

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23655030

研究課題名(和文) 遷移金属を使わない重水による求核的な重水素標識手法の開発

研究課題名(英文) Development of a nucleophilic deuteration method by using heavy water without any transition metal

研究代表者

狩野 直和 (Kano, Naokazu)

東京大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00302810

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：従来は遷移金属を用いて行われていた有機化合物の重水素化標識を、遷移金属を使わずに、重水素源として重水を使用する新手法を開発した。リン-水素結合を有するアト型6配位リン化合物を安定な化合物として合成し、リン原子周りの配座が異なる二つの異性体をそれぞれ単離した。どちらも重水とのH-D交換反応と、カルボニル化合物のヒドリド還元反応が進行した。芳香族アルデヒド化合物を基質として検討した結果、二つの異性体では両方の反応において反応性に差が見られた。H-D交換とヒドリド還元をワンポットで行える反応条件を設定し、重水分子の重水素の極性変換を利用することで、重水を使った求核的な重水素化手法を開発できた。

研究成果の概要(英文)：Deuteride reduction reactions of carbonyl compounds were developed by using the um polung of heavy water under mild conditions without the presence of a transition metal. Ate-type hexacoordinated phosphorus compounds bearing two P-H bonds were synthesized as stable compounds. Two isomers around the phosphorus atom were isolated. Both isomers showed H-D exchange reactivity toward heavy water and by dride reduction reactivity toward carbonyl compounds. The reactivities of one isomer differ from those of the other isomer. Reaction conditions for the one-pot reaction of these two reactions were found, and the carbonyl compounds were formally reduced with heavy water. Therefore, a nucleophilic reductive deuteration method by using heavy water were successfully developed.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：リン 同位体標識 重水

1. 研究開始当初の背景

(1) 重水素や三重水素によって同位体標識された化合物は、有機化学での反応機構研究や薬品の生体内代謝経路の研究等に広く利用されている。有機分子に水素同位体を導入する従来の同位体標識手法は、高価な重水素ガスを重水素源として、高温・高圧の過酷な反応条件や毒性の強い重金属触媒を用いるH-D交換反応による方法か、高価な重水素化リチウムアルミニウムをデューテリド源として用いる還元的方法が一般的であった。佐治木らの研究を初めとして、遷移金属を使った触媒的なH-D交換による同位体標識の方法が国内外で活発に研究されていたが、生体内の代謝経路の研究のためには、重金属を使うことなく安価な重水素源の重水を用いる簡便な同位体標識手法の開発が望まれていた。

(2) もしも水分子の水素をヒドリドとして還元的に利用できれば、同様にして重水をデューテリド源として活用できるが、実際は酸素-水素間の分極のためにプロトンとして振る舞うので、ヒドリドとして利用することは通常困難であった。事実、重金属を使わずに重水を重水素源として求核的な還元により重水素標識する方法は、それまで報告例がなかった。

(3) 研究代表者はこれまでに超原子価リン化合物の研究に従事しており、超原子価リン化合物の特性を活用することで、待望される課題を解決できるのではないかと着想した。リン化合物の特性の活用という立場で、問題解決を図りたいというのが研究の動機である。

2. 研究の目的

本研究では、リン化合物の互変異性という特性を利用して、リン-水素結合を含むリン化合物を使った重水分子の重水素の極性変換を行う方法を開発する。それによって、水分子をヒドリド源として使う還元反応を実現し、重水を重水素源とする求核的な還元による同位体標識手法を開発することを目的とする(図1)。重水素源としては安価な重水を求核的に用いて、有機化学における反応機構研究に貢献できるような、新しい同位体標識手法を提供することが、本研究の最終的な目的である。

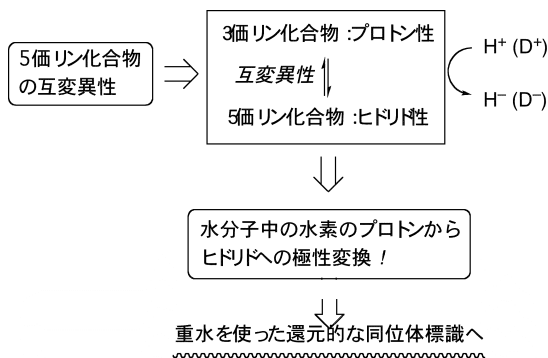


図1

3. 研究の方法

本研究では、初めにヒドリド還元能力を有するリン-水素結合を含む5価6配位アト型リン化合物を合成する。次に、プロトン化によって誘導される5配位リン化合物でのプロトン交換の性質を利用して、水分子中の水素原子を極性変換させる。その際に、5価有機リン化合物においてリン原子の価数の相互変換を伴って構造変化する原子価互変異性を利用する(図2)。リン原子上の水素をヒドリドとして利用し、形式的に元の水分子の水素をヒドリド源として使う還元反応を実現する。プロトン交換反応とヒドリド還元反応を連続的に行うことで、重水を重水素源とする求核的な還元による同位体標識手法を開発する。種々の基質について適用範囲を検討することで、反応の一般性を明らかにする。また、反応性の原因を解明するために、実験と並行して理論計算を行い、化合物の性質を探索する。

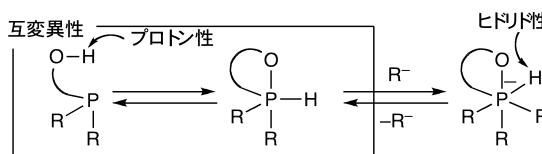
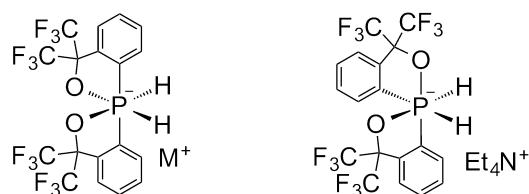


図2

4. 研究成果

(1) ヘキサフルオロクミルアルコール由来の二座配位子を二つ有する5配位リン化合物を出発物質として、リン-水素結合を二つ有するアト型6配位リン化合物を空気中室温条件下で安定な化合物として合成した。反応溶媒を始めとする合成条件と対カチオンを検討することにより、二つの異性体を単離することができた(図3)。それぞれの異性体について、X線結晶構造解析および核磁気共鳴スペクトルによって構造を明らかにしたところ、リン原子周りの配座が異なることがわかった。一方の異性体は条件次第でもう一方の異性体へと異性化した。理論計算から二つの異性体の安定性を比較したところ、実験結果と対応する結果を得た。また、二つの異性体でリン-水素結合の分極が異なることを、スペクトル測定と理論計算の両面から明らかにした。



M = Et₄N or Ph₄P

図3

(2) それぞれの異性体について、重水を作用させるとH-D交換反応が進行することを見出した。H-D交換反応の起こりやすさは異性体によって異なり、一方の異性体は酢酸を添加しないとH-D交換反応が進行しないが、もう一方の異性体では酢酸を添加せずとも重水を加えるだけでH-D交換反応が温和な条件で進行した(図5)。

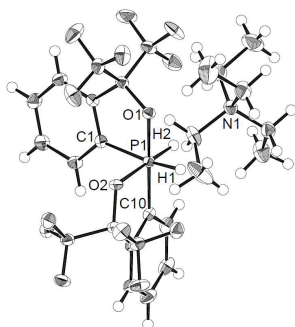
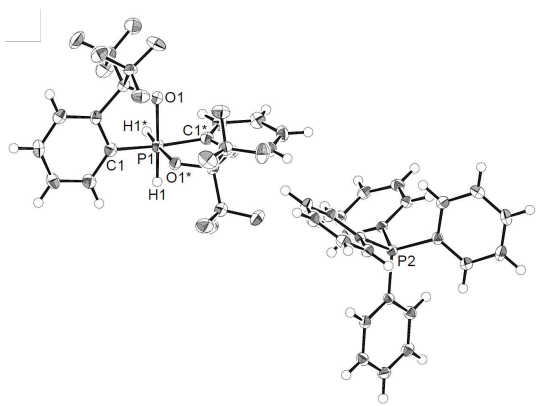


図4

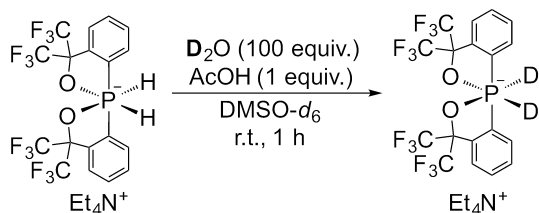


図5

(3) 芳香族アルデヒド化合物を基質とするヒドリド還元反応を検討した結果、一方の異性体では、触媒を添加せずともヒドリド還元反応が室温、短時間で進行することがわかった。それに対して、反応性の低いもう一方の異性体を用いた場合には、ルイス酸またはブレンステッド酸を添加して反応させた場合

か、もしくは高温で加熱しながら長時間反応させた場合でないと、還元反応が進行しないことがわかった(図6)。このように、配座異性体の違いによって反応性が顕著に異なることを見出すことができた。この反応性の違いは、理論計算から求められたリン-酸素結合の分極と対応する結果であった。超原子価水素置換リン化合物を使った種々のカルボニル化合物との反応を行い、ヒドリド還元剤としての有用性を検討した。その結果、アルデヒド、ケトン、 α, β -不飽和アルデヒド等の種々のカルボニル化合物の還元にも有用であることが明らかとなった。

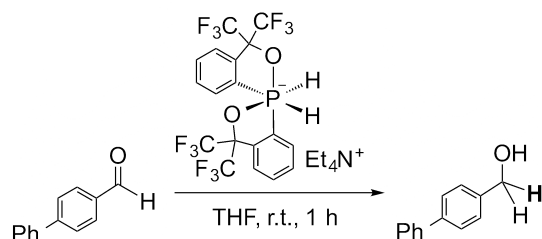
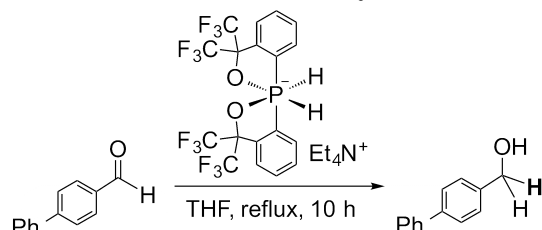


図6

(4) 実用性を考慮して反応条件を探索した結果、温和な反応条件で、H-D交換反応とヒドリド還元反応をワンポットで行える条件を設定することができた。つまり、重水を重水素源とするカルボニル化合物の求核的な重水素化反応、すなわち重水を用いた形式的なデューテリド還元反応を実現することができた(図7)。

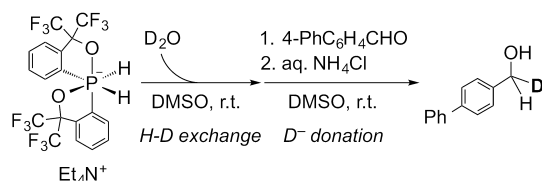


図7

(5) 得られた研究成果を従来の重水分子を使った重水素化の方法と比較すると、従来の方法はほとんどが求電子的な方法であったのに対して、本手法では求核的な方法である点が大きく異なる。そのため、この反応開発によって重水素化を行おうとする際に、原料として用いることが出来る基質の選択の幅を広げることができたという点で意義深い。また、水分子の極性変換を達成したという点でも、意義深い。この手法を利用して重水素標識された有機化合物が合成され、有機化学における反応機構研究等へ利用されることが、今後の展望として期待できる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

- ① Hideaki Miyake, Naokazu Kano, Takayuki Kawashima, Isolation of a Metastable Geometrical Isomer of a Hexacoordinated Dihydrophosphate: Elucidation of Its Enhanced Reactivity in Umpolung of a Hydrogen Atom of Water, *Inorganic Chemistry*, 査読有, 50巻, 2011, 9083-9089.
DOI:10.1021/ic2012765.

[学会発表] (計1件)

- ① Naokazu Kano, Hideaki Miyake, Takayuki Kawashima, Reductive deuteration of carbonyl compounds with deuterium oxide by using hexacoordinated dihydrophosphates, The 7th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 2012年12月11日~2012年12月14日, Nanyang Technological University (Singapore).

[図書] (計0件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
なし

- 取得状況 (計0件)
なし

[その他]

- ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

狩野 直和 (KANO, Naokazu)
東京大学・大学院理学系研究科・准教授
研究者番号: 00302810

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし