



Title	ポリエチレングリコール類における光触媒的多重重水素化反応の開発
Author(s)	小笠原, 陸
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101943
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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 (小笠原陸)	
論文題名	ポリエチレングリコール類における光触媒的多重重水素化反応の開発
<p>重水素(²H, D)は水素(H)の安定同位体であり、重水素が組み込まれた分子(重水素化体)は様々な目的で幅広い分野で利用される。特に創薬研究において、重医薬品や臨床開発で用いられる内標準物質(IS)、生細胞イメージングを指向したラマンタグに重水素が用いられており、多くの研究者に注目されている。IS やラマンタグとして重水素化体を用いる場合に重水素を多く導入することは効果的であり、一挙に多くの重水素を導入する反応(多重重水素化反応)は有用である。</p> <p>ポリエチレングリコール(polyethylene glycol: PEG)は高い水溶性を有する人体に害の少ない物質である。PEG 構造は有機分子に組み込むことで溶解性や生物学的利用能が改善した例が知られており、低～中分子の創薬研究に頻繁に用いられる重要な構造である。PEG 構造を有するアルツハイマー病の診断薬として amyvid がある。また、C-D 結合が C-H 結合より安定であるという速度論的同位体効果(KIE)が知られており、医薬品類の代謝部位にあたる C-H 結合を C-D 結合に置換すると代謝遅延することが近年注目されている。PEG 部が重水素化された amyvid-d₁₅ はシトクロム P450 による代謝が遅延する結果、amyvid と比較して PET 診断薬としての性能が向上することを Xiao らは報告した。Amyvid-d₁₅ は、エチレングリコールの重水素化体(135,000 円/0.5 g、和光純薬)と重水素化 2-ブロモエタノール(113,900 円/0.5 g、和光純薬)からトリエチレングリコール-d₁₂を経て、段階的に合成されている。この研究により重水素化 PEG の有用性が示されたものの、合成には高価な市販原料の使用と複数工程が必要な点が課題として挙げられる。重水素化体の有用な合成法として、対応する水素化体を基質とした H/D 交換反応(直接合成)が知られている。しかし、多くの不活性な酸素原子隣接位 C-H 結合を有する PEG 誘導体における H/D 交換反応は未開拓である。</p> <p>そこで著者は最も安価な重水素源である重水を用いて、PEG 誘導体の H/D 交換反応(多重重水素化)の開発に着手した。まず、トリエチレングリコールの両水酸基がベンゾイル基で置換された化合物(1)を基質として、水素原子移動(HAT)触媒を検討した。その結果、HAT 触媒として tetra-n-butylammonium decatungstate (TBADT)が適していることを見出した。TBADT と重水素原子移動触媒である 2,4,6-トリイソプロピルベンゼンチオールを用いて、重水とアセトニトリルの混合溶媒中室温で 390 nm の光を照射することで効率的に酸素原子隣接位 C-H 結合が重水素化された 1[D]が得られた。この時、ベンゾイル基に含まれる芳香族 C-H 結合は重水素化されなかった。また、PEG 構造の両水酸基がアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、カルボニル基などで置換された基質も効率的に重水素化が進行した。エチレングリコール構造を九つ有するノナエチレングリコール誘導体や医薬品関連物質も効率的に重水素化された。一方、トリエチレングリコールの両水酸基のうち、片方がベンゾイル基で置換され、残る一方がフリーである基質においては低～中程度の重水素化率に留まった。そこで種々添加剤効果を検討した結果、tetra-n-butylammonium bromide (TBAB)および LiCl を添加することで重水素化率が改善することを見出した。</p> <p>また興味深いことに、PEG の両末端の水酸基に結合している置換基に依存してその酸素原子隣接位の重水素化率が異なることを見出した。アルキル基が置換されている場合は高い重水素化率、アリール基が置換されている場合は中程度の重水素化率、カルボニル基もしくはヘテロアリール基が置換されている場合は低重水素化率になる傾向であった。これはアノマー効果(no → σ[*]_{C-H} 超共役)として知られている酸素原子による C-H 活性化効果によるものと考察している。すなわち、酸素原子にアルキル基などの電子供与性の置換基が結合している際は C-H 活性化効果が働き、酸素原子隣接位は高い重水素化率であった。一方、ベンゾイル基などの電子求引性官能基が結合している場合、その酸素原子の非共有電子対はカルボニルと共に作用しているため、C-H 活性化効果は低くなっている。</p> <p>本手法で合成した重水素化 PEG の有用性を確かめるため、IS としての利用を指向した重水素化分布の算出と生細胞イメージングを指向したラマン分光解析を行った。</p> <p>IS として利用するには未標識体(D₀ 体)が検出されないことと、3~5 個以上の重水素が導入されていることが重要である。例えば、トリエチレングリコールの両水酸基がベンゾイル基で置換された 1[D]に対して重水素化分布の算</p>	

出をした結果、未標識化体(D₀ 体)が検出されず、D₈ 体が最も高い分布率を示した。D₀ 体が検出されずに、十分量の重水素が導入されていたことから IS として利用できることを確認した。

ラマン分光において、C-D 結合の伸縮振動のシグナルは細胞内分子に由来するシグナルが観測されないサイレント領域(1,800-2,700 cm⁻¹)に観測される。また重水素をタグとした場合に対象分子の物性や活性に与える影響は極めて小さいため重水素をタグとした生細胞ラマンイメージングが注目されている。ラマン分光において 1 分子に含まれる重水素の数が増えるほどラマンシグナルが強くなることが知られており、ラマンタグとしての利用を見据える場合多くの重水素導入が有効である。**1[D]**を用いたラマン分光解析において、2057 cm⁻¹~2129 cm⁻¹ のサイレント領域に重水素化体固有のピークを認め、ラマン活性があることが判明した。

以上、著者は TBADT を HAT 触媒として用い、酸素原子隣接位の C-H 結合を活性化することで PEG 誘導体における多重重水素化反応を開発した。本手法は創薬研究において重要な構造である PEG 構造に含まれる多くの酸素原子隣接位 C-H 結合を一挙に重水素化する有用な手法である。また、PEG の両末端の水酸基に結合している置換基に依存してその酸素原子隣接位の重水素化率が異なることを見出し、酸素原子の環境の違いが重水素化率に大きな影響を与えることを明らかにした。PEG の両末端の水酸基のうち、片方が官能基化され、残る一方がフリーである基質に対して TBAB と LiCl を添加することで重水素化率が改善することを見出した。本手法により得られた重水素化体は前臨床開発や臨床試験における IS としての利用および生細胞イメージングへと応用可能であったことから、本手法は今後創薬研究への貢献が期待できる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (小笠原 陸)	
	(職) 氏名
論文審査担当者	主査 教授 赤井 周司 副査 教授 有澤 光弘 副査 講師 山口 卓男

論文審査の結果の要旨

重水素(²H, D)は水素(H)の安定同位体であり、重水素が組み込まれた分子（重水素化体）は様々な目的で幅広い分野で利用される。特に創薬研究において、重医薬品や臨床開発で用いられる内標準物質(internal standard: IS)、生細胞イメージングを指向したラマンタグに重水素が用いられており、多くの研究者に注目されている。

また、ポリエチレングリコール(polyethylene glycol: PEG)は高い水溶性を有する人体に害の少ない物質である。PEG構造を有機分子に組み込むことで溶解性や生物学的利用能が改善した例が知られており、低～中分子の創薬研究に頻繁に用いられる重要な構造である。しかし、PEGに重水素を効率良く組み込む技術が無いため、重水素とPEGを掛け合わせた学問領域が発展しないという問題がある。

このような背景下、本学位論文の著者は、最も安価な重水素源である重水(D₂O)を用いて本課題であるPEGへの効率的な重水素導入法の開発に取り組み、成果を3つの章にまとめた。

第一章では、光照射下水素原子移動触媒であるtetra-*n*-butylammonium decatungstate (TBADT)を用いることで、アセトニトリルと重水の混合溶媒中、PEGの両末端に官能基を導入した基質のPEG部（酸素原子隣接位）のみに直接的かつ効率的に重水素を組み込む技術を開発した。これは、PEG分子に直接重水素を導入する世界初の手法である。また、PEGに置換する官能基により、PEG末端メチレン部の重水素化効率が異なることを見出した。理論的ならびに計算化学的に考察し、この相違の原因を明らかにした。

第二章では、PEGの片方が官能基化された基質における重水素化の効率化を達成した。この反応は、アセトニトリルと重水が二層に分離した状態で反応が進行し、主にアセトニトリル中で重水素化が進行していると考察している。PEGの片方が官能基化された基質は末端に水酸基を持つため水溶性が高く、重水素化を効率化させるためには、基質をアセトニトリル中に移行させる必要がある。著者は、無機塩基の添加による塩析効果により基質がアセトニトリル中に移行しやすくなると考察した。実際に、LiClやtetra-*n*-butylammonium bromideを添加することで重水素化率が劇的に改善することを見出した。

第三章では、合成した重水素化PEG分子のISとしての利用可能性を明らかにした。また、ラマン分光を用いてPEG特有のシグナルを解析し、ラマンイメージングへと繋がる重要な知見を得た。

以上、本論文の著者はTBADTを光触媒として、PEG誘導体の直接的重水素化を世界で初めて達成した。これは、安価な重水を用いた手法としても有用である。また、合成した重水素化PEG分子が創薬研究でのISやラマン分光解析に適用できることを実証した。本研究の成果は、重水素創薬において今後の発展に寄与するところが大きく、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。