

—平成14年度 岐阜薬科大学特別研究費（一般）—

パラジウム触媒による直接的重水素ラベル化法の開発

佐治木弘尚

1. 緒 言

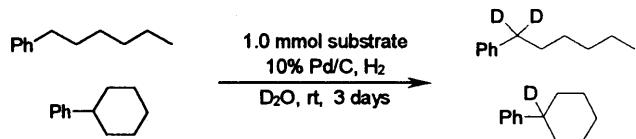
安定同位体である重水素で標識された化合物は、薬物の生体内動態の追跡、タンパク質やペプチド高次構造の解析、酵素メカニズムの解明等に利用できるため¹広く様々な分野で興味が持たれている。最近では、代謝物や環境汚染物質の定量分析に用いるマススペクトルの内部標準物質として繁用され²、また、ある種の重水素化ポリマー〔例えばポリメチルメタアクリレート(PMMA)-d₆〕が光ファイバーの原料となりうるなど³、応用範囲は広範である。目的化合物への重水素の導入法としては、あらかじめ標識されたビルディングブロックから多段階行程を経てラベル体を合成する方法が一般的である。しかし、目的化合物へ直接一工程で重水素を導入する方法がより優れている点は異論のないところであり、適用性の広い方法の開発が強く望まれている。目的化合物の不活性なC-Hの直接的重水素化法は極めて困難である。C-Hを直接C-Dに変換する方法は、(1)微生物による発酵法と(2)有機化学的合成法(酸塩基触媒法、遷移金属触媒法、マイクロ波を利用した交換反応及び超臨界重水を用いた方法)に分類されるが、⁴中性条件下、重水素ガスを用いず特別な装置及び強力な反応条件を必要としない、不活性なC-HのC-Dへの直接的変換法の報告例は、申請者の知る限り極めて少なく、⁵特に不均一系触媒を用いた手法に限定すれば報告例はない。

2. 結果・考察

1. ベンジル位選択性H-D交換反応

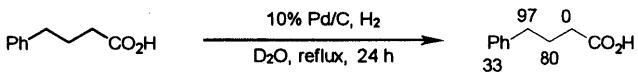
従来ベンジル位選択性H-D交換反応は、DMSO-d₆-NaH⁶、Pd-D₂⁷ Co₂(CO)₈-D₂⁸などによる方法が報告されているが、

量論反応であったり、加温加压下で重水素(D₂)を用いるなどの条件を必要としていた。今回我々は、高価で入手に時間がかかり、搬送が困難であるD₂ガスを使用しない重水素ラベル化法として、重水(D₂O)中、少量の水素(H₂)存在下、Pd/Cを触媒とした、常温常圧下でのベンジル位選択性H-D交換反応を見出し一般性を示すことに成功した。⁹本条件下、例えば以下に示す基質を反応させると、ベンジル位水素のみを選択的かつ高効率的にD化ができる(下図に示す例では、ベンジル位のD化率はいずれも97%以上)。



2. 不活性炭素上でのH-D交換反応

次に本反応の反応温度を上げ、加熱還流したところ、ベンジル位のみならず、不活性であると考えられるメチレン炭素上でも高効率的にD化が進行することが明らかになった。また、本加熱条件下では、D₂Oに溶解性が低い基質でもD化が進行し、高い重水素化効率が達成された。基本的にアルキル鎖のD化率はベンゼン環から遠くなるほど低下する傾向が認められた。



D化率は反応温度に顕著な影響を受け、一般に高温になるほど高いD化率が得られた。最終的に封管を用いて180°Cまで反応温度を上げるとアルキル側鎖のD化はほぼ完全に進行した(Table 1及びTable 2)。

Table 1 Effect of temperature on 10%Pd/C-D₂O-H₂-catalyzed H-D exchange reaction of 5-Phenylvaleric acid.^a

Entry	Temp.	Yield (%)	10% Pd/C, H ₂ D ₂ O, 24 h → Product - d _n			
			Ph	C1	C2+C3	C4
1	r.t.	100	0	31	0	0
2	reflux	83	26	97	80	0
3	140 °C ^b	97	14	96	92	56
4	160 °C ^b	73	32	98	93	64
5	180 °C ^b	99	15	97	97	95

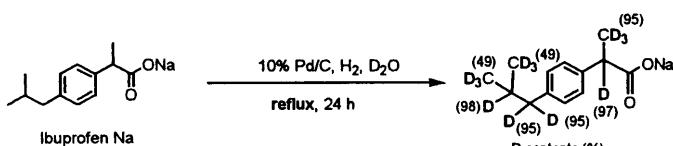
a) 0.25 mmol of the substrate was used. Reactions were carried out using 10% Pd/C (10 wt% of the substrate) in D₂O (99.8% D content, 1mL). b) The reaction was performed in a sealed tube. c) Determined by ¹H-NMR.

Table 2 10%Pd/C-D₂O-H₂-catalyzed H-D exchange reaction of various compounds.^a

Entry	Substrate	Temp. (°C)	Total D content of alkyl group (%) ^c	Entry	Substrate	Temp. (°C)	Total D content of alkyl group (%) ^c
1		reflux	83	7		reflux	98
2	Ph-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	180 ^b	100				
3		reflux	59	8		reflux	95
4	Ph-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	180 ^b	96				
5		reflux	59	9		reflux	95
6	Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	160 ^b	97				

a) 0.25 mmol of the substrate was used. Reactions were carried out using 10% Pd/C (10 wt% of the substrate) in D₂O (99.8% D content, 1mL). b) The reaction was performed in a sealed tube. c) Determined by ¹H-NMR.

また、メチレンのみならず、メチル及びメチン基、さらに芳香環を持たないケトンなど多数の化合物において効率的な H-D 交換反応が進行することを明らかにするとともに、下図に示すように、医薬品等生物活性物質の D ラベル体合成への適用性を示すことができた。



3. 結論

以上、Pd/C-H₂-D₂O の組み合わせによる、不活性炭素上での高効率的 H-D 交換反応を見出し、その一般性を確立した。本システムは、多重標識(D)化合物の合成法として有用である。今後、トリチウム(T)ラベル体合成法としての適用拡大を中心とした発展が期待できるとともに、反応機構解明の検討が必要であると考える。

4. 引用文献

- 1) For review, 和光純薬時報, 1998, 66, 6.
- 2) For example, Nakazawa, H.; Ino, S.; Kato, K.; Watanabe, T.; Ito, Y.; Oka, H. *J. Chromatography B*, 1999, 732, 55.
- 3) For review, 二瓶英輔、小池康博 *工業材料*, 1996, 44, 29.
- 4) For review, Junk, T.; Catallo, J. *Chem. Soc. Rev.*, 1997, 26, 401.
- 5) For example, Klei, S. R.; Golden, J. T.; Tilley, T. D.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 2092.
- 6) Gaston, M. H.; Skidmore, D. R. *Org. Prep. Int.* 1985, 17, 138.
- 7) Ofosu-Asante, K.; Stock, L. M. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5452.
- 8) Weil, T. A. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 48.
- 9) Sajiki, H.; Hattori, K.; Aoki, F.; Yasunaga, K.; Hirota, K. *Synlett*, 2002, 1149.