

—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

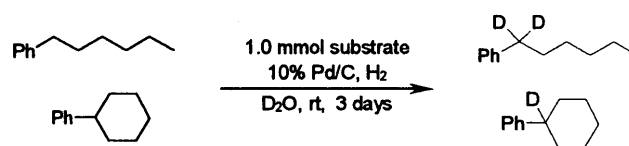
安定同位体である重水素で標識された化合物は、薬物の生体内動態の追跡、タンパク質やペプチド高次構造の解析、酵素メカニズムの解明等に利用できるため<sup>1</sup>広く様々な分野で興味を持たれている。最近では、代謝物や環境汚染物質の定量分析に用いるマスペクトルの内部標準物質として繁用され<sup>2</sup>、また、ある種の重水素化ポリマー〔例えばポリメチルメタアクリレート (PMMA)-*d*<sub>9</sub>〕が光ファイバーの原料となりうるなど<sup>3</sup>、応用範囲は広範である。目的化合物への重水素の導入法としては、あらかじめ標識されたビルディングブロックから多段階行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、<sup>4</sup> 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、<sup>5</sup> 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. ベンジル位選択的 H-D 交換反応

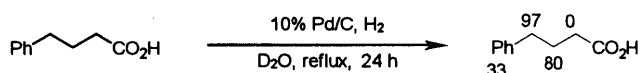
従来ベンジル位選択的な H-D 交換反応は、DMSO-*d*<sub>6</sub>-NaH<sup>6</sup>、Pd-D<sub>2</sub><sup>7</sup>、Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>-D<sub>2</sub><sup>8</sup> などによる方法が報告されているが、

量論反応であったり、加温加圧下で重水素 (D<sub>2</sub>) 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 D<sub>2</sub> ガスを使用しない重水素ラベル化法として、重水 (D<sub>2</sub>O) 中、少量の水素 (H<sub>2</sub>) 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的 H-D 交換反応を見出し一般性を示すことに成功した。<sup>9</sup> 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に D 化することができる (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、D<sub>2</sub>O 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)。

岐阜薬科大学薬品化学教室 (〒502-8585 岐阜市三田洞東 5 丁目 6-1)

Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University (5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, JAPAN)

