした重水素化アルキル基導入法の開発
Author(s)	阪, 一穂
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/101937
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名(阪一穂)	
論文題名	アルキルスルホニウム塩を基盤とした重水素化アルキル基導入法の開発
論文内容の要旨	
<p>重水素(D; ^2H)は水素(H)の安定同位体であり、C-D結合はC-H結合よりも強固である速度論的同位体効果が知られている。多くの医薬品のヘテロ原子隣接位(α位)のC-H結合がシトクロムP450 (CYP)による酸化を受け、医薬品は代謝される。したがって、医薬品代謝部位のC-H結合をC-D結合に置換すると、医薬品のCYP代謝が抑制されることで、医薬品のバイオアベイラビリティーおよびクリアランスの改善や、毒性代謝物の生成抑制につながる。2017年にCYP代謝部位選択的に重水素化された医薬品（重医薬品）が初めて承認されて以降、重医薬品開発競争が激化している。しかし、重医薬品開発に利用できる重水素化合成試薬はCD₃Iなどごく一部に限られるため、一般にはLiAlD₄などの高価な重水素化還元剤を用いて、所望の重水素化アルキル（重アルキル）化試薬が調製されている。しかし大量生産を考慮すると、安価で天然に豊富に存在する重水素源である重水(D₂O)を用いた重アルキル化法の開発が切望されている。そこで著者は、D₂Oを用いた多様な重アルキル基の導入法の開発に取り組み、4つの成果を得た。</p>	
<p>1) 重アルキルスルホニウム塩の合成と重アルキル基導入法への適用</p> <p>アルキルスルホニウム塩(1)の硫黄α位は酸性度が高く、有機溶媒中、塩基による脱プロトン化が進行して硫黄イリドが形成される。著者は、D₂O中では、イリドがD₂O由来のD⁺を捕捉することで、硫黄α位へ選択的に重水素が導入できると期待した。この際、重水素化段階で1の加水分解が危惧される。種々条件を精査した結果、ジフェニルスルフィドを主骨格としたアルキルジフェニルスルホニウム塩(1a)が重水素化に適していることを見出した。得られた1a-d_nは、求電子的な重アルキル基導入試薬として機能した。すなわち、塩基性条件下、フェノール・アミン・チオールなどのヘテロ求核種（医薬品類縁体）が共存すると、重水素化率を維持しながら、ヘテロ原子α位選択的に重水素化された多様なアルキル化体(2-d_n)が得られた。また1a-d_nは、Gabrielアミン合成により求核的な重アルキルアミン(3-d_n)に変換され、続くカルボン酸との脱水縮合により窒素α位選択的重水素化アミドが得られた。さらに、1a-d_nにKIやKBr、NaN₃を作用させると、対応する重アルキルハロゲン化物(4-d_n)やアジド化体(5-d_n)に変換された。4-d_nは求電子的アルキル化反応に、5-d_nはHuisgen環化反応に利用できた。</p> <p>著者は、1aを用いることで、D₂Oを重水素源として、CYP代謝部位になりやすいヘテロ原子隣接位へ選択的に重水素導入された多様な医薬品誘導体の簡便合成法を確立した。</p> <p>2) 重アルキルスルホニウム塩を用いた重アルキル基導入法の改善</p> <p>1aを用いる重アルキル基導入法は、大きく4つのステップ [①アルキル源（アルキルトリフラートまたはハロゲン化アルキル）の合成、②1aの合成（ジフェニルスルフィドのアルキル源への求核付加）、③1aの重水素化、④1a-d_nを用いた重アルキル化] で構成されており、各段階で生成物を精製する必要があった。また、1aの重水素化に必要なD₂O量が十分に精査されていなかった。そこで著者はまず、アルキルトリフラートの合成法（ステップ①）の改良に取り組んだ。アルキルトリフラートは、多様な1aを調製できる有用なアルキル源で、その合成には一般に塩基としてピリジン類が用いられる。ステップ①から連続してステップ②を適用する（ワンポット化する）と、ピリジン類が求核種として作用し、1aの生成を阻害するため、ステップ①でアルキルトリフラートを精製する必要があった。そこで、塩基をNaHに変更して副反応の回避に成功し、ステップ①と②をワンポット化することができた。また、ステップ③の重水素化反応条件を精査した結果、D₂O添加量を69当量まで減量しても1a-d_nの重水素化率を維持できた。さらに、ステップ④はD₂O共存下でも問題なく進行するため、ステップ③と④のワンポット化も実現できた。</p> <p>上記の1aを用いた重アルキル基導入法の改良により、重アルキル基導入法の簡略化 ([i]アルキル源の合成と1aへの誘導、[ii] 1aの重水素化と重アルキル化、の2ステップ化) とD₂O量の最適化に成功し、プロセス合成により適した方法論を確立できた。</p> <p>3) 重アルキルチアントレニウム塩を用いた重アルキル化合物の多様性拡張</p> <p>続けて、アルキルスルホニウム塩(1)の主骨格が、1の合成および1の重水素化に与える影響を精査した。その結果、</p>	

チアントレンを主骨格としたアルキルチアントレニウム塩(**1b**)でも、 K_2CO_3 存在下D₂O中で、硫黄 α 位選択的に重水素化できることを見出した。**1b**は、2)で開発したワンポット合成法[i]により、アルキルアルコールとチアントレンから合成した。また、重水素化で得られた**1b-d_n**は、**1a-d_n**と同様に、求電子的なアルキル基導入試薬として機能した。

1bは可視光照射下、イリジウム光触媒が共存する、または適切な電子供与体（ビス(カテコラト)ジボロンなど）と電荷移動(EDA)錯体を形成することで、アルキルラジカル種に変換されることが報告されている。そこで、**1b-d_n**をこれらの条件に適用したところ、対応する重アルキルラジカル種が生じ、重水素化率を維持しながら様々な重アルキル化合物の合成へと展開することに成功した。すなわち、**1b-d_n**とイリジウム光触媒が存在下、ビニルスルホンやイソキノリンが共存すれば、Giese反応やMinisci反応が進行し、重アルキルスルホンや1-重アルキルイソキノリンが得られた。また、**1b-d_n**はビス(カテコラト)ジボロンとEDA錯体を形成し、可視光照射下、ほう素 α 位選択的に重水素化された重アルキルボロン酸エステルが得られた。さらに著者は、**1b-d_n**が第3級アミンとEDA錯体を形成することを新たに見出した。シリルエノールエーテルを共存させることで、可視光照射下、ラジカル付加反応が進行し、 β 位選択的に重水素化されたケトンを合成できた。

このように、チアントレンを主骨格とした**1b**を用いることで、重水素化化合物の多様性を拡張できた。

4) 重アルキル化体を用いた代謝安定性比較実験

開発した重アルキル基導入試薬を用いて、酸素 α 位に選択的に重水素導入された7-(2-重エトキシ)フラボン(**2a-d₂**)を合成し、CYPに対する代謝安定性を評価した。**2a-d₂**はラットの肝ミクロソーム中で、対応する水素化体(**2a**)よりも長時間残存した。また、**2a-d₂**をラットへ経口投与した際の最高血漿中濃度は、**2a**を投与した場合よりも上昇した。これらの結果から、重エチル化することでCYP代謝安定性が改善することをはじめて実証できた。

アルキルスルホニウム塩の持つ特性（硫黄 α 位の高い酸性度、求電子性、電子受容能）を適切に利用することで、これまで合成困難であった位置選択的に重水素化された多様な化合物群の合成法を確立することができた。また開発した重アルキル基導入試薬は安定で、室温で長期間保存でき、また、取り扱いが簡便である。重アルキル導入試薬を基盤とした本重水素化法は今後、創薬研究をはじめとする種々の科学分野の発展に大きく寄与することが期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

	氏名(阪一穂)	氏名
論文審査担当者	(職)	
主査	教授	赤井周司
副査	教授	小比賀聰
副査	准教授	淺原時泰

論文審査の結果の要旨

重水素(D; ^2H)は水素(H)の安定同位体であり、C-D結合はC-H結合よりも強固である速度論的同位体効果が知られている。多くの医薬品のヘテロ原子隣接位(α 位)のC-H結合がシトクロムP450(CYP)による酸化を受け、医薬品は代謝される。したがって、医薬品代謝部位のC-H結合をC-D結合に置換すると、医薬品のCYP代謝が抑制されることで、医薬品のバイオアベイラビリティーおよびクリアランスの改善や、毒性代謝物の生成抑制につながる。2017年にCYP代謝部位選択的に重水素化された医薬品(重医薬品)が初めて承認されて以降、重医薬品開発競争が激化している。

しかし、重医薬品開発に利用できる重水素化合成試薬はCD₃Iなどごく一部に限られる。そのため、安価で天然に豊富に存在する重水素源である重水(D₂O)を用いた重アルキル化法の開発が切望されている。

このような背景下、本学位論文の著者は、D₂Oを用いた多様な重アルキル基の導入法の開発に取り組み、4つの章にまとめた。

第一章では、重アルキルジフェニルスルホニウム塩が対応する水素化体からD₂Oと無機塩基(炭酸カリウム)を用いることで容易に調製できること、また、重アルキルジフェニルスルホニウム塩が医薬品を含む多様な分子の求電子的重アルキル化試薬として機能することを見出した。これにより、医薬品のヘテロ原子 α 位に重水素が導入された幅広い分子を合成できた。また、重アルキルジフェニルスルホニウム塩を重アルキル前駆体(アミノ体やハライド体、アジド体)などに変換し、重水素化体合成の多様化を達成した。

第一章で開発した重アルキルジフェニルスルホニウム塩を用いる重アルキル基導入法は、4つのステップ〔①アルキル源の合成、②ジフェニルスルフィドのアルキル源への求核付加(水素化体の合成)、③水素化体の重水素化(重アルキルジフェニルスルホニウム塩の合成)、④重アルキルジフェニルスルホニウム塩を用いた重アルキル化〕で構成されており、各段階で生成物を精製する必要があった。そのため、第二章で著者は、上記①と②のワンポット化ならびに③と④のワンポット化を達成し、本重アルキル化法の効率化に成功した。

第三章では、重アルキル化試薬の母核を更に精査し、重アルキルチアントレニウム塩が、重アルキルジフェニルスルホニウム塩と同様に求電子的重アルキル化試薬として利用できることを明らかにした。また、重アルキルチアントレニウム塩は光照射下様々な触媒と組み合わせることで、ラジカル的重アルキル化試薬として機能することを見出した。これら成果は、重アルキル化体合成の多様化の拡張に繋がった。

第四章では、開発した重アルキル基化試薬を用いて、酸素原子 α 位に選択的に重水素導入された7-(2-重エトキシ)フラボンを合成し、CYPに対する代謝安定性を評価した。7-(2-重エトキシ)フラボンをラットへ経口投与した際の最高血漿中濃度は、対応する水素化体を投与した場合よりも上昇した。これらの結果から、重エチル化することでCYP代謝安定性が改善することをはじめて実証できた。

以上、本論文の著者は、2種類の重アルキル化試薬を開発し、重医薬品開発に必要とされる要件、すなわち、完璧な位置選択性と高い重水素化率を満足させる多様な重水素化体の合成に成功した。本研究は、重医薬品の開発研究に大きく貢献できる優れた成果であり、博士(薬学)の学位論文に値するものと認める。