

—平成16年度 岐阜薬科大学特別研究費（奨励）—

Pd-Pt/C 複合触媒を用いる 高効率な重水素化反応の開発

前川 智 弘

1. 緒 言

安定同位体で標識された化合物は NMR 測定における重溶媒をはじめとして、反応機構の解明や構造解析、薬物動態の解明など、多くの分野で広く用いられている。¹ 特に重水素 (D) でラベルされた化合物は様々な用途に利用され、最近では質量分析における微量サンプルの内部標準物質やタンパク質の高次構造解析に用いられている。従って同一化合物へ効果的により多くの重水素を低コストで導入する方法論の開発が切望されている。

これまでに報告されている D 導入法としては、あらかじめ標識された小分子量の化合物から多段階工程を経て目的化合物を合成する方法や H-D 交換反応により目的化合物に直接 D を導入する方法がある。前者は全合成と同様の手間とコストを必要とするのに対し、後者はより簡便な D 導入法である。しかし、後者の場合もそのほとんどが活性な脂肪族炭素上への D の導入法であり、不活性な炭素上、もしくは芳香環上での D 化反応の例は極めて少ない。さらに従来法では特殊な反応装置や過酷な反応条件を必要としたり、高価な D₂O ガスを使用すると共に、D 化効率や位置選択性が低いなどの問題点を有している。

当研究室では不均一系触媒である Pd/C と少量の H₂ 存在下、D₂O 中室温下反応を行うとベンジル位選択的 D 化反応が進行することを明らかとしている。² また加熱条件下では不活性アルキル炭素上でも効率的に D 化反応が進行することを見だし、一般性ある標識化法として確立している。³ さらに本法において Pd/C に換えて Pt/C を用いれば芳香環上での D 化反応が優先することを見出すと共に、⁴ Pd/C と Pt/C 双方が共存すると、芳香環とアルキル炭素上での D 化反応が同時に進行し、1 段階での高効率の D 化反応へと展開することにも成功している。かかる背景より、異なる触媒反応点を有する Pd と Pt を活性炭に同時に担持させた複合触媒を調製すれば、高効率な D 化触媒の開発につながることを期待されると共に、両触媒の相互作用により D 化率が飛躍的に向上する可能性がある。ま

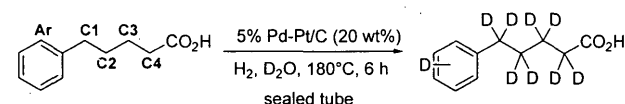
た、他の白金族系金属を組み合わせることで、これまで導入が困難であった部位の D 化が進行することも期待される。本研究では高活性な複合触媒の調製法の開発と D 化反応における触媒活性について検討を行った。

2. 結果・考察

1. Pd-Pt/C 複合触媒の調製法

活性炭担持型触媒の調製法はいくつか知られており、一般に Pd では 2 価の Pd 金属の溶液中に活性炭を加えた後、還元剤で 0 価に還元する方法により調製する。今回、より高活性な複合触媒の調製を目的として、還元剤の種類により複合触媒の活性がどの程度影響を受けるのか検討を行った。すなわち、H₂ 還元法、NH₂NH₂ 還元法、HCHO 還元法、NaBH₄ 還元法によりそれぞれ 5% Pd-Pt/C 触媒を調製し、D 化反応における D 化率から調製した触媒の活性の比較検討を行った。

Table 1. 5% Pd-Pt/C catalyzed deuteration of 5-phenylvaleric acid



Entry	Preparation	D content (%)				Yield (%)
		Ar	C1	C2 & C3	C4	
1	H ₂	75	97	96	97	85
2	NH ₂ NH ₂	78	97	95	94	95
3	HCHO	64	97	94	76	91
4	NaBH ₄	91	96	94	88	84
5 ^a	10% Pd/C	68	96	94	95	83
6	5% Pt/C	80	96	47	25	quant
7	5% Pd/C + 5% Pt/C	87	96	97	77	92

a) 10 wt% of catalyst was used.

その結果、調製法により、触媒活性に違いが発現することが明らかとなった (Table 1)。最終的に NaBH₄ 還元法により調製した触媒 (Entry 4) が D 化反応において最も高い活性を示し、芳香環、アルキル側鎖共に高効率に D

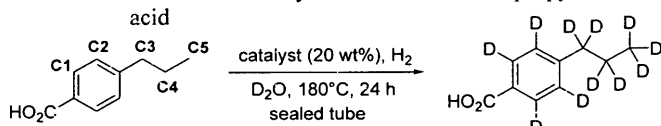
化を受けることが明らかとなった。調製法によってこのような反応性の差が見られた理由は不明であるが、還元段階に生成する 0 価金属のクラスターの大きさや分散度が異なるためではないかと考えている。

また、5% Pd-Pt/C 触媒を用いた場合、芳香環の D 化反応において 5% Pd/C 単独 (Entry 5) もしくは 5% Pt/C 単独 (Entry 6) で用いた場合よりも高い D 化率で反応が進行した。この現象は 5% Pd/C と 5% Pt/C を混合した場合 (Entry 7) にも観察されているが、Pd-原子と Pt 原子の合金化などによる相乗効果が発現したためと考えられ、極めて興味深い知見である。

2. 立体障害を受ける基質への複合触媒の適用

これまでの D 化反応における検討により、5% Pt/C 単独で用いた場合には芳香環上の炭素置換基オルト位の D 化率が立体障害のため低下することが確認されている。この点を改善するため、高活性を有する複合触媒の適用を検討した。

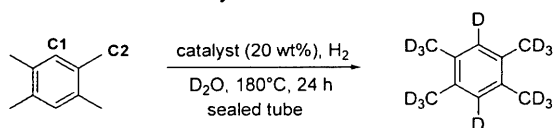
Table 2. 5% Pd-Pt/C catalyzed deuteration of 4-propylbenzoic acid



Entry	catalyst	D content (%)					Yield (%)
		C1	C2	C3	C4	C5	
1	5% Pd-Pt/C	74	83	96	96	93	98
2	5% Pd/C + 5% Pt/C	94	92	96	96	95	92
3	5% Pt/C	62	17	15	12	11	-

4-propylbenzoic acid の D 化反応の場合、5% Pt/C のみでは芳香環 C1, C2 の D 化率が 62% 及び 17% であったのに対し (Entry 3)、5% Pd-Pt/C では 74%、83% まで向上した (Entry 1)。また、5% Pd/C と 5% Pt/C を混合した場合には、94% 及び 92% と高 D 化率で反応が進行した (Entry 2)。

Table 3. 5% Pd-Pt/C catalyzed deuteration of durene



Entry	catalyst	D content (%)		Yield (%)
		C1	C2	
1	5% Pd-Pt/C	95	96	84
2	5% Pd/C + 5% Pt/C	75	96	76
3	5% Pt/C	75	93	-

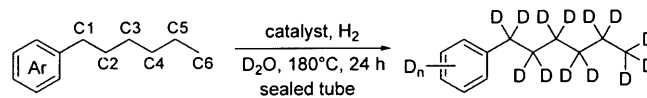
一方、durene を基質とした場合には 5% Pd-Pt/C 触媒を用いた場合に 95% (C1) と高い D 化率が得られた (Entry 1)。この値は 5% Pt/C 単独もしくは 5% Pd/C と 5% Pt/C を混合

した場合 (Entries 2,3) と比較して、高 D 化率であった。以上のように複合触媒を用いることで、単独の触媒では困難であった位置における D 化反応を効率的に進行させることができた。

3. D 化率の低い基質への複合触媒の適用

当研究室で見出した Pd/C 触媒による D 化反応では、アルキルベンゼンの側鎖における H-D 交換反応の効率は低く、改善の余地が残されていた。そこでこれらの基質に対して、複合触媒の適用を検討した。

Table 4. 5% Pd-Pt/C catalyzed deuteration of 1-phenylhexane



Entry	catalyst	D content (%)					Yield (%)
		Ar	C1	C2	C3-5	C6	
1	5% Pd-Pt/C	97	97	93	89	86	85
2	5% Pd/C + 5% Pt/C	94	96	94	89	83	97
3 ^a	10% Pd/C	33	75	73	65	43	-

a) 1-Phenylpentane was used as substrate.

10% Pd/C を用いた場合、芳香環から離れるにつれて側鎖の D 化率が低下し、側鎖末端である C6 位ではわずか 43% であったが、5% Pd-Pt/C および 5% Pd/C-5% Pt/C 混合触媒では側鎖末端でも 80% 以上の D 化率を達成することができた。

3. 結論

Pd-Pt/C 複合触媒の調製法およびその反応性について検討を行い、調製法を変えることで D 化反応における触媒活性が変化することを明らかとした。さらに D 化反応において Pd 金属と Pt 金属共存下、相乗効果が発現することを見出し、Pd/C または Pt/C 単独で用いた場合よりも高い D 化率を達成することができた。今後、高活性 Pd-Pt/C 複合触媒の更なる基質一般性を検討し、スコープとリミテーションをより明確にする予定である。

4. 引用文献

- For review, see: (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.
- Sajiki, H.; Hattori, K.; Aoki, F.; Yasunaga, K.; Hirota, K. *Synlett*, **2002**, 1149.
- Sajiki, H.; Aoki, F.; Esaki, H.; Maegawa, T.; Hirota, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1485.
- Sajiki, H.; Ito, N.; Esaki, H.; Maesawa, T.; Maegawa, T.; Hirota, K. submitted for publication.