

重水素標識 C3 シントンの効率的合成法の開発と応用

(東北大院理¹・東北大院生命²) ○加藤 信樹¹・Lu Xin¹・上田 実^{1,2}

Development and application of efficient synthesis of deuterium-labeled C3 synthon (¹Graduate School of Science, Tohoku University), ²Graduate School of Life Sciences, Tohoku University) ○Nobuki Kato,¹ Xin Lu,¹ Minoru Ueda^{1,2}

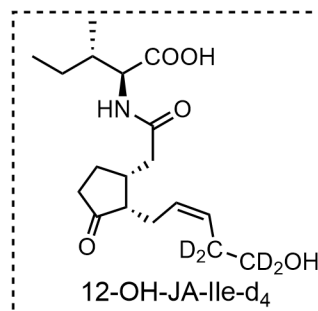
Deuterium-labeled compounds are useful tool molecules for pharmacokinetic tracking, however their synthesis is not easy. We have investigated the deuteration of 3-hydroxypropionic acid (3-HPA), an excellent C3 synthon with hydroxyl and carboxyl groups. As a result of various investigations, 3-HPA-d₄ was obtained by Rh/C-catalyzed hydrogen-deuterium exchange reaction with a higher deuteration rate. Although the deuterium exchange rate in a single reaction was approximately 40%, 3-HPA-d₄ was obtained with a high deuterium exchange rate of over 99% after seven repetitions. We will also report on the synthesis of deuterium-labeled 12-OH-JA-Ile, which triggers defense responses in plants using 3-HPA-d₄.

Keywords : Deuterium-labeled compound; hydrogen-deuterium exchange reaction; transition metal; pharmacokinetic tracking

重水素標識化合物は、体内動態追跡の有用なツール分子である。その合成においては、高価な重水素化試薬を用いるため合成終盤での効率的な重水素導入が望ましい。また、精度の高い定量解析を行うには、分子量の収束が必須であり、高い重水素化率が求められる。このため、合成終盤で容易に導入可能で高重水素化率の重水素標識合成シントンの開発は、重水素標識化合物の合成に有用である。3-ヒドロキシプロピオン酸 (3-HPA) は、水酸基とカルボキシ基を持った優れた C3 シントンである。我々は、重水素標識 3-HPA の効率的合成法の開発に着手した。

重水素標識 3-HPA の合成にあたり、遷移金属を触媒とする重水中での H-D 交換反応に着目した¹⁾。この方法を用いて 3-HPA の重水素化を種々検討した結果、Rh/C 触媒で最も効率よく H-D 交換反応が進行した。1 回の反応における重水素交換率は 40% 程度ではあったものの、5 回繰り返すことで 90% 以上、7 回繰り返すことで 99% 以上の高い重水素化率で 3-HPA-d₄ を得た。現在、3-HPA-d₄ を用いて植物の防御応答を誘導する天然物 12-OH-JA-Ile の重水素化体 12-OH-JA-Ile -d₄ の合成を検討している。

$\text{HO}_2\text{C}-\overset{\text{C}_2}{\text{CH}_2}-\overset{\text{C}_3}{\text{CH}_2}\text{OH} \xrightarrow[\text{D}_2\text{O}, 160^\circ\text{C}, 24\text{ h}]{5\% \text{ Rh/C}, \text{H}_2}$		
Reaction Run No.	D content (%)	
	C ₂	C ₃
1	41	40
5	94	92
7	>99	>99



1) Y. Sawama, K. Park, T. Yamada, H. Sajiki, *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, 66, 21.