

不均一系白金族触媒を用いた簡便重水素標識化法の開発

岐阜薬科大学大学院 薬学研究科 博士課程 2年

朴 貴煥

[諸言]

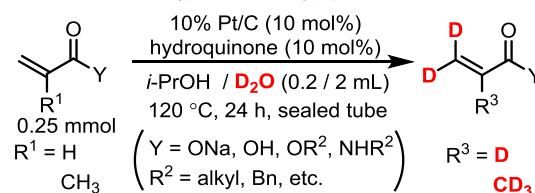
水素(H)の安定同位体である重水素(D)で標識された化合物は広い研究分野で利用されている。最近では、同位体効果を利用して薬効持続性を向上した重水素標識医薬品や、機能性や耐久性を向上した重水素標識機能性材料の開発が注目されている。ところで、不均一系触媒は生成物中への金属残留を大幅に低減できるだけでなく、反応後の単純な濾過で回収できるため、ラボスケールから工業スケールの反応まで利用されている。当研究室では水素ガスを不均一系白金族触媒の活性化剤とした重水(D₂O)中での様々な重水素標識法を確立してきた[*Synlett (Account)* **2012**, *23*, 959.]. さらに、イソプロピルアルコール(*i*-PrOH)からの脱水素により *in situ* で調製した水素を活性化剤とする方法も確立している[*Chem. Pharm. Bull. (Review)* **2018**, *66*, 21.]. しかし、*i*-PrOH から発生する過剰水素による還元性官能基の水素化が併発するため、オレフィンなどを重水素標識することは困難であった。私は、*i*-PrOH の使用量を最適化するとともに、アミンなど様々な有機化合物を水素源とすることで、オレフィンの還元を抑制した重水素標識法の開発を目指した。

[結果・考察]

アクリル酸やメタクリル酸類の重水素標識

アクリル酸やメタクリル酸はマイケル付加やクロスカップリング反応の基質として利用されるとともに、ポリマー原料として工業的にも重要である。アクリル酸類を直接重水素標識する反応は、均一系ルテニウム触媒を用いた 1 例のみ報告例があるが

Scheme 1. アクリル酸とメタクリル酸類の重水素化



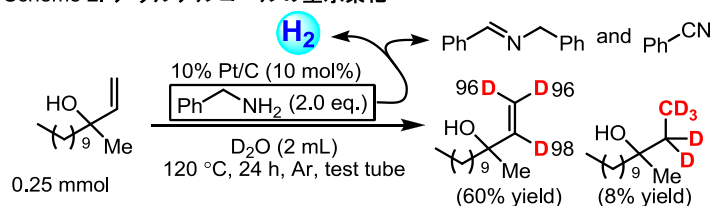
(G. Jia *et al.*, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1512.), メタクリル酸類の直接重水素標識法は存在しない。私は、*i*-PrOH と D₂O の混合溶媒中、重合防止剤としてヒドロキノンを添加して加熱攪拌すると、アクリル酸やメタクリル酸類が効率良く重水素化されることを見出し、基質一般性ある重水素標識法として確立した(Scheme 1)。本法は *i*-PrOH の使用量最適化によりオレフィン部位の還元を抑制することができる。得られた重水素標識アクリル酸類を官能基変換して、重水素標識ビルディングブロックとしての有用性を示すとともに、筆頭著者としてこれらの研究成果を論文公表することができた(*Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2303.: Highlighted in *SYNFACTS* **2018**, *14*, 988.)。

アリルアルコールの重水素標識

重水素標識アリルアルコールは標識前駆体としての利用が期待されるが、直接重水素標識する手法は確立されていなかった。アクリル酸類の重水素化条件でアリルアルコールを標識しても、重水素原子はほとんど導入されなかったため水素源の変更を検討した。詳細な条件

検討の結果、0.25 mmol のアリルアルコールに対して 10 mol% の 10% Pt/C と 2 当量のベンジルアミンを D₂O(2 mL) 中で加熱攪拌すると還元体の副生が 8% まで抑制され、アリルアルコールが重

Scheme 2. アリルアルコールの重水素化

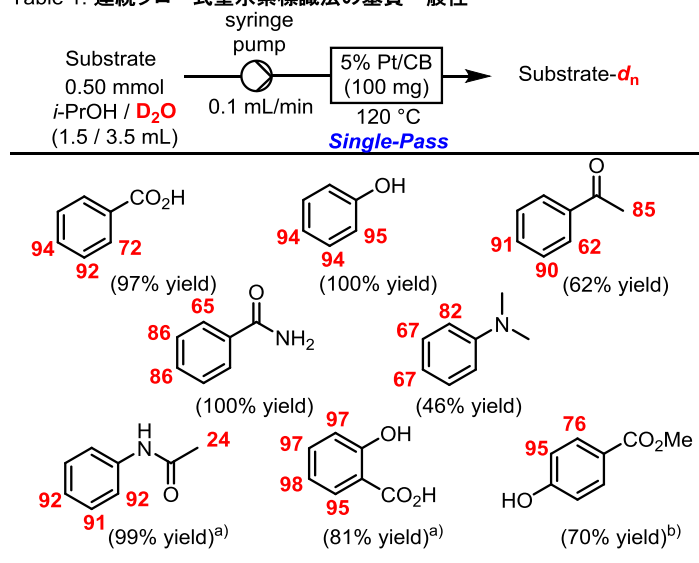


水素標識されることを見出した(Scheme 2)。また、Pt/C 触媒的に脱水素されたベンジルアミンがイミンやニトリルなどに変換されていることも確認した。更に、還元を抑制しつつ効率良く重水素標識できるアミン種を精査するとともに、基質一般性を検討する予定である。

連続フロー式重水素標識反応の開発

不均一系触媒を用いたフロー反応は、微細な流路に反応液を送液して、触媒を充填したカートリッジ内で反応混合物と触媒を効率良く接触させることで連続合成する方法論であり、工業的利用が期待されている。しかし、D₂O に対する溶解度が低い有機化合物は流路内で目詰まりする可能性が高く、D₂O を重水素源兼溶媒とした連続フロー反応は開発されていない。私は、溶解補助剤兼水素源として *i*-PrOH を加えて基質溶解性を向上させた上で触媒カートリッジに送液することで、D₂O を重

Table 1. 連続フロー式重水素標識法の基質一般性



a) 200 mg of 5% Pt/CB was used. b) 5% Pt/CB (100 mg) and 5% Pd/CB (100 mg) were used.

水素源兼溶媒とした連続フロー式重水素標識反応を開発した。基質(0.50 mmol)を溶解した混合溶液 *i*-PrOH / D₂O : 1.5 / 3.5 mL を反応温度 120 °C、流速 0.1 mL/min で 100 mg の 5% Pt/CB を充填した触媒カートリッジに単回送液するのみで、様々な芳香環を効率良く重水素標識することができる(Table 1)。

[結論]

i-PrOH の使用量を制御することで、アクリル酸とメタクリル酸類を効率良く重水素標識する方法論を確立した。また、*i*-PrOH を水素源とした場合には困難であったアリルアルコールの重水素標識を、水素源をベンジルアミンに変更することで達成した。さらに、*i*-PrOH を共溶媒として、重水を重水素源とした芳香環の連続フロー式重水素標識法を確立した。これらの研究成果により、官能基変換が容易な重水素標識ビルディングブロック合成法を確立するとともに、実用化を視野に入れた連続フロー式重水素標識法を提供することができた。