

光脱炭酸反応を利用した 重水素化化合物の製造方法

福井大学工学研究科生物応用化学専攻 講師

吉見 泰治

重水素とは..... ^2H またDで示される水素(^1H)の安定な同位体。

自然界では0.0115%存在している。

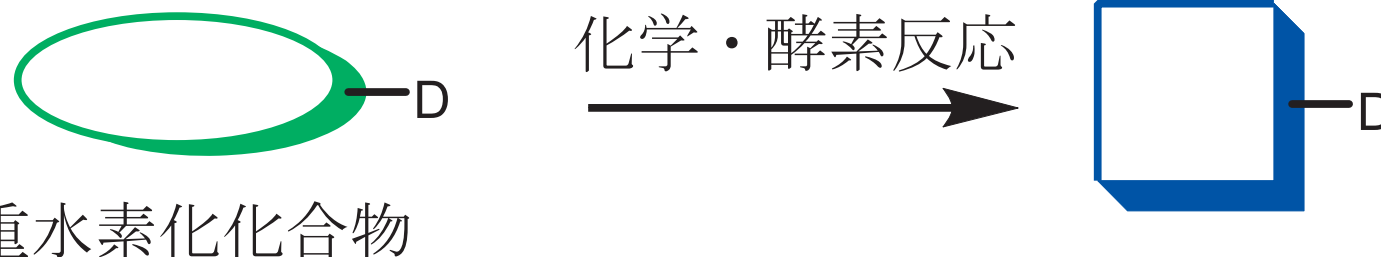
重水素化した化合物は様々な用途に使用されている。

用途例..... 薬物の体内動態追跡

食料品残留農薬や内分泌かく乱物質の微量定量の内部標準物質

タンパクやペプチドの高次構造解析

化学・酵素反応の機構解明



どのような物質が
どのような部分で
どのような反応機構で } 反応したかわかる！

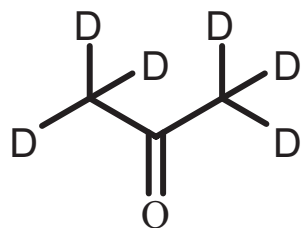
バイオテクノロジーや分析機器の発達により、
重水素化化合物は重要な役割を果たしている

重水素化化合物の値段

99%以上重水素化された物質は小分子のものしか売られておらず、値段は非常に高い



2-Propanol-2d₁
5 g が 5 万円



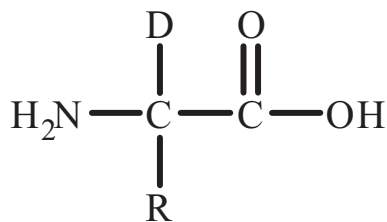
Acetone-d₆
5 g が 1 万円



Methanol-d₃
5 g が 3 万円



Lithium Aluminum-d₄
1Mの溶液が25 ml、2万円
固体はInquire



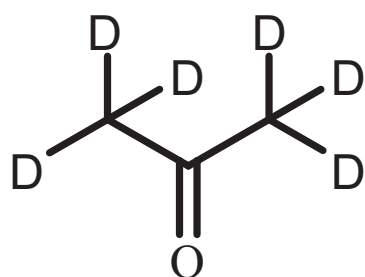
アミノ酸
Inquire



D₂O
重水
100gが1万4千円

実際の例

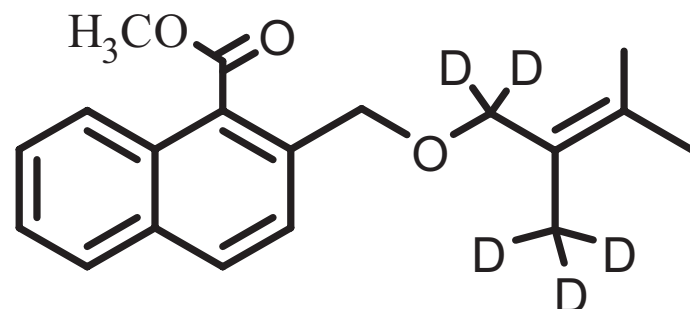
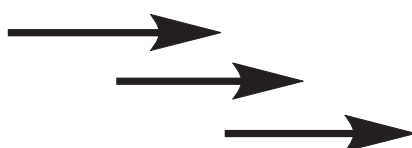
高価である低分子の重水素化化合物から、何段階もの合成を経て、目的の化合物を合成しなければならなかった。効率よく合成できれば良いが、何段階かの反応を行うことで、得られる目的物は少量となり、高価な低分子を多量に使用しなければならない。また、化合物によっては目的の場所に重水素化できない化合物もある。



Acetone-d₆

5 g が 1 万円

8段階の反応



Y. Yoshimi, et. al., Chem. Comm., 1998, 1659.



より容易かつ安価で、目的の場所に重水素化できる方法が望まれている

従来技術とその問題点

Pd/CやPt/Cなどの貴金属を触媒とし、重水(D₂O)や重水素(D₂)を用いた重水素化反応はすでに知られているが、貴金属を用いているので価格や環境への負荷の問題、すべての水素が重水素に置換されてしまう、または、まったく置換できない部分があるなどの位置選択性で大きな問題点があった。



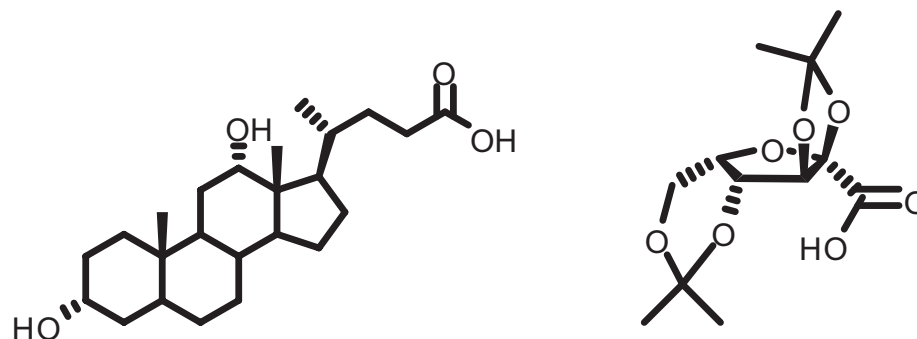
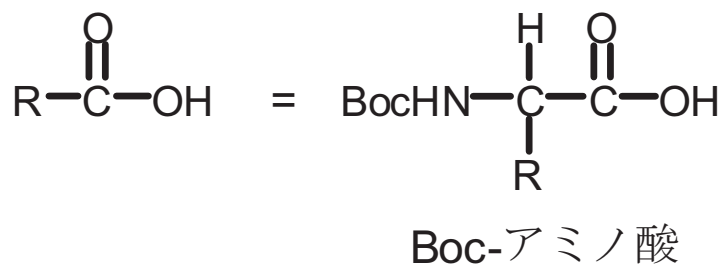
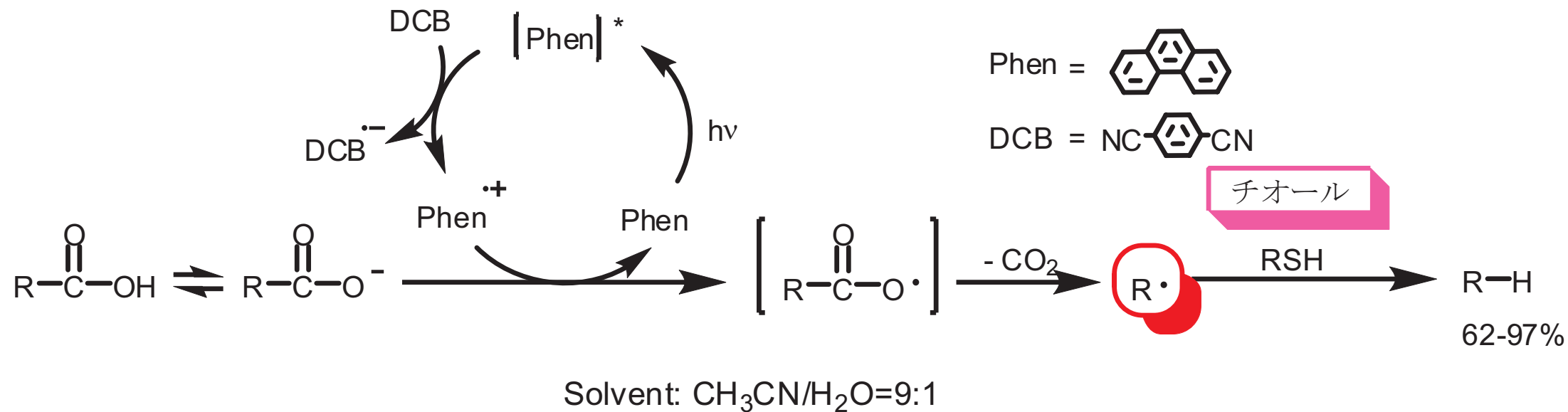
光反応を用いてこれらの問題を解決しよう！

光反応の長所と短所

- 長所……………
1. 塩基や加熱の必要がないので、温和な条件下（中性かつ室温）で反応させてやることができる。
 2. 金属や有機金属を使用しないので、環境に優しい。
 3. 光を試薬と考えると反応終了後に残らないために環境に優しい。
 4. 通常の熱反応では合成できない物質も合成できる。

- 短所……………
1. 大きなエネルギーを与えるので、反応の制御が難しく、収率が低くなる傾向がある。
 2. どのような生成物ができるか予想することが難しい。

光脱炭酸反応



Y. Yoshimi, et. al., *Chem. Comm.*, **2007**, 5244.

光反応で生成する活性種

ドナー分子

アクセプター分子

ドナー分子^{•+}

アクセプター分子^{•-}

紫外光

LUMO

$h\nu$



↓

↑ ↓
| |
— —

↑ ↓
| |
— —

↑ ↓
| |
— —

↑ ↓
| |
— —

HOMO

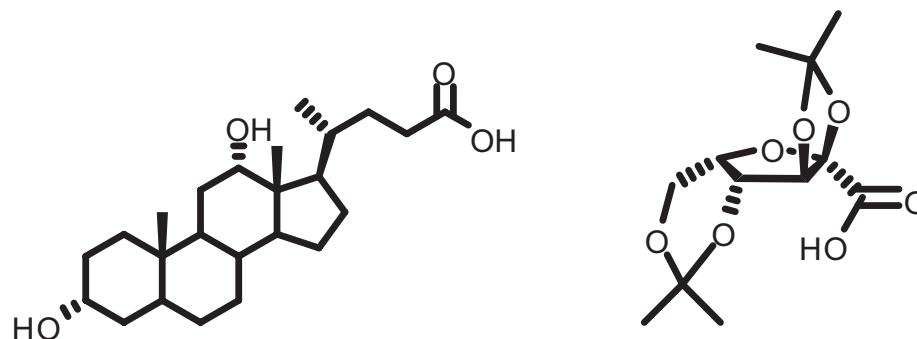
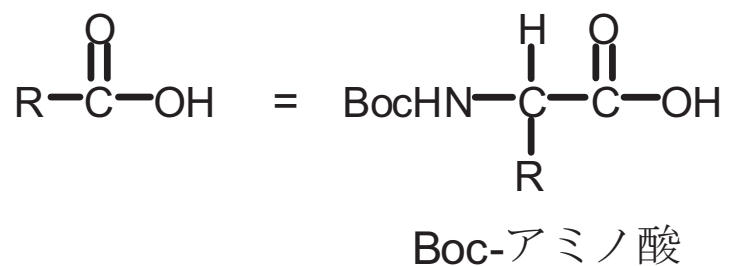
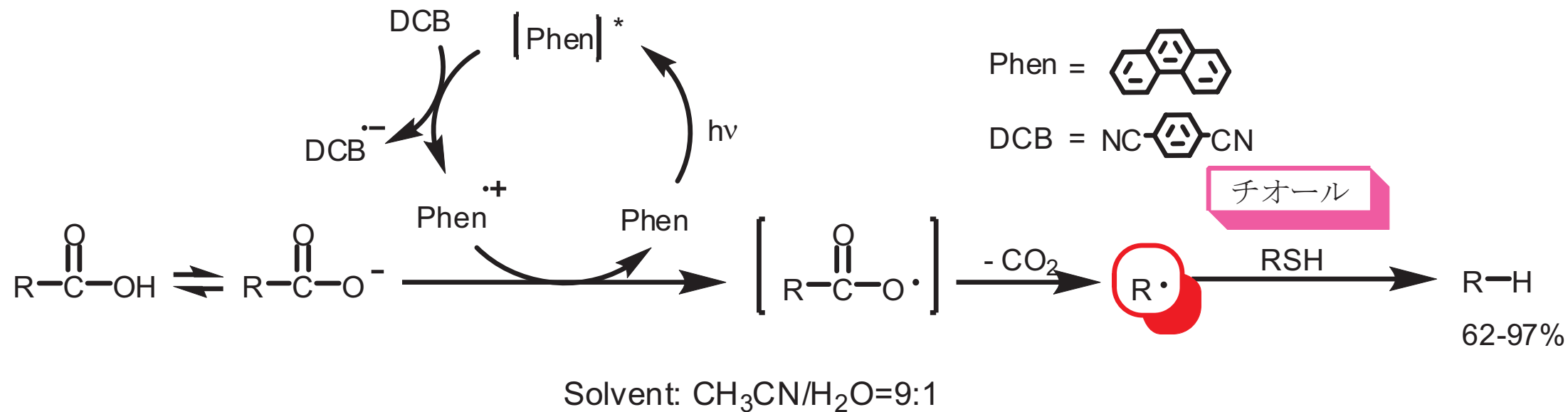
↑
|
— —

↑ ↓
| |
— —

↑ ↓
| |
— —

↑ ↓
| |
— —

光脱炭酸反応



Y. Yoshimi, et. al., *Chem. Comm.*, **2007**, 5244.

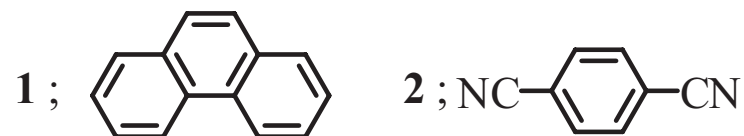
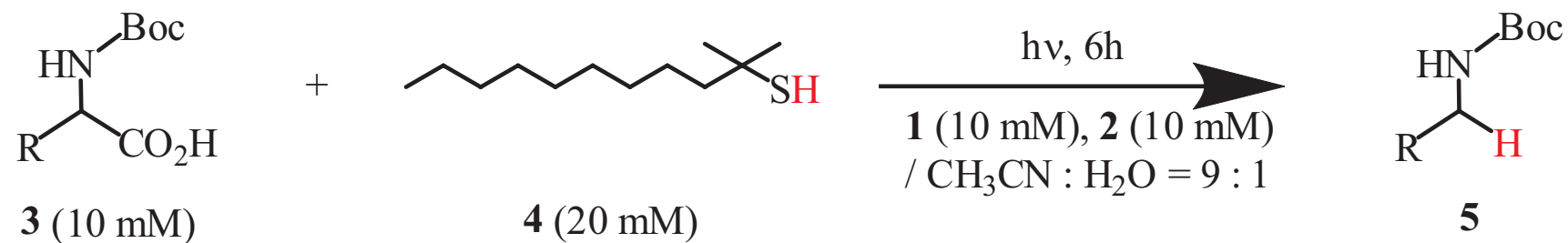


Table 1

Entry	Amino Acid 3	Yield of 5 / % ^a
1	a ; R =	78
2	b ; R =	97
3	c ; R =	83
4	d ; R =	78
5	e ; R =	82

^a Isolated yield based on **3**.

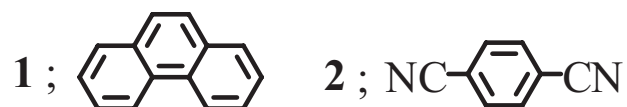
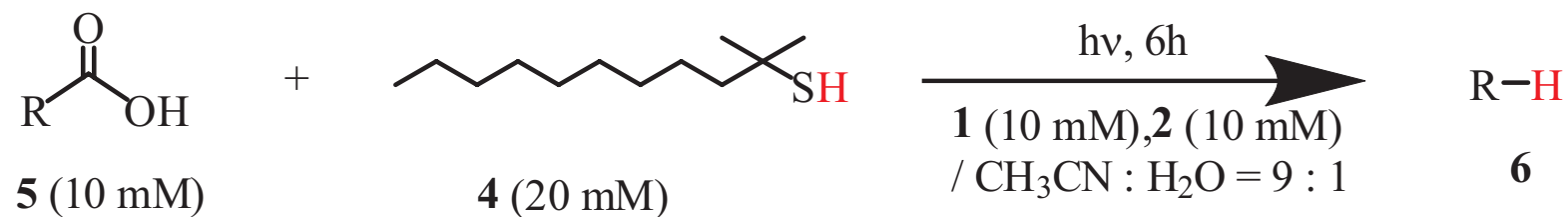
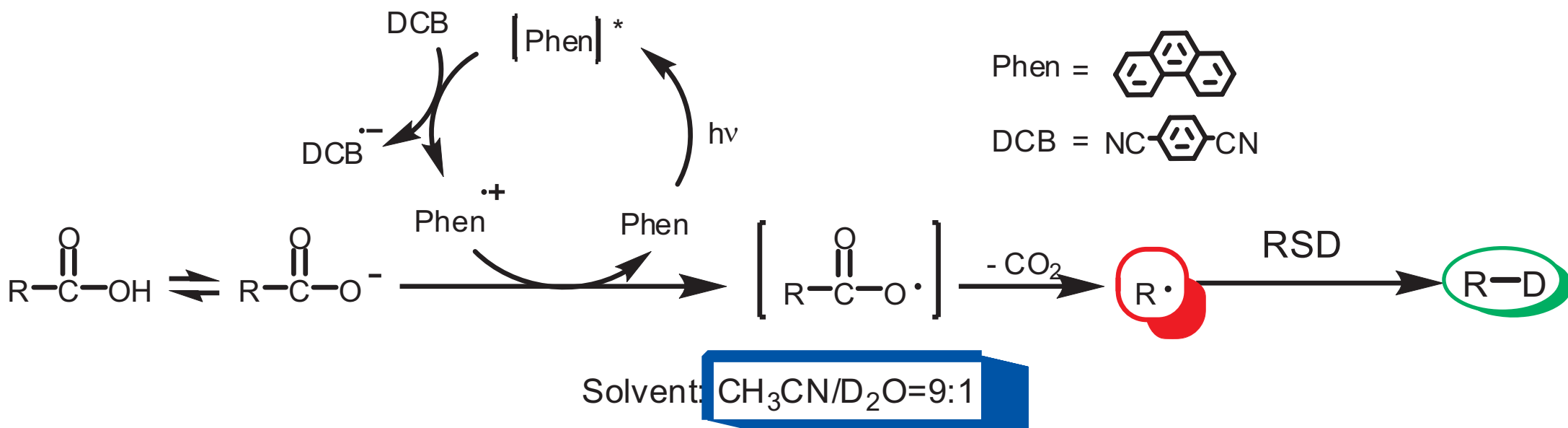


Table 2

Entry	Carboxylic Acid 5	Product yield / % ^a 6
1	a	82
2 ^b	c	82
3 ^b	g	62

^a Isolated yield based on **5**. ^b Addition of NaOH (10mM).



光反応を用いて、安価な重水で選択的に
 重水素化された化合物が得られるのではないか

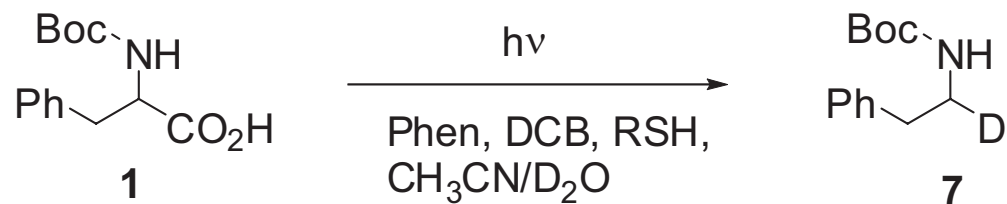


Table 3^a

Entry	CH ₃ CN/D ₂ O	Yield of 7 (%) ^b	Deuterium contents (%) ^c
1	9 : 1	87	> 95
2	95 : 5	85	> 95
3	98 : 2	91	> 95
4	99 : 1	89	57

^a The photoreactions were carried out with 0.6 mmol (10 mM) of **1**, 0.6 mmol (10 mM) of phen, 0.6 mmol (10 mM) of DCB, and 1.2 mmol (10 mM) of RSH using a 400-W high-pressure mercury lamp under an argon for 8h.

^b Isolated yield based on **1**.

^c The deuterium efficiency of the products was determined by ¹H NMR spectroscopy.

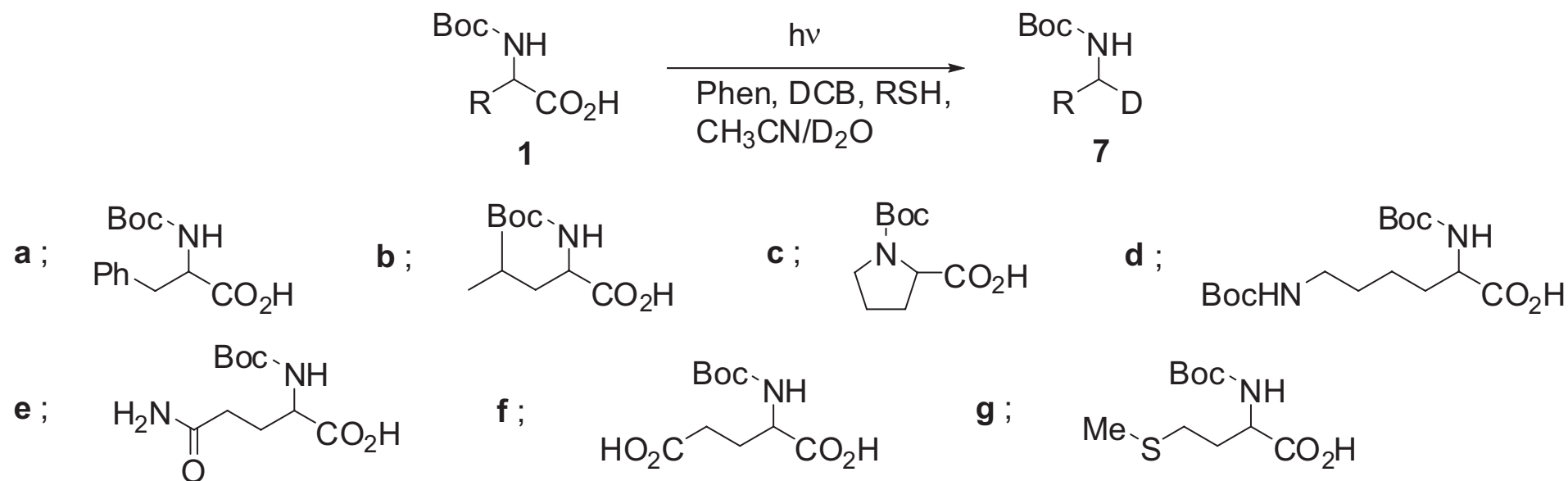


Table 4^a

Entry	Amino acid 1	Yield of 7 (%) ^b	Deuterium contents (%) ^c	Entry	Amino acid 1	Yield of 7 (%) ^b	Deuterium contents (%) ^c
1	1a ; PHE	91	> 95	5	1e ; GLN	81	> 95
2	1b ; LEU	89	> 95	6	1f ; GLU	41	> 95
3	1c ; PRO	50	> 95	7	1g ; MET	71	> 71
4	1d ; LYS	92	> 95				

^a The photoreactions were carried out with 0.6 mmol (10 mM) of **1**, 0.6 mmol (10 mM) of phen, 0.6 mmol (10 mM) of DCB, and 1.2 mmol (10 mM) of RSH in CH₃CN/D₂O = 98 : 2 using a 400-W high-pressure mercury lamp under an argon for 8h.

^b Isolated yield based on **1**.

^c The deuterium efficiency of the products was determined by ¹H NMR spectroscopy.

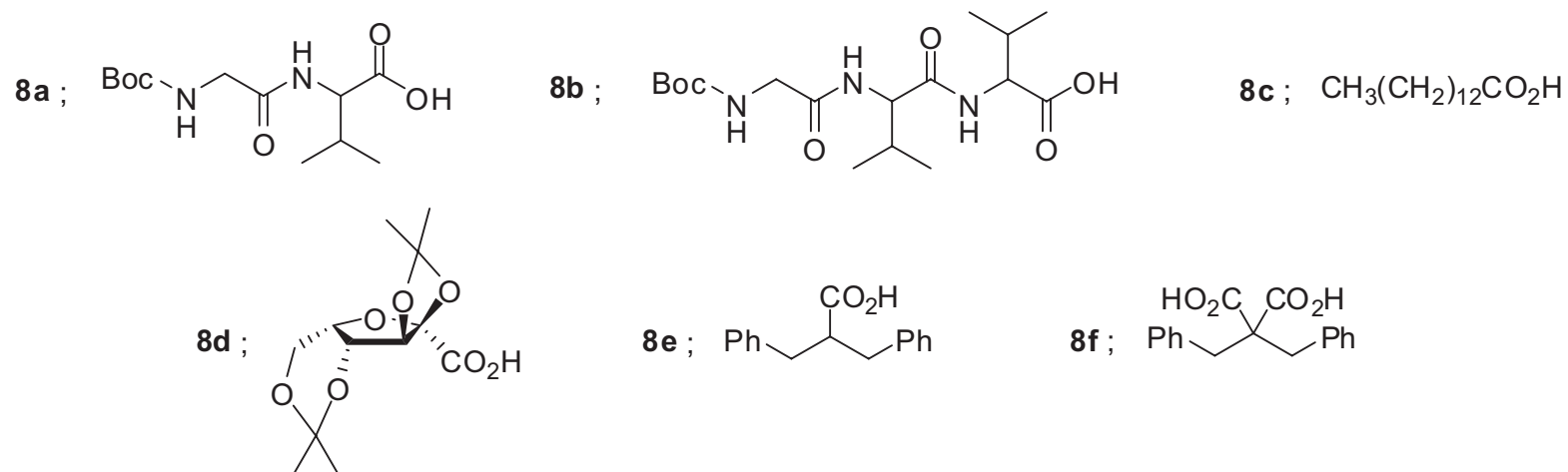


Table 5^a

Entry	Carboxylic acid 8	Additive	Yield of 9 (%) ^b	Deuterium contents (%) ^c	Entry	Carboxylic acid 8	Additive	Yield of 9 (%) ^b	Deuterium contents (%) ^c
1 ^d	8a	—	77	> 95	5 ^f	8d	NaOH (10 mM)	86	> 82
2 ^d	8b	—	73	> 95	6 ^e	8e	NaOH (10 mM)	82	> 95
3 ^e	8c	NaOH (10 mM)	84	> 95	7 ^g	8f	NaOH (10 mM)	53	> 95

^a The photoreactions were carried out with 0.6 mmol (10 mM) of **8**, 0.6 mmol (10 mM) of phen, 0.6 mmol (10 mM) of DCB, and 1.2 mmol (10 mM) of RSH using a 400-W high-pressure mercury lamp under an argon.

^b Isolated yield based on **8**.

^c The deuterium efficiency of the products was determined by ¹H NMR spectroscopy.

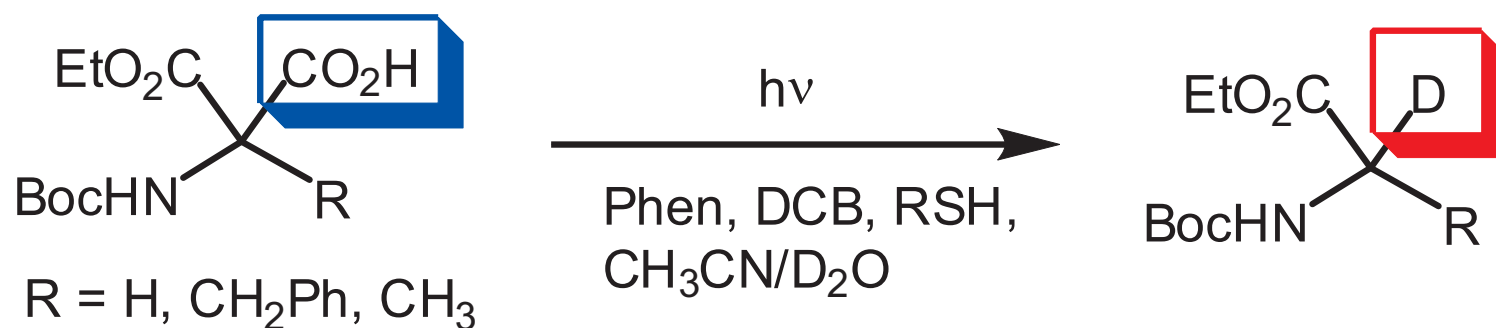
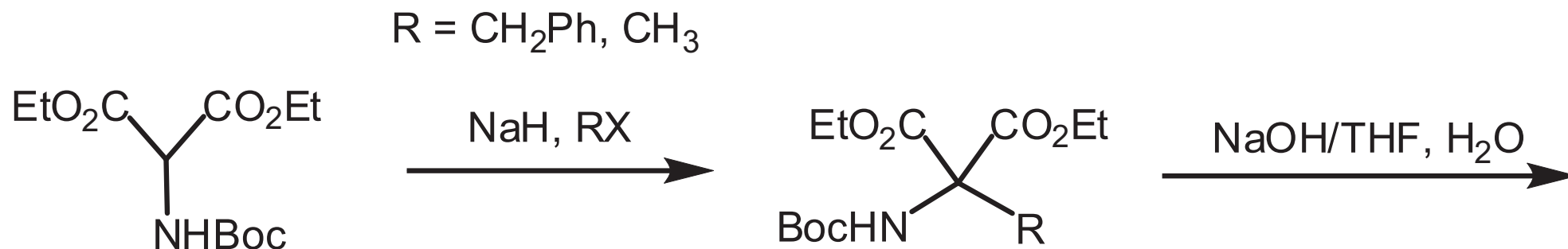
^d CH₃CN/D₂O = 98 : 2, Irradiation time was 8 h.

^e CH₃CN/D₂O = 9 : 1, Irradiation time was 32 h.

^f CH₃CN/D₂O = 98 : 2, Irradiation time was 12 h.

^g CH₃CN/D₂O = 9 : 1, Irradiation time was 72 h

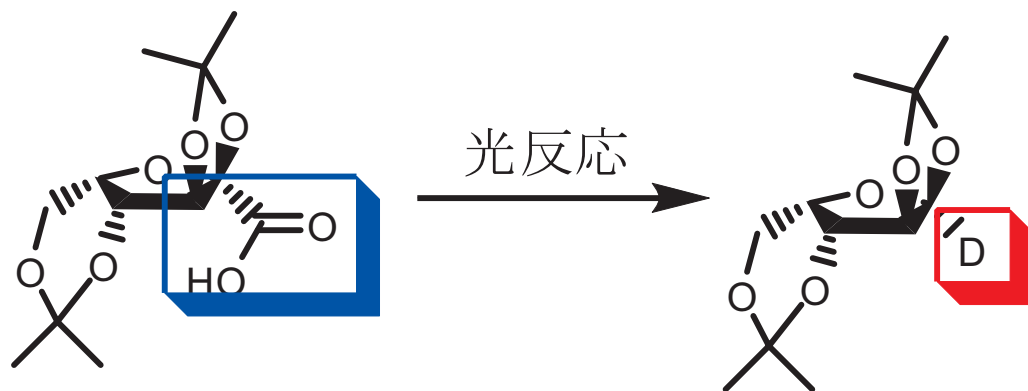
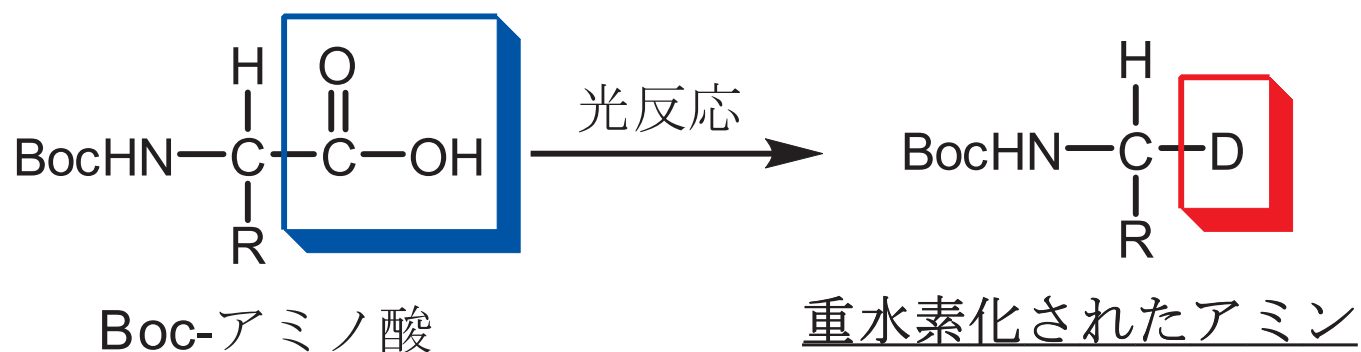
D化したアミノ酸の合成

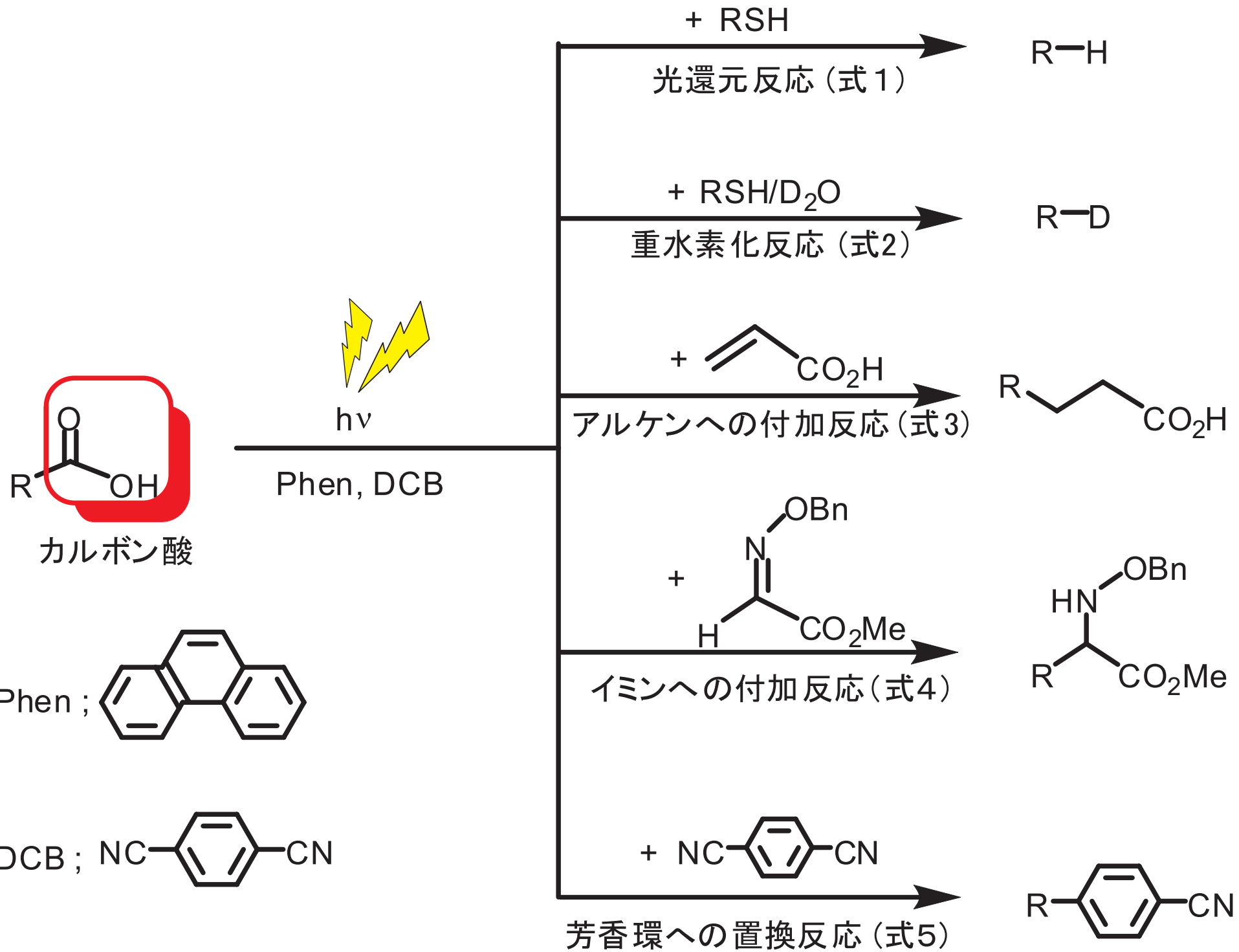


まとめ



この光反応では、加熱や金属の使用も必要なく、カルボン酸のままに反応が行える。天然に広く存在する安価なカルボン酸を重水素化化合物に変換できる優れた方法である。





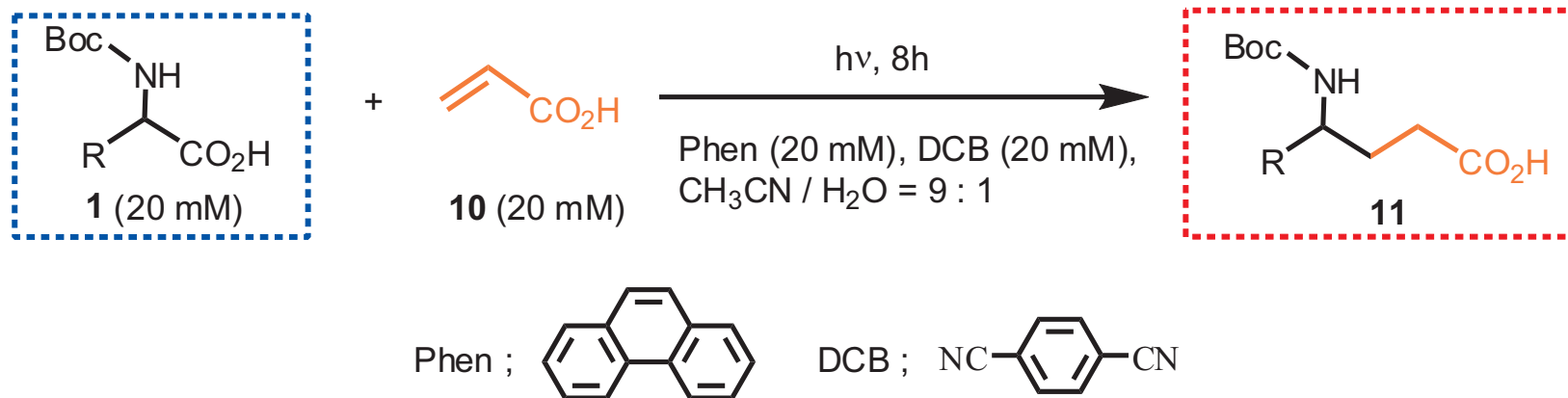
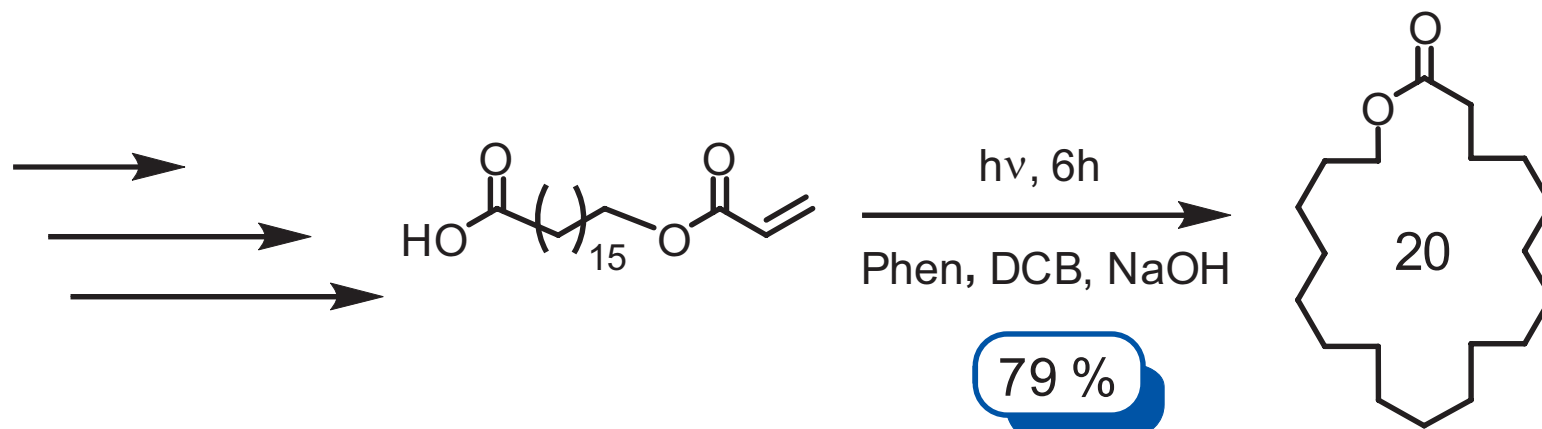
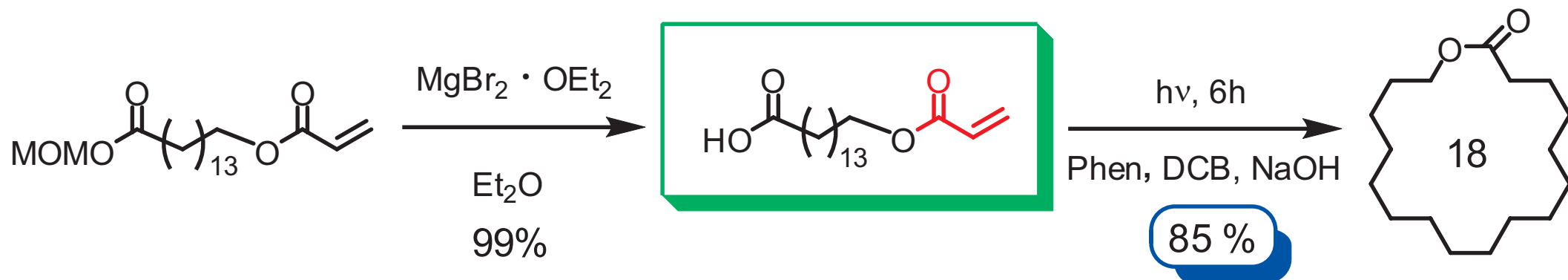
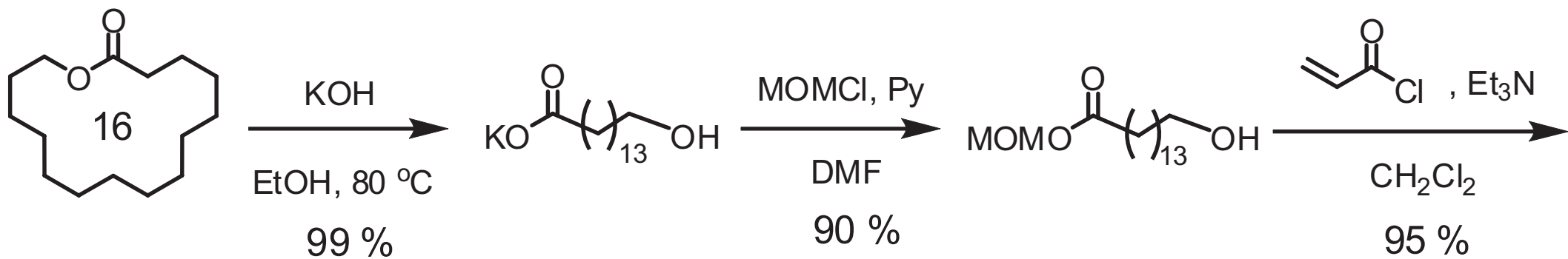


Table 6

Entry	Amino Acid 1	Product	Yield of 11 / % ^a
1	a ;		43
2	b ;		57
3	c ;		52
4	d ;		60

^a Isolated yield based on **1**.



想定される用途

- 重水素化化合物の安価な供給。
- 特定の場所に重水素を入れることができるので、酵素や化学反応の反応機構解明における標識化合物の合成。
- 重水素化したアミノ酸やペプチドを用いたタンパク質の構造解析

実用化に向けた課題と企業への期待

- どのような重水素化化合物のニーズがあるかわかっていない。
- どのような重水素化化合物を新たに合成すれば、市場が大きくなるのかわかっていない。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 光脱炭酸を利用した重水素化化合物の製造方法
- 出願番号 : 特願2009-046130
- 出願人 : 福井大学
- 発明者 : 吉見泰治、伊藤達哉

お問い合わせ先

福井大学

産学官連携コーディネーター 吉田 芳元

TEL 0776-27-8019

FAX 0776-27-8955

e-mail hyoshida@u-fukui.ac.jp