

不均一系触媒による C-H から C-D への効率的変換法

山田 強

2017

目次

理論の部

第一章	緒論	1
第二章	研究の背景	
第一節	重水素標識化合物の有用性と既存の合成法	3
第一項	重水素標識芳香族化合物	3
第二項	重水素標識アルカン	6
第三項	重水素標識飽和脂肪族カルボン酸	7
第四項	重水素標識末端（一置換）アルキン	9
第二節	当研究室で開発された水素を活性化剤とした 不均一系触媒的重水素標識化法	10
第三節	水素の用時調製法	11
第一項	不均一系白金族触媒によるアルコールの酸化的脱水素反応	11
第二項	イソプロパノールの脱水素反応を利用した芳香核還元反応	13
第三章	プラチナ炭素を触媒とした芳香環の重水素標識反応	
第一節	重水素化研究へ展開する際のセレンディピティ： 芳香族フッ素化合物の還元的脱フッ素化反応	14
第二節	予備実験：ビフェニルの重水素標識反応	14
第三節	反応条件の最適化	15
第四節	基質適用性の検討	17
第五節	反応機構解明に関する検討	18
第四章	プラチナおよびロジウム炭素共触媒を用いた アルカンの多重重水素標識法	
第一節	プラチナおよびロジウム炭素触媒の共使用による 相補的効果の発現	20
第二節	反応条件の最適化	21
第三節	基質適用性の検討	23
第五章	プラチナ炭素を触媒とした飽和脂肪族酸の多重重水素標識法	
第一節	飽和脂肪族重水素標識化反応の発見の経緯	25
第二節	反応条件の最適化	26
第三節	基質適用性検討	28
第四節	バルプロ酸の重水素標識化	30

第五節	イソプロパノールからの H ₂ ガス発生確認	31
第六章	末端（一置換）アルキンの重水素標識法	
第一節	固体塩基の検討	34
第二節	反応条件の最適化：固体塩基の使用量検討	35
第三節	固体塩基の再利用検討	36
第四節	固体アルキンを基質とした反応条件の検討：共溶媒の添加	37
第五節	固体アルキンを基質とした反応条件での WA30 の再利用検討	38
第六節	液体アルキンの基質適用性検討	39
第七節	固体アルキンの基質適用性検討	40
第七章	結論	41
	謝辞	43

実験の部

第三章	第二節に関する実験	45
	第三節に関する実験	45
	第四節に関する実験	47
	第五節に関する実験	50
第四章	第一節に関する実験	52
	第二節に関する実験	52
	第三節に関する実験	54
第五章	第一節に関する実験	58
	第二節に関する実験	58
	第三節に関する実験	61
	第四節に関する実験	67
	第五節に関する実験	68
第六章	第一節に関する実験	69
	第二節に関する実験	69
	第三節に関する実験	70
	第四節に関する実験	70
	第五節に関する実験	71
	第六節に関する実験	72
	第七節に関する実験	73
引用文献		76

第一章 緒論

重水素(^2H もしくは D)は、水素(^1H)の約 2 倍の質量数を持つ安定同位体である。母化合物の水素原子を重水素原子で置き換えた重水素標識化合物は放射性を示さないため安全であり、様々な分野で利用されている。例えば、有機化学における反応機構解析²⁾、生体内代謝経路の解明³⁾および微量物質のトレーサー実験⁴⁾などが挙げられる。^{1,2,3,4)} また、炭素-重水素(C-D)結合が炭素-水素(C-H)結合よりも強固であるという性質、すなわち同位体効果を利用した生体内代謝遅延による薬効持続時間の延長が期待される重水素標識医薬品 (ヘビードラッグ)⁵⁾が注目を集めている。そのため、様々な有機化合物の C-H を C-D に変換する H-D 交換反応(重水素化)が直接的重水素標識法として有用であり、簡便で効率的な変換法の開発が望まれている。また、天然水中に存在し、最も安価な重水(D_2O)を重水素源とすることがコストや環境的に重要である。著者は、分子内に $\text{sp}^2\text{C-H}$ を保有する芳香環や、 $\text{sp}^3\text{C-H}$ を保有する飽和脂肪族化合物の、重水中での直接的重水素標識法の開発を目指して研究を遂行した。

芳香環 $\text{sp}^2\text{C-H}$ 結合や不活性な脂肪鎖の $\text{sp}^3\text{C-H}$ 結合は安定であり、その活性化は困難である。一般に、 D_2O 中での H-D 交換反応としては、強酸・強塩基を用いる方法や均一系もしくは不均一系遷移金属を触媒とする方法が開発されているが、水熱条件(>220 °C)などの過酷な反応条件が必要である。⁶⁾ 著者の研究室では、回収・再利用可能な不均一系白金族触媒を用いた環境調和型反応の開発研究に継続して取り組んでいる。H-D 交換反応において、水素(H_2)は遷移金属の活性化剤として機能し、Pd/C などの活性炭担持型白金族触媒存在下 D_2O 中、様々な化合物の sp^2 および $\text{sp}^3\text{C-H}$ 結合を緩和な条件下で効率的に活性化することで、H-D 交換が円滑に進行することを既に見出している(Scheme 1-1)。⁷⁾ しかし、水素は引火性のガスであり、還元性官能基が共存する基質では接触水素化が併発する^{7b)}などの課題が残っていた。

最近、著者の研究室では炭素担持型不均一系白金族触媒を用いたアルコールの酸化的脱水素反応が水中で進行することを明らかにし、系中で発生する水素の応用検討を進めている。^{8,9,10)} 著者は、*i*-PrOH の酸化的脱水素反応により系中で用時調製した水素を金属触媒の活性化剤として利用することで、引火性水素を外部添加する必要のない、芳香族化合物、アルカンおよび脂肪族カルボン酸の C-H 結合活性化を基盤とした、効率の良い安全な H-D 交換反応を確立できるものと考えた(Figure 1-1)。

Scheme 1-1

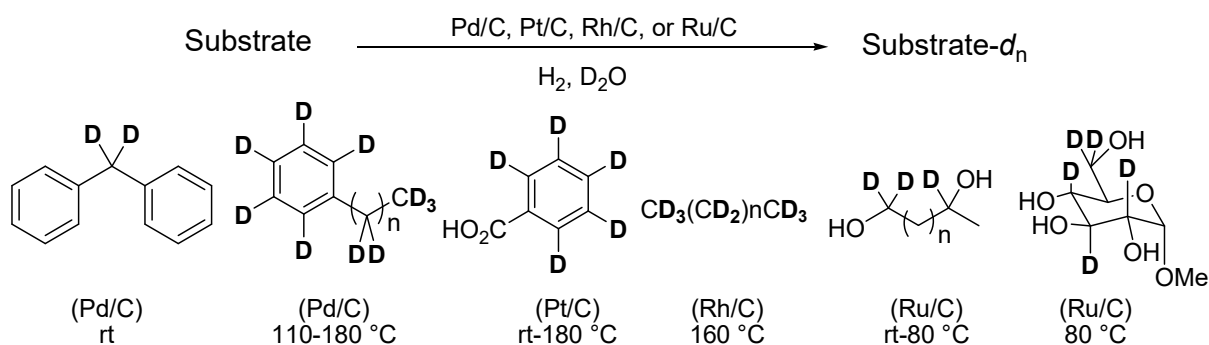
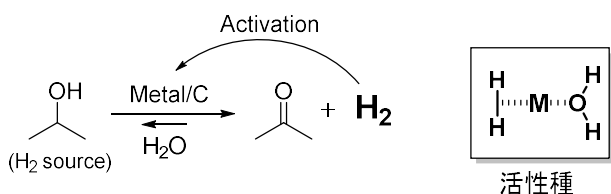
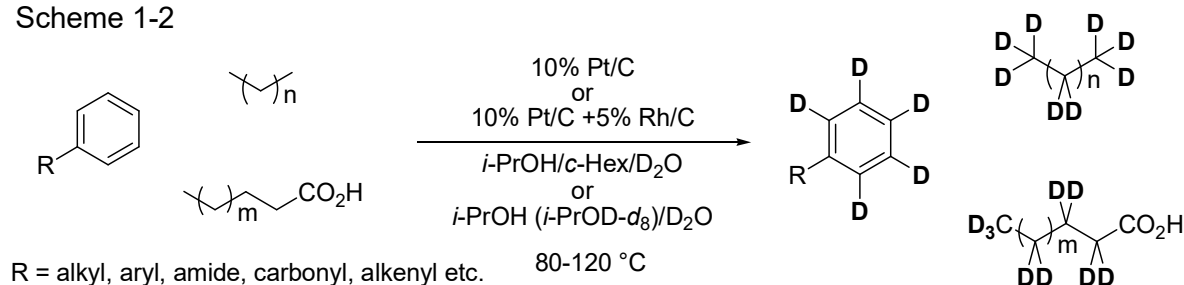


Figure 1-1



詳細な検討の結果、著者は、プラチナ炭素(Pt/C)を触媒として、イソプロパノール(*i*-PrOH)—シクロヘキサン(*c*-Hex)—D₂O の混合溶媒中 80 °C)で攪拌すれば、様々な芳香環が効率良く重水素標識されることを見出した(Scheme 1-2)。¹¹⁾ なお、この重水素標識法では系中で発生する水素ガスは微量であるため、アルケンや芳香族ケトンが同一分子内に共存しても接触水素化は併発しない。また、Pt/C とロジウム炭素(Rh/C)を共触媒として、重イソプロパノール(*i*-PrOD-*d*₈)—D₂O の混合溶媒中、封管容器中で加熱攪拌すると、不活性 sp³C-H 結合が効率良く活性化され、高重水素化率で多重重水素標識アルカンが得られた(Scheme 1-2)。¹²⁾ さらに脂肪族カルボン酸を基質とした場合も、Pt/C 触媒を単独で使用することで、*i*-PrOH (*i*-PrOD-*d*₈)—D₂O の混合溶媒中、カルボキシル基による触媒被毒もなく、脂肪鎖が効率良く重水素標識されることを見出した(Scheme 1-2)。¹³⁾

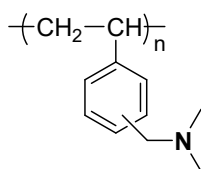
Scheme 1-2



ところで、末端アルキンの sp³C-H 結合は sp² および sp³C-H 結合と比べて酸性度が高く、塩基による引き抜きが比較的容易である。末端アルキンの重水素標識体は、双極子付加環化反応¹⁴⁾や部分接触還元反応¹⁵⁾などによる官能基変換が容易であり、重水素標識ビルディングブロックとしての価値が高い。また、固体有機触媒は濾過操作のみで除去できるため、金属フリー反応として環境負荷軽減が可能である。

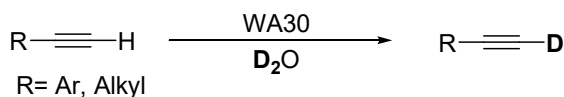
しかし、末端アルキンの重水素標識体は、有機金属試薬などの強塩基で金属アセチリドを形成した後、重水でクエンチして合成されるため基質適用範囲に制限がある。¹⁶⁾ 著者の所属する研究室では、D₂O と THF の混合溶媒中で、弱塩基である Et₃N を使用したアルキンの重水素標識反応を確立しているが、有機溶媒の使用と塩基の除去操作が必須である。¹⁵⁾ 著者はこれらの問題を改善すべく詳細な検討を実施し、分子内に第 3 級アミン構造を持つポリスチレン型ポリマー-WA30(Figure 2-1)を、回収容易な固体有機塩基触媒として利用することで、D₂O 中、末端アルキンの重水素標識反応が円滑に進行することを見出した(Scheme 2-1)。¹⁷⁾

Figure 2-1



ポリスチレン型ポリマー
WA30

Scheme 2-1



以下、それぞれの重水素標識反応開発に関して得られた知見を、各章に分けて詳述する。

第二章 研究の背景

第一節 重水素標識化合物の有用性と既存の合成法

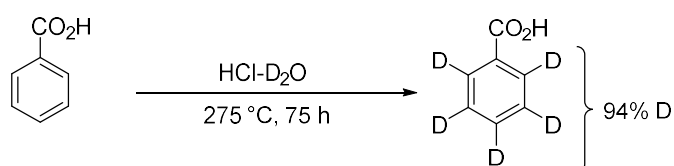
第一章で述べたように重水素標識化合物は幅広い分野で利用されており、重水素標識化合物の効率の良い直接合成法の開発は重要な研究課題である。本節では重水素標識芳香族化合物、アルカンおよび脂肪族カルボン酸の有用性・適用性と既存の合成法を解説する。なお、多様な重水素源が入手できるが、天然水由来で最も安価な重水(D₂O)を使用することができれば、製造コストの抑制はもとより、環境負荷の観点でも利便性が高い。本節では、主に D₂O を用いた重水素標識法を紹介する。

第一項 重水素標識芳香族化合物

芳香族化合物は天然物から医薬品、工業製品などの様々な機能性材料の基本骨格であり、重水素標識芳香族化合物をビルディングブロックとした、新たな機能性材料の創製が期待される。芳香族化合物は、D₂O 中強酸・強塩基条件下、もしくは遷移金属を触媒とした H-D 交換反応により重水素標識化できる。様々な方法論が開発されているが、より緩和で基質汎用性の高い手法の確立が望まれている。以下具体例を紹介する。

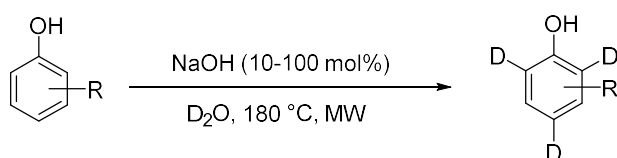
塩化水素(HCl)存在下 D₂O 中、水熱反応条件下加熱攪拌すると、芳香族化合物の重水素標識反応が進行する。275 °C という高温条件で長時間 (3 日以上) 攪拌する必要があり、特殊な耐圧テフロン製反応容器を使用するため実用的に問題が残る。(Scheme 2-1)。¹⁸⁾

Scheme 2-1



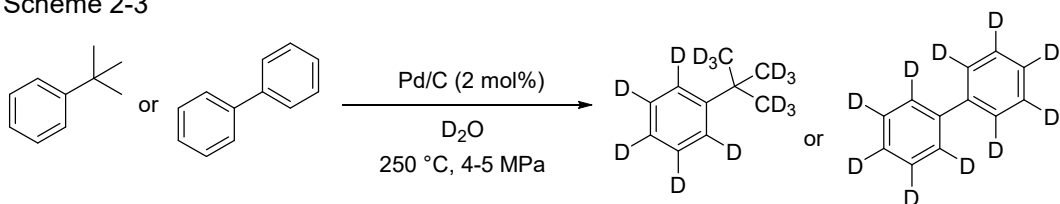
NaOH を触媒として、D₂O を溶媒兼重水素源としたフェノール誘導体の重水素標識反応が報告されている。高温(180 °C)とマイクロウェーブの照射が必須であるが、フェノール誘導体の 2,4,6 位を選択的に重水素化する反応として有用である(Scheme 2-2)。¹⁹⁾

Scheme 2-2

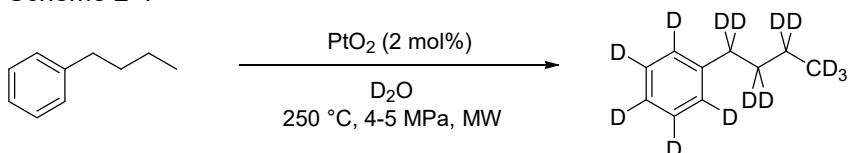


著者が所属する研究室では、D₂O 中、Pd/C や Pt/C を H₂ ガスで活性化した上で様々な化合物とともに攪拌すると、重水素標識化反応が効率良く進行することを見出している。^{7c,7d,7g)} なお、D₂O を重水素源として、Pd/C もしくは PtO₂ 触媒によって進行する芳香族化合物の多重重水素化反応も報告されているが、外部加熱装置、あるいはマイクロウェーブ照射により 250 °C に加熱し、40-50 気圧に加圧する過酷な水熱条件下で反応する必要がある。(Scheme 2-3 and 2-4)。^{20,28)}

Scheme 2-3

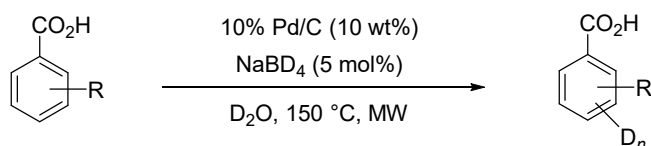


Scheme 2-4



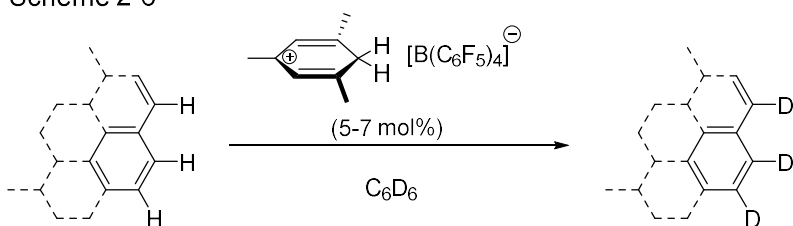
著者が所属する研究室で開発した重水素標識法（第二節）を参考にして、ヒドリド還元剤(NaBD₄)と D₂O より系中で発生させた D₂ ガスを、不均一系触媒の活性化剤として利用する芳香環の H-D 交換反応も報告されている。しかし、高価な NaBD₄ (Scheme 2-5)²¹⁾を使用するとともに、マイクロウェーブによる 150 °C の加熱が必要である。

Scheme 2-5

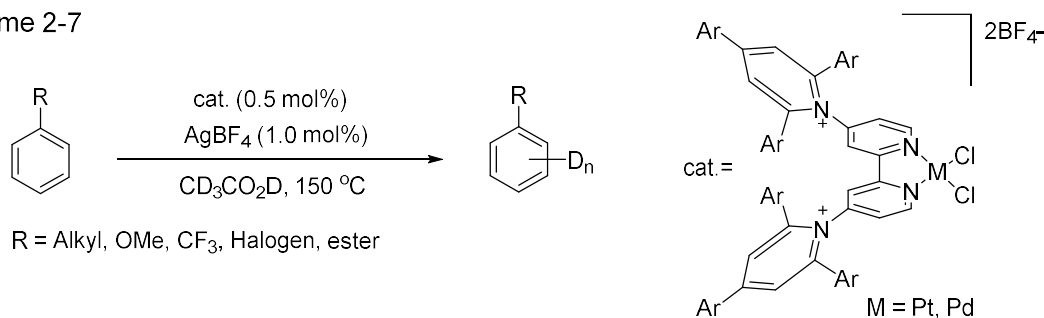


上記以外にも、酸触媒や均一系遷移金属触媒を使用して、重ベンゼン(benzene-*d*₆)や重酢酸(CD₃CO₂D)など、高価な重水素試薬を溶媒兼重水素源とした標識法が報告されている(Scheme 2-6 and 2-7)。^{6i,22,23)}しかし、スケールアップなどにかかるコストを考慮すると、安価な D₂O の使用や、触媒の再利用を可能とする方法論の開発が強く望まれる。

Scheme 2-6

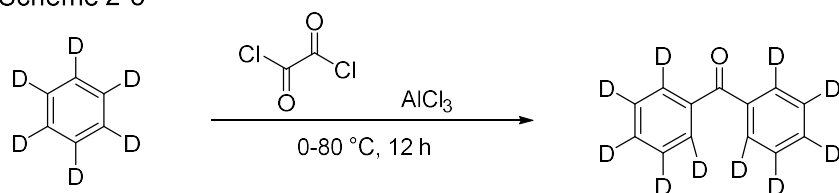


Scheme 2-7



カルボニル基など、官能基変換性に優れた官能基を保有する重水素標識ビルディングブロックの有機合成化学や医薬品化学分野での有用性は高い。しかし、反応性が高いカルボニル基が分子内に共存すると、既存の重水素標識法では様々な副反応が併発し、標識体を効率良く得ることは困難であるため、予め重水素標識された小分子量のビルディングブロックを使って段階的に合成する必要がある。例えば、重水素標識ベンゾフェノン^{25,26}は、予め重水素標識されたベンゼンを基質として、オキサリルクロリドと塩化アルミニウムによるフリーデル・クラフツ反応により合成される(Scheme 2-8)。したがって、芳香族ケトン^{25,26}をポストシンテティックに、効率良く直接重水素標識する手法は皆無であった。

Scheme 2-8

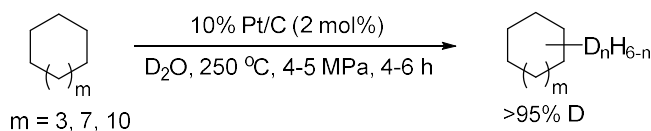


第二項 重水素標識アルカン

脱税を目的として、灯油を軽油に混合した不正軽油を製造する悪徳業者が問題となっている。灯油には軽油識別剤として少量のクマリンが混合されているが、濃硫酸で抽出すれば容易に除去できるため、処理後の硫酸ピッチの不法投棄が社会問題となっている。一方、石油の構成成分であるアルカンの未標識体と重水素標識体は、物理的性質が酷似しているため、分離はほぼ不可能である。すなわち、重水素標識アルカンの製造コストが見合うならば、GC/MS で容易に検知できる強力な不正軽油識別剤として期待される。²⁷⁾ アルカンの C-H 結合は全て不活性な sp^3 炭素であるため、重水素標識体を合成するには、特殊な均一系遷移金属触媒の使用や水熱条件下で反応する必要がある、緩和な反応条件下、効率良く進行する標識法が望まれていた。

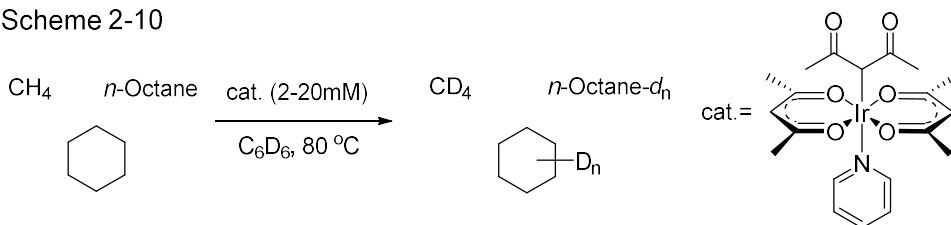
松原らは、40-50 気圧、250 °C の水熱条件下で進行するアルカンの H-D 交換反応を報告している(Scheme 2-9)。²⁸⁾ 反応条件がドラスティックであるために、耐圧テフロン容器などの特殊な反応装置を使用する必要がある。

Scheme 2-9

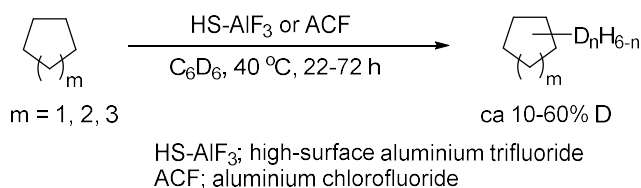


均一系遷移金属触媒や、ルイス酸触媒を用いたアルカンの多重重水素標識法も報告されているが、高価で毒性の高い重ベンゼン(C_6D_6 , benzene- d_6)を重水素源としており、重水素化率も中程度であるため実用的ではない。(Scheme 2-10 and 2-11)。^{29,30)}

Scheme 2-10



Scheme 2-11

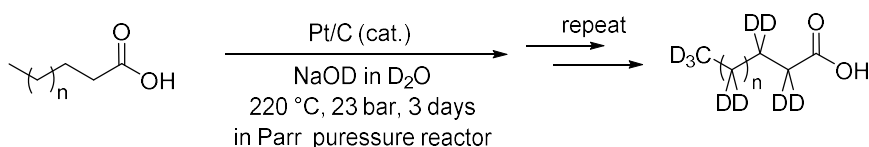


第三項 重水素標識飽和脂肪族カルボン酸

飽和脂肪族カルボン酸（脂肪酸）は、主要生体構成成分の一つであり、重水素標識脂肪酸を原料として調製する重水素標識細胞膜や、重水素標識角質が体内動態研究や機能解明に利用されている。³¹⁾ 脂肪族カルボン酸を直接重水素標識するには、アルカンの標識と同様に、高温・高圧、遷移金属触媒存在下、過酷な反応条件が必要である。また、部分重水素標識体は、不飽和カルボン酸の接触重水素化、すなわち、還元的に重水素原子を導入する方法で調製されている。そのため、緩和な反応条件で進行する、飽和脂肪族カルボン酸への重水素直接導入法の開発は、生化学的研究の試料提供に直結する研究課題である。

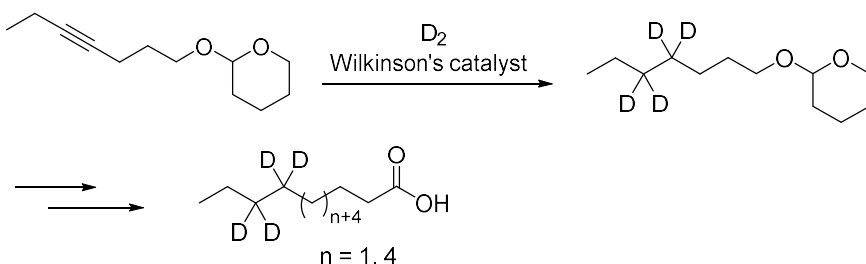
高温(>220 °C)・高圧(>23 bar)条件下、D₂O 中、Pt/C を触媒として重水酸化ナトリウム(NaOD)を飽和脂肪族カルボン酸とともに攪拌すると、飽和脂肪族カルボン酸の炭素上の C-H 結合が C-D 結合へと直接変換される(Scheme 2-12)。³²⁾ しかし、強塩基性条件下の反応であることや、重水素化率を上げるためには、長時間(3日間)の継続的な高温・高圧反応の遂行に加えて、同じ反応を複数回繰り返す必要がある。またこの反応で重水素化できる基質は直鎖飽和脂肪酸に限定されている。

Scheme 2-12

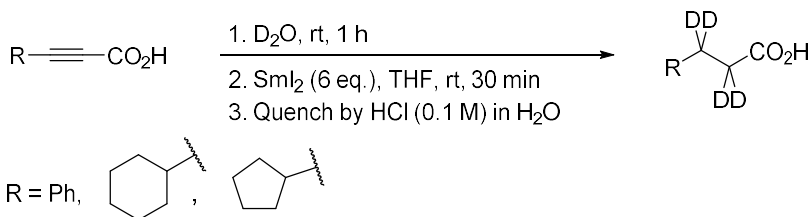


部分的に重水素原子が導入された脂肪族カルボン酸は、不飽和化合物（アルキン体）を基質とした還元的重水素化反応により合成される。高価な D₂ ガスを用いた接触重水素化反応(Scheme 2-14)³³⁾や、ヨウ化サマリウム(SmI₂)を還元剤とした重水中での還元(廃金属が問題となる) (Scheme 2-15)³⁴⁾が報告されている。しかし、いずれも、基質となる不飽和カルボン酸を別途合成する必要があり、重水素原子の導入箇所も限定されている。

Scheme 2-14



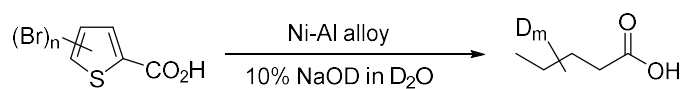
Scheme 2-15



10%(重)水酸化ナトリウムの重水溶液中、ニッケル(Ni)-アルミニウム(Al)合金を用いて、2-チオフェンカル

ボン酸類の還元的開裂を伴う重水素標識飽和脂肪酸の合成法も報告されている(Scheme 2-16)³⁵⁾が、残念ながら、チオフェンカルボン酸誘導体以外の基質には適用できない。

Scheme 2-16

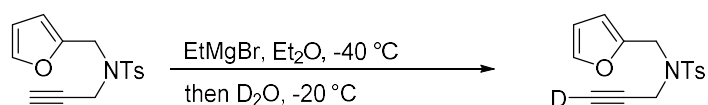


第四項 重水素標識一置換（末端）アルキン

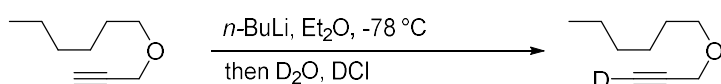
末端アルキンは官能基変換が容易であり、重水素標識アルキンは重水素標識ビルディングブロックとして有用である。重水素標識アルキンの合成は、化学当論量の強塩基を用いて金属アセチリドとした後、重水などのクエンチにより合成される。最近、著者が所属する研究室をはじめ複数の研究グループが、金属フリーの簡便合成法を開発しているが、不均一系触媒によるクリーンな方法論は達成されていない。

末端アルキンを、化学当論量以上の Grignard 試薬(Scheme 2-17)^{36a)}や *n*-BuLi(Scheme 2-18)^{36b)}などの有機金属試薬で処理すると、金属アセチリドが生成する。これを、重水などでクエンチすれば、重水素標識アルキンが得られる。しかし、当論量以上の金属廃棄物が生じるとともに、金属アセチリドの調製段階では、厳密な禁水条件や低温反応が必要である。

Scheme 2-17

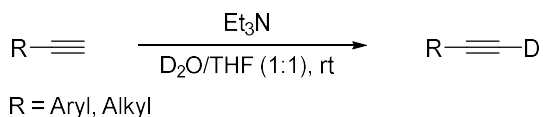


Scheme 2-18



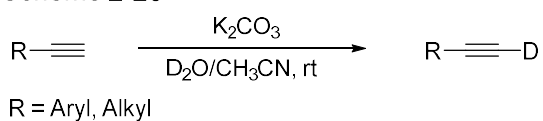
著者が所属する研究室では、有機塩基であるトリエチルアミン(Et_3N)存在下 $\text{D}_2\text{O}/\text{THF}$ の混合溶媒中で、末端アルキンが室温下、効率良く重水素標識されることを見出している(Scheme 2-19)。¹⁵⁾

Scheme 2-19



ほぼ同時期に、 D_2O とアセトニトリル(CH_3CN)の混合溶媒中、炭酸カリウム(K_2CO_3)を塩基とした重水素化法も報告されている(Scheme 2-20)。¹⁴⁾

Scheme 2-20

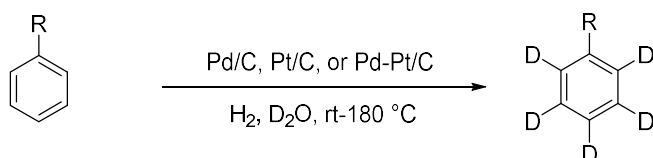


第二節 当研究室で開発された水素を活性化剤とした不均一系触媒的重水素標識化法

著者が所属する研究室では、回収・再利用可能な不均一系遷移金属触媒を用いて、金属の活性化剤となる H_2 ガス共存下、 D_2O を溶媒兼重水素源とした様々な化合物の効率的重水素標識法を確立している。⁷⁾

特に Pt/C 触媒は芳香環の重水素標識に適しており、Pt/C 単独もしくは Pd/C と組み合わせて使用することで、様々な芳香環の重水素標識を穏和な条件下で達成できる (Scheme 2-21)。^{7g,7j,7l,7n)} しかし、 H_2 を使用するため、分子内にカルボニル基などの還元性官能基を保有する芳香族化合物を基質とした場合には、接触(重)水素化が併発するなどの問題が残っていた。^{7b)}

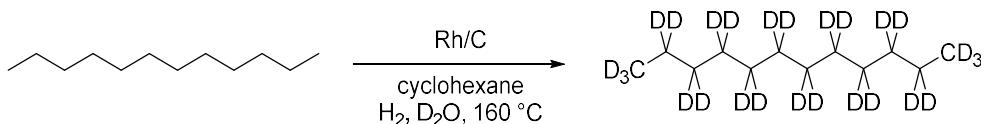
Scheme 2-21



R = Alkyl, OH, NH_2 , CO_2H

また、アルカンの重水素標識化には Rh/C が適しており、 H_2 ガス雰囲気下、 D_2O 中 $160\text{ } ^\circ\text{C}$ で加熱攪拌することでアルカンが多重重水素標識される (Scheme 2-22)。^{7q)} 分子量が大きいワックス状の基質では、基質の溶解性と攪拌効率を向上するために、共溶媒としてシクロヘキサンを添加すると重水素化率が向上することも確認されている。これまでに報告されている (第二章第一節) 水熱条件や強酸条件下で実施するアルカンの重水素標識法^{20,28)}と比較すると、かなり穏やかな条件下で効率良くアルカンの C-H 結合を活性化する事ができる。

Scheme 2-22



一方、脂肪族カルボン酸の重水素標識化については、著者が所属する研究室でも過去に検討しているが、重水素原子の効率的な導入は困難であった。

第三節 水素の用時調製法

第二節で紹介した方法は、引火性の H_2 ガスを触媒金属の活性化剤としており、基質内に還元性官能基が共存すると、接触（重）水素化が併発する。著者は、 H_2 ガスを外部添加する必要のない安全な重水素標識化法の開発を目指した。すなわち、液体の H_2 キャリアーから *in situ* で H_2 を用時調製して触媒金属を活性化する重水素標識化法である。注目したのが、アルコールの脱水素反応である。本節では、著者が所属する研究室で開発した、不均一系白金族触媒による水中でのアルコールの脱水素反応（第一項）と、その用時調製した水素を利用した還元反応（第二項）を紹介する。

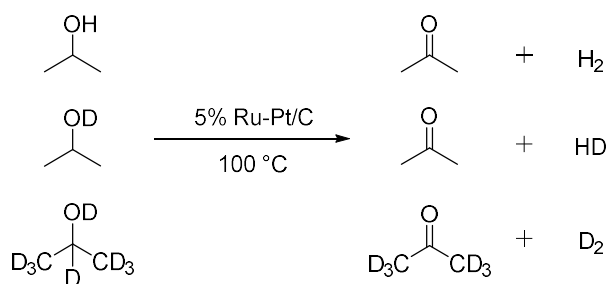
第一項 不均一系白金族触媒によるアルコールの酸化的脱水素反応

脱水素反応とは、金属触媒的にアルコールから H_2 を引き抜き、酸化された生成物（カルボニル化合物）を得る反応である。教科書等で示されている通常のアルコール酸化反応では、クロム酸をはじめ、毒性が高い重金属を化学当論以上使用する必要がある。

一方脱水素反応の場合は、副生成物が H_2 のみであることから環境調和型の反応として注目されており、発生した H_2 ガスは次世代エネルギー源としても利用可能である。また炭素担持型不均一系金属触媒は、反応後、回収・再利用ができるため、反応生成物への金属残留や環境への金属の排出を抑制することができる。既に、不均一系触媒を用いたアルコールの脱水素反応は活発に研究されているが、いずれも有機溶媒中での反応である。

水は無害で無尽蔵の資源であるため、水中で不均一系触媒的に進行するアルコールの脱水素反応は、持続可能な社会の発展を目指す上でも重要な研究テーマである。また、Ru-Pt/C 共触媒を用いた、*i*-PrOH ならびにその重水素標識体を溶媒兼基質とした、 H_2 ガスあるいは D_2 ガスの発生量と同位体効果に関する比較検討が実施されているが、水の効果や有機反応への応用が検討された例は無い。(Scheme 2-24)。³⁷⁾

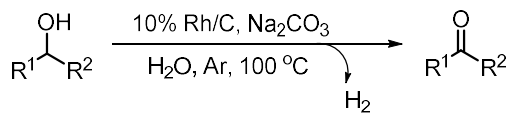
Scheme 2-24



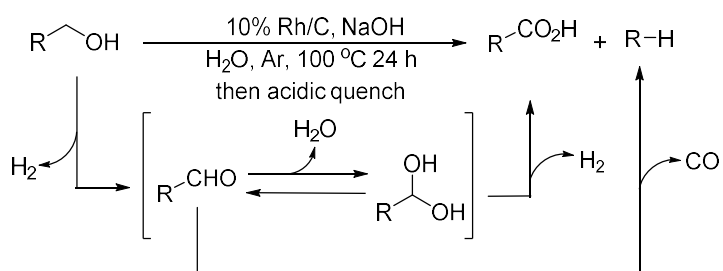
このような背景の中で、著者が所属する研究室では、炭素担持型不均一系触媒を用いた水中で進行するアルコールの効率的脱水素反応を開発し、酸化剤フリーのクリーンな脱水素型酸化反応として確立している (Scheme 2-25 and 2-26)。⁹⁾ 水中で進行するため、炭素担持型不均一系触媒が潜在的に保有する発火性の抑制も可能となり安全である。脱水素反応では、複製する H_2 による逆反応（カルボニル基の接触水素化）の制御が重要である。本反応では、ケトンに対する接触還元活性が低い 10% Rh/C を触媒として、炭酸ナトリウム (Na_2CO_3) 存在下、水中で加熱攪拌する点が幸いして、様々な第 2 級アルコールが効率良く脱水素され、対応するケトンが生成することを明らかにしている (Scheme 2-25)。^{9a)} また、第 1 級アルコールを基質とした場合には、一度目の脱水素によりアルデヒドが生成し、更に水中反応であるため、水和体となり、二度目の脱水素が進行してカルボン酸が生成する。塩基は NaOH が適しており、アルデヒドの水和反応を推進して

いると考えている。また、副生する H₂ により金属触媒が活性化され、アルデヒド中間体の脱カルボニル化（脱一酸化炭素）反応が併発し、目的とするカルボン酸の収率が低下する(Scheme 2-26)。そこで、適度な減圧下(800 hPa)で反応を行い、脱水素反応により発生した H₂ ガスを反応系から追い出し、カルボン酸を高収率で得ることに成功した(Scheme 2-26)。^{9b)}

Scheme 2-25



Scheme 2-26



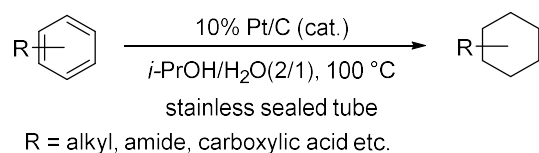
第二項 イソプロパノールの脱水素反応を利用した芳香核還元反応

シクロヘキサン環は様々な機能性材料の重要な基本骨格であるが、sp³炭素で構成されるため官能基化(化学修飾)は困難である。そのため、比較的反応性が高いベンゼン環に官能基を導入した後に、芳香核を還元して多置換シクロヘキサンを合成する手法が効率的である。しかし、芳香環は共鳴安定化されているため、不均一系白金族触媒による芳香核還元(接触水素化)反応を進行させるためには、耐圧反応装置中で加圧 H₂ 処理する必要がある。また、引火性気体である H₂ は耐圧ボンベを用いて運搬・保管するとともに、安全キャビネット中での厳重な管理が求められる。

ところで、液体のメチルシクロヘキサンを 3 分子の H₂ 貯蔵源として利用する、有機ケミカルハイドライド法が注目されている。しかし、メチルシクロヘキサンはトルエンの接触水素化反応で合成されるため、効率の点で多くの問題が残っている。前項で述べた様に、不均一系触媒によるアルコールの脱水素型酸化反応が可能であり、別の見方をすれば、アルコールを運搬容易な液体水素源(キャリアー)として利用することができる。アルコールを液状水素キャリアーとしたトルエンの核還元法の開発は、次世代エネルギー源の安全な調達法として重要であり、この反応が比較的穏和な条件下で進行すれば、その価値は更に高いものとなる。

著者は、イソプロパノールからの効率的脱水素反応による H₂ の用時調製法を利用した、芳香核還元反応の開発に成功した。ステンレス封管中で、芳香族化合物と 10% Pt/C 触媒を、*i*-PrOH と水の混合溶媒中、外部加熱温度 100 °C で攪拌したところ芳香核還元反応が進行し、様々なシクロヘキサン類が高収率で生成した(Scheme 2-28)。¹⁰⁾ トルエンからは、有機ケミカルハイドライド法の核となるメチルシクロヘキサンが容易に合成できることは注目に値する。この反応は *i*-PrOH を単独で用いるより、共溶媒として水を添加することで反応効率が向上する点も興味深い。

Scheme 2-28

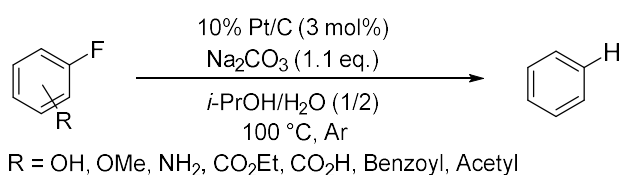


第三章 プラチナ炭素を触媒とした芳香環の重水素標識反応

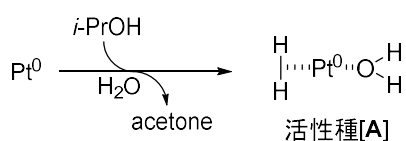
第一節 重水素化研究へ展開する際のセレンディピティ：芳香族フッ素化合物の還元的脱フッ素化反応

炭素(C)–フッ素(F)結合は有機化学におけるもっとも強固な結合の一つであり、その切断には過酷な反応条件を必要とする。著者は、Pt/C 触媒と Na₂CO₃ 存在下、*i*-PrOH/H₂O の混合溶媒中 100 °C で加熱攪拌すると、芳香族フッ素化合物の脱フッ素化反応が効率良く進行することを見出している(Scheme 3-1)。⁸⁾ この反応は *i*-PrOH のみでも進行するが、H₂O を共溶媒として加えることで反応効率が向上する。脱フッ素化反応後の溶液を重クロロホルムで抽出して ¹H NMR で解析したところ、アセトンの生成が確認された。すなわち、Pt/C 触媒的に *i*-PrOH の脱水素反応が進行し、生じた H₂ により、脱フッ素化 (還元) が進行しているものと考えられる。H₂O は Pt 金属に配位するため、バルク状のリガンドとして機能して Pt 活性種(A)を形成しているものと考えている(Scheme 3-2)。なお、Na₂CO₃ は反応中に副生するフッ化水素(HF)の中和を目的として添加している。ここで H₂O を D₂O に置き換えると、著者らの研究室で開発した (第二章第二節)、従来の重水素標識化で必要となる H₂、D₂O ならびに不均一系遷移金属触媒が系中に存在する反応系が形成される。すなわち、H₂ を外部添加しなくとも、Pt/C 触媒存在下 *i*-PrOH/H₂O の混合溶液中、様々な化合物を直接重水素標識できると考えた。

Scheme 3-1



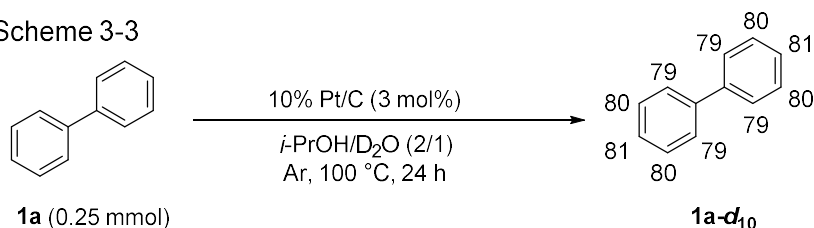
Scheme 3-2



第二節 予備実験：ビフェニルの重水素標識反応

まず、比較的容易に C-H 活性化される芳香族化合物からビフェニル(**1a**)を基質として選択して、10% Pt/C 触媒存在下 *i*-PrOH/D₂O の混合溶媒中、100 °C で 24 時間加熱攪拌したところ、芳香環のすべての C-H が C-D に変換された多重重水素標識ビアリール(**1a-d₁₀**)が得られた(Scheme 3-3)。中性条件下でも *i*-PrOH からの脱水素反応が進行し、一挙に多重重水素化が進行する点が特徴である。しかし、重水素化効率が 8 割程度と満足のいく結果ではなかったため、反応条件の最適化による、効率的な多重重水素化法の確立を目指した。

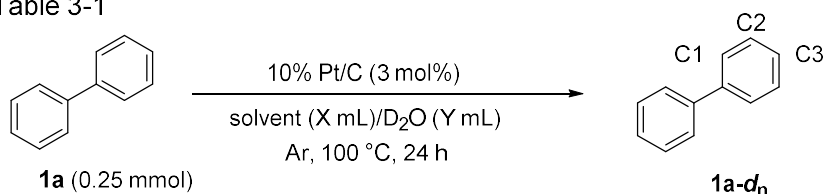
Scheme 3-3



第三節 反応条件の最適化

まず、ビフェニル(**1a**: 0.25 mmol)を基質として 10% Pt/C(3 mol%)存在下 100 °C で 24 時間反応して溶媒効果を検討した(Table 3-1)。第二節で示した様に、基質 0.25 mmol に対して *i*-PrOH/D₂O = 2 mL/1 mL の混合溶媒を用いたところ、8 割程度の重水素化率で重水素標識体(**1a-d₁₀**)が得られた(Entry 1)。D₂O の共溶媒として第 3 級アルコールである *t*-BuOH を使用した場合、あるいは、D₂O のみを溶媒として使用すると、H₂ が発生しないため重水素化は進行しない(Entries 2 and 4)。また第 1 級アルコールの MeOH も D₂O の共溶媒としては適していない(Entry 3)。おそらく、*i*-PrOH の脱水素により副生するアセトンは重水素化反応を阻害しないものと考えられる。しかし、*i*-PrOH は水素源となり、望みの H-D 交換反応 (重水素化) とは逆の D-H 交換反応も同時に進行する(Scheme 3-4)。すなわち、予め重水素原子を導入した **1a-d₁₀** を基質として、*i*-PrOH 中反応したところ、D-H 交換反応が進行し重水素化率の低下が確認された。この知見に基づき、D₂O (1 mL) に対する *i*-PrOH の使用量を 2 mL から 1 mL に減量したところ、重水素化率は 9 割程度まで向上した(Entry 5)。さらに、重水素源である D₂O を 1 mL から 2 mL に増量することで重水素化率は約 95%まで到達することが明らかとなった(Entry 6)。また、*i*-PrOH の添加量を 1 mL から 0.5 mL にすると重水素化率の若干の低下が認められ(Entry 7)、0.1 mL まで減量すると重水素化効率はさらに低下した(Entry 8)。これは、*i*-PrOH の減量に伴い基質の溶解度が低下したためであり、溶解補助剤としてシクロヘキサン(*c*-Hex)を添加することで、すなわち、*i*-PrOH/*c*-Hex/D₂O (0.1 mL/0.9 mL/2 mL)混合溶媒中で反応したところ、ビフェニルにほぼ定量的に重水素原子が導入された(Entry 9)。また反応温度は 80 °C でも高い重水素化率を維持できることも明らかになった(Entry 10)。なお、反応時間を 3 時間に短縮すると、立体的に混んだ芳香環オルト位の重水素化率の低下が認められたが、メタ位とパラ位の重水素化率は高かったことから、入りやすい箇所から段階的に重水素が導入されていることが判明した。(Entry 11)。

Table 3-1



Entry	Solvent (X mL)	D ₂ O (Y mL)	D content (%) ^[a]		
			C1	C2	C3
1	<i>i</i> -PrOH (2 mL)	D ₂ O (1 mL)	79	80	81
2	–	D ₂ O (1 mL)	0	0	0
3	MeOH (2 mL)	D ₂ O (1 mL)	6	3	9
4	<i>t</i> -BuOH (2 mL)	D ₂ O (1 mL)	0	0	0
5	<i>i</i> -PrOH (1 mL)	D ₂ O (1 mL)	91	90	91
6	<i>i</i> -PrOH (1 mL)	D ₂ O (2 mL)	96	96	95
7	<i>i</i> -PrOH (0.5 mL)	D ₂ O (2 mL)	93	94	95
8	<i>i</i> -PrOH (0.1 mL)	D ₂ O (2 mL)	15	34	23
9	<i>i</i> -PrOH (0.1 mL) + <i>c</i> -Hex (0.9 mL)	D ₂ O (2 mL)	93	98	98
10 ^[b]	<i>i</i> -PrOH (0.1 mL) +	D ₂ O (2 mL)	97	98	98

	<i>c</i> -Hex (0.9 mL)				(>99%) ^[c]
11 ^[b, d]	<i>i</i> -PrOH (0.1 mL) + <i>c</i> -Hex (0.9 mL)	D ₂ O (2 mL)	21	96	97

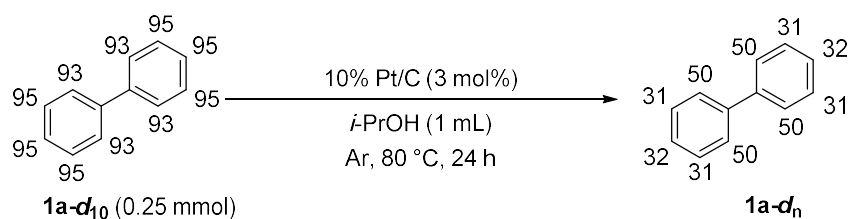
[a] ¹H および ²H NMR を用いて重水素化率を決定した。

[b] 80 °C

[c] 単離収率

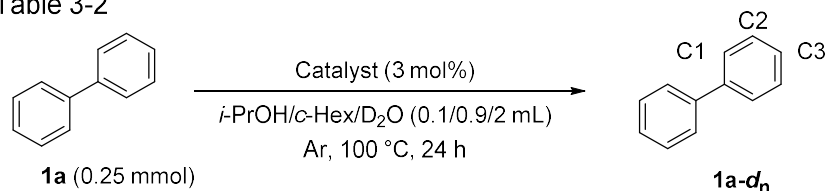
[d] 3 時間

Scheme 3-4



次に、*i*-PrOH/*c*-Hex/D₂O = 0.1/0.9/2 中、様々な触媒の効果を検討した(Table 3-2)。その結果、10% Pt/Al₂O₃ を触媒としても 10% Pt/C と同様に高い重水素化率で目的の重水素標識体が得られた(Entries 1 and 2)。一方、10% Pd/C では重水素化は全く進行せず(Entry 3)、10% Rh/C や 10% Ru/C の場合は、H-D 交換反応は進行するものの低重水素化率であった(Entries 4 and 5)。以上の結果より、0 価の Pt 金属が適しており、汎用性のある 10% Pt/C を触媒として選択し、次節で基質適用性を検討した。

Table 3-2



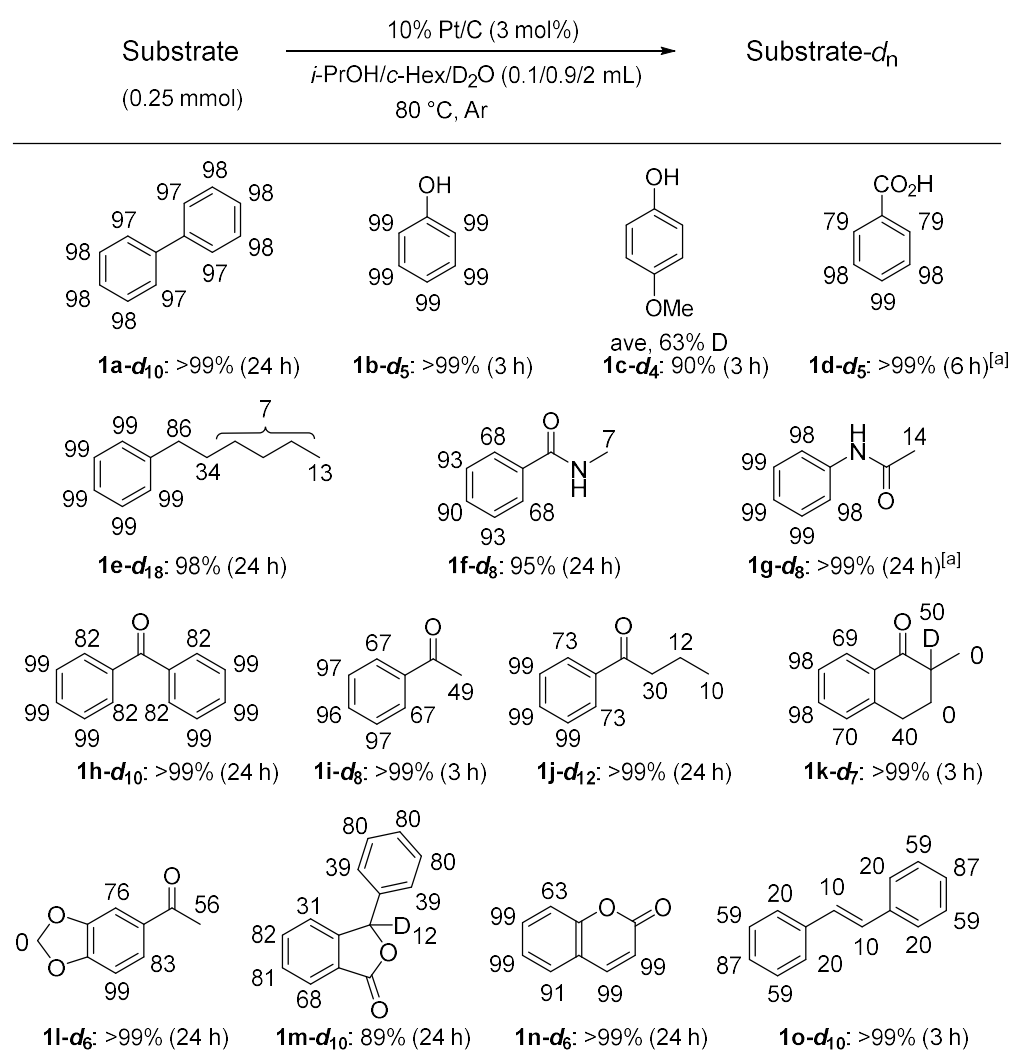
Entry	Catalyst	D content (%) ^[a]		
		C1	C2	C3
1	10% Pt/C	93	98	98
2	10% Pt/Al ₂ O ₃	96	98	98
3	10% Pd/C	0	0	0
4	10% Rh/C	30	55	58
5	10% Ru/C	25	43	45

[a] ¹H および ²H NMR を用いて重水素化率を決定した。

第四節 基質適用性の検討

本節では様々な芳香族化合物の基質適用性の拡充を試みた(Figure 5)。この反応は芳香環の電子的性質にあまり影響されず、様々な芳香環が効率良く重水素標識化される(**1a-1e**)。また、芳香環にアミド基が置換した芳香族化合物(**1f** and **1g**)の H-D 交換反応も問題なく進行する。特筆すべき点として、分子内にケトンやオレフィンを保有する芳香族化合物は還元されることなく、目的の重水素標識体を高収率・高重水素化率で得ることができた(**1h-l**, and **1o**)。この反応では、金属を活性化するために必要な僅かな H₂ しか発生しておらず、共存する還元性官能基の還元反応が抑制されているものと予想される。また、ベンゾフラン誘導体(**1m**)やクマリン(**1n**)などの、生物活性物質の基本骨格として重要な化合物も効率良く重水素標識化され、重水素標識ビルディングブロックの合成法としても有用である。これらの化合物(**1h-1o**)を直接重水素標識する反応例は報告されておらず、新規性と進歩性を兼ね備えた方法論として価値が認められる。

Figure 3-1

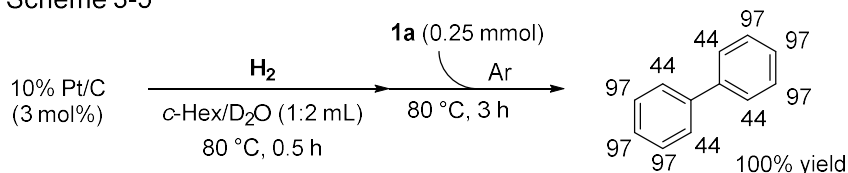


^[a] 100 °C

第五節 反応機構解明に関する検討

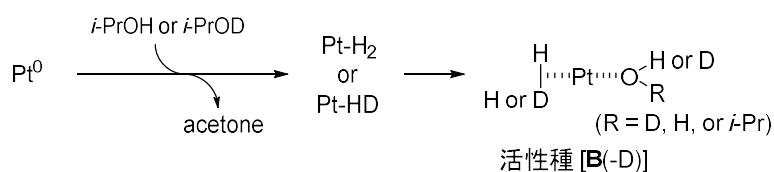
シクロヘキサン/D₂O 混合溶媒中、H₂ 雰囲気下 80 °C で Pt/C を 30 分予備攪拌した後、内ガスを Ar に置換した。続いて、**1a** を添加して 80 °C で 3 時間攪拌すると、*i*-PrOH/D₂O を溶媒とした場合 (Table 3-1, entry 11) とほぼ同等の重水素化率が得られた (Scheme 3-5)。すなわち、H₂ は過剰量存在する必要はなく、Pt を活性化するに足る H₂ が触媒に吸着していれば、効率良く重水素化が進行することが明らかとなった。

Scheme 3-5



この反応ではまず、*i*-PrOH もしくは系中で生成した *i*-PrOD が 0 価 Pt 金属により脱水素されて、H₂ あるいは HD が発生し (Scheme 3-6)、これと、溶媒中の D₂O、DHO あるいは *i*-PrOD が Pt 金属に配位して活性種 **B(-D)** が生成する。

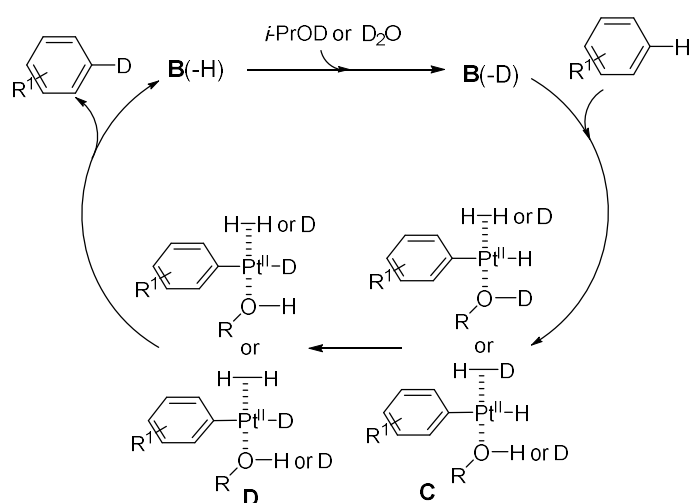
Scheme 3-6



続いて、Pt 活性種 **B(-D)** が芳香環の C-H 結合に酸化的付加することで中間体 **C** が形成される (Scheme 3-7)。中間体 **C** の Pt 金属上で、基質由来の H 原子と活性種 **B** に配位している DH もしくは ROD 由来の D 原子が H-D 交換することで、中間体 **D** へと変換される。その後、Pt 金属の還元的脱離によって芳香環に D 原子が導入され、活性種 **B(-H)** が生成する。活性種 **B(-H)** は、系中の重溶媒と配位子交換することで活性種 **B(-D)** が再生し、H-D 交換サイクルが回転するものと考えている。

Scheme 3-7

酸化的付加による反応機構

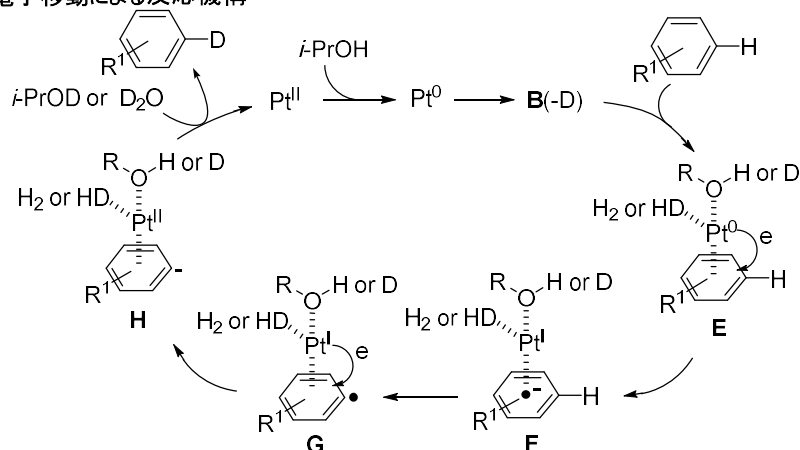


一方、別の反応機構も考えられる (Scheme 3-8)。反応活性種 **B(-D)** が基質芳香環の π 電子に配位して中間体 **E** (チャージトランスファーコンプレックス、CT コンプレックス) が形成される。その後 Pt から芳香環へ

の一電子移動が起こりラジカルアニオン中間体 **F** を経て、さらに H^- を放出してラジカル中間体 **G** が生成すると同時に Pt^{I} から更に一電子移動して、アニオン中間体 **H** に変換される。**H** は系中の D_2O あるいは $i\text{-PrOD}$ から D^+ を供給されて芳香環の重水素標識化が完結する。2 価になった Pt 触媒は系中の $i\text{-PrOH}$ で還元されて 0 価に戻り活性種 **B(-D)** が再生する。

Scheme 3-8

一電子移動による反応機構



以上、 $i\text{-PrOH}$ の脱水素機構を経由する芳香族化合物の効率的重水素標識化法を確立した。この反応は緩やかな条件下で進行し、引火性 H_2 を外部添加する必要がないため安全である。また、困難であったカルボニル基やオレフィンを持つ芳香族化合物への、重水素原子の直接導入が可能であるため、実用性が高い有用な標識法である。

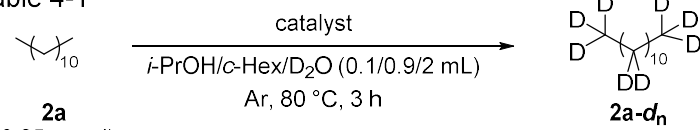
第四章 プラチナおよびロジウム炭素共触媒を用いたアルカンの多重重水素標識法

第一節 プラチナおよびロジウム炭素触媒の共使用による相補的効果の発現

第二章第三節で紹介したように、著者が所属する研究室では、5% Rh/C-H₂-D₂O を組み合わせて反応を実施するとアルカンの多重重水素化反応が封管中 160 °C で効率良く進行することを明らかとしている。⁷⁹⁾ 著者は、*i*-PrOH の Pt/C 触媒的脱水素

反応により *in situ* で生成する H₂ を活性化剤とした重水素標識法¹¹⁾を (第三章)、不活性 C-H 結合のみで構成されるアルカンに適用すれば、H₂ を外部添加しないアルカンの重水素標識反応が進行するものと考えた。ドデカン(**2a**, 0.25 mmol)を基質として、*i*-PrOH の脱水素と芳香環の重水素化に適した 10% Pt/C 触媒とともに、H₂ を外部添加するアルカンの多重重水素化反応において、最も触媒活性が高かった 5% Rh/C を単独使用して(3 mol%)、*i*-PrOH/*c*-Hex/D₂O = 0.1 mL/0.9 mL/2 mL 中 80 °C で加熱攪拌したが、H-D 交換反応は全く進行しなかった(Table 4-1, Entries 1 and 2)。これは、アルカンの C-H 結合に対する Pt/C の親和性が低く、C-H 活性化が効率良く進行しない事と、Rh/C の *i*-PrOH の脱水素触媒能が低い事が重なった結果であると考察した。そこで、10% Pt/C と 5% Rh/C 双方の長所を生かし、欠点を相補的に補うため、両触媒を共使用して検討することとした。10% Pt/C 触媒 (3 mol%)と 5% Rh/C 触媒 (3 mol%)を同時に使用したところ、基質アルカンが僅かに重水素化されることが明らかになった(Entry 3)。これを受けて、Pt/C と Rh/C 触媒を共使用した、H₂ を外部添加しない緩和な条件下で進行するアルカンの重水素標識法の確立を目指して研究に着手した。

Table 4-1

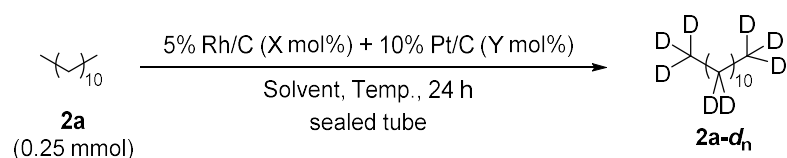
		
Entry	catalyst	D content (%) ^[a] , CD ₂ /CD ₃
1	10% Pt/C (3 mol%)	0/0
2	5% Rh/C (3 mol%)	0/0
3	10% Pt/C (3 mol%) + 5% Rh/C (3 mol%)	5/6

^[a]¹H および ²H NMR を用いて重水素化率を決定した。

第二節 反応条件の最適化

ドデカン(2a: 0.25 mmol)、5% Rh/C 触媒 (15 mol%)と 10% Pt/C 触媒 (15 mol%)存在下、*i*-PrOH/*c*-Hex/D₂O (0.1/0.9/2 mL)の混合溶媒中、120 °C、24 時間、密封容器を用いて反応したところ、8 割程度の重水素化率で重水素標識アルカンが生成した(Table 4-2, Entry 1)。また、反応系に共存する水素源を減量する目的で、*i*-PrOH を *i*-PrOD-*d*₈に変更したところ、重水素化率は若干向上した(Entry 2)。また、アルカンの H-D 交換反応における基質 (水素源) となる恐れのあるシクロヘキサン(*c*-Hex)を取り除いたところ、重水素標識化率は 9 割程度まで向上した(Entry 3)。第三章で示した芳香環の重水素化反応と同様に、D₂O のみを溶媒とすると、重水素化効率は劇的に低下した(Entry 4)。これは、触媒の活性化剤となる H₂ が系中で発生しないことに起因している。次に、基質の溶媒への溶解性向上を目的として *i*-PrOD-*d*₈ の添加量を 0.1 mL (Entry 3)から 0.5 mL (Entry 5)に増量したところ、重水素化率がさらに向上した(約 95% D, Entry 5)。この段階で溶媒を *i*-PrOD-*d*₈ から未標識の *i*-PrOH (Entry 6)に変えたところ、重水素化率は顕著に低下したため、溶媒を *i*-PrOD-*d*₈/D₂O = 0.5 mL/2 mL に固定して、以下、重水素化率に及ぼす反応温度の効果を調べた。反応温度を 100 °C に下げても(Entry 7)、140 °C まで上げても(Entry 8)、いずれも反応効率が低下した。そこで 120 °C を選択して、引き続き触媒量の効果を検討した。5% Rh/C と 10% Pt/C 触媒の使用量を 15 mol%/15 mol%から 10 mol%/10 mol%、5 mol%/5 mol%と減量しても、9 割近い重水素化率は維持されたが、僅かながらの低下傾向が示された(Entries 9 and 10)。また、*i*-PrOD-*d*₈/D₂O = 0.5 mL/2 mL 中、10% Pt/C を単独で 30 mol%使用しても高い重水素化率が得られることも明らかとなった(Entry 11)。一方、5% Rh/C を 30 mol%単独で用いた場合には低重水素化率であったが(Entry 12)、H₂ を外部添加した場合は Rh/C は H-D 交換反応を効率良く触媒することから⁷⁹⁾、この反応では、Rh/C の *i*-PrOD-*d*₈ からの脱水素触媒能が低く、Rh 金属を活性化するために必要な量の D₂ ガスが系中で発生しなかったと考えれば合理的である。このことから、5% Rh/C あるいは 10% Pt/C を単独で増量するよりも、共使用した方が(Entry 5)効率良く重水素化できることが示された。また、第三章第三節の結果と同様に、この共触媒系でも重メタノール(CD₃OD)の脱水素反応に対する触媒活性は低く、*i*-PrOD-*d*₈ の代わりに CD₃OD を使用すると重水素化率は顕著に低下した(Entry 13)。以上、Entry 5 に示した反応条件を選択して、次節で基質適用性を検討した。

Table 4-2



Entry	X/Y (mol%)	Solvent (mL)	Temp. (°C)	D content ^[a] (%) CD ₂ /CD ₃
1	15/15	<i>i</i> -PrOH/ <i>c</i> -Hex/D ₂ O (0.1/0.9/2)	120	81/79
2	15/15	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ / <i>c</i> -Hex/D ₂ O (0.1/0.9/2)	120	84/81
3	15/15	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.1/2)	120	92/87
4	15/15	D ₂ O (2)	120	36/37
5	15/15	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.5/2)	120	94/96 (>99%) ^[b]
6	15/15	<i>i</i> -PrOH/D ₂ O (0.5/2)	120	84/86
7	15/15	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.5/2)	100	91/87
8	15/15	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.5/2)	140	88/89
9	10/10	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.5/2)	120	88/87
10	5/5	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.5/2)	120	89/85
11	0/30	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.5/2)	120	91/90
12	30/0	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.5/2)	120	39/40
13	15/15	CD ₃ OD/D ₂ O (0.5/2)	120	38/35

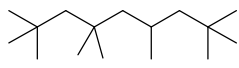

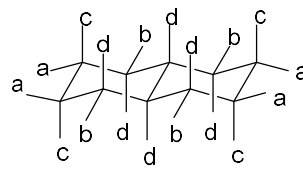
^[a] ¹H および ²H NMR を用いて重水素化率を決定した。


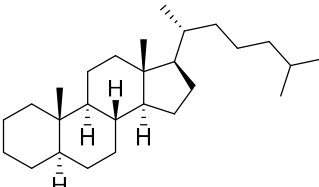
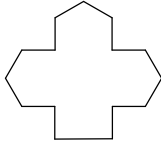
^[b] 単離収率

第三節 基質適用性の検討

様々な鎖状並びに環状アルカンの基質適用性を検討した(Table 4-3)。その結果、炭素数 15 のペンタデカン (**2b**: Entry 1)や炭素数 20 のエイコサン(**2c**: Entry 2)など、炭素数を延長しても効率良く多重重水素化が進行した。炭素数を 36 まで延長したヘキサトリアコンタン(**2d**)はワックス様であり、基質の溶解性や攪拌効率の低下に伴う反応性の低下が認められたが、溶解性補助の目的で *c*-Hex を少量添加すること(Entry 3)で、目的とする重水素標識体を高重水素化率で得ることができた。一方、多数の分岐鎖をもち嵩高い 2,2,4,4,6,8,8-ヘプタメチルノナン(**2e**)は立体障害のため、低重水素化率であった(Entry 4)。環状アルカンであるビスクロヘキシル(**2f**)やトランスデカリン(**2g**)も、問題なく重水素標識化することができた(Entries 5 and 6)。また、アダマンタン(**2h**)や α -コレスタン(**2i**)など強固に固定されており、ストレインが大きな基質の場合には、重水素化率はあまり向上しないが(Entries 7 and 8)、 α -コレスタン(**2i**)に関しては *c*-Hex の添加により重水素化率の若干の向上が認められた(Entry 8)。なお、シクロペンタデカン(**2j**)のような大環状アルカンは分子の自由度も高く、高重水素化率・高収率で目的の多重重水素標識アルカンへと変換された(Entry 9)。

Table 4-3

Entry	Substrate	D content ^[a] (%)	Yield (%)
Substrate (0.25 mmol) $\xrightarrow[120\text{ }^\circ\text{C, 24 h, sealed tube}]{5\% \text{ Rh/C (15 mol\%), 10\% Pt/C (15 mol\%)}$ <i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.5/2 mL) Substrate- <i>d</i> _n			
1	<i>n</i> -Pentadecane (C ₁₅ H ₃₂) (2b)	CD ₃ (CD ₂) ₁₃ CD ₃ 97 92 97	92
2	<i>n</i> -Eicosane (C ₂₀ H ₄₂) (2c)	CD ₃ (CD ₂) ₁₃ CD ₃ 94 94 94	95
3 ^[b]	<i>n</i> -Hexatriacontane (C ₃₆ H ₇₄) (2d)	CD ₃ (CD ₂) ₁₃ CD ₃ 78 86 78 (87 86 87 ^[c])	69 (89 ^[c])
4	2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane (2e)	 CD 53; CD ₂ 17; CD ₃ 62 (CD 43; CD ₂ 15; CD ₃ 74 ^[d])	100 (99 ^[d])
5	Bicyclohexyl (2f)	 equatorial 75; axial 71	86
6	<i>trans</i> -Decaline (2g)	 a 97; b 95; c 87; d 94	85

7	Adamantane (2h)		99
		CD 35; CD ₂ 39	
8	α -Cholestane (2i)		82 ^[b] (82 ^[c]), (90 ^[b,c])
		ave. 19 ^[b] (14 ^[c]), (39 ^[b,e])	
9	Cyclopentadecane (2j)		99
		CD ₂ 96	

^[a] ¹H および ²H NMR を用いて重水素化率を決定した。

^[b] 基質 (0.125 mmol)、10% Pt/C (30 mol%) および 5% Rh/C (30 mol%) を使用した。

^[c] 基質 (0.125 mmol)、10% Pt/C (30 mol%)、5% Rh/C (30 mol%) および *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (1/2 mL) を使用した。

^[d] *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (1/2 mL) を使用した。

^[e] シクロヘキサン(0.1 mL)を共溶媒として添加した。

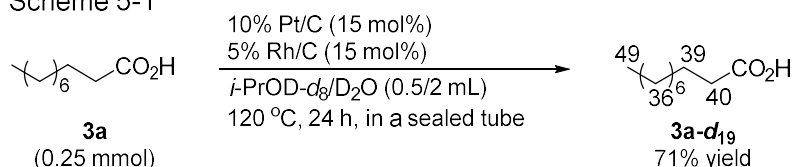
以上、本多重重水素標識反応は、Pt/C による *i*-PrOH からの優れた H₂ ガス用時調製能と、Rh/C による優れたアルカンの C-H 結合活性化能を組み合わせることで、相補的効果が発現して、H₂ ガスを外部添加することなく、120 °C 程度の比較的穏和な条件で達成することができる。本法は幅広い基質適用性を示すアルカンの簡便重水素標識法として、実用的適用が期待される。

第五章 プラチナ炭素を触媒とした飽和脂肪酸の多重重水素標識法

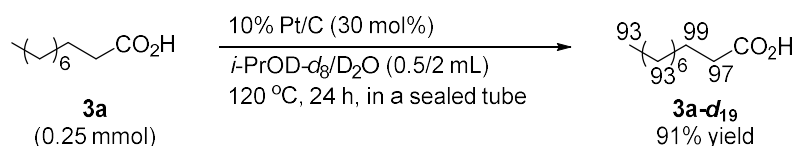
第一節 飽和脂肪酸重水素標識化反応の発見の経緯

これまで脂肪酸カルボン酸の直接的な多重重水素標識には、Pt/C 触媒および強塩基存在下、耐圧容器中で 220 °C 以上の加熱反応を繰り返す必要があった (第二章第一節第三項)。³²⁾ 著者が所属する研究室でも脂肪酸カルボン酸の効率的な重水素標識化はいまだ達成されていない。著者は、第三章および第四章において不均一系白金族触媒が D₂O 中、*i*-PrOH (*i*-PrOD-*d*₈) の脱水素反応を触媒して、系中で発生した H₂ が触媒金属自身を効率良く活性化することで、様々な芳香族化合物やアルカンの多重重水素化が穏和な条件下進行することを見出している。この重水素標識法の脂肪酸カルボン酸への適用により、脂肪酸カルボン酸の多重重水素化も可能となるのではないかと考えた。第四章で確立したアルカンの多重重水素標識化反応を、脂肪酸(カプリン酸: **3a**) を基質として実施したところ、低重水素化率ながら重水素原子が導入され (Scheme 5-1)、更に、10% Pt/C 触媒の単独使用により重水素化率が飛躍的に向上することが判明した (Scheme 5-2)。よって、ほぼ中性条件、120 °C という緩和な条件下における脂肪酸カルボン酸の多重重水素標識法を確立できるものと考え、研究に着手した。まず始めに、*i*-PrOD-*d*₈ よりも安価な *i*-PrOH を水素源として検討した。

Scheme 5-1



Scheme 5-2



第二節 反応条件の最適化

0.25 mmol のカプリン酸(**3a**)を基質として、8 mol%の 10% Pt/C 触媒存在下、様々な溶媒中 120 °C (外部加熱装置)で 24 時間加熱攪拌後、重水素化率を比較した(Table 5-1)。D₂O (2 mL)のみを溶媒とした場合は、触媒を活性化するための H₂源が存在しないため、重水素化はあまり進行しないが(Entry 1)、H₂源となる *i*-PrOH (0.5 mL)を D₂O の共溶媒として添加することで、重水素化効率は劇的に向上し、90%の重水素化率が達成された(Entry 2)。Entry 1 および Entry 2 の結果から、反応系中で生成する H₂ ガスが Pt 触媒を活性化して、重水素標識化反応を効率良く促進していることが明らかとなった。次に、重水素源となる D₂O の使用量について検討した。*i*-PrOH/D₂O の使用量を 0.5/2 mL から 0.5/3 mL に変更したところ重水素化率はさらに向上し、90%台中盤の重水素化率で目的とする多重重水素標識脂肪酸が得られた(Entry 3)。これまでに著者の所属する研究室で開発している、H₂ ガスの外部添加による不均一系触媒の活性化法を使って、脂肪族カルボン酸を重水素標識した場合は、H₂ 雰囲気下、D₂O 中あるいは *c*-Hex/D₂O の混合溶媒中加熱攪拌することで重水素化は進行するが、重水素化率は 90%程度であった(Entries 4 and 5)。これらの結果から、脂肪族カルボン酸の重水素標識は H₂ ガスを外部添加するよりも、*i*-PrOH の脱水素反応により系中で発生した H₂ を触媒の活性化剤とした方が効率良く進行することが明らかとなった。また、反応温度を 120 °C から 80 °C に下げると反応効率の顕著な低下が認められた(Compare entries 3 and 6)。*i*-PrOH は水素源としても働くため D-H 交換反応の原因となることから、*i*-PrOD-*d*₈ に変更し、第四章アルカンの重水素標識化で選択した反応条件である *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5 mL/2 mL)の混合溶媒を使用したところ、平均で 95%を上回る高い重水素化率が達成された。(Entry 7)。しかし、*i*-PrOD-*d*₈ は高価であるため、より実用的な反応開発を目指し *i*-PrOD-*d*₈ の減量を試みた。*i*-PrOD-*d*₈ の添加量を 0.5 mL から 0.1 mL に減量したり(Entry 8)、*i*-PrOD-*d*₈ および D₂O の添加比を変えずに使用量を *i*-PrOD-*d*₈/D₂O = 0.5 mL/2 mL から 0.25 mL/1 mL に減量すると(Entry 9)いずれも重水素化率が低下した。結果として、基質 0.25 mmol に対して *i*-PrOD-*d*₈ (0.5 mL)および D₂O (2 mL)を加えることで、最も効率良く目的とする多重重水素標識脂肪族カルボン酸が得られることが明らかとなった。また、第三章および第四章と同様に CD₃OD-*d*₄ を D₂源とすると重水素化効率が低下した(Entry 10)。*i*-PrOD-*d*₈ を単独で使用した場合も重水素化率の低下が認められたことから、この反応において、D₂O は重水素源として作用するだけでなく、Pt/C 上の Pt にリガンドとしてバルク状に配位して重水素化反応を促進しているものと考えられる(Entry 11)。最も高い重水素化率が達成された *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5 mL/2 mL)混合溶媒(Entry 7)を選択して、触媒検討を遂行した。

Table 5-1^[a,b]

Entry	Solvents	D content (%)				Yield
		a	b	c	d	
1	D ₂ O (2 mL)	13	13	9	18	100%
2	<i>i</i> -PrOH/D ₂ O (0.5 mL/2 mL)	89	90	93	92	93%
3	<i>i</i> -PrOH/D ₂ O (0.5 mL/3 mL)	96	95	92	94	97%
4 ^[c]	D ₂ O (2 mL)	92	91	89	85	95%
5 ^[c]	cyclohexane/D ₂ O (0.5 mL/2 mL)	81	86	88	73	97%

6 ^[d]	<i>i</i> -PrOH/D ₂ O (0.5 mL/3 mL)	35	53	65	68	81%
7	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.5 mL/2 mL)	98	99	96	94	100%
8	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.1 mL/2 mL)	32	51	58	61	98%
9	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ /D ₂ O (0.25 mL/1 mL)	38	49	57	66	100%
10	CD ₃ OD- <i>d</i> ₄ /D ₂ O (0.5 mL/2 mL)	8	8	5	8	88%
11	<i>i</i> -PrOD- <i>d</i> ₈ (0.5 mL)	63	68	65	60	96%

[a] 重水素標識されたカルボン酸のイソプロピルエステルが一部確認されたため、反応後 NaOH (50 mg) を添加して加水分解した後、重水素標識カルボン酸として単離した。

[b] ¹H および ²H NMR を用いて重水素化率を決定した。

[c] H₂ ガスを外部添加した。

[d] At 80 °C.

カプリン酸(**3a**)を基質として *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5 mL/2 mL) の混合溶媒中、様々な炭素担持型不均一系白金族触媒をスクリーニングした (Table 5-2)。10% Pt/C の使用量を 8 mol% から 5 mol% に減量したり (Entries 1 and 2)、10% Rh/C あるいは 10% Ir/C を用いると重水素化率の低下が確認された (Entries 3 and 4)。また、10% Pd/C や 10% Ru/C の場合には、H-D 交換反応は全く進行せず原料が回収された (Entries 5 and 6)。

Table 5-2^[a,b]

Entry	Catalyst	D content (%)				Yield
		a	b	c	d	
1	10% Pt/C	98	99	96	94	96%
2 ^[c]	10% Pt/C	87	95	93	91	100%
3	10% Rh/C	7	10	10	29	84%
4	10% Ir/C	27	42	36	64	98%
5	10% Pd/C	0	0	0	0	100%
6	10% Ru/C	0	0	0	0	100%

[a] 重水素標識されたカルボン酸のイソプロピルエステルが一部確認されたため、反応後 NaOH (50 mg) を添加して加水分解した後、重水素標識カルボン酸として単離した。

[b] ¹H および ²H NMR を用いて重水素化率を決定した。

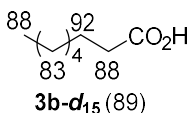
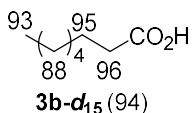
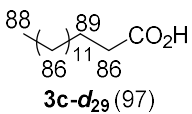
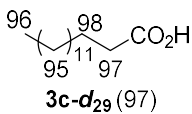
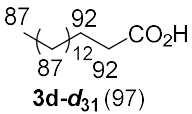
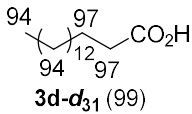
[c] 10% Pt/C (5 mol%) を使用した。

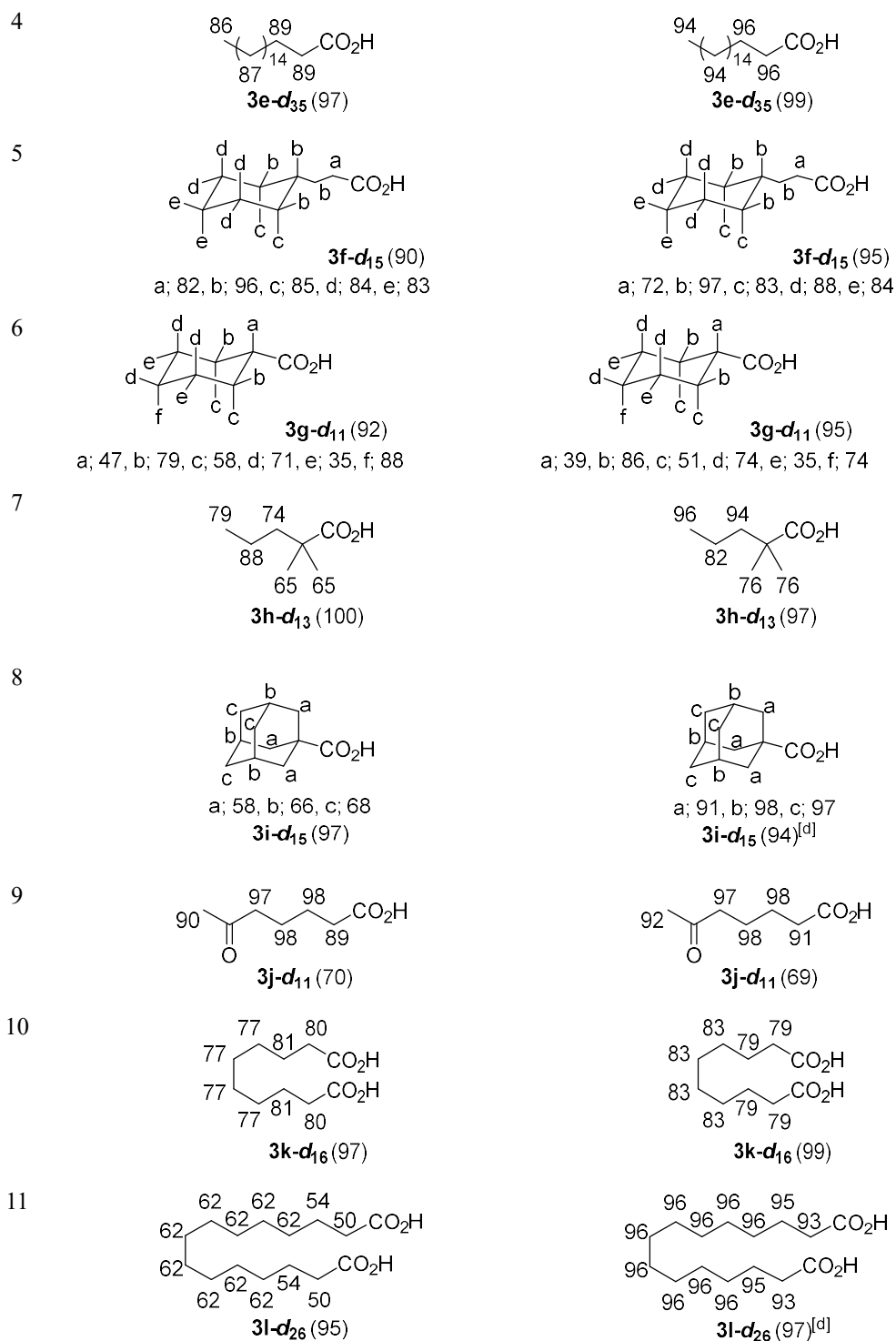
以上の結果から、10% Pt/C を触媒として選択し、基質 0.25 mmol に対して 10% Pt/C を 8 mol% 使用することとした。次節では、実用的な重水素標識法として確立するため、反応コストの低減を指向した *i*-PrOH/D₂O (0.5 mL/3 mL) 混合溶媒中での反応を Condition A (Table 5-1, Entry 3) とし、最も高い重水素化率が得られた *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5 mL/2 mL) を Condition B (Table 5-1, Entry 7) として、それぞれで基質一般性を検討した。

第三節 基質適用性検討

前節で確立した Condition A および Condition B を用いて、様々な脂肪族カルボン酸の重水素化を検討した (Figure 5-1)。その結果、カプリル酸(**3b**)、ペンタデカン酸(**3c**)、パルミチン酸(**3d**)およびステアリン酸(**3e**)などの直鎖飽和脂肪酸は、Condition A あるいは B どちらの反応条件でも効率良く多重重水素標識され、特に Condition B では約 95% の高い重水素化率が達成された (Entries 1-4)。分子内にシクロヘキサン環を有するカルボン酸 [(Entries 5 (**3f**) and 6 (**3g**))] の重水素化率は、標識される C-H の環境によって異なってくるが、Condition A および B どちらを適用しても、基質全体として約 60% から 80% 程度の良好な重水素化率が達成された。嵩高い 2,2-ジメチルバレリン酸(**3h**, Entry 7) を基質とした場合には、Condition A では 60%-70% 程度の重水素化率となるが、Condition B を適用することで重水素化率は 80% 以上に向上する。また、立体が強固に固定されている 1-アダマンタンカルボン酸(**3i**, Entry 8) は Condition A では 60% 程度の重水素化率であったが、Condition B では、Pt/C の触媒量を 15 mol% に増量する必要はあるものの、90% 以上の重水素化率が達成された。分子内にケトンを保有する 6-オキソヘプタン酸(**3j**) の場合も、ケトンの還元が併発することなく、高重水素化率で多重標識体を合成することができた (Entry 9)。従って、系中で H₂ (D₂) は過剰に発生しておらず、触媒活性化に必要な僅かな量が生成しているに過ぎないと考えている。セバシン酸(**3k**) やペンダデカンジカルボン酸(**3l**) などのジカルボン酸類の重水素化は Condition A、B ともに 60% から 80% 程度の重水素化率であったが (Entries 10 and 11)、ペンダデカンジカルボン酸(**3l**) に関しては、10% Pt/C を 8 mol% から 15 mol% に増量することで重水素化率の顕著な向上がみられた (Entry 11, Condition B)。

Table 5-3^[a,b,c]

Entry	Substrate- <i>d_n</i>	
	Condition A (Yield [%])	Condition B (Yield [%])
1	 <p>3b-d₁₅ (89)</p>	 <p>3b-d₁₅ (94)</p>
2	 <p>3c-d₂₉ (97)</p>	 <p>3c-d₂₉ (97)</p>
3	 <p>3d-d₃₁ (97)</p>	 <p>3d-d₃₁ (99)</p>



[a] 重水素標識されたカルボン酸のイソプロピルエステルが一部確認されたため、反応後、NaOH (50 mg)を用いて加水分解した後、重水素標識カルボン酸として単離した。

[b] 括弧内に単離収率を記載した。

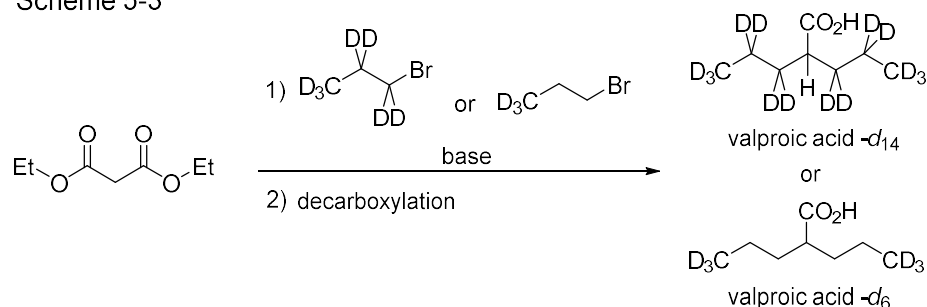
[c] ¹H および ²H NMR を用いて重水素化率を決定した。

[d] 10% Pt/C (15 mol%) を使用した。

第四節 バルプロ酸の重水素標識化

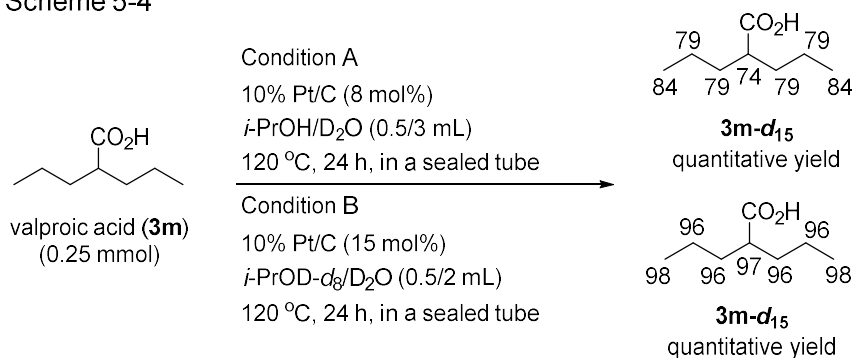
重水素標識された医薬品は生体内での薬物動態の解明に用いられるだけでなく、人体に投与することで、同位体効果により代謝が遅延されるなど、薬効持続時間の延長が期待されることから、ヘビードラッグとして注目されている。^{5d,g)} しかし、重水素標識医薬品のポストシンテティックな合成法が確立されていないため、その合成は困難である。例えばバルプロ酸は抗てんかん薬として広く使用されている医薬品であるが、多重重水素標識バルプロ酸は、予め標識された小分子量のビルディングブロックを使用した多段階合成法により 6 個あるいは 14 個の重水素が導入された標識体が調製されている(Scheme 5-3)。²¹⁾ 従って、未標識バルプロ酸からの直接多重重水素標識法や、全て (15 個) の C-H を C-D に置き換えた重バルプロ酸-*d*₁₅ の合成例は皆無であり、重水素標識バルプロ酸-*d*₁₅ を未標識体から直接合成する方法論の開発は、医薬品開発を推進する上で重要な研究課題である。

Scheme 5-3



本節では、前節で確立した脂肪族カルボン酸の多重重水素標識反応をバルプロ酸に応用して、重バルプロ酸-*d*₁₅ の直接合成を検討した(Scheme 5-4)。その結果、Condition A、B ともに重水素標識反応が効率良く進行した。特に、Condition B において触媒を増量したところ、全ての C-H が 95%以上の重水素化率で C-D に変換され、重バルプロ酸-*d*₁₅ を高収率で合成することができた。

Scheme 5-4



第五節 イソプロパノールからの H₂ ガス発生確認

第一節 Table 5-1, Entries 1, 2, and 4 の結果より、この反応では *i*-PrOH または *i*-PrOD-*d*₈ の脱水素 (脱重水素) 反応により反応系中で発生した H₂ (D₂) が触媒を活性化して、効率良く重水素化が進行しているものと考えている。本節では、反応液中に生成する *i*-PrOH 由来のアセトン (重アセトン) を、NMR で検出することで、間接的に H₂ ガスの発生を証明した。

カプリン酸(**3a**)を基質として、第三節で確立した Condition A で反応し(Scheme 5-5)、反応液をろ過した後、ろ液を D₂O で希釈して ¹H NMR を測定した(Figure 5-1)。その結果、アセトン(acetone)のピークが検出されたことから、カルボン酸の重水素標識化反応の過程で *i*-PrOH の脱水素反応が進行することを確認した。なお、この反応液をジエチルエーテルで抽出処理することで、多重重水素標識カプリン酸(**3a-d**₁₉)も 86%の収率で回収している(Scheme 5-5)。

Scheme 5-5

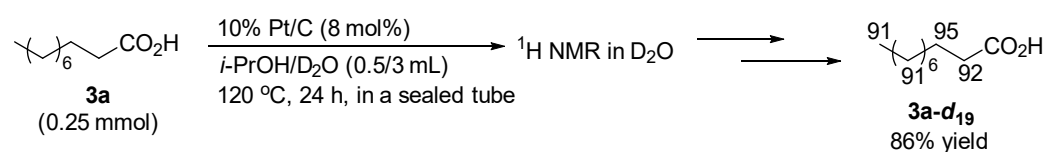
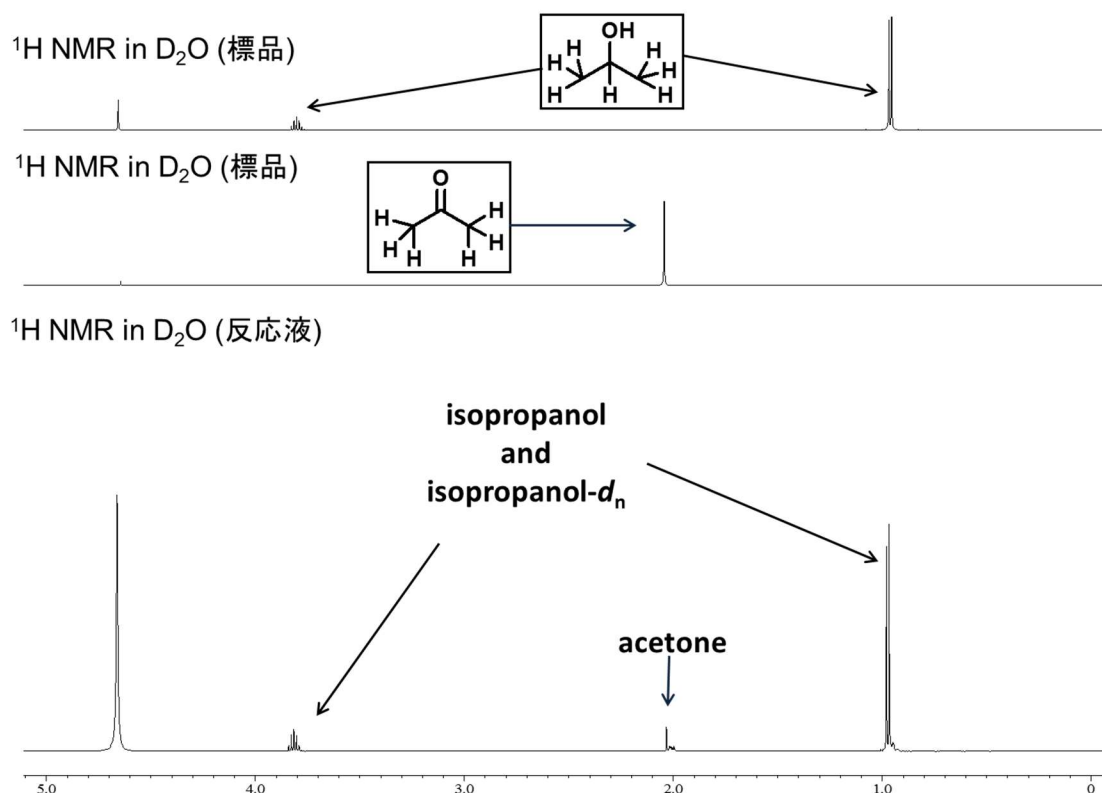
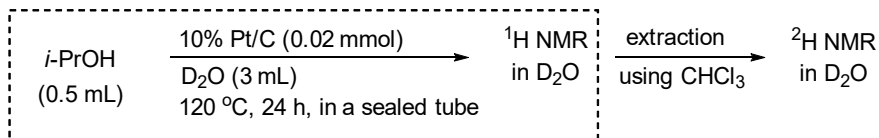
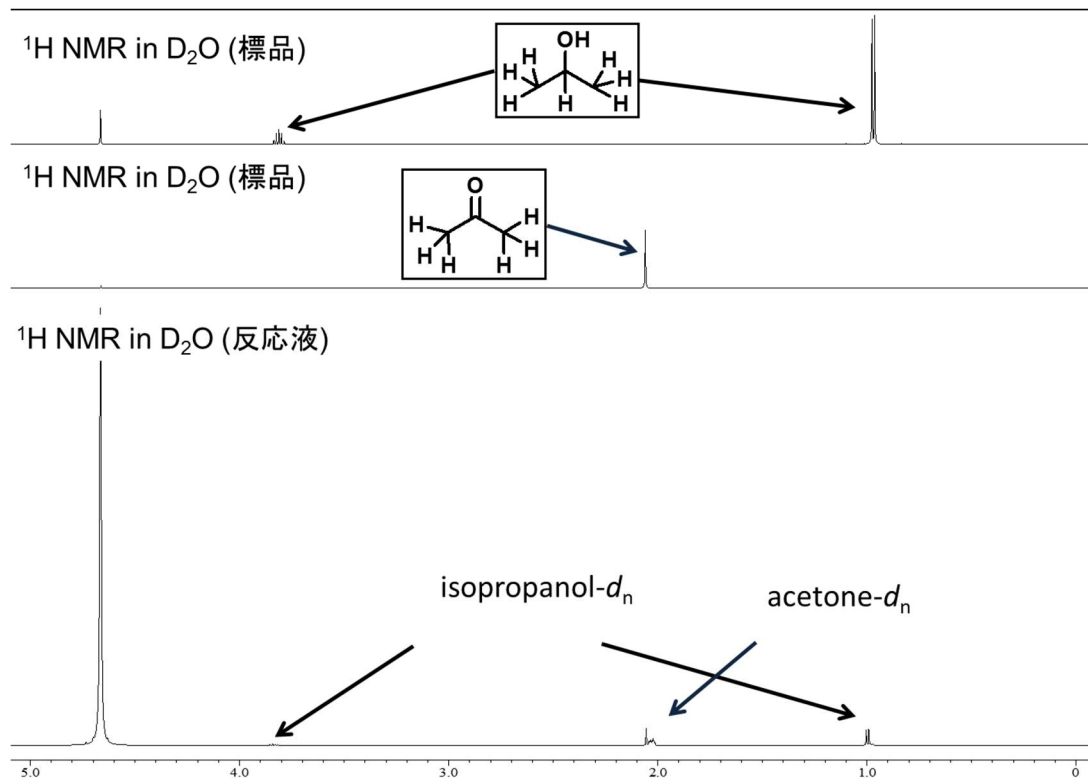


Figure 5-1. ¹H NMR によるアセトンの検出 (基質あり)



次に Condition A の反応混合物を、基質を添加せずに封管中で加熱攪拌した後(Scheme 5-6-1)、Pt/C をろ去して、ろ液を D₂O 中で ¹H NMR 測定したところ、基質を加えた場合(Scheme 5-5, Figure 5-1)と同様、アセトンのピークが観測された(Figure 5-2)。よって、この反応では、基質カルボン酸の有無に影響されることなく、*i*-PrOH の脱水素反応が進行していることが明らかとなった。

Scheme 5-6-1

Figure 5-2. $^1\text{H NMR}$ によるアセトンの検出 (基質なし)

さらに、Scheme 5-6-1 で $^1\text{H NMR}$ を測定した後の反応液をクロロホルム(CHCl_3)で抽出し、少量の CDCl_3 を内部標準として $^2\text{H (D) NMR}$ を測定したところ(Scheme 5-6-2)、重アセトン($\text{acetone-}d_n$)のピークと重イソプロパノール($i\text{-PrOD-}d_n$)のピークが観測された(Figure 5-3)。Figure 5-3 の 4 ppm 付近に観測されたイソプロパノールに由来する D のピークは、反応系中で生成した HD や D_2 ガスによって acetone が還元され、再生した $i\text{-PrOH-}(d_n)$ のヒドロキシ基 α 位に D 原子が導入されたことに起因している。また、1.1 および 2.2 ppm 付近に観測される D のピークは、それぞれ $i\text{-PrOH}$ および acetone の末端のメチル基に由来しており、Pt/C 触媒的な H-D 交換反応や acetone のケトエノール互変異性により炭素上に重水素原子が導入されたものと推察している。これらの結果より、 $i\text{-PrOD-}d_8$ を使用した場合には D_2O だけでなく、 $i\text{-PrOD-}d_8$ を構成する全ての D 原子も重水素化に効率良く関与していることが明らかとなった。

Scheme 5-6-2

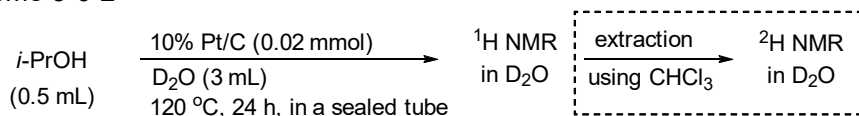
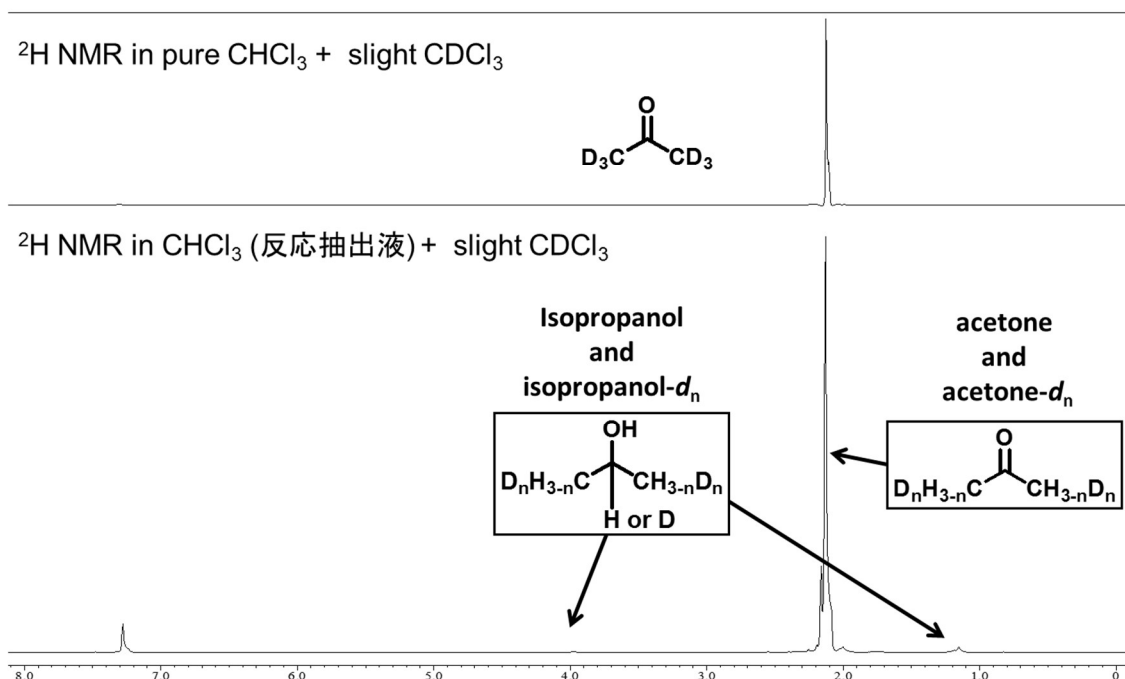


Figure 5-3. ^2H NMR によるアセトンの検出 (基質なし)



以上、緩和な反応条件下進行する、脂肪族カルボン酸の効率的な多重重水素標識法を確立した。また、反応系中で *i*-PrOH の酸化型脱水素反応が進行していることを間接的に証明するとともに、*i*-PrOH (または *i*-PrOD- d_8) が保有する分子内の全ての H 原子 (または D 原子) が重水素化反応に関与していることを明らかにした。経済性を重視した Condition A と、より高い重水素化率が得られる Condition B を使い分けることができるため、重水素標識カルボン酸の利用目的に合わせて反応系を選択するなど利便性ある標識法として確立することができた。

第六章 一置換（末端）アルキンの重水素標識法

第二章第一節第四項で紹介したように、重水素標識一置換（末端）アルキンは、化学当論量以上の有機金属試薬を用いて金属アセチリドを生成した後、D₂Oなどでクエンチして調製される。³⁶⁾しかし、当論量以上の金属廃棄物が複製するとともに、金属アセチリドの調製段階では厳密な禁水条件や低温条件が必要である。最近、著者が所属する研究室をはじめ他の複数の研究グループが、弱塩基 (Et₃N¹⁴⁾ や K₂CO₃¹⁵⁾ を用いて、室温下 D₂O と有機溶媒の混合溶媒中で進行する末端アルキンの重水素標識法を開発している。しかし、いずれも D₂O の共溶媒として有機溶媒を使用しており、反応後に塩基を取り除く必要がある。そこで著者は、D₂O のみを溶媒として、単純なる過のみで除去・再利用可能な固体有機塩基を触媒とすることで、末端アルキンのクリーンな重水素標識法を確立できるものと考えた。

第一節 固体塩基の検討

4-メトキシフェニルアセチレン(**4a**, 0.25 mmol)に対して、様々なポリスチレン樹脂 (152 mg/mmol)存在下、D₂O (1 mL)を溶媒兼重水素源として、室温で8時間攪拌した後の重水素化効率を比較した(Table 6-1)。その結果、ポリスチレンジビニルベンゼンのベンゼン環に第3級アミンが導入された WA30(三菱化学株式会社)の使用により、定量的に重水素標識された **4a-d₁** が高収率で得られた(Entry 1)。WA30 と同一の組成構造をもつ AMBERLYST™ A21 (株式会社オルガノ) では重水素化率・収率共に低下したことから、樹脂の製造元によって、すなわち重合度等のファクターにより活性が異なることが明らかとなった(Entry 2)。また、第3級アミンおよびカルボキシル基から構成されるイミノジ酢酸構造を持つ CR11 (三菱化学株式会社) を用いた場合も高い重水素化率が得られた(Entry 3)。一方、CR11 と同じ基本骨格に第1級及び第2級アミンで構成されるポリアミン残基を導入した CR20 (三菱化学株式会社) の重水素化触媒効率は低かった(Entry 4)。おそらく、ポリマー内に多くの活性プロトンを保有するためと考えられる。なお、塩基性官能基を持たないポリスチレンジビニルベンゼン系樹脂 HP20 (三菱化学株式会社) では重水素化は全く進行しないため、この重水素化反応の進行にはポリマー上のアミン残基が必須である(Entry 5)。WA30 と CR11 はどちらも高活性であるが、CR11 は樹脂上に水素源となり得るカルボキシル基を保有しているため、樹脂上に水素源を持たない WA30 を選択し、添加量を詳細に検討した。

Table 6-1

樹脂 (152 mg/mmol)
D₂O (0.25 M)
rt, 8 h

樹脂の種類	R
WA30	R =
AMBERLYST™ A21	R =
CR11	R =
CR20	R =
HP20	R = H

Entry	樹脂	D content (%)	Yield (%)
1	WA30	99	93
2	AMBERLYST™ A21	93	86
3	CR11	98	93
4	CR20	34	96
5	HP20	0	100

第二節 反応条件の最適化：固体塩基の使用量検討

前節 Table 6-1, Entry 1 の結果より、D₂O (1 mL)中、0.25 mmol の **4a** に対して WA30 を過剰量(152 mg/mmol; 115 wt%)使用すれば、8 時間で重水素化が完結することは明らかであるが、本節では、WA30 の最小必要量を確認した。WA30 を 10 wt% (13.2 mg/mmol)使用した場合は、室温で 24 時間攪拌しても重水素化は完結しなかった(Table 6-2, Entries 1 and 2)。また、WA30 を 50 wt% (66.1 mg/mmol)に増量したが、高い重水素化率を得るためには 12 時間以上の攪拌が必要であった(Entries 3 and 4)。すなわち、室温 8 時間で重水素化を完結するためには、WA30 を **4a** に対して 115 wt% (152 mg/mmol)用いる必要があることが示された(Table 6-2, entry 5)。なお、触媒としての使用量が多くても WA30 の再利用が可能であれば、資源の浪費を抑えた効率的反応として確立できる。WA30 はビーズ上の強固なポリマーであり、ろ過回収も容易で取り扱いやすい。そこで、次節において WA30 の再利用を検討した。

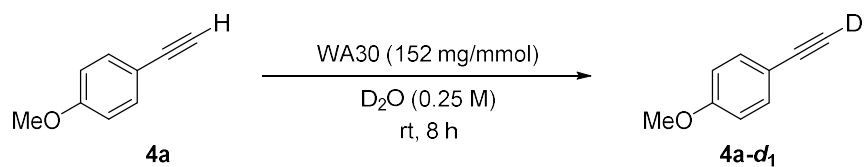
Table 6-2

Entry	x	Time (h)	D content (%)
1	13.2 (10 wt%)	8	23
2	13.2 (10 wt%)	24	45
3	66.1 (50 wt%)	8	75
4	66.1 (50 wt%)	12	94
5	152 (115 wt%)	8	99

第三節 固体塩基の再利用検討

基質 **4a** に対して WA30 を 152 mg/mmol 加えて、D₂O 中、室温で 8 時間攪拌した反応液から WA30 をろ取り、MeOH および H₂O で洗浄後、乾燥して再使用した (Table 6-3)。その結果、少なくとも 5 回までは触媒活性・回収量ともに低下することなく再利用が可能であることが明らかとなった。

Table 6-3

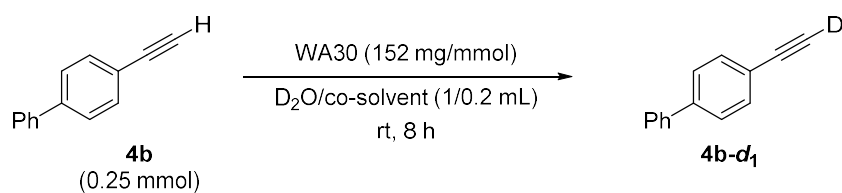


Run	D content (%)	Yield (%)	Recovery yield of WA30 (%)
1 st	99	95	98
2 nd	99	96	99
3 rd	99	97	99
4 th	99	97	99
5 th	98	100	99

第四節 固体アルキンを基質とした反応条件の検討：共溶媒の添加

ところで、常温で固体である 4-フェニルフェニルアセチレン(**4b**)は、WA30 を触媒として重水中攪拌しても全く重水素化されない(Table 6-4, Entry 1)。これは、固体の基質と WA30 を構成するアミン残基との接触が困難であることに起因するものと考え、基質の溶解度向上を目的として様々な有機共溶媒の添加効果を検討した。酢酸エチル(EtOAc, Entry 2)、ヘキサン(*n*-Hexane, Entry 3)、シクロヘキサン(*c*-Hexane, Entry 4)およびジエチルエーテル(Et₂O, Entry 5)を共溶媒として D₂O の 5 分の 1 容量添加しても、重水素化効率は向上しなかったが、トルエン(Toluene)を使用したところ、重水素化率の顕著な改善が認められ(Entry 6)、反応時間を 12 時間に延長することでほぼ完全に重水素原子が導入された末端アルキン(**4b-d₁**)が定量的に得られた(Entry 7)。第五節では、D₂O/Toluene 混合溶媒を使用した反応における WA30 の再利用を検討した。

Table 6-4



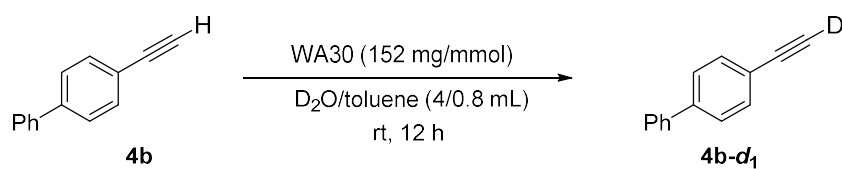
Entry	Co-solvent	D content (%)	Yield (%)
1	–	Trace	97
2	EtOAc	45	100
3	<i>n</i> -Hexane	28	96
4	<i>c</i> -Hexane	41	100
5	Et ₂ O	28	84
6	Toluene	80	100
7	Toluene ^[a]	99	99

[a] 12 時間

第五節 固体アルキンを基質とした反応条件での WA30 の再利用検討

固体の基質(**4b**)と WA30 を D₂O/Toluene 混合溶媒中室温で 12 時間攪拌した後、反応液からろ別した WA30 を、MeOH と H₂O で洗浄して、乾燥後再利用した(Table 6-5)。その結果、少なくとも 3 回まで回収・再利用が可能であり、高重水素化率・高収率で目的の重水素標識末端アルキン(**4b-d₁**)を得ることができた。以上、第二節から第五節の検討により、液体および固体の基質それぞれの反応を最適化し、WA30 の再利用性を示すことができた。

Table 6-5

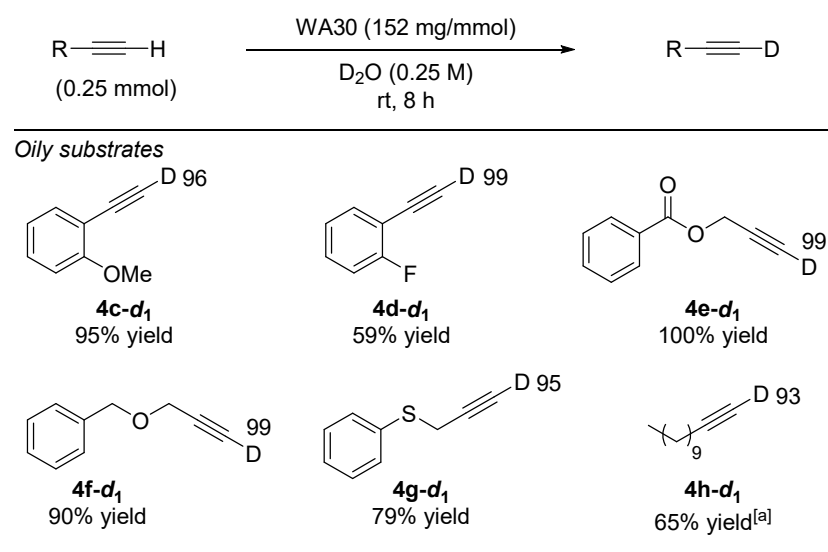


Run	D content (%)	Yield (%)	Recovery yield of WA30 (%)
1 st	99	99	99
2 nd	94	95	100
3 rd	94	96	94

第六節 液体アルキンの基質適用性検討

様々な芳香族末端アルキンを D_2O 中、WA30 共存下室温で攪拌したところ(Figure 6-1)、ベンゼン環上の置換基の位置(4c)および電子的性質(4d)に依存することなく室温下 8 時間で重水素化が完結した。同様に、分子内にエステル(4e)やベンジルエーテル(4f)が共存する末端アルキンも重水素標識アルキンに高収率で変換された。なお、この反応はメタルフリーで進行するため、金属との配位性が高く触媒毒となり易いチオエーテルが分子内に共存するアルキン(4g)でも効率良く重水素化が進行した。一方、飽和脂肪族末端アルキン(4h)は反応性がやや低く、 $50\text{ }^\circ\text{C}$ に昇温する必要はあったが、目的とする重水素標識化体を高重水素化率で調製することができた。

Figure 6-1

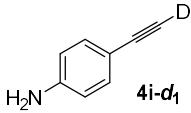
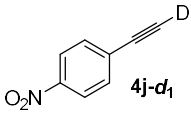
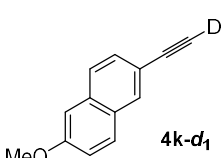
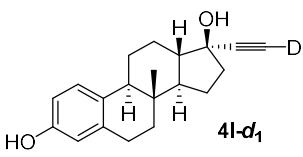
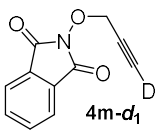


^[a] $50\text{ }^\circ\text{C}$ 、16 時間

第七節 固体アルキンの基質適用性検討

次に、固体の末端アルキンを基質とした場合の適用性を検討した(Table 6-5)。D₂O のみを溶媒とした場合には、いずれの固体基質においても重水素化効率は低かったが(Entries 1, 3, 5, 7 and 9)、D₂O/Toluene 混合溶媒中では、ベンゼン環にアミノ基(**4i**)とニトロ基(**4j**)が導入された基質とメトキシナフタレン環(**4k**)を基本骨格とする芳香族末端アルキンは、芳香環の電子密度による影響をほとんど受けることなく、目的とする重水素標識体に高重水素化率で変換された(Entries 2, 4, and 6)。医薬品であるエチニルエストラジオール(**4l**)の重水素化は、Toluene よりも溶解度が高い EtOAc を混合溶媒としたところ効率良く進行した(Entry 8)。なお、*N*-(プロパルギルオキシ)-フタレイミド(**4m**)の場合には、D₂O/Toluene 混合溶媒に基質は溶解したものの重水素化率の顕著な向上は認められなかった(Entry 10)。

Figure 6-5

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow[\text{D}_2\text{O (1mL) or D}_2\text{O/co-solvent (1/0.2 mL)}]{\text{WA30 (152 mg/mmol)}} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{D}$ (0.25 mmol) rt					
Entry	Product	Co-solvent	Time (h)	D content (%)	Yield (%)
1		—	8	15	91
2	4i-d₁	Toluene	12	97	97
3		—	8	18	94
4	4j-d₁	Toluene ^[b]	12	94	97
5		—	8	19	98
6	4k-d₁	Toluene	12	96	100
7		—	8	0	84
8 ^[a]	4l-d₁	EtOAc ^[b]	24	92	94
9		—	8	19	86
10 ^[a]	4m-d₁	Toluene	12	35	89

^[a] 50 °C.

^[b] 0.5 mL の共溶媒を添加した

以上、基質の物性（液体あるいは固体）によって D₂O もしくは D₂O/Toluene 混合溶媒を使い分けることで、固体有機塩基である WA30 を触媒とした様々な末端アルキンの効率的な重水素化法を開発することができた。固体の基質の場合には、溶解補助剤として Toluene を少量添加する必要があるが、Toluene は D₂O と容易に分離できるため、除去操作的な問題は生じない。また、WA30 は単純なる過操作のみで分離・回収でき、活性が低下することなく繰り返し使用できることから、反応効率の高い方法論として工業的適用も十分に期待される。

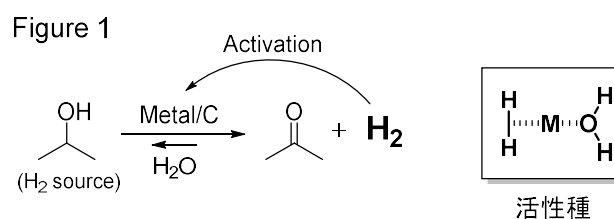
第七章 結論

重水素標識化合物は未標識体との分子量の違いから NMR や MASS など容易に検出できるため、反応機構解析、生体内代謝経路の解明および微量定量物質のトレーサー実験など幅広い分野で利用されている。近年では、同位体効果を利用した生体内代謝遅延による薬効持続時間の延長を期待した重水素標識医薬品（ヘビードラッグ）が注目を集めており、安全・簡便で効率の良い H-D 交換反応（重水素標識化反応）の開発が強く望まれている。また、天然水中に約 150 ppm 存在し、重水素源として最も安価な重水(D₂O)や、回収・再利用が可能な不均一系（遷移金属）触媒の使用がコストや環境に配慮した反応を開発する上で非常に重要である。D₂O を重水素源とした H-D 交換反応には、不均一系遷移金属触媒存在下の水熱反応や、強酸性条件下の高温高压反応が報告されているが、穏和な反応条件で進行する H-D 交換反応の開発は未だ発展途上の領域である。著者の所属する研究室では、水素(H₂)を触媒の活性化剤とすることで、比較的穏和な条件で進行する様々な化合物の直接重水素標識法を確立しているが、接触還元併発など、基質適用に一部制限があった。

ところで、末端アルキンの重水素標識体は双極子付加環化反応や部分接触還元反応などによる官能基変換が容易であり、重水素標識ビルディングブロックとしての価値が高い。アルキン末端のプロトンは酸性度が高く、有機金属試薬などの強塩基で金属アセチリドを形成した後 D₂O でクエンチすれば合成できるが、基質適用が限られている。一方、固体有機塩基は反応後の濾過操作のみで除去できるため、金属フリー反応としての価値が認められる。

著者は、イソプロパノール(*i*-PrOH)の活性炭担持型不均一系遷移金属触媒の脱水素反応(Figure 1)により、反応系内で得られる H₂ を利用した芳香族フッ素化合物からの脱フッ素化反応を開発している。すなわち、*i*-PrOH は運搬及び保管が容易な液体であるため、H₂ キャリアーとしての利用が可能である。

本博士論文では、*i*-PrOH の脱水素により生成する H₂ を金属の活性化剤として利用した、様々な化合物の多重重水素標識反応の開発に成功した。また、単純なる過のみで回収できる固体有機塩基を用いた、D₂O 中室温で進行する、末端アルキンの重水素標識法も見出したので、得られた知見を併せて要約する。



1. Ar 雰囲気下、Pt/C と *i*-PrOH/*c*-Hex/D₂O の混合溶媒中、芳香族化合物を 80 °C で攪拌することで、様々な芳香環の C-H 結合が C-D 結合へと変換されることを見出した。この反応は、芳香族ケトンやオレフィンが分子内に共存する芳香族化合物でも、接触還元が併発することなく、芳香環の重水素化のみが効率良く進行する。

2. アルカンを基質として Pt/C および Rh/C と *i*-PrOD-*d*₈/D₂O の混合溶媒を封管中 120 °C で攪拌すると、アルカンの多重重水素化が効率良く進行する。一般性あるアルカンの多重重水素化法として確立することができた。

3. Pt/C と脂肪族カルボン酸を *i*-PrOH (*i*-PrOD-*d*₈)/D₂O の混合溶媒とともに封管中 120 °C で攪拌すると、様々な脂肪酸や、第 2 級および第 3 級脂肪族カルボン酸が重水素標識されることを見出し、脂肪族カルボン酸の多重重水素標識法として確立した。この反応は、分子内に共存するケトンを損なうことなく進行する。

4. Pt-*i*-PrOH (*i*-PrOD-*d*₈)-D₂O を組み合わせた脂肪族カルボン酸の重水素標識化法は、重水素標識医薬品の合

成にも適用可能である。例えば抗てんかん薬であるバルプロ酸の完全重水素標識体(バルプロ酸- d_{15})を高収率・高重水素化率で調製することができる。

5. 第3級アミン残基を持つ塩基性樹脂 WA30 と末端アルキンを、 D_2O (もしくは $D_2O/Toluene$) 中室温で攪拌すると、アルキン末端が効率良く重水素標識される。WA30 は回収・再利用が可能であり、効率の高い反応として工業的実用化が期待される。

以上の研究成果は、以下の学術雑誌に報告した。

a) “Mild and Direct Multiple Deuterium-Labeling of Saturated Fatty Acids”

Tsuyoshi Yamada, Kwihwan Park, Naoki Yasukawa, Kosuke Morita, Yasunari Monguchi, Yoshinari Sawama, Hironao Sajiki.

Adv. Synth. Catal. **2016**, 357, 3277–3282.

b) “Multiple Deuteration of Alkanes Synergistically Catalyzed by Platinum and Rhodium on Carbon as a Mixed Catalytic System”

Tsuyoshi Yamada, Yoshinari Sawama, Kyoshiro Shibata, Kosuke Morita, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki.

RSC Adv. **2015**, 5, 13727–13732.

c) “Platinum on Carbon-Catalyzed H–D Exchange Reaction of Aromatic Nuclei due to Isopropyl Alcohol-Mediated Self-Activation of Platinum Metal in Deuterium Oxide”

Yoshinari Sawama, Tsuyoshi Yamada, Yuki Yabe, Kosuke Morita, Kyoshiro Shibata, Masahiro Shigetsura, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki.

Adv. Synth. Catal. **2013**, 355, 1529–1534.

d) “Mild Deuteration Method of Terminal Alkynes in Heavy Water Using Reusable Basic Resin”

Tsuyoshi Yamada, Kwihwan Park, Yasunari Monguchi, Yoshinari Sawama, Hironao Sajiki.

RSC Adv. **2015**, 5, 92954–92957.

e) “Platinum on Carbon-Catalyzed Hydrodefluorination of Fluoroarenes Using Isopropyl Alcohol-Water-Sodium Carbonate Combination”

Yoshinari Sawama, Yuki Yabe, Masahiro Shigetsura, Tsuyoshi Yamada, Saori Nagata, Yuta Fujiwara, Tomohiro Maegawa, Yasunari Monguchi, Hironao Sajiki

Adv. Synth. Catal. **2012**, 354, 777–782. (Highlighted in *SYNFACTS* **2012**, 802.)

謝辞

本研究に際して終始懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました恩師岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・佐治木弘尚教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の推進にあたり有益な御助言、御討論並びに御激励を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・門口泰也准教授に深く感謝致します。

研究室配属時から長きにわたり本研究の実施並びに本論文の作成にあたり直接御指導、御討論並びに御激励を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・澤間善成講師に深く感謝致します。

本研究の推進にあたり煩雑な事務手続きをお引き受けくださり、有益な御助言並びに御激励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・森重千絵事務員に深く感謝いたします。

実験に際して直接ご指南くださいました矢部雄貴博士に感謝致します。

実験に際してご協力頂きました重面匡宏修士、柴田恭司郎修士、森田康介修士、安川直樹修士、朴貴煥氏並びに御討論、御助言、御激励を頂きました森美里修士、岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室の同輩および後輩諸氏に感謝致します。

薬学研究科博士課程の学生として、書類や大学内の手続きなど様々のご指導をいただくとともに研究推進に向けて応援して頂きました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室・北市清幸教授に感謝申し上げます。

笹川科学研究助成者（研究番号 26-310）として採用して戴き、博士課程における研究遂行のための援助を賜った公益財団法人日本科学協会に感謝の意を表します。

JSPS DC1 特別研究員（課題番号 15J01556）として採用して戴き、博士課程における研究遂行のための研究や生活費の援助により、研究に専念する機会を賜った日本学術振興会に感謝の意を表します。

研究室配属から 7 年間ここまで研究を続けてこられたのは、一重に家族をはじめ著者を支えてくださった皆様のおかげです。心より感謝いたします。

実験の部

10% Pd/C、10% Pt/C、10% Ru/C、10% Rh/C および 10% Ir/C は、エヌ・イーケムキャット株式会社から提供されたものを使用した。DAIAION WA30、CR11、CR20 および HP20 は、三菱化学株式会社から提供されたものを蒸留水および MeOH で洗浄後、乾燥して使用した。AMBERLYST™ A21 は、株式会社オルガノから提供されたものを蒸留水および MeOH で洗浄後、乾燥して使用した。その他の試薬は市販品を精製することなく使用した。¹H NMR、および ²H NMR スペクトルは JEOL AL-400、JEOL ECS-400 および JEOL ECA-500 spectrometer で測定した(¹H NMR; 400 or 500 MHz, ²H NMR; 77 MHz)。化学シフト値はテトラメチルシラン(TMS: 0.00 ppm)もしくは溶媒の吸収を内部標準(CDCl₃: ¹H ならびに ²H NMR; 7.26 ppm, benzene-*d*₆: ¹H ならびに ²H NMR; 7.15 ppm, DMSO-*d*₆: ¹H ならびに ²H NMR; 2.50 ppm, CD₃OD: ¹H ならびに ²H NMR; 3.30 ppm)として ppm 単位で表示した。²H NMR の測定には、測定する溶媒と同一の重水素標識化された溶媒を少量加えて、その吸収を内部標準として ppm 単位で表示した。重水素化率は ¹H NMR を使用し、同一分子内の未標識プロトンもしくは標準化合物と当モルの 1,4-dioxane を内部標準物質として添加して、その積分強度比から算出した。有機合成装置は、ChemiStation®(東京理化工学株式会社)もしくは Chemist Plaza (柴田科学株式会社)を使用した。耐圧密封容器は TSV-1 type ポータブルリアクター (耐圧硝子工業株式会社)を用いた。TLC 分析には Silicagel 60 F254 plates (Merck, Art 5715)を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー用シリカゲルは Silica gel 60N (関東化学; 63-210 m, spherical, neutral)を使用した。

なお、文中、次の略語を使用した。

s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, ddd = double double doublet, t = triplet, tt = triple triplet, q = quartet, m = multiplet, brs = broad singlet

第三章第二節に関する実験

Scheme 3-3 に関する実験

Biphenyl (**1a**, 38.6 mg, 0.25 mmol)と 10% Pt/C (14.6 mg, 基質に対して 3 mol%)を *i*-PrOH (2 mL)と D₂O (1 mL)の混合溶媒に懸濁し、脱気後系内を Ar で置換し、有機合成装置を用いて 100 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (10 mL)と水(10 mL)を加え、メンブランフィルター(Millipore, Millex[®]-LH, 0.45 μm)で触媒をろ過した。ろ液を Et₂O 層と水層に分取した後、水層を Et₂O (10 mL ×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **1a-d₁₀** を無色固体として得た。

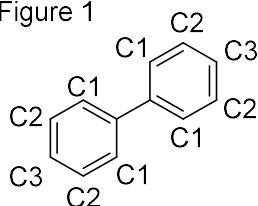
第三章第三節に関する実験

Table 3-1 に関する実験

General procedure 1: Biphenyl (**1a**, 38.6 mg, 0.25 mmol)と 10% Pt/C (14.6 mg, 基質に対して 3 mol%)を Table 3-1 に示した共溶媒に懸濁し、脱気後系内を Ar で置換し、有機合成装置を用いて 100 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (10 mL)と水(10 mL)を加え、メンブランフィルター(Millipore, Millex[®]-LH, 0.45 μm)で触媒をろ過した。ろ液を Et₂O 層と水層に分取した後、水層を Et₂O (10 mL ×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **1a-d₁₀** を無色固体として得た。

便宜上、biphenyl の炭素位置を以下に示すように C1、C2 ならびに C3 位とナンバリングした。

Figure 1



entry 1: *i*-PrOH (2 mL)と D₂O (1 mL)の混合溶媒を使用して **General procedure 1** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 79%、80%、81%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

entry 2: D₂O (1 mL)を溶媒として **General procedure 1** に従い反応を実施した。その結果、原料回収であった。

entry 3: MeOH (2 mL)と D₂O (1 mL)の混合溶媒を使用して **General procedure 1** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 6%、3%、9%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

entry 4: *t*-BuOH (2 mL)と D₂O (1 mL)の混合溶媒を使用して **General procedure 1** に従い反応を実施した。その結果、原料回収であった。

entry 5: *i*-PrOH (1 mL)と D₂O (1 mL)の混合溶媒を使用して **General procedure 1** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 91%、90%、91%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

entry 6: *i*-PrOH (1 mL)と D₂O (2 mL)の混合溶媒を使用して **General procedure 1** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 96%、96%、95%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

entry 7: *i*-PrOH (0.5 mL)と D₂O (2 mL)の混合溶媒を使用して **General procedure 1** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 93%、94%、95%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

entry 8: *i*-PrOH (0.1 mL)と D₂O (2 mL) の混合溶媒を使用して **General procedure 1** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 15%、34%、23%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

entry 9: *i*-PrOH (0.1 mL)、*c*-hex (0.9 mL)と D₂O (2 mL)の混合溶媒を使用して **General procedure 1** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 93%、98%、98%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

entry 10: *i*-PrOH (0.1 mL)、*c*-hex (0.9 mL)と D₂O (2 mL)の混合溶媒を使用して、80 °C で **General procedure 1** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 97%、98%、98%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** (40.5 mg, 0.25 mmol)が>99%の収率で得られた。

entry 11: *i*-PrOH (0.1 mL)、*c*-hex (0.9 mL)および D₂O (2 mL) の混合溶媒を使用して、反応時間を 3 時間とした以外は **General procedure 1** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 21%、96%、97%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

Scheme 3-4 に関する実験

Biphenyl-*d*₁₀ (**1a-d₁₀**, 40.6 mg, 0.25 mmol, C1:C2:C3 = 93% D : 95% D : 95% D)と 10% Pt/C (14.6 mg, 基質に対して 3 mol%)を *i*-PrOH (1 mL)に懸濁し、脱気後系内を Ar で置換し、有機合成装置を用いて 80 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (10 mL)と水(10 mL)を加え、メンブレンフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.45 μm)で触媒をろ過した。ろ液を Et₂O 層と水層に分取した後、水層を Et₂O (10 mL×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **1a-d₁₀** を無色固体として得た。芳香環の C1、C2 および C3 位の重水素標識化率はそれぞれ 50%、31%、32%であった。

Table 3-2 に関する実験

General procedure 2: Biphenyl (**1a**, 38.6 mg, 0.25 mmol)と Table 3-2 に示した不均一系触媒 (基質に対して 3 mol%)を *i*-PrOH/*c*-hex/D₂O (0.1/0.9/2 mL)の混合溶媒に懸濁し、脱気後系内を Ar で置換し、有機合成装置を用いて 100 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (10 mL)と水(10 mL)を加え、メンブランフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.45 μm)で触媒をろ過した。ろ液を Et₂O 層と水層に分取した後、水層を Et₂O (10 mL×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **1a-d₁₀** を無色固体として得た。

entry 1: 10% Pt/C を触媒として **General procedure 2** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 93%、98%、98%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

entry 2: 10% Pt/Al₂O₃ を触媒として **General procedure 2** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 96%、98%、98%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

entry 3: 10% Pd/C を触媒として **General procedure 2** に従い反応を実施した。その結果、原料回収であった。

entry 4: 10% Rh/C を触媒として **General procedure 2** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 30%、55%、58%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

entry 5: 10% Ru/C を触媒として **General procedure 2** に従い反応を実施した。その結果、芳香環の C1、C2 および C3 位にそれぞれ 25%、43%、45%の重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** が得られた。

第三章第四節に関する実験

Figure 3-1 に関する実験

General procedure 3: 基質 (**1**, 0.25 mmol)と 10% Pt/C (14.6 mg, 基質に対して 3 mol%)を *i*-PrOH/*c*-hex/D₂O (0.1/0.9/2 mL)の混合溶媒に懸濁し、脱気後系内を Ar で置換し、有機合成装置を用いて 80 °C で攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (10 mL)と水(10 mL)を加え、メンブランフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.45 μm)で触媒をろ過した。ろ液を Et₂O 層と水層に分取した後、水層を Et₂O (10 mL×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **1-d_n** を得た。

Biphenyl-d₁₀ (1a-d₁₀)の合成: Biphenyl (**1a**, 38.6 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 3** に従い 24 時間反応を実施した。その結果、**1a-d₁₀** (40.5 mg, 0.25 mmol)を収率 99%で無色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Biphenyl-d₁₀ (1a-d₁₀)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (m, 0.13H), 7.47 (m, 0.09H), 7.37 (m, 0.04H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.68 (brs), 7.52 (brs), 7.43 (brs).

Phenol-*d*₅ (1b-*d*₅)の合成: Phenol (**1b**, 23.5 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 3**に従い3時間反応を実施した。その結果、**1b-*d*₅** (25.4 mg, 0.25 mmol)を収率 100%で無色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Phenol-*d*₅ (1b-*d*₅)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (m, 0.02H), 6.90 (m, 0.01H), 6.81 (m, 0.02H), 6.36 (brs, 0.75H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.23 (brs), 6.94 (brs), 6.86 (brs).

4-Methoxyphenol-*d*₄ (1c-*d*₄)の合成: 4-Methoxyphenol (**1c**, 31.0 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 3**に従い3時間反応を実施した。その結果、**1c-*d*₄** (27.9 mg, 0.23 mmol)を収率 90%で無色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

4-Methoxyphenol-*d*₄ (1c-*d*₄)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.78 (m, 1.33H), 6.12 (brs, 0.74H), 3.75 (s, 3.00H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 6.82 (brs).

Benzoic acid-*d*₅ (1d-*d*₅)の合成: Benzoic acid (**1d**, 30.5 mg, 0.25 mmol)を基質として、100 °C で **General procedure 3**に従い6時間反応を実施した。その結果、**1d-*d*₅** (31.8 mg, 0.25 mmol)を収率 100%で無色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Benzoic acid-*d*₅ (1d-*d*₅)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (m, 0.42H), 7.59 (m, 0.01H), 7.46 (m, 0.03H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 8.18 (brs), 7.66 (brs), 7.53 (brs).

Hexylbenzene-*d*₁₈ (1e-*d*₁₈)の合成: Hexylbenzene (**1e**, 40.5 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 3**に従い24時間反応を実施した。その結果、**1e-*d*₁₈** (41.2 mg, 0.25 mmol)を収率 98%で無色液体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Hexylbenzene-*d*₁₈ (1e-*d*₁₈)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (m, 0.02H), 7.19 (m, 0.04H), 2.64–2.58 (m, 0.27H), 1.67–1.60 (m, 1.30H), 1.40–1.28 (m, 5.40H), 0.94–0.87 (m, 2.68H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.35 (brs), 2.61 (brs), 1.60 (brs), 1.31 (brs), 0.86 (brs).

***N*-Methyl benzamide-*d*₈ (1f-*d*₈)**の合成: *N*-Methyl benzamide (**1f**, 33.8 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 3**に従い24時間反応を実施した。その結果、**1f-*d*₈** (33.0 mg, 0.24 mmol)を収率 95%で無色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

***N*-Methyl benzamide-*d*₈ (1f-*d*₈)**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (m, 0.6H), 7.42 (m, 0.06H), 7.35 (m, 0.18H), 6.72 (brs, 0.81H), 2.97–2.91 (m, 2.61H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): 7.79 (brs), 7.41 (brs), 2.93 (brs).

***N*-Phenyl acetamide-*d*₈ (1g-*d*₈)**の合成: *N*-Phenyl acetamide (**1g**, 33.8 mg, 0.25 mmol)を基質として、100 °C で

General procedure 3 に従い 24 時間反応を実施した。その結果、**1g-d₈** (36.3 mg, 0.25 mmol) を収率 100% で無色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

N-Phenyl acetamide-d₈ (1g-d₈)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (brs, 0.52H), 7.50 (m, 0.03H), 7.28 (m, 0.01H), 2.13 (s, 2.48H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.55 (brs), 7.34 (brs), 7.14 (brs), 2.12 (m).

Benzophenone-d₁₀ (1h-d₁₀) の合成: Benzophenone (**1h**, 45.6 mg, 0.25 mmol) を基質として、**General procedure 3** に従い 24 時間反応を実施した。その結果、**1h-d₁₀** (48.0 mg, 0.25 mmol) を収率>99% で無色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Benzophenone-d₁₀ (1h-d₁₀)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (m, 0.72H), 7.57 (m, 0.03H), 7.46 (m, 0.04H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.86 (brs), 7.64 (brs), 7.53 (brs).

Acetophenone-d₈ (1i-d₈) の合成: Acetophenone (**1i**, 30.0 mg, 0.25 mmol) を基質として、**General procedure 3** に従い 3 時間反応を実施した。その結果、**1i-d₈** (31.5 mg, 0.25 mmol) を収率>99% で無色液体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Acetophenone-d₈ (1i-d₈)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (m, 0.66H), 7.53 (m, 0.04H), 7.44–7.42 (m, 0.12H), 2.57 (s, 1.53H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.78 (brs), 7.53 (brs), 7.35 (brs), 2.32 (m).

1-Phenyl-1-butanone-d₁₂ (1j-d₁₂) の合成: 1-Phenyl-1-butanone (**1j**, 37.1 mg, 0.25 mmol) を基質として、**General procedure 3** に従い 24 時間反応を実施した。その結果、**1j-d₁₂** (38.0 mg, 0.25 mmol) を収率>99% で無色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-Phenyl-1-butanone-d₁₂ (1j-d₁₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (m, 0.54H), 7.52 (m, 0.01H), 7.43 (m, 0.01H), 2.94–2.92 (m, 1.4H), 1.79–1.70 (m, 1.75H), 1.00–0.94 (m, 2.69H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.97 (brs), 7.55 (brs), 7.47 (brs), 2.91 (brs), 1.69 (brs), 0.94 (brs).

3,4-Dihydro-2-methyl-1(2H)-naphthalenone-d₇ (1k-d₇) の合成: 3,4-Dihydro-2-methyl-1(2H)-naphthalenone (**1k**, 40.1 mg, 0.25 mmol) を基質として、**General procedure 3** に従い 3 時間反応を実施した。その結果、**1k-d₇** (44.0 mg, 0.25 mmol) を収率>99% で無色液体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

3,4-Dihydro-2-methyl-1(2H)-naphthalenone-d₇ (1k-d₇)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (m, 0.31H), 7.29 (m, 0.04H), 7.23 (m, 0.3H), 3.03–2.97 (m, 1.6H), 2.58–2.57 (m, 0.50H), 2.21–2.17 (m, 1.0H), 1.93–1.83 (m, 1.0H), 1.27–1.24 (m, 3.00H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 8.08 (brs), 7.49 (brs), 7.33 (brs), 3.02 (brs), 2.58 (brs).

3,4-(Methylenedioxy) phenyl methyl ketone-d₆ (1l-d₆) の合成: 3,4-(Methylenedioxy)phenyl methyl ketone (**1l**, 41.0

mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 3**に従い24時間反応を実施した。その結果、**11-d₆** (42.9 mg, 0.25 mmol)を収率>99%で無色固体として得た。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

3,4-(Methylenedioxy) phenyl methyl ketone-d₆ (11-d₆)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (m, 0.17H), 7.38 (s, 0.23H), 6.80 (m, 0.01H), 6.00 (s, 2.0H), 2.49–2.46 (m, 1.31H);
²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.57 (brs), 7.44 (brs), 6.86 (brs), 2.53 (m).

3-Phenylphthalide-d₁₀ (1m-d₁₀)の合成: 3-Phenylphthalide (**1m**, 52.6 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 3**に従い24時間反応を実施した。その結果、**1m-d₁₀** (48.6 mg, 0.22 mmol)を収率89%で無色固体として得た。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

3-Phenylphthalide-d₁₀ (1m-d₁₀)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96–7.95 (m, 0.28H), 7.66–7.63 (m, 0.16H), 7.57–7.55 (m, 0.17H), 7.37–7.36 (m, 0.51H), 7.28–7.27 (m, 1.03H), 6.40 (s, 0.75H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 8.00 (brs), 7.69 (brs), 7.59 (brs), 7.42 (brs), 7.32 (brs), 6.41 (brs).

Coumarin-d₆ (1n-d₆)の合成: Coumarin (**1n**, 36.5 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 3**に従い24時間反応を実施した。その結果、**1n-d₆** (38.4 mg, 0.25 mmol)を収率>99%で無色固体として得た。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Coumarin-d₆ (1n-d₆)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (m, 0.08H), 7.28 (m, 0.37H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.75 (brs), 7.52 (brs), 7.28 (brs), 6.43 (brs).

trans-Stilbene-d₁₀ (1o-d₁₀)の合成: *trans*-Stilbene (**1o**, 45.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 3**に従い3時間反応を実施した。その結果、**1o-d₁₀** (47.4 mg, 0.25 mmol)を収率>99%で無色固体として得た。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

trans-Stilbene-d₁₀ (1o-d₁₀)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (m, 3.18H), 7.34–7.32 (m, 1.65H), 7.24 (m, 0.27H), 7.16 (s, 1.79H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.68 (brs), 7.46 (brs), 7.26–7.16 (m).

第三章第五節に関する実験

Scheme 3-5 に関する実験

10% Pt/C (14.6 mg, 基質に対して3 mol%)を *c*-hex (1 mL)と D₂O (2 mL)の混合溶媒に懸濁し、脱気後、H₂風船で系内をH₂で置換し、有機合成装置を用いて80 °Cで30分攪拌した。続いて、系内を脱気後、Ar風船を用いて系内をArで置換した後、biphenyl (**1a**, 0.25 mmol, 38.6 mg)を添加し、有機合成装置を用いて80 °Cで3時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (10 mL)と水(10 mL)を加え、メンブランフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.45 μm)で触媒をろ過した。ろ液を Et₂O層と水層に分取した後、水層を Et₂O (10 mL ×2)で抽出した。Et₂O層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、芳香環の C1、C2 およ

び C3 位にそれぞれ 44%、97%、97%の重水素化率で重水素原子が導入された生成物 **1a-d₁₀** (41.4 mg, 0.25 mmol)が収率 100%で無色固体として得られた。

第四章第一節に関する実験

Table 4-1 に関する実験

General procedure 4: *n*-Dodecane (**2a**, 41.5 mg, 0.25 mmol)と Table 4-1 に示した触媒を *i*-PrOH/*c*-hex/D₂O (0.1/0.9/2 mL)の混合溶媒に懸濁し、脱気後系内を Ar で置換し、有機合成装置を用いて 80 °C で 3 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (20 mL)および水(10 mL)を加え、メンブランフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.45 μm)で触媒をろ過した。ろ液を Et₂O 層と水層に分取した後、水層を Et₂O (10 mL×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **2a-d₂₆** を無色液体として得た。

entry 1: 10% Pt/C (14.6 mg, 基質に対して 3 mol%)を触媒として **General procedure 4** に従い反応を実施した。その結果、原料回収であった。

entry 2: 5% Rh/C (15.4 mg, 基質に対して 3 mol%)を触媒として **General procedure 4** に従い反応を実施した。その結果、原料回収であった。

entry 3: 10% Pt/C (14.6 mg, 基質に対して 3 mol%)と 5% Rh/C (15.4 mg, 基質に対して 3 mol%)を触媒として **General procedure 4** に従い反応を実施した。その結果、**2a-d₂₆** (41.6 mg, 0.25 mmol)を 91%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 5%、6%であった。

第四章第二節に関する実験

Table 4-2 に関する実験

General procedure 5: *n*-Dodecane (**2a**, 41.5 mg, 0.25 mmol)、Table 4-2 に示した 5% Rh/C ならびに 10% Pt/C、および様々な混合溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (20 mL)と水(10 mL)を加え、メンブランフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.45 μm)で触媒をろ過した。ろ液を Et₂O 層と水層に分取した後、水層を Et₂O (10 mL×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。その結果、対応する重水素標識体 **2a-d₂₆** を無色液体として得た。

entry 1: 10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)と 5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 15 mol%)を触媒として、*i*-PrOH/*c*-hex/D₂O (0.1/0.9/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 5** に従い反応を実施した。その結果、**2a-d₂₆** (48.4 mg, 0.25 mmol)を 98%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 81%、79%であった。

entry 2: 10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)と 5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 15 mol%)を触媒として、*i*-PrOD-*d*₈/*c*-hex/D₂O (0.1/0.9/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 5** に従い反応を実施した。その結果、**2a-d₂₆** (52.0 mg, 0.25 mmol)を>99%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 84%、81%であった。

entry 3: 10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)と 5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 15 mol%)を触媒とし

て、*i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.1/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 5**に従い反応を実施した。その結果、**2a-*d*₂₆** (33.1 mg, 0.18 mmol)を 70%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 92%、87%であった。

entry 4: 10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)と 5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 15 mol%)を触媒として、D₂O (2 mL)を使用して、**General procedure 5**に従い反応を実施した。その結果、**2a-*d*₂₆** (24.6 mg, 0.13 mmol)を 53%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 36%、37%であった。

entry 5: 10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)と 5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 15 mol%)を触媒として、*i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 5**に従い反応を実施した。その結果、**2a-*d*₂₆** (49.1 mg, 0.25 mmol)を>99%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 94%、96%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

***n*-Dodecane-*d*₂₆ (**2a-*d*₂₆**)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.24–1.18 (m, 1.26H), 0.80 (m, 0.27H); ²H NMR (CHCl₃): δ 1.20 (brs), 0.83 (brs).

entry 6: 10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)と 5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 15 mol%)を触媒として、*i*-PrOH/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 5**に従い反応を実施した。その結果、**2a-*d*₂₆**を得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 84%、86%であった。

entry 7: 10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)と 5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 15 mol%)を触媒として、*i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、100 °C で **General procedure 5**に従い反応を実施した。その結果、**2a-*d*₂₆** (38.5 mg, 0.24 mmol)を 94%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 91%、87%であった。

entry 8: 10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)と 5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 15 mol%)を触媒として、*i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、140 °C で **General procedure 5**に従い反応を実施した。その結果、**2a-*d*₂₆** (36.5mg, 0.22 mmol)を 89%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 88%、89%であった。

entry 9: 10% Pt/C (48.7 mg, 基質に対して 10 mol%)と 5% Rh/C (51.2 mg, 基質に対して 10 mol%)を触媒として、*i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 5**に従い反応を実施した。その結果、**2a-*d*₂₆** (47.5 mg, 0.25 mmol)を 97%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 88%、87%であった。

entry 10: 10% Pt/C (24.3 mg, 基質に対して 5 mol%)と 5% Rh/C (25.6 mg, 基質に対して 5 mol%)を触媒として、*i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 5**に従い反応を実施した。その結果、**2a-*d*₂₆** (43.6 mg, 0.23 mmol)を 92%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 89%、85%であった。

entry 11: 10% Pt/C (146.0 mg, 基質に対して 30 mol%)を触媒として、*i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 5** に従い反応を実施した。その結果、**2a-d₂₆** (45.9 mg, 0.24 mmol)を 94%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 91%、90%であった。

entry 12: 5% Rh/C (154 mg, 基質に対して 30 mol%)を触媒として、*i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 5** に従い反応を実施した。その結果、**2a-d₂₆** (41.6 mg, 0.23 mmol)を 91%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 39%、40%であった。

entry 13: 10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)と 5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 15 mol%)を触媒として、CD₃OD/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 5** に従い反応を実施した。その結果、**2a-d₂₆** (42.3 mg, 0.23 mmol)を 92%の収率で得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 38%、35%であった。

第四章第三節に関する実験

Table 4-3 に関する実験

General procedure 6: 基質(**2**, 0.25 mmol)、5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 15 mol%)、10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)および *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (20 mL)および水(10 mL)を加え、メンブランフィルター (Millipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)を用いて触媒をろ過した。ろ液を Et₂O 層と水層に分取した後、水層を Et₂O (10 mL×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **2-d_n** を得た。

General procedure 7: 基質(**2**, 0.125 mmol)、5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 30 mol%)、10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 30 mol%)および *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液にヘキサン(20 mL)と水(10 mL)を加えて、メンブランフィルター (Millipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)を用いて触媒をろ過した。ろ液をヘキサン層と水層に分取した後、水層をヘキサン(10 mL×2)で抽出した。ヘキサン層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **2-d_n** を得た。

entry 1: *n*-Pentadecane (**2b**, 53.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 6** に従い反応を実施した。その結果、**2b-d₃₂** (56.2 mg, 0.23 mmol)を 92%の収率で無色液体として得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 92%、97%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

n-Pentadecane-*d*₃₂ (**2b-d₃₂**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24–1.17 (m, 1.52H), 0.81 (m, 0.15H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 1.20 (brs), 0.83 (brs).

entry 2: *n*-Eicosane (**2c**, 70.7 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 6**に従い反応を実施した。その結果、**2c-d₄₂** (77.4 mg, 0.24 mmol)を95%の収率で無色固体として得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ94%、94%であった。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

***n*-Eicosane-d₄₂ (2c-d₄₂)**

¹H NMR (500 MHz, Benzene-*d*₆): δ 1.28–1.50 (m, 1.17H), 0.86 (m, 0.32H); ²H NMR (77 MHz, Benzene): δ 1.20 (brs), 0.82 (brs).

entry 3: *n*-Hexatriacontane (**2d**, 63.4 mg, 0.13 mmol)を基質として、**General procedure 7**に従い反応を実施した。その結果、**2d-d₇₄** (49.3 mg, 0.086 mmol)を69%の収率で無色固体として得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ86%、78%であった。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

***n*-Hexatriacontane-d₇₄ (2d-d₇₄)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.19–1.25 (m, 6.66H), 0.86 (m, 1.35H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 1.20 (brs), 0.83 (brs).

entry 3: *n*-Hexatriacontane (**2d**, 63.4 mg, 0.13 mmol)を基質として、*i*-PrOD-*d*₈/D₂O (1/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 7**に従い反応を実施した。その結果、**2d-d₇₄** (62.6 mg, 0.11 mmol)を89%の収率で無色固体として得た。メチレン部および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ86%、87%であった。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

***n*-Hexatriacontane-d₇₄ (2d-d₇₄)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.19–1.25 (m, 8.26H), 0.82–0.89 (m, 0.68H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 1.19 (brs), 0.82 (brs).

entry 4: 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane (**2e**, 56.6 mg, 0.13 mmol)を基質として、**General procedure 6**に従い反応を実施した。その結果、**2e-d₃₄** (62.2 mg, 0.13 mmol)を>99%の収率で無色液体として得た。第3級、第2級、および第1級炭素に結合している水素の重水素化率はそれぞれ53%、17%、および62%であった。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane-d₃₄ (2e-d₃₄)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.59 (m, 0.47H), 1.03–1.27 (m, 4.97H), 0.85–0.97 (m, 10.21H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 1.57 (brs), 1.22 (brs), 0.87–0.94 (brd).

entry 4: 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane (**2e**, 56.6 mg, 0.25 mmol)を基質として、*i*-PrOD-*d*₈/D₂O (1/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 6**に従い反応を実施した。その結果、**2e-d₃₄** (60.1 mg, 0.25 mmol)を99%の収率で無色液体として得た。第3級、第2級、および第1級炭素に結合している水素の重水素化率はそれぞれ43%、15%、および74%であった。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonane-*d*₃₄ (2e-*d*₃₄)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.59 (m, 0.56H), 1.04–1.24 (m, 5.08H), 0.85–0.97 (m, 7.03H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 1.54 (brs), 1.18–1.20 (brs), 0.84–0.91 (brd).

entry 5: Bicyclohexyl (**2f**, 41.5 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 6**に従い反応を実施した。その結果、**2f-*d*₂₂** (39.7 mg, 0.22 mmol)を86%の収率で無色液体として得た。生成物エカトリアル水素およびアキシアル水素の重水素化率はそれぞれ75%、71%であった。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Bicyclohexyl-*d*₂₂ (2f-*d*₂₂)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.62–1.64 (m, 2.14H), 0.88–1.24 (m, 3.00H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 1.65 (m), 0.90–1.13 (m).

entry 6: *trans*-Decaline (**2g**, 34.6 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 6**に従い反応を実施した。その結果、**2g-*d*₁₈** (32.1 mg, 0.21 mmol)を85%の収率で無色液体として得た。生成物2, 3, 6, 7位のエカトリアル水素 (Table 4-1, entry 6のa)、1, 4, 5, 8位のエカトリアル水素 (Table 4-1, entry 6のb)、2, 3, 6, 7位のアキシアル水素 (Table 4-1, entry 6のc)、および1, 4, 5, 8, 9, 10位のアキシアル水素 (Table 4-1, entry 6のd)の重水素化率はそれぞれ97%、95%、87%、94%であった。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

***trans*-Decaline-*d*₁₈ (2g-*d*₁₈)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.66 (m, 0.12H), 1.41 (m, 0.18H), 1.23 (m, 0.44H), 0.86 (m, 0.32H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 1.61 (brs), 1.49 (brs), 1.17 (brs), 0.87 (brs)

entry 7: Adamantane (**2h**, 34.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 6**に従い反応を実施した。その結果、**2h-*d*₁₆** (34.6 mg, 0.25 mmol)を99%の収率で無色固体として得た。第3級炭素および第2級炭素に結合している水素の重水素化率はそれぞれ35%、39%であった。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Adamantane-*d*₁₆ (2h-*d*₁₆)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.85 (m, 2.60H), 1.75 (brd, 7.20H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 1.81 (brs), 1.69 (brs).

entry 8: α -Cholestane (**2i**, 63.4 mg, 0.13 mmol)を基質として、**General procedure 7**に従い反応を実施した。その結果、**2i-*d*₄₈** (61.9 mg, 0.10 mmol)を82%の収率で無色固体として得た。生成物の平均重水素化率は19%であった。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

entry 8: α -Cholestane (**2i**, 46.6 mg, 0.13 mmol)を基質とし、溶媒として*i*-PrOD-*d*₈/D₂O (1/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 7**に従い反応を実施した。その結果、**2i-*d*₄₈** (38.1 mg, 0.10 mmol)を82%の収率で無色固体として得た。生成物の平均重水素化率は14%であった。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

 α -Cholestane-*d*₄₈ (2i-*d*₄₈)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.63–1.95 (m, 33.84H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 0.92–1.16 (m).

entry 8: α -Cholestane (**2i**, 46.6 mg, 0.13 mmol)を基質とし、*i*-PrOD- d_8 /*c*-hex/ D_2O (1/0.1/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 7**に従い反応を実施した。その結果、**2i- d_{48}** (44.7 mg, 0.11 mmol)を90%の収率で無色固体として得た。生成物の平均重水素化率は39%であった。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

α -Cholestane- d_{48} (2i- d_{48})

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.63–1.93 (m, 26.67H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 0.82–1.78 (m).

entry 9: Cyclopentadecane (**2j**, 52.6 mg, 0.25 mmol)を基質として**General procedure 6**に従い反応を実施した。その結果、**2j- d_{30}** (59.7 mg, 0.25 mmol)を99%の収率で無色固体として得た。重水素化率は96%であった。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Cyclopentadecane- d_{30} (2j- d_{30})

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (s, 0.91H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 1.27 (brs).

第五章第一節に関する実験

Scheme 5-1 に関する実験

Capric acid (**3a**, 43.1 mg, 0.25 mmol)、5% Rh/C (76.8 mg, 基質に対して 15 mol%)、10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)および *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (20 mL)と水(20 mL)を加えて、メンブランフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.2 μm)で触媒をろ過した。ろ液を 100 mL ナスフラスコに移し替え、有機溶媒を減圧留去した後、NaOH (50 mg, 1.3 mmol)を加えて 70 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に 1N HCl aq.を加えて pH 試験紙で pH<2 を確認した後、Et₂O (10 mL ×5)で抽出した。Et₂O 層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (31.6 mg, 0.18 mmol)を収率 71%で無色固体として得た。**3a-d₁₉**のカルボキシル基の α 位、β 位、γ 位以降のメチレン炭素、および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 40%、39%、36%、および 49%であった。

Scheme 5-2 に関する実験

Capric acid (**3a**, 43.1 mg, 0.25 mmol)、10% Pt/C (146.0 mg, 基質に対して 30 mol%)および *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (20 mL)と水(20 mL)を加えて、メンブランフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.2 μm)で触媒をろ過した。ろ液を 100 mL ナスフラスコに移し替え、有機溶媒を減圧留去した後、NaOH (50 mg, 1.3 mmol)を加えて 70 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に 1N HCl aq.を加えて pH 試験紙で pH<2 を確認した後、Et₂O (10 mL ×5)で抽出した。Et₂O 層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (43.2 mg, 0.23 mmol)を収率 91%で無色固体として得た。**3a-d₁₉**のカルボキシル基の α 位、β 位、γ 位以降のメチレン炭素、および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 97%、99%、93%、および 93%であった。

第五章第二節に関する実験

Table 5-1 に関する実験

General procedure 8: Capric acid (**3a**, 43.1 mg, 0.25 mmol)、10% Pt/C (38.9 mg, 基質に対して 8 mol%)および Table 5-1 に示した様々な溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (20 mL)と水(20 mL)を加えて、メンブランフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.2 μm)で触媒をろ過した。ろ液を 100 mL ナスフラスコに移し替え、有機溶媒を減圧留去した後、NaOH (50 mg, 1.3 mmol)を加えて 70 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に 1N HCl aq.を加えて pH 試験紙で pH<2 を確認した後、Et₂O (10 mL ×5)で抽出した。Et₂O 層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** を無色固体として得た。

entry 1: D₂O (2 mL)を溶媒として、**General procedure 8** に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (44.3 mg, 0.25 mmol)を 100%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、β 位 (b)、γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 13%、13%、9%、18%であっ

た。

entry 2: *i*-PrOH/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 8**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (44.3 mg, 0.25 mmol)を 93%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 89%、90%、93%、92%であった。

entry 3: *i*-PrOH/D₂O (0.5/3 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 8**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (46.1 mg, 0.24 mmol)を 97%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 96%、95%、92%、94%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Capric acid-d₁₉ (**3a-d₁₉**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.29 (m, 0.15H), 1.42 (m, 0.14H), 1.24–1.20 (m, 1.11H), 0.81 (m, 0.25H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.30 (brs), 1.58 (brs), 1.21 (brs), 0.82 (brs).

entry 4: D₂O (2 mL)を溶媒として、水素雰囲気下、**General procedure 8**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (44.8 mg, 0.25 mmol)を 95%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 92%、91%、89%、85%であった。

entry 5: *c*-hex/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、水素雰囲気下、**General procedure 8**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (45.5 mg, 0.25 mmol)を 97%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 81%、86%、88%、73%であった。

entry 6: *i*-PrOH/D₂O (0.5/3 mL)の混合溶媒を使用して、80 °C で **General procedure 8**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (36.7 mg, 0.20 mmol)を 81%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 35%、53%、65%、68%であった。

entry 7: *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 8**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (45.7 mg, 0.25 mmol)を 96%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 98%、99%、96%、94%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Capric acid-d₁₉ (**3a-d₁₉**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.28 (m, 0.077H), 1.56 (m, 0.082H), 1.21–1.19 (m, 0.99H), 0.85 (m, 0.19H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.30 (brs), 1.58 (brs), 1.22 (brs), 0.82 (brs).

entry 8: *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.1/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 8**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (44.3 mg, 0.25 mmol)を 98%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 32%、51%、58%、61%であった。

entry 9: *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.25/1 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 8**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (45.5 mg, 0.25 mmol)を 100%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 38%、49%、57%、66%であった。

entry 10: CD₃OD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を使用して、**General procedure 8**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (38.0 mg, 0.22 mmol)を 88%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 8%、8%、5%、8%であった。

entry 11: *i*-PrOD-*d*₈ (0.5 mL)を溶媒として、**General procedure 8**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (44.4 mg, 0.25 mmol)を 96%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 63%、68%、65%、60%であった。

Table 5-2 に関する実験

General procedure 9: Capric acid (**3a**, 43.1 mg, 0.25 mmol)、Table 5-2 に示した様々な不均一系触媒 (基質に対して 8 mol%)および *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒をを 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (20 mL)と水(20 mL)を加えて、メンブランフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.2 μ m)で触媒をろ過した。ろ液を 100 mL ナスフラスコに移し替え、有機溶媒を減圧留去した後、NaOH (50 mg, 1.3 mmol)を加えて 70 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に 1N HCl aq.を加えて pH 試験紙で pH<2 を確認した後、Et₂O (10 mL \times 5)で抽出した。Et₂O 層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉**を無色固体として得た。

entry 1: 10% Pt/C (38.9 mg, 基質に対して 8 mol%)を触媒として、**General procedure 9**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (45.7 mg, 0.25 mmol)を 96%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 98%、99%、96%、94%であった。

entry 2: 10% Pt/C (24.3 mg, 基質に対して 5 mol%)を触媒として、**General procedure 9**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (48.4 mg, 0.25 mmol)を 100%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 87%、

95%、93%、91%であった。

entry 3: 10% Rh/C (20.6 mg, 基質に対して 8 mol%)を触媒として、**General procedure 9** に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (37.25 mg, 0.21 mmol)を 84%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 7%、10%、10%、29%であった。

entry 4: 10% Ir/C (38.4 mg, 基質に対して 8 mol%)を触媒として、**General procedure 9** に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3a-d₁₉** (44.4 mg, 0.25 mmol)を 98%の収率で得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 27%、42%、36%、64%であった。

entry 5: 10% Pd/C (21.4 mg, 基質に対して 8 mol%)を触媒として、**General procedure 9** に従い反応を実施した。その結果、原料回収であった。

entry 6: 10% Ru/C (20.2 mg, 基質に対して 8 mol%)を触媒として、**General procedure 9** に従い反応を実施した。その結果、原料回収であった。

第五章第三節に関する実験

Table 5-3 に関する実験

General procedure 10; Condition A: 基質(**3**, 0.25 mmol)、10% Pt/C (38.9 mg, 基質に対して 8 mol%)および *i*-PrOH/D₂O (0.5/3 mL)の混合溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (20 mL)と水(20 mL)を加えて、メンブランフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.2 μ m)で触媒をろ過した。ろ液を 100 mL ナスフラスコに移し替え、有機溶媒を減圧留去した後、NaOH (50 mg, 1.3 mmol)を加えて 70 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に 1N HCl aq.を加えて pH 試験紙で pH<2 を確認した後、Et₂O (10 mL \times 5)で抽出した。Et₂O 層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **3-d_n**を得た。

General procedure 11; Condition B: 基質(**3**, 0.25 mmol)、10% Pt/C (38.9 mg, 基質に対して 8 mol%)および *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (20 mL)と水(20 mL)を加えて、メンブランフィルター(Millipore, Millex®-LH, 0.2 μ m)で触媒をろ過した。ろ液を 100 mL ナスフラスコに移し替え、有機溶媒を減圧留去した後、NaOH (50 mg, 1.3 mmol)を加えて 70 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に 1N HCl aq.を加えて pH 試験紙で pH<2 を確認した後、Et₂O (10 mL \times 5)で抽出した。Et₂O 層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **3-d_n**を得た。

entry 1, 左カラム: Caprylic acid (**3b**, 36.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 10, Condition A** に

従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3b-d₁₅** (34.8 mg, 0.22 mmol) を 89% の収率で無色液体として得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 88%、92%、83%、88% であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Caprylic acid-d₁₅ (3b-d₁₅)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.29 (m, 0.19H), 1.56 (m, 0.14H), 1.27–1.19 (m, 1.02H), 0.81 (m, 0.33H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.29 (brs), 1.57 (brs), 1.23 (brs), 0.82 (brs).

entry 1, 右カラム: Caprylic acid (**3b**, 36.1 mg, 0.25 mmol) を基質として、**General procedure 11, Condition B** に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3b-d₁₅** (37.0 mg, 0.24 mmol) を 94% の収率で無色液体として得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 96%、95%、88%、93% であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Caprylic acid-d₁₅ (3b-d₁₅)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.29 (m, 0.083H), 1.56 (m, 0.082), 1.27–1.20 (m, 0.85H), 0.84 (m, 0.21H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.30 (brs), 1.57 (brs), 1.23 (brs), 0.82 (brs).

entry 2, 左カラム: Pentadecanoic acid (**3c**, 60.6 mg, 0.25 mmol) を基質として、**General procedure 10, Condition A** に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3c-d₂₉** (64.8 mg, 0.24 mmol) を 97% の収率で無色固体として得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 86%、89%、86%、88% であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Pentadecanoic acid-d₂₉ (3c-d₂₉)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.31 (m, 0.28H), 1.57 (m, 0.21H), 1.22–1.20 (m, 3.0H), 0.83 (m, 0.35H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.30 (brs), 1.58 (brs), 1.19 (brs), 0.82 (brs).

entry 2, 右カラム: Pentadecanoic acid (**3c**, 60.6 mg, 0.25 mmol) を基質として、**General procedure 11, Condition B** に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3c-d₂₉** (64.8 mg, 0.24 mmol) を 97% の収率で無色固体として得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 97%、98%、95%、96% であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Pentadecanoic acid-d₂₉ (3c-d₂₉)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.29 (m, 0.049H), 1.57 (m, 0.049H), 1.24–1.22 (m, 1.05H), 0.83 (m, 0.12H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.30 (brs), 1.57 (brs), 1.19 (brs), 0.82 (brs).

entry 3, 左カラム: Palmitic acid (**3d**, 64.1 mg, 0.25 mmol) を基質として、**General procedure 10, Condition A** に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3d-d₃₁** (67.6 mg, 0.24 mmol) を 97% の収率で無色固体として得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル

基 (d) の重水素化率はそれぞれ 92%、92%、87%、87%であった。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Palmitic acid- d_{31} (3d- d_{31})

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 2.30 (m, 0.16H), 1.57 (m, 0.16H), 1.22–1.21 (m, 3.28H), 0.81 (m, 0.43H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3); δ 2.29 (brs), 1.57 (brs), 1.19 (brs), 0.82 (brs).

entry 3, 右カラム: Palmitic acid (3d, 64.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 11, Condition B** に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 3d- d_{31} (70.0 mg, 0.25 mmol)を 99%の収率で無色固体として得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 97%、97%、94%、94%であった。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Palmitic acid- d_{31} (3d- d_{31})

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 2.29 (m, 0.062H), 1.57 (m, 0.067H), 1.21–1.20 (m, 1.43H), 0.86 (m, 0.17H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3); δ 2.29 (brs), 1.57 (brs), 1.19 (brs), 0.82 (brs).

entry 4, 左カラム: Stearic acid (3e, 71.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 10, Condition A** に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 3e- d_{35} (75.3 mg, 0.24 mmol)を 97%の収率で無色固体として得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 89%、89%、87%、86%であった。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Stearic acid- d_{35} (3e- d_{35})

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 2.30 (m, 0.22H), 1.57 (m, 0.22H), 1.21–1.19 (m, 3.45H), 0.81 (m, 0.41H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3); δ 2.29 (brs), 1.57 (brs), 1.19 (brs), 0.82 (brs).

entry 4, 右カラム: Stearic acid (3e, 71.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 11, Condition B** に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 3e- d_{35} (78.0 mg, 0.25 mmol)を 99%の収率で無色固体として得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、 β 位 (b)、 γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 96%、96%、94%、94%であった。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Stearic acid- d_{35} (3e- d_{35})

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 2.29 (m, 0.081H), 1.57 (m, 0.071H), 1.21–1.20 (m, 1.61H), 0.88 (m, 0.17H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3); δ 2.29 (brs), 1.57 (brs), 1.19 (brs), 0.82 (brs).

entry 5, 左カラム: 3-Cyclohexane propionic acid (3f, 39.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 10, Condition A** に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 3f- d_{15} (37.7 mg, 0.23 mmol)を 90%の収率で無色液体として得た。Table 5-3, entry 5 に記載されている生成物の a、b、c、d、および e 部位の重水素化率はそれぞれ 82%、96%、85%、84%および 83%であった。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

3-Cyclohexane propionic acid-*d*₁₅ (**3f-d₁₅**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.38–2.28 (m, 0.33H), 1.66–1.62 (m, 0.18H), 1.51–1.47 (m, 0.28H), 1.22–1.12 (m, 0.59H), 0.81 (brs, 0.31H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.30 (brs), 1.63 (brs), 1.48 (brs), 1.14 (m), 0.83 (brs).

entry 5, 右カラム: 3-Cyclohexane propionic acid (**3f**, 39.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 11, Condition B**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3f-d₁₅** (43.4 mg, 0.24 mmol)を95%の収率で無色液体として得た。Table 5-3, entry 5に記載されている生成物の a、b、c、d、および e 部位の重水素化率はそれぞれ72%、97%、83%、88%および84%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

3-Cyclohexane propionic acid-*d*₁₅ (**3f-d₁₅**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.34–2.29 (m, 0.54H), 1.63–1.56 (m, 0.15H), 1.53–1.46 (m, 0.33H), 1.26–1.20 (m, 0.44H), 0.82 (brs, 0.30H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.29 (brs), 1.62 (brs), 1.47 (brs), 1.13 (m), 0.82 (brs).

entry 6, 左カラム: Cyclohexane carboxylic acid (**3g**, 32.0 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 10, Condition A**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3g-d₁₁** (32.1 mg, 0.23 mmol)を92%の収率で無色液体として得た。Table 5-3, entry 6に記載されている生成物の a、b、c、d、e および f 部位の重水素化率はそれぞれ47%、79%、58%、71%、35%および88%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Cyclohexane carboxylic acid-*d*₁₁ (**3g-d₁₁**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.29–2.27 (m, 0.49H), 1.91–1.87 (m, 0.78H), 1.74–1.68 (m, 0.39H), 1.63–1.56 (m, 0.11H), 1.43–1.37 (m 1.19H), 1.22–1.15 (m, 0.81H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.26 (brs), 1.87 (brs), 1.69 (brs), 1.58 (brs) 1.38 (brs) 1.21 (brs).

entry 6, 右カラム: Cyclohexane carboxylic acid (**3g**, 32.0 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 11, Condition B**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3g-d₁₁** (31.9 mg, 0.25 mmol)を95%の収率で無色液体として得た。Table 5-3, entry 6に記載されている生成物の a、b、c、d、e および f 部位の重水素化率はそれぞれ39%、86%、51%、74%、35%および74%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Cyclohexane carboxylic acid-*d*₁₁ (**3g-d₁₁**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.31–2.28 (m, 0.58H), 1.91–1.88 (m, 0.91H), 1.73–1.69 (m, 0.26H), 1.61–1.58 (m, 0.08H), 1.45–1.38 (m, 1.23H), 1.23–1.16 (m, 0.75H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.26 (brs), 1.87 (brs), 1.69 (brs), 1.58 (brs), 1.38 (brs). 1.21 (brs).

entry 7, 左カラム: 2,2-Dimethyl vareric acid (**3h**, 32.5 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 10, Condition A**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3h-d₁₃** (36.6 mg, 0.25 mmol)を100%の収率で無色液体として得た。生成物カルボキシル基の α 位の炭素に結合しているジメチル基、β 位のメチレン部位、γ 位のメチレン部位および δ 位のメチル基の重水素化率はそれぞれ65%、74%、88%および79%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

2,2-Dimethyl vareric acid-*d*₁₃ (**3h-d**₁₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 1.47 (m, 0.25H), 1.24 (m, 0.52H), 1.15–1.13 (m, 2.09H), 0.85 (m, 0.68H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 1.47 (brs), 1.16 (brs), 0.86 (brs).

entry 7, 右カラム: 2,2-Dimethyl vareric acid (**3h**, 32.5 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 11, Condition B**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3h-d**₁₃ (35.2 mg, 0.24 mmol)を97%の収率で無色液体として得た。生成物カルボキシル基の α 位の炭素に結合しているジメチル基、β 位のメチレン部位、γ 位のメチレン部位および δ 位のメチル基の重水素化率はそれぞれ76%、94%、82%および96%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

2,2-Dimethyl vareric acid-*d*₁₃ (**3h-d**₁₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 1.46–1.40 (m, 0.12H), 1.32–1.22 (m, 0.36H), 1.15–1.11 (m, 1.25H), 0.86–0.82 (m, 0.13H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 1.45 (brs), 1.21–1.13 (brs), 0.83 (brs).

entry 8, 左カラム: 1-Adamantane carboxylic acid (**3i**, 45.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 10, Condition A**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3i-d**₁₅ (46.5 mg, 0.24 mmol)を97%の収率で無色固体として得た。Table 5-3, entry 8に記載されている生成物の a、b および c 部位の重水素化率はそれぞれ58%、66%、および68%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-Adamantane carboxylic acid-*d*₁₅ (**3i-d**₁₅)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.01 (m, 0.97H), 1.90–1.85 (m, 2.44H), 1.71–1.70 (m, 1.86H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 1.97 (brs), 1.86 (brs), 1.64 (brs).

entry 8, 右カラム: 1-Adamantane carboxylic acid (**3i**, 45.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して15 mol%)を使用して、**General procedure 11, Condition B**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3i-d**₁₅ (45.7 mg, 0.24 mmol)を94%の収率で無色固体として得た。Table 5-3, entry 8に記載されている生成物の a、b および c 部位の重水素化率はそれぞれ91%、98%、および97%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-Adamantane carboxylic acid-*d*₁₅ (**3i-d**₁₅)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 1.96 (m, 0.066H), 1.86–1.85 (m, 0.49H), 1.66–1.63 (m, 0.19H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 1.98 (brs), 1.86 (brs), 1.64 (brs).

entry 9, 左カラム: 6-Oxoheptanoic acid (**3j**, 36.0 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 10, Condition A**に従い反応を実施した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒としてヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、対応する重水素標識体 **3j-d**₁₁ (27.0 mg, 0.18 mmol)を70%の収率で無色液体として得た。生成物カルボキシル基の α 位、β 位、γ 位、δ 位および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ89%、98%、98%、97%および90%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

6-Oxoheptanoic acid-*d*₁₁ (**3j-d**₁₁)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 2.31–2.28 (m, 0.15H), 1.59–1.57 (m, 0.04H), 1.26–1.19 (m, 0.22H), 0.81 (s, 0.05H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3); δ 2.27 (brs), 1.55 (brs), 1.26–1.22 (b), 0.81 (brs).

entry 9, 右カラム: 6-Oxoheptanoic acid (**3j**, 36.0 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 11, Condition B**に従い反応を実施した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒としてヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、対応する重水素標識体 **3j- d_{11}** (26.7 mg, 0.17 mmol)を 69%の収率で無色液体として得た。生成物カルボキシル基の α 位、 β 位、 γ 位、 δ 位および末端メチル基の重水素化率はそれぞれ 91%、98%、98%、97%および 92%であった。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

6-Oxoheptanoic acid- d_{11} (3j- d_{11})****

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3); δ 2.32–2.24 (m, 0.13H), 1.58–1.55 (m, 0.04H), 1.25–1.18 (m, 0.16H), 0.85 (s, 0.05H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3); δ 2.28 (brs), 1.56 (brs), 1.27 (brs), 0.82 (brs).

entry 10, 左カラム: Sebacic acid (**3k**, 50.6 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 10, Condition A**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3k- d_{16}** (52.8 mg, 0.24 mmol)を 97%の収率で無色固体として得た。生成物の各カルボキシル基の α 位、 β 位および γ 位以降の重水素化率はそれぞれ 80%、81%および 77%であった。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Sebacic acid- d_{16} (3k- d_{16})****

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$); δ 2.20–2.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 0.78H), 1.47–1.60 (m, 0.74H), 1.24 (brs, 1.81H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, DMSO); δ 2.12 (brs), 1.40 (brs), 1.16 (brs).

entry 10, 右カラム: Sebacic acid (**3k**, 50.6 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 11, Condition B**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3k- d_{16}** (53.9 mg, 0.25 mmol)を 99%の収率で無色固体として得た。生成物の各カルボキシル基の α 位、 β 位および γ 位以降の重水素化率はそれぞれ 79%、79%および 83%であった。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Sebacic acid- d_{16} (3k- d_{16})****

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$); δ 2.18–2.14 (m, 0.83H), 1.47–1.35 (m, 0.83H), 1.24–1.19 (m, 1.39H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, DMSO); δ 2.12 (brs), 1.40 (brs), 1.16 (brs).

entry 11, 左カラム: Pentadecanedioic acid (**3l**, 68.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 10, Condition A**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3l- d_{26}** (68.0 mg, 0.24 mmol)を 95%の収率で無色固体として得た。生成物の各カルボキシル基の α 位、 β 位および γ 位以降の重水素化率はそれぞれ 50%、54%および 62%であった。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Pentadecanedioic acid- d_{26} (3l- d_{26})****

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$); δ 2.17 (brs, 1.91H), 1.47 (brs, 1.73H), 1.34–1.23 (m, 6.50H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, DMSO); δ 2.13 (brs), 1.40 (brs), 1.16 (brs).

entry 11, 右カラム: Pentadecanedioic acid (**3l**, 68.1 mg, 0.25 mmol)を基質として、10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)を使用して、**General procedure 11, Condition B**に従い反応を実施した。その結果、対応する重水素標識体 **3l-d₂₆** (72.1 mg, 0.24 mmol)を 97%の収率で無色固体として得た。生成物の各カルボキシル基の α 位、 β 位および γ 位以降の重水素化率はそれぞれ 93%、95%および 96%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Pentadecanedioic acid-d₂₆ (3l-d₂₆)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆); δ 2.13 (brs, 0.15H), 1.42 (brs, 0.10H), 1.22–1.16 (m, 0.69H); ²H NMR (77 MHz, DMSO); δ 2.11 (brs), 1.40 (brs), 1.16 (brs).

第五章第四節に関する実験

Scheme 5-4 に関する実験

Condition A: Valproic acid (**3m**, 36.0 mg, 0.25 mmol)、10% Pt/C (38.9 mg, 基質に対して 8 mol%)および *i*-PrOH/D₂O (0.5/3 mL)の混合溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (20 mL)と水(20 mL)を加えて、メンブランフィルター(Millipore, Millex[®]-LH, 0.2 μ m)で触媒をろ過した。ろ液を 100 mL ナスフラスコに移し替え、有機溶媒を減圧留去した後、NaOH (50 mg, 1.3 mmol)を加えて 70 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に 1N HCl aq.を加えて pH 試験紙で pH<2 を確認した後、Et₂O (10 mL \times 5)で抽出した。Et₂O 層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **3m-d₁₅** (40.0 mg, 0.25 mmol)を収率 100%で無色液体として得た。生成物カルボキシル基の α 位、 β 位、 γ 位および δ 位の重水素化率はそれぞれ 74%、79%、79%および 84%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Valproic acid-d₁₅ (3m-d₁₅)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.31 (m, 0.09H), 1.65–1.54 (m, 0.21H), 1.40–1.23 (m, 1.08H), 0.86–0.83 (m, 0.82H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.29 (brs), 1.53–1.26 (m), 0.82 (brs).

Condition B: Valproic acid (**3m**, 36.0 mg, 0.25 mmol)、10% Pt/C (73.0 mg, 基質に対して 15 mol%)および *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に Et₂O (20 mL)と水(20 mL)を加えて、メンブランフィルター(Millipore, Millex[®]-LH, 0.2 μ m)で触媒をろ過した。ろ液を 100 mL ナスフラスコに移し替え、有機溶媒を減圧留去した後、NaOH (50 mg, 1.3 mmol)を加えて 70 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に 1N HCl aq.を加えて pH 試験紙で pH<2 を確認した後、Et₂O (10 mL \times 5)で抽出した。Et₂O 層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去したところ、対応する重水素標識体 **3m-d₁₅** (43.4 mg, 0.25 mmol)を収率 100%で無色液体として得た。生成物カルボキシル基の α 位、 β 位、 γ 位および δ 位の重水素化率はそれぞれ 97%、96%、96%および 98%であった。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

Valproic acid-d₁₅ (3m-d₁₅)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 2.31 (m, 0.03H), 1.58–1.23 (m, 0.33H), 0.89–0.83 (m, 0.13H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃); δ 2.30 (brs), 1.54–1.26 (m), 0.84 (brs).

第五章第五節に関する実験

Scheme 5-5 に関する実験

Capric acid (**3a**, 43.1 mg, 0.25 mmol)、10% Pt/C (38.9 mg, 基質に対して 8 mol%) および *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL) の混合溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液をメンブランフィルター(Millipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)で触媒をろ過した。ろ液は重水中で ¹H NMR 測定した。メンブランフィルター(Millipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)内に残存している反応物を Et₂O (20 mL)と水(20 mL)で洗浄・回収し、ろ液とフィルターの洗浄液を合わせて 100 mL ナスフラスコに移し替え、有機溶媒を減圧留去した後、NaOH (50 mg, 1.25 mmol)を加えて 70 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に 1N HCl aq.を加えて pH 試験紙で pH<2 を確認した後、Et₂O (10 mL ×5)で抽出した。Et₂O 層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **3a-d**₁₉ (43.4 mg, 0.22 mmol)を収率 86%で無色固体として得た。生成物カルボキシル基の α 位 (a)、β 位 (b)、γ 位以降のメチレン部位 (c)、および末端メチル基 (d) の重水素化率はそれぞれ 92%、95%、91%、91%であった。

Scheme 5-6 に関する実験

10% Pt/C (38.9 mg, 0.02 mmol)と *i*-PrOD-*d*₈/D₂O (0.5/2 mL)の混合溶媒を 6 mL 封管に加えて密封し、120 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液から触媒をメンブランフィルター(Millipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)でろ過した。ろ液は重水中で ¹H NMR を測定した。ろ液および NMR チューブ内の溶液合わせてクロロホルム(5 mL)で抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥後、クロロホルム/重クロロホルム = 50/1 の混合溶媒を 1 滴加え、クロロホルム中で ²H NMR 測定した。

第六章第一節に関する実験

Table 6-1 に関する実験

General procedure 12: 4-Ethynyl anisole (**4a**, 33.0 mg, 0.25 mmol)、固体樹脂 (152 mg/mmol)および D₂O (1 mL)を混合し、室温下 8 時間攪拌した。Et₂O (10 mL)を使用して、反応液を桐山ロートでろ過した後、水層を Et₂O (5 mL×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **4a-d₁** を黄色液体として得た。

entry 1: WA30 を固体樹脂として使用して、**General procedure 12** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 99%の **4a-d₁** (31.1 mg, 0.23 mmol)を収率 93%で黄色液体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-(Ethynyl-2-*d*)-4-methoxybenzene (**4a-d₁**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.00 (s, 0.01H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.01 (s)

entry 2: AMBERLYST™ A21 を固体樹脂として使用して、**General procedure 12** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 93%の **4a-d₁** (28.0 mg, 0.22 mmol)を収率 86%で黄色液体として得た。

entry 3: CR11 を固体樹脂として使用して、**General procedure 12** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 98%の **4a-d₁** (31.0 mg, 0.23 mmol)を収率 93%で黄色液体として得た。

entry 4: CR20 を固体樹脂として使用して、**General procedure 12** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 34%の **4a-d₁** (31.8 mg, 0.24 mmol)を収率 96%で黄色液体として得た。

entry 5: HP20 を固体樹脂として使用して、**General procedure 12** に従い反応を実施した。その結果、原料回収であった。

第六章第二節に関する実験

Table 6-2 に関する実験

General procedure 13: 4-Ethynyl anisole (**4a**, 33.0 mg, 0.25 mmol)、WA30 および D₂O (1 mL)を混合し、室温下 Table 6-2 に示した反応時間攪拌した。Et₂O (10 mL)を使用して、反応液を桐山ロートでろ過した後、水層を Et₂O (5 mL×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **4a-d₁** を黄色液体として得た。

entry 1: WA30 (13.2 mg/mmol, 10 wt%)を使用して **General procedure 13** に従い 8 時間反応を実施したところ、末端水素の重水素標識化率が 23%の **4a-d₁** (29.1 mg, 0.22 mmol)を収率 88%で黄色液体として得た。

entry 2: WA30 (13.2 mg/mmol, 10 wt%)を使用して、**General procedure 13** に従い 24 時間反応を実施した。そ

の結果、末端水素の重水素標識化率が45%の**4a-d₁** (31.8 mg, 0.24 mmol)を収率96%で黄色液体として得た。

entry 3: WA30 (66.1 mg/mmol, 50 wt%)を使用して、**General procedure 13**に従い8時間反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が75%の**4a-d₁** (33.8 mg, 0.25 mmol)を収率100%で黄色液体として得た。

entry 4: WA30 (66.1 mg/mmol, 50 wt%)を使用して、**General procedure 13**に従い12時間反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が94%の**4a-d₁** (31.3 mg, 0.24 mmol)を収率94%で黄色液体として得た。

entry 5: 第六章第一節に関する実験、Table 6-1に関する実験、entry 1の結果を参照。

第六章第三節に関する実験

Table 6-3 に関する実験

General procedure 14: 4-Ethynyl anisole (**4a**, 132 mg, 1.0 mmol)、WA30 (152 mg, 152 mg/mmol)およびD₂O (4 mL)を混合し、室温下8時間攪拌した。Et₂O (10 mL)を使用して、反応液を桐山ロートでろ過した後、水層をEt₂O (10 mL×2)で抽出した。Et₂O層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体**4a-d₁**を得た。ろ取したWA30はMeOH (10 mL)と水(5 mL)で洗浄後、減圧乾燥した。回収したWA30は**4a**の重水素標識反応に再度使用した。

1st run: **General procedure 14**に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が99%の**4a-d₁**を収率95%の黄色液体として得た。98%のWA30 (149 mg)を回収した。

2nd run: **General procedure 14**に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が99%の**4a-d₁**を収率96%の黄色液体として得た。99%のWA30 (148 mg)を回収した。

3rd run: **General procedure 14**に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が99%の**4a-d₁**を収率97%の黄色液体として得た。99%のWA30 (147 mg)を回収した。

4th run: **General procedure 14**に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が99%の**4a-d₁**を収率97%の黄色液体として得た。99%のWA30 (146 mg)を回収した。

5th run: **General procedure 14**に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が98%の**4a-d₁**を収率100%の黄色液体として得た。99%のWA30 (144 mg)を回収した。

第六章第四節に関する実験

Table 6-4 に関する実験

General procedure 15: 1-Ethynyl-4-phenylbenzene (**4b**, 33.0 mg, 0.25 mmol)、WA30 (38mg, 152 mg/mmol)、D₂O

(1 mL)および Table 6-4 に示した共溶媒 (0.2 mL)を混合し、室温下 8 時間攪拌した。Et₂O (10 mL)を使用して反応液を桐山ロートでろ過した後、水層を Et₂O (5 mL ×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **4b-d₁** を無色固体として得た。

entry 1: 共溶媒を使用せず、**General procedure 15** に従い反応を実施した。その結果、僅かに末端水素が重水素標識化された **4b-d₁** (43.2 mg, 0.24 mmol)を収率 97%で白色固体として得た。

entry 2: EtOAc を共溶媒として、**General procedure 15** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 45%の **4b-d₁** (44.7 mg, 0.25 mmol)を収率 100%で白色固体として得た。

entry 3: *n*-Hex を共溶媒として、**General procedure 15** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 28%の **4b-d₁** (42.5 mg, 0.24 mmol)を収率 96%で白色固体として得た。

entry 4: *c*-Hexane を共溶媒として、**General procedure 15** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 41%の **4b-d₁** (46.4 mg, 0.25 mmol)を収率 100%で白色固体として得た。

entry 5: Et₂O を共溶媒として、**General procedure 15** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 28%の **4b-d₁** (37.8 mg, 0.21 mmol)を収率 84%で白色固体として得た。

entry 6: Toluene を共溶媒として、**General procedure 15** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 80%の **4b-d₁** (44.7 mg, 0.25 mmol)を収率 100%で白色固体として得た。

entry 7: Toluene を共溶媒として、**General procedure 15** に従い 12 時間反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 99%の **4b-d₁** (44.5 mg, 0.25 mmol)を収率 99%で白色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-(Ethyne-2-*d*)-4-phenylbenzene (4b-d₁)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58–7.53 (m, 6H), 7.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H) 3.12 (s, 0.01H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.16 (s).

第六章第五節に関する実験

Table 6-5 に関する実験

General procedure 16: 1-Ethyne-4-phenylbenzene (**4b**, 89 mg, 0.5 mmol)、WA30 (76 mg, 152 mg/mmol)、D₂O (2 mL)および toluene (0.4 mL)を混合し、室温下 12 時間攪拌した。Et₂O (10 mL)を使用して、反応液を桐山ロートでろ過した後、水層を Et₂O (10 mL ×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **4b-d₁** を得た。ろ取した WA30 は MeOH (10 mL)と水(5 mL)で洗浄後、減圧乾燥した。回収した WA30 は **4b** の重水素標識反応に再度使用した。

1st run: **General procedure 16** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 99%の **4b-d₁** (88.8 mg, 0.5 mmol)を収率 99%の無色固体として得た。99%の WA30 (76 mg)を回収した。

2nd run: **General procedure 16** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 94%の **4b-d₁** (84.5 mg, 0.48 mmol)を収率 95%の無色固体として得た。100%の WA30 (78.1 mg)を回収した。

3rd run: **General procedure 16** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 94%の **4b-d₁** (85.6 mg, 0.48 mmol)を収率 96%の無色固体として得た。94%の WA30 (73.2 mg)を回収した。

第六章第六節に関する実験

Figure 6-1 に関する実験

General procedure 17: アルキン (**4**, 0.25 mmol)、WA30 (38 mg, 152mg/mmol)および D₂O (1 mL)を混合し、室温下 8 時間攪拌した。Et₂O (10 mL)を使用して、反応液を桐山ロートでろ過した後、水層を Et₂O (5 mL×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **4-d₁** を得た。

1-(Ethyne-2-d)-2-methoxybenzene (4c-d₁)の合成: 1-Ethyne-2-methoxybenzene (**4c**, 33.0 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 17** に従い反応を実施した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒としてペンタン : Et₂O = 40 : 1) で精製した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 96%の **4c-d₁** (31.5 mg, 0.24 mmol)を収率 95%の無色液体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-(Ethyne-2-d)-2-methoxybenzene (4c-d₁)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 9.0, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.32 (s, 0.04H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.32 (s).

1-(Ethyne-2-d)-2-trifluoromethylbenzene (4d-d₁)の合成: 1-Ethyne-2-trifluoromethylbenzene (**4d**, 42.5 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 17** に従い反応を実施した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒としてペンタン : Et₂O = 40 : 1) で精製した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 99%の **4d-d₁** (25.3 mg, 0.15 mmol)を収率 59%の無色液体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-(Ethyne-2-d)-2-trifluoromethylbenzene (4d-d₁)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.5, 7.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 3.37 (m, 0.01H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.39 (s).

2-(Propyne-3-d)-benzoate (4e-d₁)の合成: 2-Propynyl benzoate (**4e**, 40.0 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 17** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 99%の **4e-d₁** (40.1 mg, 0.25 mmol)を収率 100%の無色液体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標

識の基質と一致した。

2-(Propynyl-3-*d*)-benzoate (4e-*d*₁)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 2H), 7.58 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.53 (brs, 0.01H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 2.51 (brs).

[2-(Propynyl-3-*d*-oxy)-methyl]-benzene (4f-*d*₁)の合成: [2-(Propynyl-oxy) methyl]-benzene (**4f**, 36.5 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 17**に従い反応を実施した。得られたシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒としてペンタン : Et₂O = 40 : 1) で精製した。その結果、末端水素の重水素標識化率が99%の**4f-*d*₁** (33.0 mg, 0.23 mmol)を収率90%の無色液体として得た。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

[2-(Propynyl-3-*d*-oxy)-methyl]-benzene (4f-*d*₁)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38–7.30 (m, 5H), 4.63 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.48 (s, 0.01H); ²H NMR (CHCl₃): δ 2.47 (s).

1-Phenylthio-2-propyne-3-*d* (4g-*d*₁)の合成: 1-Phenylthio-2-propyne (**4g**, 40.6 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 17**に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が95%の**4g-*d*₁** (32.1 mg, 0.2 mmol)を収率79%の無色液体として得た。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-Phenylthio-2-propyne-3-*d* (4g-*d*₁)

¹H NMR (500 MHz, DCI₃): δ 7.45 (dd, *J* = 8.0, 2.0, Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 2H), 7.24 (tt, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.23 (brs, 0.05H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 2.24 (brs).

1-Dodecyne-1-*d* (4h-*d*₁)の合成: 1-Dodecyne (**4h**, 41.6 mg, 0.25 mmol)を基質として、50 °C で **General procedure 17**に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が93%の**4h-*d*₁** (27.3 mg, 0.16 mmol)を収率65%の無色液体として得た。生成物の¹H NMR および²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-Dodecyne-1-*d* (4h-*d*₁)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (brs, 0.03H), 1.52 (tt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.39–1.26 (m, 14H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 1.92 (brs).

第六章第七節に関する実験

Table 6-5 に関する実験

General procedure 18: アルキン (**4**, 0.25 mmol)、WA30 (38 mg, 152mg/mmol)および D₂O (1 mL)を混合し、室温下 8 時間攪拌した。Et₂O (10 mL)を使用して、反応液を桐山ロートでろ過した後、水層を Et₂O (5 mL × 2) で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **4-*d*₁** を得た。

General procedure 19: アルキン (**4**, 0.25 mmol)、WA30 (38 mg, 152mg/mmol)、D₂O (1 mL)および toluene (0.2

mL)を混合し、室温下 12 時間攪拌した。Et₂O (10 mL)を使用して、反応液を桐山ロートでろ過した後、水層を Et₂O (5 mL ×2)で抽出した。Et₂O 層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去することで、対応する重水素標識体 **4-d₁** を得た。

entry 1: 1-Amino-4-ethynylbenzene (**4i**, 29.3 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 18** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 15%の **4i-d₁** (26.7 mg, 0.23 mmol)を収率 91%の黄色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-Amino-4-(ethynyl-2-d)-benzene (4i-d₁)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.82 (brs, 2H), 2.97 (s, 0.85H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 2.98 (brs).

entry 2: 1-Amino-4-ethynylbenzene (**4i**, 29.3 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 19** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 97%の **4i-d₁** (28.7 mg, 0.24 mmol)を収率 97%の黄色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-Amino-4-(ethynyl-2-d)-benzene (4i-d₁)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (brs, 2H), 2.96 (s, 0.03H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 2.98 (brs).

entry 3: 1-Ethynyl-4-nitrobenzene (**4j**, 36.8 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 18** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 18%の **4j-d₁** (34.6 mg, 0.24 mmol)を収率 94%の黄色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-(ethynyl-2-d)-4-nitrobenzene (4j-d₁)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.36 (s, 0.18H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.37 (brs).

entry 4: 1-Ethynyl-4-nitrobenzene (**4j**, 36.8 mg, 0.25 mmol)を基質として、toluene を 0.5 mL 使用して、**General procedure 19** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 94%の **4j-d₁** (36.0 mg, 0.24 mmol)を収率 97%の黄色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

1-(Ethynyl-2-d)-4-nitrobenzene (4e-d₁)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 0.06H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 3.33 (brs).

entry 5: 6-Ethynyl-2-methoxynaphthalene (**4k**, 45.6 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 18** に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が 19%の **4k-d₁** (44.7 mg, 0.25 mmol)を収率 98%の無色固体として得た。生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

6-(Ethynyl-2-d)-2-methoxynaphthalene (4k-d₁)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 1H), 7.67–7.63 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 9.0, 2.0

Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (s, 0.81H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 3.15 (brs).

entry 6: 6-Ethynyl-2-methoxynaphthalene (**4k**, 45.6 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 19**に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が96%の**4k-d₁** (45.8 mg, 0.25 mmol)を収率100%の無色固体として得た。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

6-(Ethynyl-2-d)-2-methoxynaphthalene (4k-d₁)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (s, 1H), 7.71–7.67 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.14 (s, 0.04H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 3.12 (brs).

entry 7: (8*S*,9*S*,13*S*,14*R*,17*S*)-17-ethynyl-8-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-

cyclopenta[*a*]phenanthrene-3,17-diol (**4l**, 74.4 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 18**に従い反応を実施した。その結果、原料回収であった。

entry 8: (8*S*,9*S*,13*S*,14*R*,17*S*)-17-ethynyl-8-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-

cyclopenta[*a*]phenanthrene-3,17-diol (**4l**, 74.4 mg, 0.25 mmol)を基質として、tolueneに代えてAcOEt (0.5 mL)を使用し、50 °Cで**General procedure 19**に従い24時間反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が92%の**4l-d₁** (69.5 mg, 0.24 mmol)を収率94%の無色固体として得た。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

(8*S*,9*S*,13*S*,14*R*,17*S*)-17-(ethynyl-2-d)-8-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthrene-3,17-diol (4l-d₁)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.86 (s, 0.07H), 2.80–2.70 (m, 2H), 2.32–2.22 (m, 2H), 2.12–2.08 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 2H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.77–1.70 (m, 2H), 1.44–1.22 (m, 4H), 0.84 (s, 3H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CH_3OH): δ 2.83 (brs).

entry 9: *N*-[2-(Propynyl-oxy)]-phthalimide (**4m**, 50.5 mg, 0.25 mmol)を基質として、**General procedure 18**に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が19%の**4m-d₁** (43.2 mg, 0.22 mmol)を収率86%の無色固体として得た。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

***N*-[2-(Propynyl-3-d-oxy)]-phthalimide (4m-d₁)**

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85–7.83 (m, 2H), 7.77–7.74 (m, 2H), 4.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 2.0$ Hz, 0.81H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 2.59 (brs).

entry 10: *N*-[2-(Propynyl-oxy)]-phthalimide (**4m**, 50.5 mg, 0.25 mmol)を基質として、50 °Cで**General procedure 19**に従い反応を実施した。その結果、末端水素の重水素標識化率が35%の**4m-d₁** (44.6 mg, 0.22 mmol)を収率89%の無色固体として得た。生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトが未標識の基質と一致した。

***N*-[2-(Propynyl-3-d-oxy)]-phthalimide (4m-d₁)**

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85–7.82 (m, 2H), 7.78–7.40 (m, 2H), 4.86 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 1.0$ Hz, 0.64H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 2.59 (m).

引用文献

- 1) Review: a) J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, J. Zimmermann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7744–7765; b) H. Esaki, T. Kurita, Y. Fujiwara, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, 有機合成化学協会誌 **2007**, *65*, 1179–1190; c) J. M. Herbert, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2010**, *53*, 658–661; d) Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Synlett* **2012**, *23*, 959–972; e) H. Sajiki, 薬学雑誌 **2013**, *133*, 1177–1193.
- 2) For selected examples, see: a) M. Saeki, E. Tachikawa, T. Miyazaki, Y. Fujitani, K. Fueki, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 3108–3110; b) D. M. Marcus, M. J. Hayman, Y. M. Blau, D. R. Guenther, J. O. Ehresmann, P. W. Kletnieks, J. F. Haw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1933–1935; c) D. M. Marcus, K. A. MacLachlan, M. A. Wildman, J. O. Ehresmann, P. W. Kletnieks, J. F. Haw, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4490–4497; d) E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066–3072; e) P. J. Milner, T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Bachwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15757–15766.
- 3) For microanalysis, see: a) R. G. Lewis, C. R. Fortune, R. D. Willis, D. E. Camann and J. F. Antley, *Environ. Health Perspect.* **1999**, *107*, 721–726; b) R. A. Rudel, D. E. Camann, J. D. Spengler, L. R. Korn and J. G. Brody, *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 4543–4553; c) J. Atzrodt and V. Derdau, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2010**, *53*, 674–685; d) N. Modutlwa, H. Tada, Y. Sugahara, K. Shiraki, N. Hara, Y. Deyashiki, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Heterocycles* **2012**, *84*, 419–429.
- 4) For metabolizms, see: a) K. R. Wehmeyer, P. M. Knight, R. C. Parry, *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl.* **1996**, *676*, 53–59; b) G. D. Allen, S. T. Brookes, A. Barrow, J. A. Dunn, C. M. Grosse, *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl.* **1999**, *732*, 383–393; c) H. Wang, A. A. Hussain, J. St. Pyrek, J. Goodman, P. J. Wedlund, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2004**, *34*, 1063–1070; d) E. Stokvis, H. Rosing, J. H. Beijnen, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2005**, *19*, 401–407; e) I. A. Davidova, L. M. Gieg, M. Nanny, K. G. Kropp, J. M. Suita, *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 8174–8182; f) Y. Yamazaki, S. Ogawa, K. Shibuya, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1911–1917.
- 5) For the utility of heavy drugs, see: a) F. Schneider, M. Hillgenberg, R. Koytchev, R.-G. Alken, *Arzneim. Forsch. Drug Res.* **2006**, *56*, 295–300; b) F. Maltais, Y. C. Jung, M. Chen, J. Tanoury, R. B. Perni, N. Mani, L. Laitinen, H. Huang, S. Liao, H. Gao, H. Tsao, E. Block, C. Ma, R. S. Shawgo, C. Town, C. L. Brummel, D. Howe, S. Pazhanisamy, S. Raybuck, M. Namchuk, Y. L. Bennani, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7993–8001; c) K. Sanderson, *Nature* **2009**, *458*, 269; d) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529–2591; e) A. Katsnelson, *Nature Med.* **2013**, *19*, 656; f) T. G. Gant, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3595–3611; g) B. Halford, *Chem. Eng. News*, **2016**, *94*, 32–36; h) A. Mullard, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2016**, *15*, 219–222.
- 6) For selected examples, see: a) M. Takahashi, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Lett.* **2004**, *34*, 192–193; b) S. Matsubara, Y. Yokota, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 294–295; c) M. Yamamoto, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 846–847; d) S. Matsubara, Y. Yokota, K. Oshima, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2071–2073; e) M. Yamamoto, K. Oshima, S. Matsubara, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 5015–5017; f) Q.-X. Guo, B.-J. Shen, T. Takahashi, *Clin. J. Chem.* **2005**, *23*, 341–344; g) G. Heinkele, T. E. Murdter, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 457–461; h) S. Ma, G. Villa, P. S. Thuy-Boun, A. Homs, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 734–737; i) M. H. Emmert, J. B. Gray, J. M. Villalobos, M. S. Sanford, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5884–5886; j) L. Piola, J. A. Fernandez-Salas, S. Manzini, S. P. Nolan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8683–8688; k) J. A. Brown, A. R.

- Cochrane, S. Irvine, W. J. Kerr, B. Mondal, J. A. Perkinson, L. C. Paterson, M. Reid, T. Tuttle, S. Andersson, G. N. Nilsson, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3551–3562.
- 7) a) H. Sajiki, K. Hattori, F. Aoki, K. Yasunaga, K. Hirota, *Synlett* **2002**, *13*, 1149–1151; b) H. Sajiki, T. Kurita, H. Esaki, F. Aoki, T. Maegawa, K. Hirota, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3521–3523; c) H. Sajiki, F. Aoki, H. Esaki, T. Maegawa, K. Hirota, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1485–1487; d) T. Maegawa, A. Akashi, H. Esaki, F. Aoki, H. Sajiki, K. Hirota, *Synlett* **2005**, *16*, 845–847; e) H. Sajiki, H. Esaki, F. Aoki, T. Maegawa, K. Hirota, *Synlett* **2005**, *16*, 1385–1388; f) H. Esaki, F. Aoki, T. Maegawa, K. Hirota, H. Sajiki, *Heterocycles*, **2005**, *66*, 361–369; g) H. Sajiki, N. Ito, H. Esaki, T. Maesawa, T. Maegawa, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6995–6998; h) N. Ito, T. Watahiki, T. Maesawa, T. Maegawa, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1025–1028; i) H. Esaki, N. Ito, S. Sakai, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10954–10961; j) H. Esaki, F. Aoki, M. Umemura, M. Kato, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4052–4063; k) H. Esaki, R. Ohtaki, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2143–2150; l) N. Ito, H. Esaki, T. Maesawa, E. Imamiya, T. Maegawa, H. Sajiki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 278–286; m) N. Ito, T. Watahiki, T. Maesawa, T. Maegawa, H. Sajiki, *Synthesis*, **2008**, *9*, 1467–1478; n) T. Kurita, K. Hattori, S. Seki, T. Mizumoto, F. Aoki, Y. Yamada, K. Ikawa, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 664–673; o) T. Kurita, F. Aoki, T. Mizumoto, T. Maejima, H. Esaki, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3371–3379; p) T. Maegawa, Y. Fujiwara, Y. Inagaki, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2215–2218; q) T. Maegawa, Y. Fujiwara, Y. Inagaki, H. Esaki, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5394–5397; r) T. Maegawa, N. Ito, K. Oono, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Synthesis* **2009**, *16*, 2674–2678; s) Y. Sawama, Y. Yabe, H. Iwata, Y. Fujiwara, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16436–16442.
- 8) Y. Sawama, Y. Yabe, M. Shigetsura, T. Yamada, S. Nagata, Y. Fujiwara, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 777–782.
- 9) a) Y. Sawama, K. Morita, T. Yamada, S. Nagata, Y. Yabe, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Green Chem.* **2014**, *16*, 3439–3443; b) Y. Sawama, K. Morita, S. Asai, M. Kozawa, S. Tadokoro, J. Nakajima, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1205–1210.
- 10) Y. Sawama, M. Mori, T. Yamada, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3667–3670.
- 11) Y. Sawama, T. Yamada, Y. Yabe, K. Morita, K. Shibata, M. Shigetsura, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1529–1534.
- 12) T. Yamada, Y. Sawama, K. Shibata, K. Morita, Y. Monguchi, H. Sajiki, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 13727–13732.
- 13) T. Yamada, K. Park, N. Yasukawa, K. Morita, Y. Monguchi, Y. Sawama, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *357*, 3277–3282.
- 14) S. P. Bew, G. D. Hiatt-Gipson, J. A. Lovell, C. Poullain, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 456–459.
- 15) Y. Yabe, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 484–488.
- 16) a) J. M. Brown, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 866–878; b) J. E. Baldwin, R. C. Burrell, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3567–3571; c) J.-C. Cintrat, F. Pillon, B. Rousseau, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5001–5003; d) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, H.-U. Siehl, M. Tanaka, J. W. Bats, W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3703–3708; e) T. Tsuchimoto, H. Matsubayashi, M. Kaneko, Y. Nagase, T. Miyamura, E. Shirakawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15823–15835; f) G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474–1475.

- 17) T. Yamada, K. Park, Y. Monguchi, Y. Sawama, H. Sajiki, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 92954–92957.
- 18) a) N. H. Werstiuk, T. Kadai, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 2169–2172; b) T.-S. Chen, J. Wolinska-Mocydlarz, L. C. Leitch, *J. Labelled Compd.* **1970**, *6*, 285–288
- 19) M. Zhan, R. Xu, Y. Tian, H. Jiang, L. Zhao, Y. Xie, Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3370–3373.
- 20) M. Yamamoto, Y. Yokota, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Commun.* **2004**, 1714–1715.
- 21) V. Derau, J. Atzrodt, J. Zimmermann, C. Kroll, F. Brückner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10397–10404.
- 22) Duttwyler, A. M. Butterfield, J. S. Siegel, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2134–2138.
- 23) M. H. G. Prechtel, M. Holscher, Y. Ben-David, N. Theyssen, R. Loschen, D. Milstein, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2269–2272.
- 24) W.-H. Wang, J. F. Hull, J. T. Muckerman, E. Fujita, T. Hirose, Y. Himeda, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9397–9404.
- 25) For the synthesis of acetophenone-*d*₈, see; G. Dominik, S. A. Luiz, G. Sabine, A. Johannes, V. Wangelin, A. Jacobi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10545–10549.
- 26) For the synthesis of benzophenone-*d*₁₀, see; J. Hu, H. Xu, P. Nie, X. Xie, Z. Nie, Y. Rao, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3932–3938.
- 27) Y. Suzuki, T. Korenaga, Y. Chikaratani, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 532–533.
- 28) S. Matsubara, Y. Yokota and K. Oshima, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 294–295.
- 29) A. G. Wong-Foy, G. Bhalla, X. Y. Liu and R. A. Periana, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14292–14293.
- 30) M. H. G. Prechtel, M. Teltewskoi, A. Dimitrov, E. Kemnitz and T. Braun, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14385–14388.
- 31) a) H.-S. Wang, Y. Ozaki, *Langmuir* **2000**, *16*, 5142–5147; b) E. Gazi, P. Gardner, N. P. Lockyer, C. A. Hart, M. D. Brown, N. W. Clarke, *J. Lipid Res.* **2007**, *48*, 1846–1856; c) A. Schroeter, M. A. Kiselev, T. Hauß, S. Dante, R. H. H. Neubert, *Biochim. Biophys. Acta* **2009**, *1788*, 2194–2203; d) M. Gorcea, J. Hadgraft, D. J. Moore, M. E. Lane, *Int. J. Pharm.* **2012**, *435*, 63–68; d) M. Oguri, G. S. Gooris, K. Bito, J. A. Bouwstra, *Biochim. Biophys. Acta* **2014**, *1838*, 1851–1861; e) C. Stiebing, C. Matthaues, C. Krafft, A.-A. Keller, K. Weber, S. Lorkowski, J. Popp, *Anal. Bioanal. Chem.* **2014**, *406*, 7037–7046; f) V. S. Thakoersing, J. V. Smeden, W. A. Boiten, G. S. Gooris, A. A. Mulder, R. J. Vreeken, A. E. Ghalbzouri, J. A. Bouwstra, *Exp. Dermatol.* **2015**, *24*, 669–674.
- 32) a) Y. Sasanuma, T. Ono, Y. Kuroda, E. Miyazaki, K. Hikino, J. Arou, K. Nakata, H. Inaba, K.-I. Tozaki, H. Hayashi, K. Yamaguchi, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 13163–13176; b) N. R. Yepuri, S. A. Jamieson, T. A. Darwish, A. Rawal, J. M. Hook, P. Thordarson, P. J. Holden, M. James, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2538–2541; c) T. A. Darwish, E. Luks, G. Moraes, N. R. Yepuri, J. Peter, P. J. Holden, M. James, *J. Label Compd. Radiopharm.* **2013**, *56*, 520–529; d) S. Phan, S. Salenting, E. Gilbert, T. A. Darwish, A. Hawley, R. Nixon-Luke, G. Bryant, B. J. Boyd, *J. Colloid Interface Sci.* **2015**, *449*, 160–166; e) S. Salenting, N. R. Yepuri, A. Hawley, B. J. Boyd, E. Gilbert, T. A. Darwish, *Chem. Phys. Lipids* **2015**, *190*, 43–50.
- 33) J. H. Hoener, M. Newcomb, *J. Label Compd. Radiopharm.* **2012**, *55*, 406–410.
- 34) a) J. M. Concellon, H. Rodriguez-Solla, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4493–4497; b) J. M. Concellon, H. Rodriguez-Solla, C. Concellon, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2129–2131.
- 35) H. Tsuzuki, M. Mukumoto, S. Mataka, T. Yonemitsu, M. Tashiro, *J. Chem. Res. (M)* **1993**, 1046–1054.

- 36) a) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, H.-U. Siehl, M. Tanaka, J. W. Bats and W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3703–3708; b) T. Tsuchimoto, H. Matsubayashi, M. Kaneko, Y. Nagase, T. Miyamure and E. Shirakawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15823–15835.
- 37) N. Meng, Y. Ando, S. Shinoda, Y. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 669–672.