

—総説—

## 不均一系白金族触媒を用いた 高効率の H-D 交換反応に関する研究

藤原佑太, 佐治木弘尚\*

**要約:** 重水素 (D) 標識化合物は薬物動態の研究や化学反応機構の解明など多様な分野で有用性が認められている。重水素標識化合物の簡便合成法として、目的化合物に直接重水素を導入する水素—重水素 (H-D) 交換反応が挙げられるが、高価な重水素 ( $D_2$ ) ガスの使用や高温・高圧、強酸性・強塩基性など過酷な反応条件を必要とするとともに重水素化率 (D 化率) や重水素化の位置選択性に問題があった。著者らの研究室では、水素雰囲気下触媒量のパラジウム炭素 (Pd/C) とともに目的化合物を重水 ( $D_2O$ ) 中撹拌するのみで、ベンジル位や複素環、芳香環など活性炭素上での H-D 交換反応が効率よく進行することを見出し、一般性ある手法として確立している。この Pd/C- $H_2$ - $D_2O$  の組み合わせによる H-D 交換反応の新たな展開として、不活性な C-H 結合、すなわち単純アルカンの重水素化を検討した。その結果、ロジウム炭素 (Rh/C) を触媒とすることでアルカンの多重重水素化が効率よく進行することを見出し、一般性ある手法として確立する事ができた。さらに、Ru/C を触媒とすることで、脂肪族アルコールの水酸基隣接位 ( $\alpha$ 位) を位置選択的に重水素標識化することにも成功した。

**索引用語:** 重水素標識化合物、H-D 交換反応、C-H 結合活性化、Rh (ロジウム)、Ru (ルテニウム)

## Development of Efficient H-D Exchange Reactions Catalyzed by Heterogeneous Platinum-metals

Yuta FUJIWARA, Hironao SAJIKI\*

**Abstract:** Deuterium labeled compounds have widely been used in a variety of scientific fields, such as analysis of drug metabolism, investigation of chemical reaction mechanisms and so on. The hydrogen-deuterium (H-D) exchange reaction, which is a catalytic substitution of hydrogen atoms on organic molecules with deuteriums using deuterium sources such as  $D_2$  or  $D_2O$ , is a straightforward method to prepare the deuterium labeled compounds. However, conventional methods require the use of expensive  $D_2$  gas, high temperature and/or pressure, or strongly basic conditions and so on. To overcome such drawbacks, we have recently established the H-D exchange reaction using Pd/C in  $D_2O$  under  $H_2$  atmosphere, which can easily access various multi-deuterated aromatic compounds, ketones and alcohols. Inspired by these discoveries, we examined the H-D exchange reaction of simple alkanes possessing no functionalities based upon the C-H activation. As a result, it was found that Rh/C could efficiently catalyze the multi-deuteration of inactive alkanes under nearly atmospheric conditions. Additionally, we also developed a unique and regioselective deuteration method at the  $\alpha$ -position of alcohols using Ru/C- $H_2$ - $D_2O$  combination.

**Key phrases:** Deuterium labeled compounds, H-D exchange reaction, C-H bond activation, Rh (Rhodium), Ru (Ruthenium)

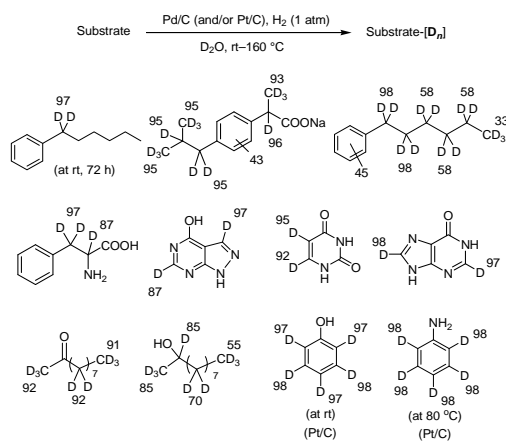
### 1. 緒言

化学物質の基本構成単位である元素には陽子数(原子番号)は等しいが中性子数が異なる、すなわち質量数の違う

核種が存在する。これらの核種は周期表で同じ位置を占めるものという意味で「同位体」(アイソトープ)と呼ばれている。同位体は分解(壊変)せず安定に存在する安定同位体 (stable isotope, SI) と、原子核が不安定で時間の経過

とともに放射壊変を起こす放射性同位体 (radioisotope, RI) に分類される。放射性同位体は、自己の放出する放射線により他の夾雑物が共存していても比較的容易に検出できることから、物質の移動や分布を調べるための追跡子 (トレーサー) として汎用されている。しかし検出感度が高い反面、放射性障害 (被爆) の危険を伴うため、人体に投与する際には細心の注意を要する。一方、安定同位体は被爆の危険性が全く無いため取り扱いやすい。また、質量分析計などの分析機器性能が向上し安定同位体の検出が容易になったため、安定同位体は環境汚染物質や残留農薬等のトレーサー実験など幅広い分野で利用されている。

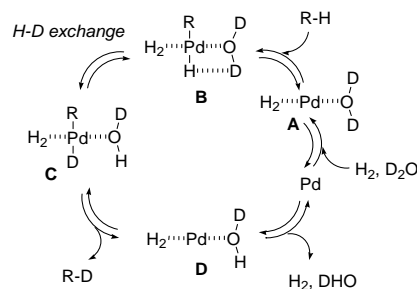
水素の安定同位体である重水素 ( $^2\text{H}$  あるいは  $\text{D}$ ) で標識された化合物 (重水素標識化合物) は薬物動態学におけるトレーサー実験、 $^1\text{H}$  NMR を利用したタンパク質の高次構造解析、GC-MS、LC-MS 等を用いた微量定量分析、あるいは化学反応機構の解明など幅広い分野で利用されている<sup>1)-3)</sup>。従って、用途に応じて分子全体、あるいは分子内の特定部位を簡便に重水素標識する手法の開発が望まれている。重水素標識化合物の簡便合成法として炭素-水素 (C-H) 結合を炭素-重水素 (C-D) 結合に直接変換する水素-重水素 (H-D) 交換反応が注目されているが、特殊な反応装置や高温、高圧、強酸の添加など過酷な反応条件を必要としたり、適用可能な基質が限定されるだけでなく、重水素導入効率が低い等、様々な問題を有していた<sup>4)</sup>。著者の研究室では、不均一系接触還元触媒として汎用されているパラジウム炭素 (Pd/C) の特性を活かした新規反応を開発すべく研究を重ねている。その検討過程で、重水 ( $\text{D}_2\text{O}$ ) を重水素源とした Pd/C 触媒によるベンジル位選択的 H-D 交換反応が室温、水素 ( $\text{H}_2$ ) 雰囲気下効率よく進行することを見出し、その一般性を確立した<sup>5), 6)</sup>。さらに、この方法は反応温度を上昇させることで、芳香環、アルキルベンゼン誘導体、核酸誘導体、複素環化合物、脂肪族第 2 級アルコールやケトンの全ての炭素上に重水素を効率よく導入することができる (Scheme 1)<sup>7)-17)</sup>。



Scheme 1

本反応は、水素で活性化された 0 価 Pd が重水の酸素原

子による配位を受け (A)、基質の C-H 結合に酸化的付加した後 (B)、Pd 上での H-D 交換 (B→C) と還元的脱離を経て基質に重水素が導入される、すなわち Pd/C 触媒的 C-H 活性化を介したメカニズム (Scheme 2) で進行している可能性が示唆される。このメカニズムで反応が進行しているならば、安定な C-H 結合を有するアルカンを重水素で標識することができるはずである。



Scheme 2. Plausible mechanism.

アルカンの重水素標識化反応は脂肪族の重水素標識化合物 (例えば重水素標識されたアルkanは脱税目的に灯油や重油が混入された不正軽油の識別マーカーとしての有用性が認められている) の簡便合成法のみならず C-H 結合活性化の基礎研究としても重要である。しかし、従来の合成法では  $250\text{ }^\circ\text{C}$ 、 $50\text{ atm}$  の亜臨界条件や  $200\text{ }^\circ\text{C}$  以上で 1 週間の加熱攪拌など過酷な条件を必要とする。

かかる背景から、Pd/C- $\text{H}_2$ - $\text{D}_2\text{O}$  の組み合わせによる H-D 交換反応の新たな展開として、C-H 結合活性化に基づいたアルカンの効率的重水素標識化反応を確立すべく詳細に検討した。その結果、ロジウム炭素 (Rh/C) を触媒とすることでほぼ常圧の中性条件下、アルカンの全ての炭素上に重水素が効率よく導入されることを見出した<sup>18)</sup>。一方、ルテニウム炭素 (Ru/C) を触媒としたところ、脂肪族アルコール水酸基  $\alpha$  位 C-H 結合を位置選択的に重水素化する方法論を確立することにも成功した<sup>19)</sup>。本総説ではこれらの 2 種類の H-D 交換反応について詳述する。

## 2. 反応条件の最適化

重水素化反応の条件検討にあたり、様々な活性炭担持型遷移金属触媒の活性を比較した (Table 1)。水素ガスで満たした封管中、触媒 (17.0 mg, 0.9 mol%–1.7 mol%) *n*-ドデカン (**1**, 113.6  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) を重水 ( $2\text{ mL}$ , 110.6 mmol) に懸濁し  $160\text{ }^\circ\text{C}$  で 12 時間攪拌した。その結果、10% Pd/C を触媒とした場合に、*n*-ドデカンのメチル基とメチレン基にそれぞれ 57% 及び 61% の D 化率で重水素が導入された (Entry 1)。一方、10% Ru/C、5% Pt/C あるいは 10% Ir/C の場合には H-D 交換効率は顕著に低下した (Entries 2, 3 and 5) が、10% Rh/C を触媒としたところ D 化率は約 80%

に達した (Entry 4)。なお、同じ Rh 触媒でも  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  や 5%  $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$  の場合には重水素の導入は全く認められなかった (Entries 6 and 7)。以上の結果から、触媒としては Rh/C が適当であり、他の活性炭担持型遷移金属触媒の使用は困難であることが明らかとなった。次に様々な Rh/C の触媒活性を比較したところ、Aldrich 社製の 5% Rh/C が最も高い重水素化率を与えた (Entry 8)。この理由としては (1) 担体である活性炭の細孔系、(2) 表面積、(3) 酸性度 (触媒中に残存する微量の酸)、(4) 活性炭上に分散している Rh 金属の価数の違い、(5) 活性炭上での Rh 金属の分散度等が挙げられるが、触媒の調製法、活性炭の種類あるいは賦活化法は各企業の機密事項であり詳細は不明である。

**Table 1.** Examination of platinum group metal catalysts<sup>a</sup>

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ <b>1</b>		Catalyst, $\text{H}_2$ (1 atm), $\text{D}_2\text{O}$ 160 °C, 12 h, sealed tube			$\text{CD}_3(\text{CD}_2)_{10}\text{CD}_3$ <b>1-D<sub>n</sub></b>
Entry	Catalyst <sup>b</sup>	D content (%) <sup>c</sup>			
		$\text{CD}_3(\text{CD}_2)_{10}\text{CD}_3$			
1	10% Pd/C (10 wt %)	57	61	57	
2	10% Ru/C (10 wt %)	12	14	12	
3	10% Ir/C (10 wt %)	45	34	45	
4	10% Rh/C (10 wt %)	80	81	80	
5	5% Pt/C (20 wt %)	18	18	18	
6	5% Rh/ $\text{Al}_2\text{O}_3$ (20 wt %)	0	0	0	
7 <sup>d</sup>	$\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.6 mol%)	0	0	0	
<b>8<sup>d</sup></b>	<b>5% Rh/C (20 wt %)</b>	<b>91</b>	<b>90</b>	<b>91</b>	

<sup>a</sup> The H-D exchange reaction of 0.5 mmol of *n*-dodecane was carried out in 2 mL of  $\text{D}_2\text{O}$  at 160 °C under an  $\text{H}_2$  atmosphere. <sup>b</sup> Entries 1-4: Catalysts were obtained from N.E. Chemcat. Co. Entries 5-8: Catalysts were obtained from Sigma-aldrich. Co. <sup>c</sup> The D content was determined by the  $^1\text{H}$  NMR analysis.

### 3. Rh/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O の組み合わせによるアルカンの多重重水素標識化反応

5% Rh/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O を組み合わせた H-D 交換反応の一般性確立を目指して、様々なアルカンを基質とした多重重水素化反応を検討した (Table 2)。*n*-ペンタデカン (2) や *n*-エイコサン (3) は、*n*-ドデカン (1) と同様に効率よく重水素化されたが (Entries 1-3)、*n*-オクタコサン (4) では、重水素導入効率が大幅に低下した (Entry 4)。これは、炭素鎖の延長、すなわち分子量が増大するにつれて基質の脂溶性が極度に高くなり  $\text{D}_2\text{O}$  に対する溶解性が限りなくゼロに近づいたことに加え、C-H 結合 (D に変換されうる H の数) あたりの  $\text{D}_2\text{O}$  (重水素源) の物質量が減少したためであると推測している。例えば、0.5 mmol の *n*-ドデカン ( $\text{C}_{12}\text{H}_{26}$ ) は 13 mmol に相当する H を保有するため、 $\text{D}_2\text{O}$  (2 mL, 111 mmol) は H に対して 8.5 当量に相当する。一方、*n*-オクタコサン ( $\text{C}_{28}\text{H}_{58}$ ) 0.5 mmol は 29 mmol の H を

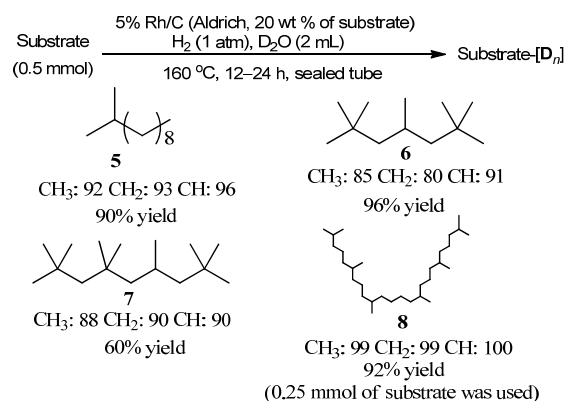
保有するため、 $\text{D}_2\text{O}$  は H 一原子につき 3.8 当量である。事実、同一の反応スケールで基質のみを 0.25 mmol (H に対して 7.6 当量の  $\text{D}_2\text{O}$  に相当) に減量したところ H-D 交換反応は効率よく進行し、ほぼ定量的な D 化率が得られた (Entry 5)。

**Table 2.** H-D exchange reaction of various linear alkanes using 5% Rh/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O combination<sup>a</sup>

Substrate (0.5 mmol)		5% Rh/C (Aldrich, 20 wt % of substrate) $\text{H}_2$ (1 atm), $\text{D}_2\text{O}$ (2 mL) 160 °C, 12 h, sealed tube			Substrate-[D] <sub>n</sub>
Entry	Substrate	D content (%) <sup>b</sup>			Yield (%) <sup>c</sup>
1	<i>n</i> -Dodecane ( <b>1</b> , $\text{C}_{12}\text{H}_{26}$ )	91	90	91	76
2	<i>n</i> -Pentadecane ( <b>2</b> , $\text{C}_{15}\text{H}_{32}$ )	92	92	92	93
3	<i>n</i> -Eicosane ( <b>3</b> , $\text{C}_{20}\text{H}_{42}$ )	87	90	87	93
4	<i>n</i> -Octacosane ( <b>4</b> , $\text{C}_{28}\text{H}_{58}$ )	63	63	63	99
5 <sup>d, e</sup>		95	94	95	100

<sup>a</sup> Unless otherwise noted, the H-D exchange reaction of 0.5 mmol of alkane was carried out with 5% Rh/C (20 wt % of the substrate, Aldrich) in 2 mL of  $\text{D}_2\text{O}$  (99.9% D content) at 160 °C under an  $\text{H}_2$  atmosphere for 12 h. <sup>b</sup> The D content was determined by the  $^1\text{H}$  NMR analysis. <sup>c</sup> Isolated yield. <sup>d</sup> 0.25 mmol of the substrate was used. <sup>e</sup> The reaction was carried out for 24 h.

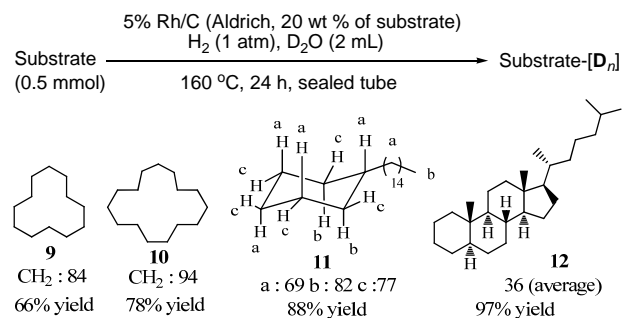
次に分枝鎖状アルカンの多重重水素化反応を検討した (Scheme 3)。2-メチルウンデカン (5) ではメチル及びメチレン部位のみならず立体障害が大きいメチン部位にも重水素がほぼ定量的に導入された。また、メチンや、メチレン部位周辺の立体障害がさらに大きい 2,2,4,4,6,6-ペンタメチルヘプタン (6) や 2,2,4,4,6,6,8,8-ヘプタメチルノナン (7) でも重水素が全炭素上に効率よく導入された。一方、多数の分枝を有する長鎖アルカンであるスクワラン (8) の場合は、重水 2 mL に対してもともと 0.5 mmol 使用していた



**Scheme 3.** H-D exchange reaction of various branched alkanes using 5% Rh/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O combination

基質を 0.25 mmol に減量することでほぼ定量的な重水素化が達成された。

一方、環状アルカンを基質とした場合、直鎖あるいは分枝鎖状アルカンと比較すると重水素導入効率低下が認められた (Scheme 4)。特に、高高度歪の大きなステロイド骨格を有する  $\alpha$ -コレスタン (12) では重水素導入効率が著しく低下した。これは、分子の空間的体積が大きいことによるものと考えている。



**Scheme 4.** H-D exchange reaction of various cyclic alkanes using 5% Rh/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O combination

#### 4. シクロヘキサンを共溶媒とした固体アルカンの重水素標識化反応

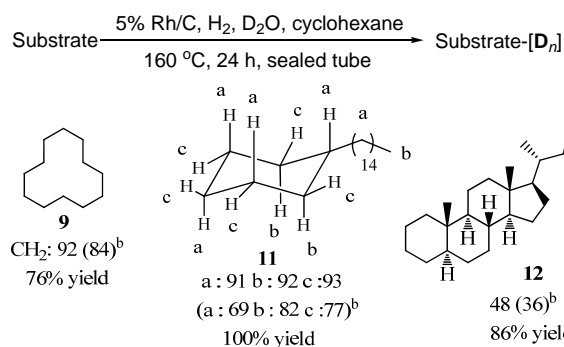
5% Rh/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O を組み合わせると固体アルカンである *n*-ヘキサトリアコンタン (13, C<sub>36</sub>H<sub>74</sub>) を重水素化したところ、液状アルカンと比較して D 化率が低下した (Table 3, Entry 1)。13 は脂溶性が極めて高いため、D<sub>2</sub>O にほとんど溶解せず D 化率が低下した可能性が高い。そこで、13 の低溶解性を改善すべく共溶媒の添加を検討した (Table 3)。テトラヒドロフランやメタノールを添加した場合、13 はほとんど溶解せず、D 化率はさらに低下した (Entry 1 vs. Entries 2 and 3)。また、トルエン、クロロホルムあるいは 1,2-ジクロロエタンの場合には 13 は溶解したものの D 化率の向上は認められなかった (Entries 4-6)。この原因として、トルエンの場合には芳香環の  $\pi$  電子が、また、クロロホルムや 1,2-ジクロロエタンでは熱分解によって生じる塩化水素由来の塩化物イオンが Rh 金属と相互作用することで触媒活性が低下したものと考えている。最後に 1) 効率よく 13 を溶解し、2) 触媒との相互作用が少ない、3) 後処理の過程を煩雑にしない共溶媒としてシクロヘキサンを添加したところ、D 化率は大幅に向上し、ほぼ定量的に重水素化が進行した 13 を得ることができた (Entry 7)。

シクロヘキサンの添加はこれまで D 化率が低かった他のアルカンの重水素化にも有効であり、いずれの場合も、シクロヘキサンを添加することで D 化率は有意に向上した (Scheme 5)。

**Table 3.** Effect of co-solvent<sup>a</sup>

CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>34</sub> CH <sub>3</sub> (13)		5% Rh/C, H <sub>2</sub> , D <sub>2</sub> O, Co-solvent 160 °C, 24 h, sealed tube			CD <sub>3</sub> (CD <sub>2</sub> ) <sub>34</sub> CD <sub>3</sub> (13-D <sub>n</sub> )
Entry	Co-solvent	D content (%) <sup>b</sup> CD <sub>3</sub> (CD <sub>2</sub> ) <sub>34</sub> CD <sub>3</sub>			
1	None	43	41	43	
2	THF	16	9	16	
3	MeOH	19	24	19	
4	Toluene	28	30	28	
5	CHCl <sub>3</sub>	13	25	13	
6	1,2-Dichloroethane	37	40	37	
7	<b>Cyclohexane</b>	<b>93</b>	<b>94</b>	<b>93</b>	

<sup>a</sup> Unless otherwise noted, the H-D exchange reaction of 0.1 mmol of *n*-hexatriacontane was carried out with 5% Rh/C (20 wt % of the substrate, Aldrich) in 1 mL of D<sub>2</sub>O and 0.1 mL of co-solvent at 160 °C under an H<sub>2</sub> atmosphere. <sup>b</sup> The D content was determined by the <sup>1</sup>H NMR analysis.



**Scheme 5.** H-D exchange reactions using Rh/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O-cyclohexane combination<sup>a</sup>

<sup>a</sup> The H-D exchange reaction was carried out with 5% Rh/C (20 wt % of the substrate, Aldrich) in D<sub>2</sub>O and 0.1 mL of cyclohexane at 160 °C under an H<sub>2</sub> atmosphere. <sup>b</sup> Results without cyclohexane are indicated in the parentheses.

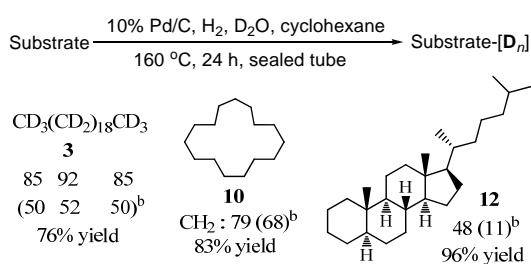
#### 5. Pd/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O-シクロヘキサン系による固体アルカンの多重重水素標識化反応

アルカンの重水素標識体は微量定量分析における内部標準物質として有用である。特に石油の微量成分である長鎖アルカンの重水素標識体は、脱税目的で軽油取引税が課税されない灯油や重油を混入した不正軽油を識別するためのマーカーとして期待されている。不正軽油は自動車のエンジンを損傷させる上、廃棄ガス中の PM (粒子状物質) や NO<sub>x</sub> (窒素酸化物) の増加により大気汚染を引き起こす。従来、灯油や重油は 1ppm の濃度でクマリンが内部標準物質として添加されており、これを蛍光分析法で検出していたが、硫酸酸性条件下で抽出することで容易に除去される点が問題であった。また、この処理中に生ずる強酸性の廃棄物 (硫酸ピッチ) の不法投棄が重大な土壌汚染を引き起こしている。一方、石油の微量構成成分であるアルカンの

重水素標識体は化学的並びに物理的に未標識体と極めて類似しているため、軽油中からの除去はほぼ不可能であり、品質や安全性にも影響が無い。かかる背景から、アルカンの重水素標識体を内部標準物質とした微量定量分析による不正軽油識別法の開発が進んでおり、長鎖アルカンの重水素標識体の使用が効果的であることが明らかとなっている。しかし、長鎖アルカンの重水素標識体は高価であり（例：C<sub>20</sub>D<sub>42</sub>: 56,300 円/g, Wako）、実用化にはコストの削減が必須である。

Rh/C に代えて Pd/C を触媒とした場合にも、効率は低いもののアルカンの重水素化が進行する (Table 1, Entry 1)。Pd/C は Rh/C と比較すると安価であり (5% Pd/C: 440 円/g; 5% Rh/C: 7,700 円/g; Aldrich)、工業的スケールでも汎用されている。従って Pd/C を触媒としたアルカンの効率的重水素標識化反応を確立することができれば、アルカンの重水素標識体を工業的スケールで安定供給することができる。

一方、Rh/C を触媒とした場合、シクロヘキサンの添加により固体長鎖アルカンへの重水素導入効率が劇的に向上した (Table 3, Entry 7)。この添加効果は基質溶解性の向上に起因するものと推測している。従って、他の触媒を用いた固体アルカンの重水素化反応においても、シクロヘキサンを共溶媒として添加することで D 化率の向上が期待できる。かかる背景から、Pd/C を触媒としたアルカンの効率的重水素化反応の開発を目的として、シクロヘキサンの添加効果を検討した (Scheme 6)。その結果、いずれも重水素化率は顕著に向上し、特に長鎖アルカンである n-Eicosane (3) の場合には、Rh/C 触媒に匹敵する効率で重水素が導入された。



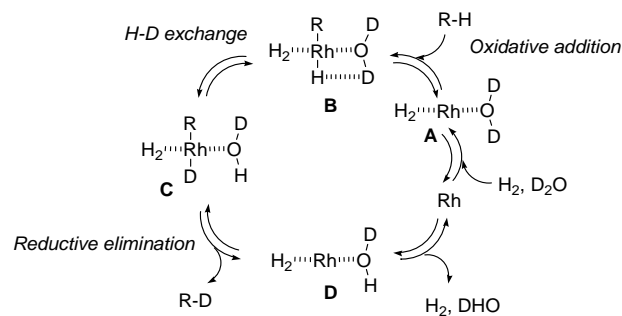
**Scheme 6. H-D exchange reactions using Pd/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O-cyclohexane combination<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> The H-D exchange reaction was carried out with 10% Pd/C (10 wt % of the substrate, Aldrich) in D<sub>2</sub>O and 0.1 mL of cyclohexane at 160 °C under an H<sub>2</sub> atmosphere. <sup>b</sup> Results without cyclohexane are indicated in the parentheses.

### 6. Rh/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O の組み合わせによるアルカンの重水素標識化反応の反応機構

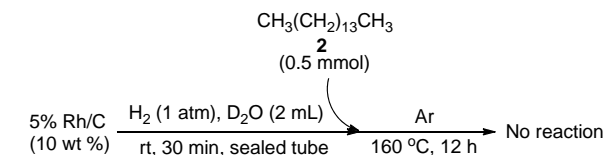
検討当初、本 H-D 交換反応は D<sub>2</sub>O からアルカンに D が直接転写される機構を想定していた (Scheme 7)。まず、

金属表面への水素の吸着により活性化された 0 価 Rh が重水の酸素原子からの配位を受ける。この Rh 錯体 (A) がアルカン C-H 結合に酸化的付加し (B)、Rh 金属上の D<sub>2</sub>O に由来する D と C-H 結合由来の H 間での H-D 交換反応が進行し (B→C)、還元的脱離 (C→D) を経て重水素が一つ導入されたアルカンが生成するとともに 0 価 Rh が再生する。目的とする多重重水素化アルカンはこの触媒サイクルの繰り返しで生成する。



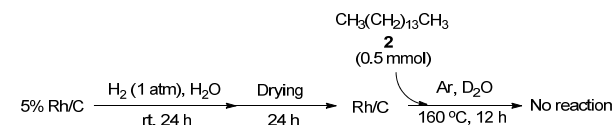
**Scheme 7**

このメカニズムで進行しているならば Rh 金属を活性化するに十分な、つまり触媒量の水素が存在すれば反応が進行するはずである。そこで、Rh 金属表面に吸着された触媒量の水素で重水素化が進行するか否か確認した。まず、5% Rh/C [10.6 mg、基質 2 に対して 10 重量%] を封管中 D<sub>2</sub>O (2 mL) に懸濁し、室温、H<sub>2</sub> 雰囲気下 30 分攪拌した。次いで系内の H<sub>2</sub> ガスをアルゴンに置換した後に 2 (138.1 μL, 0.5 mmol) を添加し、160 °C で 12 時間攪拌したが重水素の導入は全く認められなかった (Scheme 8)。



**Scheme 8**

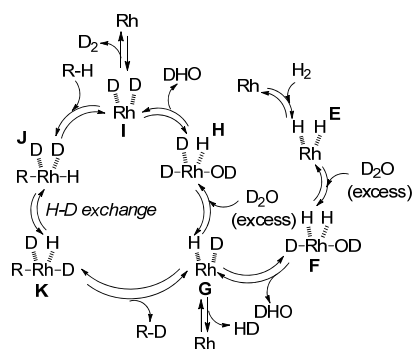
次に 5% Rh/C を H<sub>2</sub>O に懸濁後室温、H<sub>2</sub> 雰囲気下 24 時間攪拌し、濾取した触媒を減圧下 24 時間乾燥した。これと 2 を D<sub>2</sub>O に懸濁し、アルゴン雰囲気下封管中 160 °C で 12 時間攪拌したが、やはり重水素の導入は全く確認されなかった (Scheme 9)。



**Scheme 9**

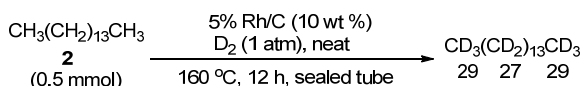
従って、触媒量の水素では重水素化は進行しない、すなわち Scheme 7 に示したように D<sub>2</sub>O が直接重水素源として働

く可能性は低い。そこで次に考えたのは Rh/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O を組み合わせることで発生する D<sub>2</sub> ガスを重水素源とした反応機構である (Scheme 10)。著者の研究室では H<sub>2</sub> ガスで置換した密封容器中、Pd/C を D<sub>2</sub>O に懸濁し、室温下攪拌するのみで系内の H<sub>2</sub> ガスが D<sub>2</sub> ガスに定量的に変換されることを報告している。<sup>20), 21)</sup> この反応では Rh/C を触媒とした場合に最も効率よく D<sub>2</sub> ガスが生成することが明らかとなっている。この機構が介在して重水素化反応が進行するならば、Rh/C の触媒活性が高い理由を合理的に説明できる。まず H<sub>2</sub> ガスが Rh(0) の金属表面上に接近し、水素分子 (あるいは原子) の吸着により活性化される [Rh(0) 錯体 (E)]。この錯体が D<sub>2</sub>O に酸化的付加することで Rh(II) 錯体 (F) が生成する。次に、D<sub>2</sub>O 由来の D と H<sub>2</sub> 由来の H の間で分子内 H-D 交換反応が進行し、引き続き還元的脱離することで HD-Rh(0) 錯体 (G) と DHO が得られる。再度 Rh 錯体 (G) が D<sub>2</sub>O に酸化的付加して Rh(II) 錯体 (H) が生成し、H-D 交換反応と還元的脱離が順次進行すると、D<sub>2</sub> ガスが吸着した Rh(0) 錯体 (I) が得られる。この Rh(0) 錯体 (I) がアルカンの C-H 結合に酸化的付加し、分子内 H-D 交換反応 (J→K) と還元的脱離 (K→G) を経由して 1 原子の D がアルカンに導入される。



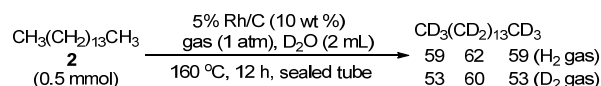
Scheme 10

そこで、D<sub>2</sub> ガスが直接重水素源として働く可能性を確認するため、D<sub>2</sub> 雰囲気下 **2** を 5% Rh/C 触媒とともに封管中 160 °C で 12 時間攪拌したところ、効率は低いものの重水素化反応が進行した (Scheme 11)。従って、本反応の重水素源が D<sub>2</sub> ガスであり、Scheme 10 に示す反応機構で進行している可能性が強く示唆された。Scheme 11 の検討で D 化率が低かった理由としては、重水素源であるとともに溶媒でもある D<sub>2</sub>O が存在しないことで攪拌効率が著しく低下した上、Scheme 10 に示した触媒サイクルが回転しなかったためであると考えている。



Scheme 11

次に 5% Rh/C 触媒を触媒とした D<sub>2</sub>O 中での **2** の重水素化反応を H<sub>2</sub> あるいは D<sub>2</sub> 雰囲気下で検討、比較したところ D 化率に有意差は認められなかった (Scheme 12)。Scheme 10 の触媒サイクルに基づいて考察すると、過剰量の D<sub>2</sub>O が存在すれば D<sub>2</sub> ガスが生成する方向へ平衡が大きく偏るため、Rh 錯体 (E) あるいは Rh 錯体 (I) のいずれから反応を開始しても D 化率は等しくなるはずである。従ってこれらの結果は、Scheme 10 の機構で重水素化が進行していることを間接的に証明している。

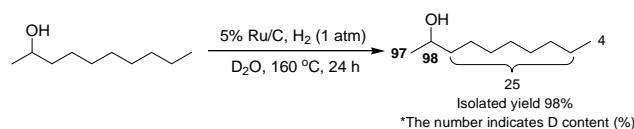


Scheme 12

## 7. Ru/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O の組み合わせによるアルコールの重水素標識化反応

水酸基隣接位 (α位) の水素原子を重水素原子に交換する α 位選択的 H-D 交換反応は多くの分野で有用性が認められている。例えば、<sup>1</sup>H NMR スペクトルが単純化されるため、生物活性物質等の構造解析が容易になる<sup>22)-27)</sup>。また、重水素原子導入による同位体効果を利用して C-H 結合の保護にも応用することができる<sup>28)</sup>。しかしながら、これまでに報告されている α 位選択的 H-D 交換反応の多くは高温・高圧条件やマイクロウェーブあるいは超音波の使用を必要とする。従って、穏和な条件下で高い D 化率が得られる α 位選択的 H-D 交換反応の開発が望まれている。

著者の研究室では Pd/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O を組み合わせた脂肪族第二級アルコールやケトンの多重重水素標識化反応の確立に成功している<sup>13)</sup>。この研究過程で、Ru/C 触媒を用いて第二級アルコールを重水素化すると水酸基近傍で極めて高い D 化率が得られることを明らかとした (Scheme 13)。



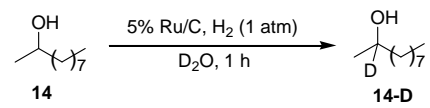
Scheme 13

著者は反応条件を穏和にすることでアルコールの α 位のみを選択的に重水素標識できるものと考え研究に着手した。

まず Ru/C 触媒下、2-デカノール (**14**) の重水素化反応に及ぼす反応温度の影響を確認した (Table 4)。その結果、室温、3 時間で α 位選択的 H-D 交換反応が定量的に進行することが明らかとなった (Entry 2)。50 °C に昇温することで 1 時間でも満足いく D 化率が得られたが (Entry 3)、80 °C あるいは 110 °C では α 位以外の C-H も重水素化されることがわかった (Entries 4 and 5)。興味深いことに、この

重水素化反応は Ru/C 触媒に特異的な反応であり、Pd/C、Rh/C、Ir/C、Pt/C あるいは Au/C では重水素化は全く進行せず未標識の **14** が定量的に回収された。

**Table 4.** Effect of temperature on the H–D exchange at the  $\alpha$ -position of secondary alcohol<sup>a</sup>

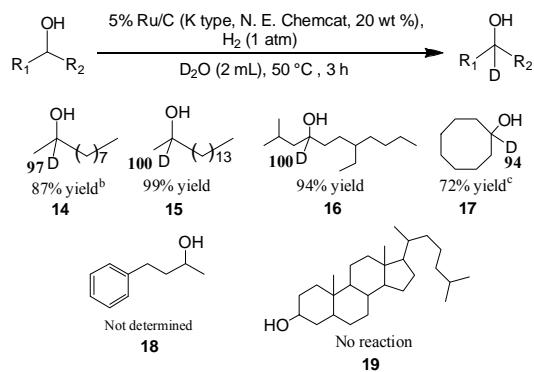


Entry	Temperature (°C)	D content (%) <sup>b</sup>
1	rt	34
2 <sup>c</sup>	rt	97
3	50	94
4 <sup>d</sup>	80	94
5 <sup>d</sup>	110	97

<sup>a</sup> The H–D exchange reaction of 0.5 mmol of 2-decanol was carried out with 5% Ru/C (20 wt % of the substrate, N.E. Chemcat. Co.) in 2 mL of D<sub>2</sub>O under an H<sub>2</sub> atmosphere. <sup>b</sup> The D content was determined by the <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>c</sup> The reaction was carried out for 3 h. <sup>d</sup> Deuteration was slightly observed at other positions.

### 8. Ru/C–H<sub>2</sub>–D<sub>2</sub>O の組み合わせによる脂肪族アルコールの $\alpha$ 位選択的重水素標識化反応

Ru/C–H<sub>2</sub>–D<sub>2</sub>O を組み合わせた H–D 交換反応の一般性を確立すべく、様々な第二級アルコールの  $\alpha$  位選択的 H–D 交換反応を検討した (Scheme 14)。2-デカノール (**14**) を



**Scheme 14.** Regioselective H–D exchange reaction at the  $\alpha$ -position to hydroxyl groups in secondary alcohols using the 5% Ru/C–H<sub>2</sub>–D<sub>2</sub>O combination<sup>a</sup>

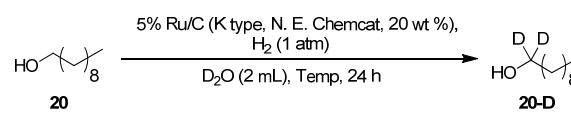
<sup>a</sup> The H–D exchange reaction of 0.25 mmol or 0.5 mmol of secondary alcohols was carried out with 5% Ru/C (20 wt % of the substrate) in 2 mL of D<sub>2</sub>O under an H<sub>2</sub> atmosphere. The D content was determined by the <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>b</sup> The reaction was carried out at room temperature. <sup>c</sup> Deuterations were slightly observed at other positions.

基質とした場合には室温で効率よく進行したのに対して、2-ヘキサデカノール (**15**)、7-エチル-2-メチル-4-ウンデカノール (**16**)、あるいはシクロオクタノール (**17**) の場合には 50 °C に加温することで、 $\alpha$ 位選択的かつ定量的な重

水素化を達成することができた。一方、分子内に芳香環を有する 4-フェニル-2-ブタノール (**18**) では芳香環の還元反応も進行した。また、歪の大きいステロイド環を持つ  $\beta$ -コレスタノール (**19**) の重水素化は、110 °C への昇温、重メタノールやシクロヘキサンの添加を試みたが全く進行しなかった。**19** のように嵩高く歪の大きい基質は活性炭に対する吸着性が低いため重水素化されにくいものと推察している。

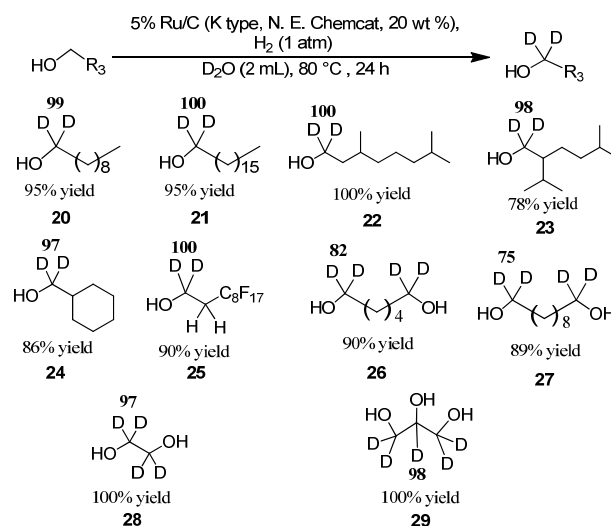
次に脂肪族第一級アルコールの $\alpha$ 位選択的重水素標識化を検討した。室温で 1-デカノール (**20**) の重水素化を試みたところ (Table 5)、D 化率は 36 時間後でも 81%であったが (Entry 1)、昇温に伴い D 化率が向上し、80 °C、24 時

**Table 5.** Regioselective H–D exchange reaction at the  $\alpha$ -position to hydroxyl groups in primary alcohols using the 5% Ru/C–H<sub>2</sub>–D<sub>2</sub>O combination<sup>a</sup>



Entry	Temperature (°C)	D content (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	rt	81
2	50	94
3	80	99

<sup>a</sup> The H–D exchange reaction of 0.5 mmol of 2-decanol was carried out with 5% Ru/C (20 wt % of the substrate, N.E. Chemcat. Co.) in 2 mL of D<sub>2</sub>O under an H<sub>2</sub> atmosphere. <sup>b</sup> The D content was determined by the <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>c</sup> The reaction was carried out for 36 h.



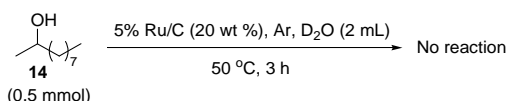
**Scheme 15.** Regioselective H–D exchange reaction at the  $\alpha$ -position to hydroxyl groups in primary alcohols using the 5% Ru/C–H<sub>2</sub>–D<sub>2</sub>O combination

間で $\alpha$ 位のみを定量的に重水素化することができた (Entry 3)。同様に様々な脂肪族第一級アルコールの $\alpha$ 位選択的重

水素化が 80 °C で効率よく進行し、ほぼ定量的に重水素標識体を得ることができた (Scheme 15)。さらに、1,6-ヘキサジオール (26) や 1,10-デカジオール (27) のようなジオール類を基質とした場合にも、 $\alpha$ 位が効率よく重水素化された。分子内の全炭素が水酸基の $\alpha$ 位に相当するエチレングリコール (28) やグリセリン (29) の場合には定量的な多重重水素化が進行した。

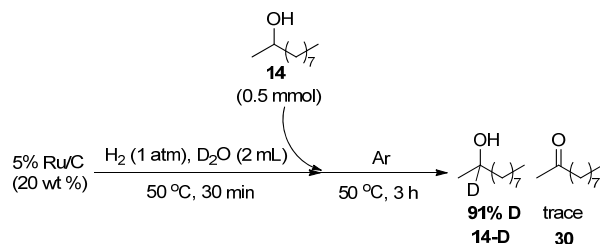
### 9. アルコールの $\alpha$ 位選択的 H-D 交換反応の反応機構

アルコールの $\alpha$ 位選択的 H-D 交換反応の機構解明にあたり、水素が果たす役割を詳細に検討したところ、アルゴン雰囲気下では 2-デカノール (14) の重水素化は全く進行しなかった。従って、本反応には水素の添加が必須であることが明らかとなった (Scheme 16)。

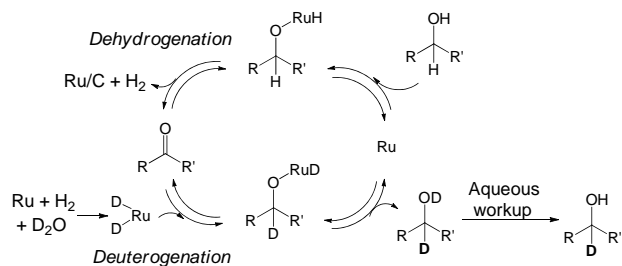


Scheme 16

基質に導入される、すなわち H-D 交換反応の重水素源としては (1)  $\text{D}_2$  ガス ( $\text{H}_2$ - $\text{D}_2\text{O}$  間の Ru/C 触媒の  $\text{H}_2$ - $\text{D}_2$  交換反応により生成)<sup>20), 21)</sup> と、(2)  $\text{D}_2\text{O}$  の 2 つが考えられる。重水素源が  $\text{D}_2$  ガスならば、少量の水素存在下では D 化するのに十分な量の  $\text{D}_2$  ガスが生成しないため、D 化率が顕著に低下する。一方、 $\text{D}_2\text{O}$  から直接 $\alpha$ 位へ重水素が転写されるならば触媒量の水素でも重水素化が効率よく進行するはずである。これを実験的に確認するため、5% Ru/C (15.8 mg, 14 に対して 20 重量%) を  $\text{D}_2\text{O}$  (2 mL) 中、 $\text{H}_2$  雰囲気下 50 °C で 30 分予備攪拌してから、系内の  $\text{H}_2$  ガスをアルゴンで置換することで活性化に必要な水素 (触媒量) のみを Ru 表面に吸着させた。この反応系に 14 (95.7  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) を添加し 50 °C で 3 時間攪拌したところ、91% の D 化率で 14-D が得られるとともにアルコールからの Ru/C 触媒的脱水素化反応により生成した微量のケトン体 (30) が確認された (Scheme 17)。これまでの反応は水素雰囲気下で検討しており、生成したケトン体がアルコールへ即座に還元されるため、30 を検出することができなかったものと考えている。これらの結果からアルコールの脱水素化 (酸化) により生成したケトンが系内の  $\text{H}_2$ - $\text{D}_2$  交換で発生する  $\text{D}_2$  ガスにより還元されて $\alpha$ 位が重水素化されるメカニズム (Scheme 18) で進行しているものと勘違いしやすい。しかし、アルゴン雰囲気下、すなわち  $\text{D}_2$  ガスが発生しなくても重水素化が効率的に進行することを考慮すると、酸化還元を介した反応機構の可能性は否定される。従って  $\text{D}_2\text{O}$  から直接 $\alpha$ 位に重水素が転写されていることを支持している。

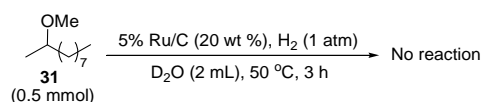


Scheme 17



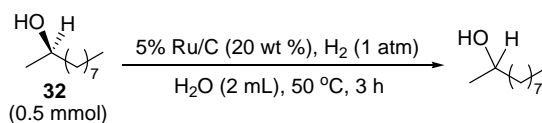
Scheme 18

次に、本 H-D 交換反応における水酸基の役割を調べた。14 をメチルエーテル化した (31) を基質として重水素化したところ、重水素は全く導入されなかった。従って、本反応の進行には水酸基の存在が必須であることが明らかとなった (Scheme 19)。水酸基は配向基 (Directing group) として配位効果により Ru を引き寄せ $\alpha$ 位選択的 H-D 交換を可能としているものと考えている。31 の重水素化の場合にはメチル基の立体障害により酸素原子の Ru への配位が阻害され、重水素化が進行しなかったと考えれば合理的に説明できる。



Scheme 19

次に、 $\text{H}_2\text{O}$  中 50 °C 水素雰囲気下、5% Ru/C を触媒として光学活性 (*R*) - (-) -2-デカノール (32) を 3 時間攪拌したところラセミ化が進行した (Scheme 20)。このラセミ化は C-H 結合活性化 (C-H 結合切断) を介して反応が進行していることを間接的に支持する結果である。

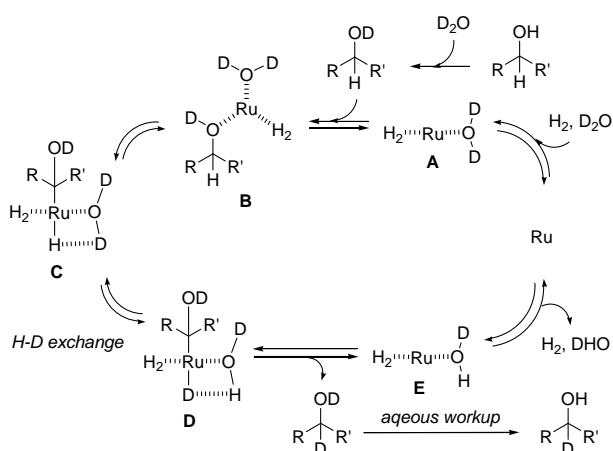


Scheme 20

以上、本反応のメカニズムを以下のように考察した (Scheme 21)。まず水素の吸着によって活性化された 0 価



Ru が D<sub>2</sub>O の酸素原子による配位を受ける。この 0 価 Ru 錯体 (A) にアルコールの酸素原子が配位し Ru 錯体 (B) を形成する。錯体 B の形成によりアルコールα位水素の酸性度が向上する、すなわちα位の C-H 結合が活性化される。この C-H 結合に Ru が酸化的付加することで 2 価 Ru 錯体 (C) が生成し、分子内 H-D 交換反応 (C→D)、還元的脱離 (D→E) を経てα位が選択的に重水素標識されたアルコールと 0 価 Ru 錯体 (E) が得られる。続いて E が DHO と水素を放出することで触媒サイクルが完結する。本反応では後処理で水を用いているため、水酸基上の活性重水素カチオンは H<sup>+</sup>に置換されるためα位選択的に重水素標識化されたアルコールが生成する。



Scheme 21

## 10. 結論

本研究では Pd/C-H<sub>2</sub>-D<sub>2</sub>O の組み合わせによる H-D 交換反応の新たな展開として、活性化を全く受けていない C-H 結合、すなわち単純アルカンのロジウム炭素 (Rh/C) 触媒による効率的な多重重水素化を見出し一般性ある手法として確立した。また、ルテニウム炭素 (Ru/C) を触媒とすると、脂肪族アルコールの水酸基に隣接する炭素 (α位) が位置選択的に重水素化されることを併せて見出した。これらは重水素源の中で最も安価な重水を使用するとともに、回収・再利用可能な不均一系触媒を用いた標識法である。さらにはほぼ常圧の中性条件下、基質と触媒を D<sub>2</sub>O 中で加熱攪拌するのみで反応が進行することから、幅広い用途での応用が期待される。また、本反応は C-H 結合の活性化を介して進行しているため、穏和な条件下、本来不活性な C-H 結合を効率的に活性化した事例としても興味深い。本研究成果は重水素標識化合物の簡便合成のみならず、重水素以外の原子団 (官能基) をアルカンに導入する C-H 活性化を応用した新しい手段の開発に大きく貢献するものと期待される。

## 11. 謝辞

本研究に関して種々の貴重な御助言を賜りました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・門口泰也准教授並びに大阪大学生命科学アプレントイスプログラム・前川智弘特任准教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究全般にわたり御協力頂きました岐阜薬科大学薬品化学研究室各位に感謝致します。

## 12. 引用文献

- 1) Maeda M., *Radioisotopes*, **32**, 206–218 (1983).
- 2) Thomas A. F., *Deuterium Labeling in Organic Chemistry*, Appleton-Century-Crofts, New York, 1971.
- 3) Pleiss U., Voges R., *Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds*, Vol. 7, Wiley-Interscience, New York, 2001.
- 4) Atzrobt J., Deraud V., Fey T., Zimmermann J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 7744–7765 (2007).
- 5) Sajiki H., Hattori K., Aoki F., Yasunaga K., Hirota K., *Synlett*, 1149–1151 (2002).
- 6) Kurita T., Hattori K., Seki S., Mizumoto T., Aoki F., Yamada Y., Ikawa K., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H., *Chem. Eur. J.*, **14**, 664–673 (2008).
- 7) Sajiki H., Aoki F., Esaki H., Maegawa T., Hirota K., *Org. Lett.*, **6**, 1485–1487 (2004).
- 8) Maegawa T., Akashi A., Esaki H., Aoki F., Sajiki H., Hirota K., *Synlett*, 845–847 (2005).
- 9) Sajiki H., Esaki H., Aoki F., Maegawa T., Hirota K., *Synlett*, 1385–1388 (2005).
- 10) Esaki H., Aoki F., Maegawa T., Hirota K., Sajiki H., *Heterocycles*, **66**, 361–369 (2005).
- 11) Esaki H., Ito N., Sakai S., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H., *Tetrahedron*, **62**, 10954–10961 (2006).
- 12) Esaki H., Aoki F., Umemura M., Kato M., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H., *Chem. Eur. J.*, **13**, 4053–4063 (2007).
- 13) Esaki H., Othaki R., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H., *J. Org. Chem.*, **72**, 2143–2150 (2007).
- 14) Sajiki H., Ito N., Esaki H., Maesawa T., Maegawa T., Hirota K., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6995–6998 (2005).
- 15) Ito N., Watahiki T., Maesawa T., Maegawa T., Sajiki H., *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 1025–1028 (2006).
- 16) Ito N., Esaki H., Maesawa T., Imamiya E., Maegawa T., Sajiki H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **81**, 278–286 (2008).
- 17) Ito N., Watahiki T., Maesawa T., Maegawa T., Sajiki H., *Synthesis*, 1467–1478 (2008).
- 18) Maegawa T., Fujiwara Y., Inagaki Y., Esaki H., Monguchi Y., Sajiki H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 5394–5397 (2008).
- 19) Maegawa T., Fujiwara Y., Inagaki Y., Monguchi Y., Sajiki H., *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 2215–2218 (2008).

- 20) Sajiki H., Kurita T., Esaki H., Aoki F., Maegawa T., Hirota K., *Org. Lett.*, **6**, 3521–3523 (2004).
- 21) Kurita T., Aoki F., Mizumoto T., Maejima T., Esaki H., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H., *Chem. Eur. J.*, **14**, 3371–3379 (2008).
- 22) Kline A. D., Wüthrich K. J., *J. Mol. Biol.*, **192**, 869–890 (1986).
- 23) Rao C. P., Kaiwar S. P., *Carbohydr. Res.*, **237**, 195–202 (1992).
- 24) Gardner K. H., Kay L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7599–7600 (1997).
- 25) Cotten M., Fu R., Cross T. A., *Biophys. J.*, **76**, 1179–1189 (1999).
- 26) Brubaker K., Cowley S. M., Huang K., Loo L., Yochum G. S., Ayer D. E., Eisenman R. N., Radhakrishnan I., *Cell*, **103**, 655–665 (2000).
- 27) Babu B. S., Balasubramanian K. K., *Carbohydr. Res.*, **340**, 753–758 (2005).
- 28) Sato S., Shibuya M., Kanoh N., Iwabuchi Y., *J. Org. Chem.*, **74**, 7522–7524 (2009).

### 13. 特記事項

本総説は、岐阜薬科大学博士論文（甲 109 号）の内容を中心にまとめたものである。