

# 簡易型化学重水素化装置の開発

総合科学研究機構(CROSS) 中性子科学センター, JAEA<sup>A</sup>, ESS<sup>B</sup>

阿久津 和宏, 上田 実咲, 柴崎 千枝<sup>A</sup>, Zoë Fisher<sup>B</sup>

## Development of a Simple and Easy Chemical Deuteration System

Neutron Science and Technology Center, Comprehensive Research Organization for Science and Society (CROSS), JAEA<sup>A</sup>, ESS<sup>B</sup>

Kazuhiro Akutsu-Suyama, Misaki Ueda, Chie Shibazaki<sup>A</sup>, Zoë Fisher<sup>B</sup>

e-mail: k\_akutsu@cross.or.jp

Published online: 28 June 2024

### 要約

中性子散乱研究では、軽水素と重水素によるコントラスト調整や非干渉性散乱抑制、部分重水素化による位置選択的な情報抽出のために重水素化試料が利用されている。しかしながら、重水素化した試料は一般に非常に高額であり、容易に入手できない。このため、我々は、容易に重水素化試料の合成が可能な、小型の化学重水素化装置を開発した。この重水素化装置は従来型の装置と比べて反応温度に制限があるものの、低コストかつ取り扱いが容易であることが特徴である。本重水素化装置を用いてイオン液体、アミド化合物、アミノ酸の重水素化反応を実施したところ、従来型の装置と同程度の重水素化反応効率が得られた。本重水素化装置の利用により重水素化試料準備に要する手間やコストが低減され、重水素化試料を用いた中性子科学研究の活性化が期待される。

### Abstract

In neutron scattering studies, deuterated compounds are used to control the scattering contrast between the components and reduce the incoherent scattering background from the hydrogenated samples. However, it is sometimes difficult to obtain deuterated compounds because they are generally expensive and not always available. To overcome such a situation, we have developed a simplified chemical deuteration system that easily synthesizes a required deuterated compound from a targeting compound and heavy water. The deuteration system is easy to be handled and inexpensive, despite some limitations in reaction temperatures when compared to the conventional deuteration systems. We have performed some chemical deuteration reactions for ionic liquids, amide compounds, and amino acids using the system. The deuteration efficiency is almost the same as that of the conventional systems. We believe that the simplified deuteration system will promote the deuteration and neutron science research by reducing the cost and effort of deuteration experiments.

### Keywords

重水素化物、化学重水素化、簡易型重水素化装置

Deuterated compounds, chemical deuteration, simplified deuteration system

### 1. 研究の背景

大強度陽子加速器施設 (J-PARC) 物質・生命科学実験施設 (MLF) [1, 2] を始めとした中性子施設では、物質生命科学実験のための中性子実験が数多く行われている。中性子は水素に対して大きな散乱長を有するため、水素及び炭素を骨格とする有機試料の分析に適しており、また、水素の同位体である重水素の散乱長は軽水素と比べて大きく異なることから、重水素を活用することで有機試料の散乱コントラストが制御できる。このような背景から、中性子散乱研究では試料中の部分情報を抽出するための位置選択的ラベル化、散乱コントラスト調整、水素の非干渉性散乱抑制のために重水素化試料が利用されている [3, 4]。しかし、実験で用いる重水素化試料そのものを得ようとする、原料や試薬が高価で入手が困

難、もしくは市販されていない場合が多々ある。そのため、世界の多くの中性子施設では重水素化施設が整備され、対象とする有機試料は施設内で重水素化され、中性子実験に用いられている。総合科学研究機構（CROSS）中性子科学センターでは中性子ユーザー等が試料調整などに利用できる実験準備室 I~III を整備・運用しており[5]、その一つであるユーザー実験準備室 III には化学的に試料を重水素化するための機器類が導入されている。試料の化学重水素化反応は一般的に高温（120~240°C）条件で行われることが多く、そのための高温高压実験用の合成装置（Fig. 1）が必要となる[6, 7]。ユーザー実験準備室 III にもこの装置が導入されており、数多くの有機試料が重水素化され、中性子実験に利用されてきた。しかしながら、本合成装置の整備・運用には、相応の経験と機器管理のための大幅なコストが必要である。安価で簡易な化学重水素化装置を開発できれば、有機合成に馴染みのない研究者が自分自身で重水素化物を合成でき、最終的には中性子科学研究の成果創出を促進することにも繋がる。

そこで、本研究では安価かつ実験操作が容易な試料重水素化装置を開発し、その性能確認のための試料重水素化試験を実施した。簡易型重水素化装置の性能評価には、従来型装置での重水素化実績がある 1-Ethyl-3-methylimidazolium chloride (C<sub>2</sub>mimCl) を使用した[8]。更に、アミド化合物やアミノ酸といった汎用性の高い有機物の重水素化試験を行い、簡易型重水素化装置の有用性を実証した。



Fig.1 重水素化実験用の高温高压実験装置の写真。

## 2. 簡易型重水素化装置の開発

### 2.1 簡易型重水素化装置の構想

従来型の装置は、水素ガスを利用しかつ反応温度が 200°C に達することもあるため、気密性が高く加熱及び攪拌が効率的にできる仕組みになっている。このような装置は取り扱いが難しく、また付属部品が多いため重量が大きい。これらの問題点を克服するために、簡易型装置には下記のような仕様・手法を用いた。

- 1) 水素ガスを使わない、2-プロパノールを利用した重水素化反応を利用する[9, 10]。本反応法は水素ガス漏洩防止等の対策が不要であり、手法の簡易化に寄与する。なお、水素ガスを使った場合と 2-プロパノールを使った場合の重水素化反応のメカニズムはほぼ同じであり、両者の実験結果に大きな差は出ない。
- 2) 高温高压条件（180°C、0.9 MPa 程度）に耐えられる容器として、高压蒸気滅菌用の容器として使われているオートクレーブ（価格は 2 万円程度）を利用する。容器には特に付属品はなく、その重量は 2.2 kg 程度と軽量であり、かつ合成のスケールが数 g と大きいのがポイントである。また、入手が容易な価格であることもオートクレーブの大きな利点である。
- 3) 容器が汚染されにくい、すなわち洗浄作業が簡易であるテフロン容器を使う。ただし、テフロン容器の耐圧温度が 200°C であるため、合成反応の最高温度は 200°C に制限される。
- 4) 加熱装置は、小型、低価格、及びメンテナンスが容易なアルミビーズバスを使う。

1)~4)の条件を満たす装置として、Fig. 2 のような簡易型重水素化装置を構築した。システム全体のサイズはおよそ 30 cm × 30 cm × 25 cm であり、非常にコンパクトである。更に、水素ガスを使わず、かつ実験後の洗浄作業及びメンテナンスも容易であることがこの装置の大きな特長である。

このような概念の元で構築した簡易型重水素化装置を用いて、イオン液体を始めとした有機分子の重水素化実験を実施した。

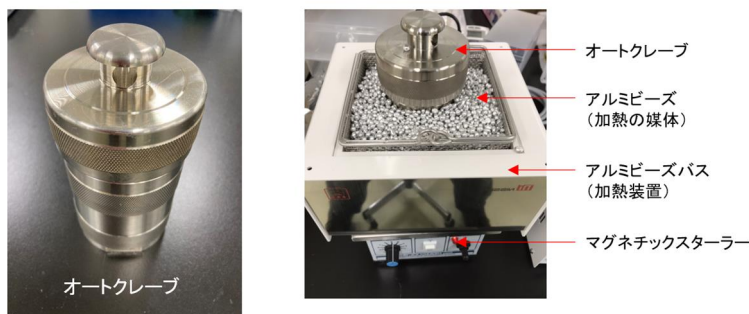


Fig. 2 簡易型重水素化装置の写真。(左) オートクレーブのみ、(右) 装置全体。

## 2.2 実験に使用した機器及び試薬

本実験で使用した試薬及び機器類を以下に示す。なお、試薬・機器ともに追加の精製や改造等は行わずに使用した。

### ・重水素化実験で使用した試薬

1-Ethyl-3-methylimidazolium chloride (東京化成)、Pt/C (10 wt% Pt, NE Chemcat)、Pd/C (10 wt% Pt, NE Chemcat)、重水 (99%-d, Sigma-Aldrich)、2-プロパノール (富士フィルム和光純薬)、dimethyl sulfoxide (DMSO, 富士フィルム和光純薬)。

### ・簡易型重水素化装置の情報

小型オートクレーブ高圧反応器 (100 mL 用もしくは 150 mL 用、テフロン容器内蔵、Huanyu 社製)、アルミビーズ (φ4 mm、As One 社製)、アルミビーズバス (NHP-B077、日伸理化社製)、マイティ・スターラー ヘラクレスタイプ (HE-16GB、小池精密機器製作所社製)。

### ・NMR 装置

<sup>1</sup>H NMR 及び <sup>2</sup>H NMR データの測定には、J-PARC 研究棟 D ラボ B 室に設置されている NMR 装置 (JEOL JMTC-400/54/JJ/YH spectrometer、<sup>1</sup>H: 400 MHz, <sup>2</sup>H: 61.4 MHz) を用いた。各データの処理には、解析ソフト Delta NMR Software を用いた。

## 3. 簡易型重水素化装置を用いた試料重水素化研究

### 3.1 簡易型重水素化装置を用いた試料重水素化実験

簡易型重水素化装置の性能を確認するために、従来型の重水素化装置と同じ条件でイオン液体 C<sub>2</sub>mimCl を重水素化した。合成のスキームを Fig. 3 に示す。

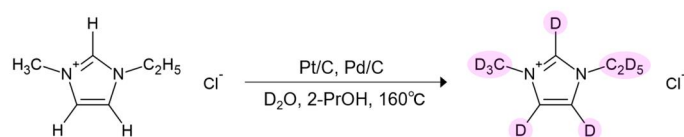


Fig. 3 イオン液体 C<sub>2</sub>mimCl 重水素化の合成スキーム。

C<sub>2</sub>mimCl を 5.23 g (13.4 mmol) 量り取り、50 mL の重水に溶かす。そこへ、0.40 g の Pt/C (0.21 mmol) と 0.40 g の Pd/C (0.38 mmol) を加え、1 分程度攪拌する。更に、2-プロパノール (5 mL) をその溶液に

加えた後、容器を密閉する。容器をアルミビーズバスの中心に置き、その周りにアルミビーズを敷き詰める。その後攪拌を開始し、アルミビーズバスの温度を 240°C に設定して加熱を始める（容器内部の温度が 160°C になるように、アルミビーズバスの設定温度を 240°C にセットした。）。24 時間後に加熱を止め、容器を室温まで冷却する。容器が冷めた後は蓋を開け、Pt/C 及び Pd/C をセライト濾過で取り除く。濾過した溶液をエボレーターで乾固すると、5.14 g の重水素化 C<sub>2</sub>mimCl が得られた（収率は 96.1 %）。

### 3.2 NMR 法による重水素化率の分析

重水素化された C<sub>2</sub>mimCl の <sup>1</sup>H 及び <sup>2</sup>H NMR スペクトルを測定・分析し、C<sub>2</sub>mimCl の重水素化率を算出した (Fig. 4)。試料溶液には C<sub>2</sub>mimCl の重水素化率を計算するための参照試料として、DMSO を添加した。

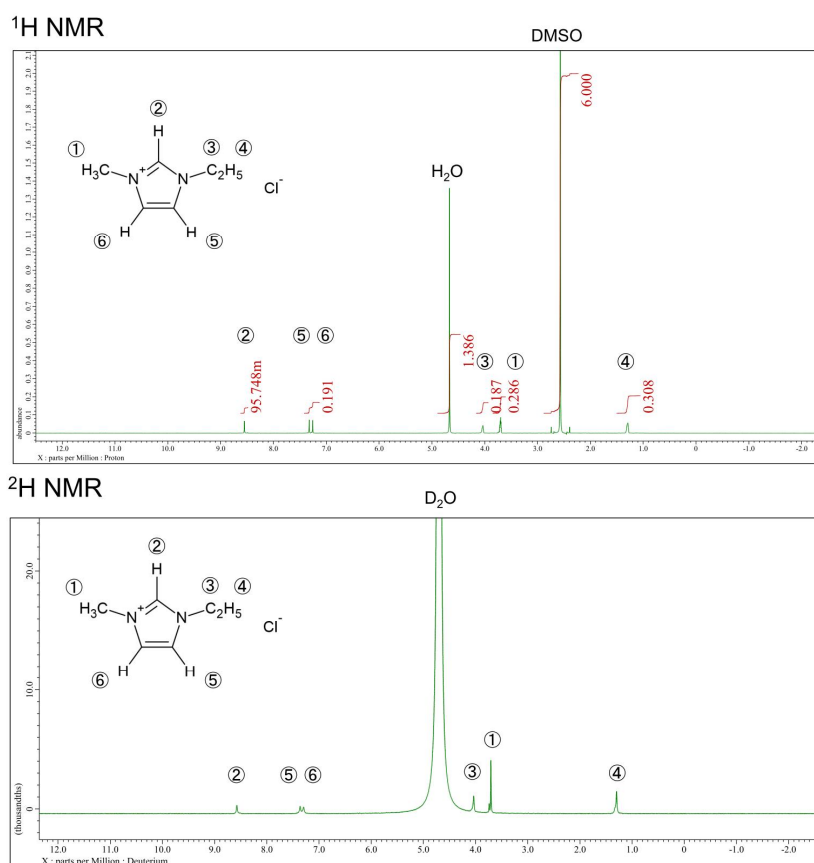


Fig. 4 重水素化 C<sub>2</sub>mimCl の <sup>1</sup>H NMR (上) 及び <sup>2</sup>H NMR (下) スペクトル。参照試料 (DMSO) で規格化した①~⑥の積分値から、試料の重水素化率を計算した。

NMR による分析の結果、簡易型重水素化装置で重水素化した C<sub>2</sub>mimCl の重水素化率は 89.0 % と見積もられた。従来型装置で重水素化した場合の重水素化率は 91.2 % であることから、簡易型重水素化装置でも従来型の装置とほぼ同等の結果が得られた。イオン液体の他に、アミド化合物やアミノ酸も効率的に重水素化できた。従って、温度の上限が 200°C である簡易型重水素化装置でも、適切な反応条件（温度、反応時間など）を選ぶことにより、従来型の装置と同等の重水素化試料が得られることが示された。

### 4. 今後の展望

簡易型重水素化装置は小型かつ容易に入手できることから、重水素化物の大量合成はもちろんのこと、新しい重水素化反応の試行実験にも活用できる。簡易型重水素化装置を使った重水素化実験は全て成功しているが、利用経験者からは簡易型重水素化装置に関して下記のようなコメントがあった。

- ・容器の密閉には万力や専用治具が必要となるため、容器を密閉する方法を簡易化してほしい。
  - ・重水素化物の収量をもっと大きくしてほしい。
  - ・ワンポット合成(複数ステップの反応を連続的に行う合成法)がこのシステムで可能になると嬉しい。
  - ・反応後の後処理(溶液の濃縮・乾固や目的物の精製)も簡易化できるとより良い。
- 今後は、これらの点を改善したシステムの開発に取り組んでいく。

## 5. まとめ

試料重水素化技術は中性子を用いた物質科学研究以外の分野、例えば NMR や医薬品研究などの分野でも利用されており、日々新しい技術が開発されている。本研究で開発した簡易型重水素化装置は、水素ガス漏洩防止等の対策が不要かつ取り扱いが簡易であり、さらに従来型の重水素化装置と同質の実験が実施できることが明らかとなった。本装置は中性子実験用の試料合成や新しい合成・重水素化技術開発などに利用されていくものと考えられる。今後は、本装置を用いた新規重水素化技術の開発を進めるとともに、利用者から挙げられた課題の解決にも取り組む予定である。

## 謝辞

本研究における化学重水素化実験及び NMR 法による分析は、それぞれ CROSS ユーザー実験準備室 III 並びに J-PARC MLF 重水素化ラボで行われました。本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究 C (21K05121)、JAEA 萌芽研究開発制度、及び ESS-J-PARC SAKURA Mobility Programme (ESS-2040741) による支援を受けて実施されました。また、簡易型重水素化装置を利用・コメントをご提供頂いたユーザーの皆様には、厚くお礼申し上げます。

## Reference

- [1] H. Takada *et al.*, *Quantum Beam Sci.*, **1** (2017) 8.
- [2] K. Nakajima *et al.*, *Quantum Beam Sci.*, **1** (2017) 9.
- [3] K. Akutsu-Suyama *et al.*, *RSC Adv.*, **12** (2022) 24821.
- [4] M. Kofu *et al.*, *Sci. Rep.*, **11** (2021) 12098.
- [5] Y. Sakaguchi *et al.*, *Hamon*, **24** (2014) 60.
- [6] T. A. Darwish *et al.*, *J. Label Compd. Radiopharm.*, **56** (2013) 520.
- [7] K. Akutsu-Suyama *et al.*, *JPS Conf. Proc.*, **33** (2021) 011150.
- [8] K. Akutsu-Suyama *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **21** (2019) 17512.
- [9] Y. Sawama *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, **354** (2012) 777.
- [10] K. Park *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, **360** (2018) 2303.