

—平成15年度 岐阜薬科大学特別研究費（一般）—

重水から重水素ガスを発生する パラジウム触媒的手法の開発と応用

佐治木弘尚

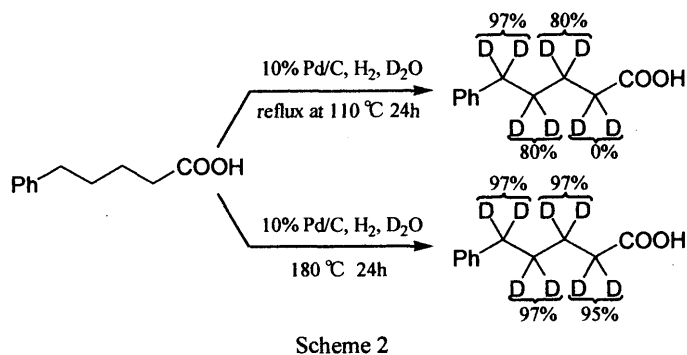
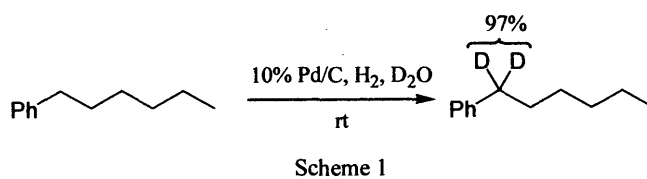
1. 緒言

重水素(D)のような安定同位体で標識された化合物は、構造解析やメカニズムの解明に利用できるため、様々な研究分野において有用性が認められている。特に GC-MS を用いた安定同位体(SI)トレーサー法は薬物代謝の研究、食品中の残留農薬や環境ホルモン等の検出や定量に極めて優れた方法であり、その内部標準物質として分析対象化合物の安定同位体を用いるのが理想的とされている。¹ 目的化合物へ直接一工程で重水素を導入するには、重水素ガス(D₂)を用いた H-D 交換反応や不飽和化合物の接触還元法が適用できるが、D₂は極めて高価であるとともに(30 L = 1.3 mol あたり約 10 万円)、輸入に頼っているため入手に時間がかかり、実験室で使用する場合に問題点の多い試薬である。従って、D₂以外の重水素源の開発に研究の主眼が向けられていた。

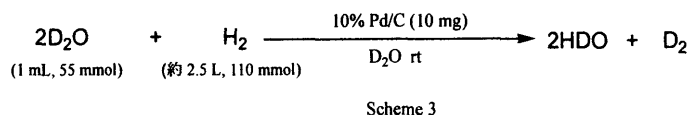
2. 結果・考察

我々は、パラジウム (Pd) 触媒とアミン類との組み合わせで、接触還元において種々の官能基選択性が発現することを見だし、これらを一般性ある選択的合成法として確立した。² さらに最近、重水(D₂O)中、少量の水素存在下 Pd/C を触媒として反応を行うと、常温常压下、ベンジル位の H-D 交換が官能基選択的に進行することを見だした(Scheme 1)。³ また、この反応を加熱還流条件下実施すると、不活性であると考えられるベンジル位以外のアルキル炭素上でも効率的に D 化が進行し、D 化率は反応温度

依存的に向上することも明らかとした(Scheme 2)。⁴



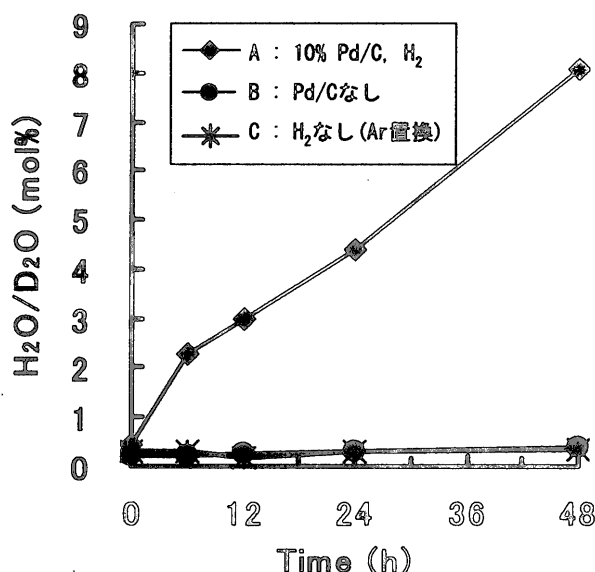
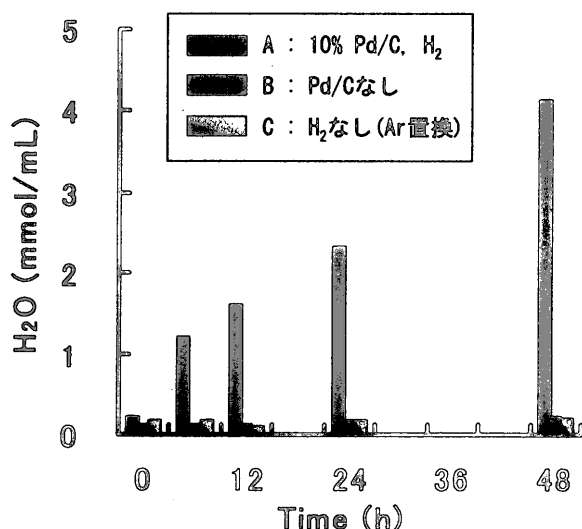
これらの研究過程で、密封フラスコ中水素雰囲気下、D₂O を溶媒として Pd/C 触媒を室温下 24 時間攪拌するのみで、反応系内の水素 (H₂) が見かけ上 D₂ に変換することが明らかとなった。



Scheme 3 に示すような H₂-D₂ 交換反応が進行すれば、反応系内の水素ガスは水層に固定化されるため使用している D₂O 中の H 含量は経時的に増加していくはずである。そこで、Table 1 に示す A、B、C 各々の条件下での、D₂O 中 H₂O (HDO) 含量の経時変化を ¹H NMR で追跡した。

Table 1

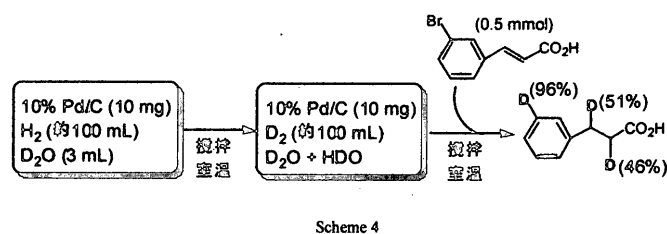
Conditions	A	B	C
10% Pd/C	○	×	○
Atmosphere (balloon)	H ₂	H ₂	Ar

Figure 1 Kinetics plots on the H₂-D₂ exchange reaction using 10% Pd/C-D₂O-H₂ systemFigure 2 Total content of H₂O (mmol/mL) in D₂O

その結果、10% Pd/C 触媒を添加しなかった B の条件下および H₂ ガスを添加しなかった C の条件下では H₂O (HDO) 含量はほとんど変化しなかったが、10% Pd/C および H₂ ガス双方が共存する A の条

件下では時間依存的な H₂O 含量の増加が認められた (Figure 1)。本条件下では、48 時間後には約 8% の H₂O すなわち 16% の HDO が生成したことになる。これは、約 4.2 mmol の H₂O に相当するため (Figure 2)、気相には約 94 mL の D₂ ガスが放出された計算になる。

D₂ の発生は、本条件下 24 時間攪拌した反応系に、オレフィン、及び芳香族臭素を同一分子内に有する基質を添加して室温下接触還元を行い、還元生成物への D の取り込み率により確認した。反応条件に関する詳細な検討の結果、100 mL のナスプラスコに密封した H₂ ガスは、3 mL の D₂O 中に 10 mg の 10% Pd/C を懸濁して室温下 24 時間攪拌するだけで、ほぼ定量的に D₂ ガスに変換し、このプラスコ中に 0.5 mmol の基質を添加するとほぼ理論値に近い D 化率で D の固定化 (接触還元的 D 化反応) が進行することが明らかとなった (Scheme 4)。



以上、Pd/C-D₂O-H₂ の組み合わせによる、低コストで効率的な D₂ ガス調製法 (H₂-D₂ 交換反応) を確立した。本法は実験室における簡便な D₂ ガス用事調製法として有機合成化学的な適用が期待される。

3. 引用文献

- For review, see for example: (a) Junk, T.; Catallo, W. J. *Chem. Soc. Rev.* 1997, 26, 401. (b) Elander, N.; Jones, J. R.; Lu, S.-Y.; Stone-Elander, S. *Chem. Soc. Rev.* 2000, 29, 239.
- For review, see: (a) Sajiki, H.; *Yakugaku Zasshi* 2000, 120, 1091. (b) Sajiki, H.; Hirota, K. *有機合成化学協会誌* 2001, 59, 109.
- Sajiki, H.; Hattori, K.; Aoki, F.; Yasunaga, K.; Hirota, K. *Synlett* 2002, 1149.
- Sajiki, H.; Aoki, F.; Esaki, H.; Maegawa, T.; Hirota, K. submitted for publication.