

研究区分	教員特別研究推進（独創・先進的研究）
------	--------------------

研究テーマ	シアン化カリウムを活用する安定同位体標識化合物の合成法の開拓				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	近藤 健
	研究協力者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	滝田 良
		所属・職名	阪大産研・教授	氏名	滝澤 忍
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	近藤 健

講演題目
シアン化カリウムを活用する安定同位体標識化合物の合成法の開拓
研究の目的、成果及び今後の展望
安定同位体標識化合物は代謝経路解析やプロテオミクス、薬物動態などのトレーサーとして利用され、創薬研究において重要な役割を果たしている。重水素標識技術の発展に比べ、^{13}C や ^{15}N 標識化合物の合成法やその解析技術は立ち遅れている。その理由として市販の ^{13}C, ^{15}N 標識試薬が少なく、合成できる同位体標識化合物の種類が限定されることが挙げられる。本研究では比較的安価な安定同位体標識されたシアン化カリウム (K^{13}C N, K^{15}N) を高活性な塩化シアン (ClCN) やスルホニルシアニド (RSO_2CN) へと変換し、求電子シアノ化反応やラジカルシアノ化反応への適用を目指した。 予備検討としてバッチ反応にて KCN と次亜塩素酸ナトリウム5水和物を用いて ClCN を調製し、スルフィン酸ナトリウム (RSO_2Na) と反応させることで RSO_2CN の合成法を試みた。種々検討したところ、酢酸エチル/水の2相系を適用した際に、中程度から高い収率で目的物が得られ、基質一般性に関しても既報に比べ、良好な結果を示した。本反応に2相系が適切だった理由として、求電子的な RSO_2CN が有機相へ、求核的な KCN や RSO_2Na が水相へ移動することで高活性な試薬同士の副反応が抑制されたためであると考えられる。また、K^{13}C N を用いることで、$\text{RSO}_2^{13}\text{CN}$ の合成にも成功し、グラムスケール合成にも適用できることが分かった。合成した $\text{RSO}_2^{13}\text{CN}$ を用いて、ラジカルを経由する脱炭酸シアノ化反応を行ったところ、対応する ^{13}C 標識ニトリル化合物が得られ、加水分解によって ^{13}C を効率的に導入できた。安全かつ効率的な ClCN 調製法としてフロー反応にも展開し、KCN と次亜塩素酸ナトリウム5水和物から調製した ClCN とベンジルアミンを反応させたところ、高収率で対応するシアナミドが得られた。ベイズ最適化を活用することでフロー合成条件を効率的に最適化することができた。今後は K^{15}N による ^{15}N 標識や求電子シアノ化反応に展開する。 $\text{KCN} + \text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{AcOH}} \text{Cl-CN (in situ generated)} \xrightarrow{\text{RSO}_2\text{Na}} \text{RSO}_2\text{CN} \quad (\text{R} = \text{aryl, alkyl})$ $\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-O-N-C(=O)-C}_6\text{H}_5 + \text{ArSO}_2^{13}\text{CNCN} \xrightarrow{\text{radical cyanation}} \text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}^{13}\text{CN}$ $\checkmark$ readily available reagents $\checkmark$ mild reaction conditions $\checkmark$ gram-scale synthesis $\checkmark$ preparation of $\text{RSO}_2^{13}\text{CN}$ <i>J. Org. Chem.</i> 2025, 90, 15132. <i>manuscript in preparation.</i>