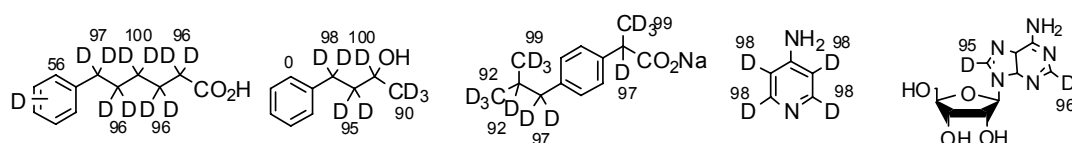


# サロゲート化合物合成を志向した多様性ある 生物活性物質の低コストかつ簡便な重水素標識 化法の開発

大阪大学大学院薬学研究科 前川 智弘

農薬や環境ホルモン、抗菌剤や薬物代謝物などの微量定量分析では一般に内部標準物質（サロゲート化合物）が利用される。分析対象化合物の重水素標識体は非標識化合物と化学的に極めて類似した挙動を示すため理想的なサロゲート化合物である。しかし、標識化合物の合成は容易でなく、従来法では重水素の導入効率や高価な試薬の使用といった問題点がある。また、サロゲート化合物として重水素標識体を利用するためには、簡便かつ安価に標識体を合成可能であること、さらに非標識体と区別するために最低 4 つの重水素を導入することが必要とされており、実際にはサロゲート化合物として物性の類似した代用品が用いられる場合が多い。しかし代用品では分析試料によって問題が生じる場合もある。そのため、簡便かつ効率的な重水素標識化法の開発が望まれている。

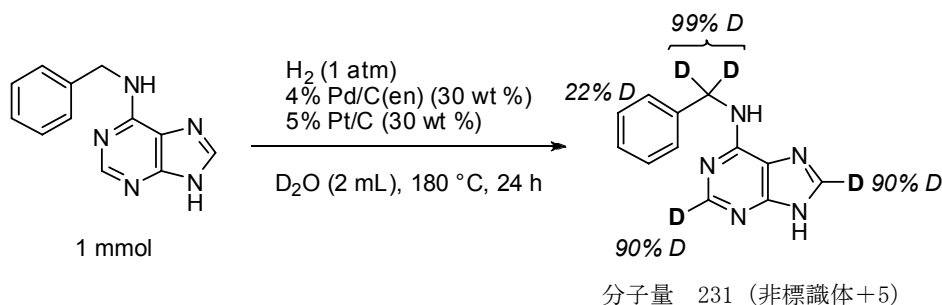
申請者の所属していた岐阜薬科大学 薬品化学研究室では、不均一系白金族触媒存在下、重水中、水素雰囲気下での加熱攪拌により、芳香環を有する多様な化合物の効率的な重水素標識化法を見いだしている。例えば Pd/C（パラジウム炭素）を触媒とすると芳香環上のアルキル鎖やピリジン環、プリン環などの複素環化合物に効率的に重水素を導入することが可能である。



本手法は重水素標識化合物中で最も安価な重水を重水素源としているため、簡便で低コストな手法である。また、用いる金属種を適宜選択することで重水素の導入位置（アルキル側鎖や芳香環など）を制御できることから、多様な対象化合物に対して効果的な重水素導入が期待される。そこで今回、植物成長調整剤である 6-ベンジルアデニン、医薬品のメフェンタミン、オキセタザインを選択し、重水素標識化を検討した。さらに得られた重水素化体を実際の微量定量分析における内部標準物質として検討した。

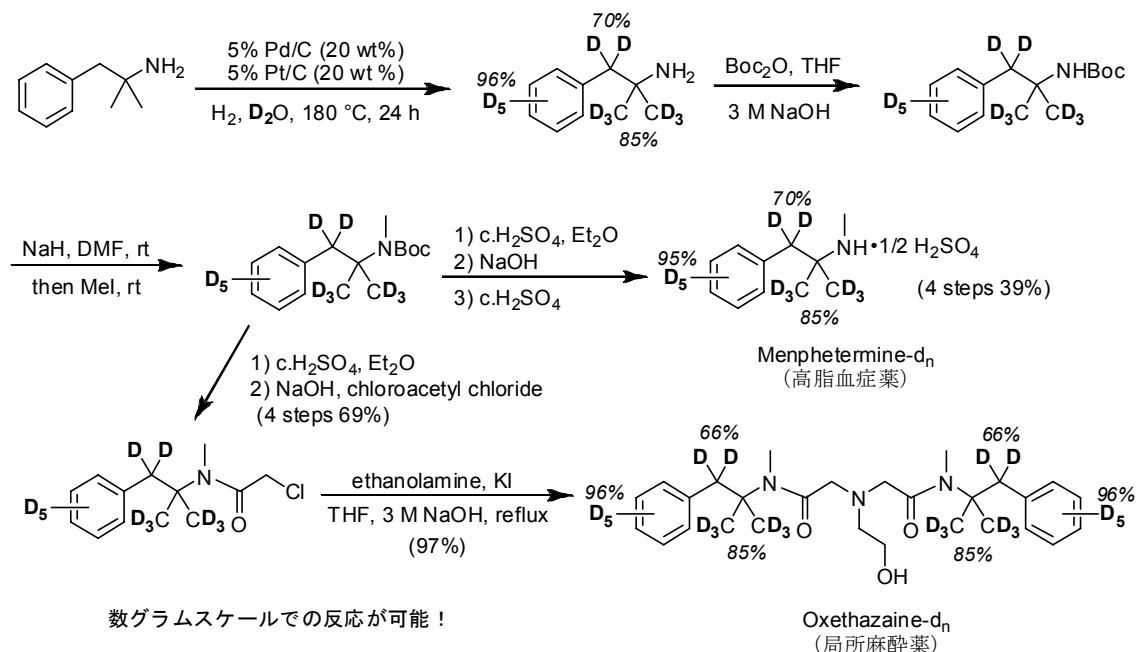
まず、はじめに植物成長調整剤である 6-ベンジルアデニンを基質として重水素化を

行った。このものは同条件下で加水素分解を受けやすい基質であったが、用いる触媒や条件を最適化することで分子内に4つの重水素を導入することができた。さらに触媒としてPt/Cを同時に使用することで芳香環の重水素化も進行し、分子全体として5つの重水素を導入することに成功した。



得られた化合物を実際の微量定量分析のサロゲート化合物として検討した結果、従来法で用いられていた内部標準物質では良好な結果を与えなかった試料に対して、精度良く分析を行うことができ、本化合物の有用性を示すことができた。

次に高脂血症薬であるメフェンタミンや局所麻酔薬であるオキシタザインの重水素標識体の合成を検討した。両化合物の共通原料を重水素標識化し、それぞれの化合物へと誘導化することで両化合物の効率的な多重重水素標識体の合成に成功した。また本法は数グラム単位の大量合成にも応用可能であることを明らかとした。



最後になりましたが、本研究は岐阜薬科大学 薬品化学研究室で行われたものであり、終始ご指導・ご助言をいただきました佐治木弘尚 教授に深謝いたします。