不均一系白金族触媒を用いた 重水素標識化反応

江崎 啓祥
栗田 貴教
藤原 佑太
前川 智弘
門口 泰也
佐治木弘尚*

An Efficient Deuteration Method Catalyzed by Heterogeneous Platinum Group Metals

Hiro Yoshi Esaki, Takanori Kurita, Yuta Fujiwara, Tomohiro Maegawa,
Yasunari Monguchi, and Hironao Sajiki*

The development of effective and versatile deuterium labeling methods has been a topic of sustained interest in a variety of fields such as organic, analytical, pharmaceutical, agrochemical, material, and environmental chemistry. Plenty of precedent deuterium labeling methods usually require high temperature and pressure, strong bases or acids, special apparatus, and/or deuterium atmosphere. We developed an effective benzylic site-selective H-D exchange reaction using Pd/C as a catalyst in deuterium oxide under hydrogen atmosphere at room temperature. Application of heat to the Pd/C-H₂-D₂O system accelerated the H-D exchange and led to the effective deuterium incorporation even on the non-benzylic positions. The use of Pt/C in place of Pd/C made an effective deuteration on the benzene ring possible. In addition, aliphatic compounds were deuterated efficiently by using Rh/C instead of Pd/C. The Pd/C(Pt/C, Rh/C)-H₂-D₂O system was applicable to the deuteration of bioactive molecules such as amino acids, nucleic acids, pharmaceuticals, and agrochemicals. The features of the present method using Pd/C(Pt/C, Rh/C)-H₂-D₂O system are reliability, simplicity, and efficiency.

Key words: Pd/C, Pt/C, Rh/C, isotope labeling, deuterium, D₂O, H₂ gas, D₂ gas

はじめに

重水素(²HあるいはD)は、1932年にUreyらによって単離されて以来¹⁾、安定同位体の中心核種として利用されている。重水素標識化合物は古くから薬物の体内動態追跡等に利用されてきたが²⁾、分析機器の発達に伴い、食品中残留農薬や環境中の内分泌攪乱物質等の微量定量分析の内部標準物質(サロゲート)としても使用されるようになった³⁾。さらに、タンパク質やペプチド等の高次構造解析の際、NMRチャートの単純化のために重水素標識アミノ酸が用いられる他⁴⁾、化学・酵素反応の機構解明への適用例がある⁵⁾。最近では、重水素化ポリマーを原料とした柔軟性ある光ファイバーの開発研究も行われているが⁶⁾、これは、C-H伸縮振動に基づく光吸収がC-HをC-Dに変換することで抑制されることを利用している。

我々は、少量の水素ガス(H₂ガス)および不均一系触媒であるパラジウム炭素(Pd/C)存在下、重水(D₂O)中室温で攪拌することでベンジル位選択的に⁷⁾、また、加熱することで不活性なアルキル炭素上でも効率よく

H-D交換反応が進行することを見出した⁸⁾。本稿では、すでに報告されている重水素標識化法のまとめとともに、我々が確立した手法の開発経緯を紹介する。

1. 従来の重水素標識化法

重水素標識化合物の合成法は、1)小分子量の重水素標識シントロンから全合成的に調製する手法、2)還元性官能基を重水素ガス(D₂ガス)や重水素化アルミニウムリチウム(LiAlD₄)などで還元する手法、そして3)水素-重水素(H-D)交換反応による目的化合物の直接的重水素標識化に大別される。特に、H-D交換反応はコストや簡便性に優れており、酸・塩基触媒や遷移金属触媒を利用した反応、高温高压条件を利用した反応、およびマイクロ波や酵素を利用した反応が報告されている。以下、H-D交換の従来法を紹介する。

1.1 酸・塩基触媒反応

高温酸性条件下(High Temperature Dilute Acid Procedure: HTDA)、芳香環上でH-D交換反応が進行することが報告されている(スキーム1)⁹⁾。

一方、ある程度の酸性度を有するC-Hは、強塩基性条件下、D₂Oや¹⁰⁾ジメチルスルホキシド-d₆(DMSO-d₆)中で¹¹⁾重水素標識化することができる(スキーム2)。

しかし、これらは酸やアルカリに対して不安定な基質への適用が不可能であり、高温条件を必要とするため副

* 岐阜薬科大学薬品化学教室

()

* Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University ()

Scheme 1 H-D exchange reaction under acidic conditions.

Scheme 2 H-D exchange reaction under basic conditions.

反応も進行しやすい。

1.2 遷移金属触媒反応

Ru⁽¹²⁾, Co⁽¹³⁾, Rh⁽¹⁴⁾, Ir⁽¹⁵⁾, Ni⁽¹⁶⁾, Pd⁽¹⁷⁾, Pt⁽¹⁸⁾など、第8, 第9および第10族遷移金属を触媒とすることで比較的緩和な条件下での重水素標識が可能となる。例えば、ベンジル位ではPd/C^(17d)やラネーコバルトとアルミニウムの合金^(13c)を用いることでH-D交換反応が進行するが(スキーム3), いずれも酸や塩基の添加が不可欠であり適用可能な基質が限定される。

Scheme 3 H-D exchange reaction on a benzylic carbon.

報告例は極めて少ないが、D₂ ガスを利用した不活性アルカン^(17h)や均一系イリジウム触媒を利用した脂肪酸カルボン酸^(15h)の重水素標識化反応が報告されている(スキーム4)。これらの反応は中性条件下で進行するが、長時間の加熱が必要であり、特に後者は重水素化効率が低く実用性に乏しい。

Scheme 4 H-D exchange reaction on non-activated carbons.

また、D₂ ガスはH-D交換反応に汎用される重水素源であるが、戦略物質に指定されているため高価であるとともに輸出入の規制が厳しく、工業的生産をしていない我が国では入手に時間を要し大量入手が困難である。従って、D₂ ガスを使用しない重水素標識化法の開発が重要である。

1.3 高温高压下のH-D交換反応

最近、超臨界(例えばNaOH存在下420 °C)⁽¹⁹⁾あるいはHydrothermal条件下(40–50気圧, 250 °C)⁽²⁰⁾, D₂O中でのH-D交換反応が報告されている(スキーム5)。効率的にDを導入できるが、過酷な反応条件を必要とするために適用可能な基質が限定され、高压・高温状態の水の腐食性に耐える特殊な反応装置が必要である。

Scheme 5 H-D exchange reaction in supercritical or hydrothermal water.

1.4 マイクロ波を利用したH-D交換反応

近年、マイクロ波を利用した反応が報告されている⁽²¹⁾。通常の加熱反応と比較して反応時間が短縮されるが、反応装置の工業的適用性が課題である。

1.5 酵素反応を利用した重水素標識化

FaleevらはトリプトファナーゼによるL型天然アミノ酸や合成アミノ酸のα位選択的標識化反応を報告している(図1)⁽²²⁾。副反応が少なくキラリティが失われませんが、基質濃度や基質一般性、ならびに反応スケールに課題が残る。また、D₂OのDが反応系に含まれる目的化合物以外の共存物にも転写されるため、同位体の無駄な消費が避けられない。

Fig. 1 Enzymatic H-D exchange reaction.

以上、従来法の多くは芳香環や活性アルキル炭素上でのH-D交換反応であり、不活性アルキル炭素上におけるH-D交換反応の報告例は極めて少ない。また、反応条件(高温高压条件, 強酸性あるいは強塩基性条件など)や高価なD₂ ガスの使用、特別な反応装置が必要であるなどの問題点が残されており、これらの点を克服する簡便な新規重水素標識化法の開発が望まれている。

2. Pd/C-D₂O-H₂ システムによる D₂ ガス発生法の開発

2.1 フラスコ内の H₂ ガスを D₂ ガスに変換する

Fig. 2

我々は、接触還元反応のタイムコースを測定すべく、Pd/C を触媒とした接触還元を D₂O 中に行い NMR で追跡する過程で、D₂O 中の HDO に相当するピークが反応時間依存的に増大していくことに気付いた。この原因として、添加した H₂ ガスが溶媒の D₂O 中に HDO として取り込まれ、気相は経時的に D₂(HD) ガスへと変換しているものと考えた。そこで、基質を添加せずに 10% Pd/C 10 mg を D₂O 1 mL に懸濁し、H₂ ガス雰囲気下、室温で攪拌し一定時間ごとに D₂O 中、HDO のピーク強度を追跡した(表 1)。

Table 1 Time dependence of HDO content in D₂O.

D ₂ O (1 mL) $\xrightarrow[\text{H}_2 \text{ (balloon), rt}]{10\% \text{ Pd/C (10 mg)}} \text{D}_2\text{O} + \text{HDO}$				
time (h)	DHO (mmol)	D ₂ O (mmol)	$\frac{\text{DHO}}{\text{D}_2\text{O} + \text{DHO}}$ (mol%)	D ₂ gas (mL)
0	0.27	55.0	0.48	—
24	5.46	49.8	9.9	63
48	6.56	48.7	12	77
72	7.41	47.9	13	87

その結果、D₂O 中の HDO 含有率は時間依存的に増加し、系内の H₂ ガスの H と D₂O の D との間で交換反応が進行している、すなわち、D₂ ガスが生成していることが強く示唆された²³⁾。HDO の割合から算出すると、24 時間後には D₂O 1 mL (55 mmol) 中に 5.46 mmol の HDO (H₂O に換算すると約 2.7 mmol) が生成している、すなわち約 63 mL の D₂ ガスが生成しているものと考えられる。

2.2 One-pot 接触重水素化反応の開発

表 1 から算出した D₂ ガスの発生予想量から、実容積が約 160 mL のナス型フラスコの場合、3 mL の D₂O を用いて 24 時間攪拌すれば、系内の H₂ ガスをすべて D₂ ガスに変換することができるはずである。そこで、H₂ ガスを封入したフラスコ中で 10% Pd/C を D₂O 3 mL

に懸濁して、室温下 24 時間攪拌した後、メタノールに溶解した *trans*-ケイ皮酸 1 を添加し、さらに室温下、6 時間接触重水素化反応を行った(スキーム 6)。

Scheme 6

その結果、重水素化率はベンジル位で 48%、フェニル位で 46% となり、純粋な D₂ ガスを用いて接触重水素還元した場合の理論値である 50% にほぼ相当する D の導入が確認された。この結果は、系内の H₂ ガスが D₂ ガスへとほぼ定量的に変換されていることを示すものである。さらに、本法を不飽和結合を有する化合物、芳香族ハロゲン化合物、エポキシドおよびベンジルアルコールの接触重水素化反応に適用したところ、いずれも効率的に D を導入することができた(表 2)²³⁾。

Table 2 Hydrogenation of various reducible functionalities using generated D₂ gas.

H ₂ (160 mL) $\xrightarrow[\text{D}_2\text{O (3 mL), rt, 24 h}]{10\% \text{ Pd/C (10 wt \% of substrate)}}$ D ₂ gas $\xrightarrow[\text{One-pot !!}]{\text{Substrate (0.5 mmol), rt, Time (h)}}$ Product-d _n				
entry	time (h)	substrate	product-d _n	
1	6			48% D, 46% D
2 ^a	8			100% D, 100% D
3 ^b	24			94% D
4 ^b	24			47% D, 0% D

^a 5 mL of D₂O was used. ^b In the presence of triethylamine (0.6 mmol).

2.3 H₂-D₂ 交換反応の機構

Pd/C-D₂O-H₂ システムによる D₂ ガス発生反応の推定反応機構をスキーム 7 に示した。まず、炭素に担持された 0 価の Pd (A) を H₂ ガスが活性化し、H₂-Pd 活性体 (B) が生成する。これが D₂O の O-D 結合に酸化的付加し C が生成、次に Pd 上で H-D 交換反応(配位子交換反応)した後、還元的脱離により HD-Pd 活性体 (D) が得られる。引き続き D₂O への酸化的付加、H-D 交換反応、還元的脱離が繰り返され、D₂-Pd 活性体 (F) が得られ、ここから D₂ ガスが放出され触媒サイクルが回転するものと考えている²³⁾。

Scheme 7 Mechanism of H₂-D₂ exchange reaction.

3. 室温常圧下での H-D 交換反応

3.1 Pd/C を触媒とするベンジル位選択的 H-D 交換反応

tert-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基は、様々な化学反応条件下安定であり、フッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) やフッ化水素 (HF) / ピリジンを用いた温和な条件下で選択的に脱保護されるため、アルコールの保護基として汎用されている。これは、Pd/C を触媒とした接触還元条件下でも安定であると報告されている²⁴⁾、最近の我々の研究により、メタノール中 Pd/C を触媒とする接触還元条件下、TBDMS 基が容易に脱保護されることが明らかとなっている (スキーム 8)²⁵⁾。

Scheme 8 Pd/C-catalyzed hydrogenation of cinnamyl TBDMS ether 2.

この脱保護は水素や Pd/C が存在しないと全く進行しないことから、反応は水素化分解で進行していると考えられる。この脱離機構の解明を目的として、重メタノール (CD₃OD) 中で反応を行い NMR で追跡したところ、オレフィンの還元と脱 TBDMS 化により生成する 4 のベンジル位プロトンの積分強度が、反応時間依存的に減少することを見出した。さらに、4 のマスペクトルにより分子内に 3 つの D が導入されていることが明らかとなり、ベンジル位選択的 H-D 交換反応の進行が示唆された。そこで、基質をジフェニルメタン 5 に変更し、CD₃OD 中同条件下、24 時間反応したところ、74% の重水素化率でベンジル位が重水素化された (スキーム 9)。

次に、ベンジル位選択的 H-D 交換反応の重水素化効率の向上を目的として反応条件を最適化した。本 H-D

Scheme 9 H-D exchange reaction under catalytic hydrogenation conditions.

交換反応は D₂O 中でも CD₃OD 中と同等の重水素化率が得られたことから、より安価な D₂O を重水素源として選択した。また、添加する H₂ ガスの量については、添加しないと重水素化反応は全く進行せず (表 3, entry 1)、逆に過剰量の添加では高い重水素化率は得られなかった (entries 2 and 3)。しかし、触媒量 (基質に対して約 0.4 当量) の H₂ ガスを添加して室温下、3 日間攪拌すると、ほぼ定量的な重水素化が進行することが明らかとなり (entry 6)、多様な基質への適用確認の結果、ベンジル位を効率的に重水素化する一般法として確立するに至った⁷⁾。

Table 3 Assessment of Pd/C-H₂-catalyzed H-D exchange reaction in D₂O.

entry	H ₂	time (h)	D content (%)
1	None	24	0
2	Balloon (ca. 5 L)	24	66
3	Balloon (ca. 5 L)	72	73
4	10 mL (ca. 0.4 mmol)	24	60
5	10 mL (ca. 0.4 mmol)	48	84
6	10 mL (ca. 0.4 mmol)	72	95

3.2 ベンジル位選択的 H-D 交換反応における重水素源

本反応では、D₂O による基質ベンジル位の重水素置換において、触媒量の H₂ ガスが重要な役割を果たしている。本 H-D 交換反応では、(1) 少量の H₂ ガスが Pd 触媒を活性化することで、D₂O から基質へ直接重水素転写が進行する機構と、(2) D₂O と H₂ ガスの間で Pd/C が触媒する H₂-D₂ 交換反応が進行して高純度の D₂ ガス (前章参照) が生成し、これが直接の重水素源となる機構が考えられる。まず、D₂O 中 H₂ ガス雰囲気下、10% Pd/C を室温で 0.5 時間攪拌し、Pd 金属表面を H₂ ガスで活性化した後、水素を除去し (Ar 置換)、基質 6 を加えて 72 時間攪拌したが H-D 交換反応は全く進行しなかった (スキーム 10)。

次に、基質に対して 0.7 当量の D₂ ガス存在下、水素

源とならないシクロヘキサンを溶媒として室温 24 時間攪拌したところ、添加した D_2 の約半分 (D 化率 37% で 2 原子の D が導入されているので D_2 に換算して約半分) が導入された (スキーム 11)。

従って、本反応の D は D_2O から直接転写されているわけではなく、 D_2O と H_2 ガスから H_2 - D_2 交換反応により系内で生成する D_2 ガス由来のものであることが判明した。

3.3 ベンジル位選択的 H-D 交換反応の機構

$\text{Pd/C-D}_2\text{O-H}_2$ システムによる常温常圧下のベンジル位選択的 H-D 交換反応は、まず、系内で発生した D_2 ガスにより活性化された $\text{Pd}(\text{Pd-D}_2)$ がベンジル位 C-H 結合に酸化的付加し (A)、続く H-D 交換反応 (B)、還元的脱離により HD ガスと 7-d が生成する。また、7-d がもう 1 段階同様の H-D 交換反応を受ける (C → D) ことで、7-d₂ が生成する。なお、生成した HD ガスは D_2O

Scheme 12 Proposed mechanism of benzylic site-selective H-D exchange reaction.

との Pd 触媒的反応により再び D_2 ガスへと変換され、H-D 交換反応に使用されれば合理的である (スキーム 12)。

本反応では反応の進行に伴い、 H_2 , HD および D_2 ガスが共存するにもかかわらず、重水素化反応は高効率の (ほぼ定量的) に進行する。すなわち、一度生成した C-D 結合は同位体効果により C-H 結合より安定であるため、逆反応である水素化 (D-H 交換) が進行しにくいと推測される。

そこで、通常の $\text{Pd/C-D}_2\text{O-H}_2$ システムによる重水素化反応とベンジル位が高度に重水素化された基質 (6-d₂) を用いた $\text{Pd/C-H}_2\text{O-H}_2$ システムによる水素化反応 (逆反応) を各々経時的に追跡し、各結合の安定性を比較検討した (図 3)。

その結果、24 時間の反応で重水素化反応は 74% 進行したが、水素化反応は 35% 進行したのみであり、C-D 結合と C-H 結合の安定性に顕著な差が認められた。

3.4 ベンジル位選択的 H-D 交換反応に及ぼす重水素の同位体効果 (D_2 と HD の重水素供給能の比較)

3.2 のスキーム 11 では、系内 D_2 の重水素原子がすべてベンジル位に転写されると、理論重水素化率は 70% となるはずである。しかし、実際の重水素化率は理論値の約半分 (37%) であった。このことから、系内の D_2 ガスがすべて HD に変換されると、それ以上重水素化反応が進行しないものと考えられる。本反応では D の同位体効果が大きく働くため (前項参照)、 D_2 ガスの重水素供給能は高いが HD ガスから基質への重水素の導入は困難であると考察した。そこで、まず HD ガスの重水素供給能の有無を検討すべく、シクロヘキサン中、基質に対して 2 当量の HD ガスを添加して反応を行った (スキーム 13)。

HD ガスの D がすべて転写されると重水素化率は 100% となるはずであるが、重水素化反応の進行はわずか 20% であり、HD ガスの重水素供給能は D_2 ガスと比較して大幅に低いことが明らかとなった。

そこで、ベンジル位メチレン水素の 1 つが重水素化された基質 **8** を用いて、重水素源とならないシクロヘキサ

Fig. 3 Time dependence of D content at the benzylic site.

Scheme 13

ン中2当量のHDガスによる重水素化を検討したが、重水素化反応は見かけ上全く進行しなかった(スキーム14)。従って、HDは1原子重水素化されたベンジル位(CDH)に対するH-D交換活性を(見かけ上)持たないことが明らかとなった(スキーム11も参照)。

Scheme 14

この理由は以下のように考察できる(図4)。すなわち、HDガスにより活性化されたPdの酸化的付加が、より結合エネルギー(あるいは立体障害)の小さいC-H結合側で優先しFが生成する。しかし、この段階でのH-D交換反応は立体障害(同位体効果)のため不利となりH-H交換反応が優先し、見かけ上は重水素化が進行しないと考えれば合理的である。

Fig. 4 Isotopic effect of H-D exchange reaction at the benzylic site.

4. 加熱条件下でのH-D交換反応

4.1 芳香族アルキル側鎖のH-D交換反応

さらに詳細なH-D交換反応の検討により、加熱還流によりベンジル位のみならず不活性であると考えられるメチレン炭素上でも重水素化が進行することを見出した(表4)。例えば、5-フェニル吉草酸ナトリウム9aを基質として110℃で加熱攪拌すると、ベンジル位であるC1位に加えてC2位やC3位にもDが導入された(entry 2)。また、D₂Oにほとんど溶けない5-フェニル吉草酸9bを用いた場合にも、9aとほぼ同等の重水素化率が得られた(entry 2 vs. 3)。この反応は、Pd/CあるいはH₂ガスが存在しないと全く進行しない(entries 4 and 5)。封管中でさらに昇温したところ、重水素化率は温度依存的に向上し、160℃、24時間で側鎖はほぼ完全に重水素化された(entry 7)^{8a,f)}。

Table 4 Temperature dependence of H-D exchange reaction.

CO₂X
10% Pd/C, H₂
D₂O, 24 h

C1 C3
C2 C4

9a; R = Na, 9b; R = H

entry	compd	temp (°C)	D content (%)			
			Ph	C1	C2 + C3	C4
1	9a	rt	0	89	0	0
2	9a	110	34	98	89	12
3	9b	110	28	93	82	15
4 ^a	9b	110	0	0	0	0
5 ^b	9b	110	0	0	0	0
6 ^c	9b	140	63	96	84	29
7 ^c	9b	160	67	95	94	94

^a Without Pd/C. ^b Without H₂ gas. ^c Sealed tube was used.

本標識化法の一般性を確認すべく、様々な官能基を有するアルキルベンゼン誘導体への適用を検討したところ、いずれもアルキル側鎖に効率よくDが導入された(表5)。アルキル側鎖の重水素化率はベンゼン環から離れるにつれて低下する傾向が認められたが(entries 3 and 6)、反応時間を延長するか(entry 4)同じ反応を繰り返し行うことで(entry 5)克服することができた。14-17のように側鎖に酸素や窒素原子を含む基質では、アルキル鎖末端側にある14のエチル基や15-17のメチル基の重水素化反応の進行は困難であった(entries 7-10)^{8a,f)}。

ところで、L-フェニルアラニン18を基質として110℃で6時間反応したところ、絶対立体配置を保持したままベンジル位(β位)のみが選択的に重水素置換された(スキーム15)^{8b)}。また、160℃で48時間反応すると絶対立体配置は損なわれるが、β位のみならずα位も効率よく重水素化された。

4.2 複素環化合物のH-D交換反応

次に、Pd/C触媒によるH-D交換反応を複素環化合物に適用したところ、いずれも効率的な重水素化が進行した(図5)^{8c-e)}。生物活性物質や天然物はその構造の一部に複素環を有するものが多く、それらの重水素標識体は機能解析等に利用できる。また、安定同位体標識化合物は非標識化合物と化学的に極めて類似した挙動を示すことから、質量分析による微量定量では対象化合物の重水素標識体が内部標準物質(サロゲート化合物)として理想的であるとされている。しかし、標識化合物の合成が困難であり、物性が類似した代用品が用いられる場合が多い。本法を微量定量の対象となる医薬品や農薬の重水素化に適用し、高尿酸血症治療薬アロプリノール25や家畜用合成抗菌剤スルファジミジン26の多重重水素標識体を合成した^{8e)}。これらの標識体は、残留濃度定量

Table 5 H-D exchange of alkyl-substituted aromatic compounds.

Substrate			10% Pd/C, H ₂			Substrate-d _n		
			D ₂ O, Temp, 24 h					
entry	temp (°C)	D content (%)	entry	temp (°C)	D content (%)	entry	temp (°C)	D content (%)
1	160		10	160		6	160	
2	160		11	110		7	110	
3	160		12	160		8	160	
4 ^a	160		12	160		9	160	
5 ^b	160		12	110		10	110	

^a The reaction was carried out for 48 h. ^b The H-D exchange procedure was repeated twice using the product.

Scheme 15 H-D exchange reaction of L-phenylalanine.

用内部標準物質として実際の適用が検討されている。

4.3 ベンゼン環の H-D 交換反応

Pd/C-H₂-D₂O 系を利用する H-D 交換反応は、ベンゼン環のアルキル側鎖や複素環の環上では効率よく進行するが、ベンゼン環上の H-D 交換反応は進行しにくい。しかし、様々な基質を対象とした検討過程で、電子リッ

チなフェノールやアニリン誘導体の環重水素化反応は効率よく進行することが明らかとなった(表 6)²⁶⁾。さらに、ベンゼン環に親和性の高い Pt/C を触媒とすることで、より温和な条件下、環重水素化が良好に進行することを見出した。フェノールは、Pd/C を触媒とした場合 180 °C で重水素化が完結するのに対して、Pt/C では室温下でほぼ定量的に重水素化された(entry 1)。アニリンの場合にも、Pt/C の使用により 80 °C でほぼ完全な重水素化が達成された(entry 2)。一方、電子求引性基を有する安息香酸は若干反応性が低く、Pt/C 触媒下、180 °C で高重水素化率が達成された(entry 3)。また、2-*n*-プロピルフェノールを基質とした反応結果に顕著に示されているが、Pt/C はベンゼン環、Pd/C はアルキル側鎖の H-D 交換を効率よく触媒する傾向が確認された(entry 4)。

同様にイブプロフェンナトリウム 11 を基質とした場合、Pt/C による重水素化ではベンゼン環が効率的に重水素化されるが、側鎖の重水素化率は低い(11a)。一方、Pd/C を用いた 11 の重水素化では側鎖に効率よく重水素が導入された(表 5, entry 2)。そこで、Pt/C で重水素化した 11a を基質としてさらに Pd/C 触媒による反応を行ったところ、環、側鎖ともにほぼ定量的な重水素化が達成された(スキーム 16)²⁶⁾。

4.4 Pd/C-Pt/C 混合触媒による H-D 交換反応

単一の触媒を用いて個々の反応を段階的に行う代わりに、複数の触媒を同時に用いて一度に反応することができれば、工程やコストの削減が可能となる。また、触媒の組み合わせによる

Fig. 5 H-D exchange of heterocyclic compounds.

Table 6 Pd/C or Pt/C-catalyzed H-D exchange reaction of aromatic compounds.

Substrate		Pd/C or Pt/C, H ₂ D ₂ O, Temp, 24 h		Substrate-d _n	
entry	D content (%)				
	5% Pt/C (20 wt % of substrate)		10% Pd/C (10 wt % of substrate)		
1	 rt		 80 °C 180 °C		
2	 80 °C		 80 °C 180 °C		
3	 80 °C 180 °C		 180 °C		
4	 80 °C		 80 °C

Scheme 16 Stepwise synthesis of fully deuterated ibuprofen sodium salt.

新規触媒能の発現も期待される。例えば、ポリマー重合に用いられる Ti と Al で構成される Ziegler-Natta 触媒²⁷⁾や、デンドリマーを担体とした Pd-Pt 触媒²⁸⁾など、ユ

ニークな活性を持つ複合触媒が開発されている。我々は、Pd/C と Pt/C の同時使用によるベンゼン環およびアルキル側鎖の効率的な重水素標識化法の確立を目的として以下検討した。

5-フェニル吉草酸 **9b** を基質として、D₂O 中 180 °C で 24 時間攪拌した。基質に対して 10 重量%の 10% Pd/C を用いた場合には、立体障害の大きい C3 位を除くすべての部位に効率よく D が導入された(表 7, entry 1)²⁹⁾。また、5% Pt/C を基質の 20 重量%用いた場合には、C1 位および C2 位では効率的に重水素化が進行した(entry 3)。Pd/C や Pt/C をそれぞれ 2 倍量用いた場合には重水素化率の改善は認められなかった(entries 2 and 4)。また、Pt/C を触媒として重水素化した生成物を、再度基質として Pd/C 触媒下、2 段階目の重水素化を行ったが、C3 位の重水素化率は向上しなかった(entry 5)。しかし、Pd/C と Pt/C の混合触媒を用いたところ、C3 位を含めたすべての部位で高重水素化率が達成された(entry 6)。従って、Pd/C と Pt/C の共存により相乗的に H-D 交換触媒活性が向上することが明らかとなった。

次に、Pd/C-Pt/C 混合触媒を、ポリイミドの原料となるジアニリン誘導体の重水素化に適用した。重水素化ポリイミドは耐熱性に優れ加工しやすいだけでなく、分子内 C-H 結合が C-D 結合に変換されているため C-H 伸縮振動に基づく光吸収を回避できることから、近年光ファイバー原料として注目されている^{6a, b, d)}。図 6 にその一例を示すが、いずれの基質もアルキル鎖、ベンゼン環ともに効率的に重水素化された。なお、この重水素標識ジアニリン誘導体を原料とした多重重水素化ポリイミドの合成にも成功している^{29, 30)}。

4.5 加熱条件下重水素標識化の反応機構

加熱条件下の重水素標識化反応における H₂ ガスの役割を確認すべく以下の実験を行った。まず、Pd/C を D₂O に懸濁し H₂ ガス雰囲気下、0.5 時間攪拌した。次いで系内の H₂ ガスを Ar に置換した後、5-フェニル吉

Table 7 Deuteration of 5-phenylvaleric acid **9b** using Pd/C and/or Pt/C.

		Catalyst, H ₂ D ₂ O, 180 °C, 24 h					
entry	catalyst (wt % of 9b)	D content (%)					
		C1	C2	C3	C4	C5, C6	C7
1	10% Pd/C (10%)	96	96	14	98	96	96
2	10% Pd/C (20%)	>93	93	<36	98	97	97
3	5% Pt/C (20%)	97	97	19	28	8	10
4	5% Pt/C (40%)	95	95	13	6	2	7
5 ^a	10% Pd/C (10%)	97	97	30	97	97	97
6	10% Pd/C (10%) + 5% Pt/C (20%)	97	97	97	97	97	94

^a The product of entry 3 was used as a starting material.

Fig. 6 Deuteration of dianiline derivatives catalyzed by Pd/C-Pt/C.

草酸ナトリウム **9a** を加え 160 °C で 24 時間加熱撹拌したところ、アルキル鎖の重水素化が進行した(スキーム 17)^{8f)}。

Scheme 17 The role of **9a**.

室温下のベンジル位選択的 H-D 交換反応では、 H_2 - D_2 交換反応により系内で生成する D_2 ガスが重水素源であった(3.2 参照)。しかし、加熱条件下における H-D 交換反応では、Pd/C を H_2 ガス雰囲気下撹拌した後、Ar で置換しても重水素化が進行しており、 D_2 ガスが唯一の重水素源である可能性は否定された。しかし、この反応は H_2 ガスを使用しないと全く進行しない(表 4, entry 5)。従って、 H_2 ガスは Pd の活性化に寄与しており、Pd 表面でリガンド的に作用しているものと考えられる。

加熱条件下における H-D 交換反応では、以下の 2 つのメカニズムが考えられる^{8f)}。1 つ目は、水素で活性化された 0 価 Pd が重水の酸素原子による配位を受け(A)，基質の C-H 結合に酸化的付加した後(B)，Pd 上での H-D 交換(C)と還元的脱離を経て進行するメカニズムである(スキーム 18)。

2 つ目は、Pd- π -アリール(π -ベンジル)錯体形成を鍵段階とするメカニズムである(スキーム 19)。すなわち、

Scheme 18 Plausible mechanism I.

ベンゼン誘導体(C-H)への活性 Pd(A)の酸化的付加は、Pd- π -アリール錯体(D)を経てベンジル位優先的に進行し(E)，H-D 交換反応により F が生成する。ここで還元的脱離が起これば、ベンジル位に D が導入された化合物(G)が得られる。さらに同様の過程が繰り返されてベンジル位に 2 つ目の D が導入される(G→K)。一方、F, I,あるいは J の β ヒドリド脱離により生成する L または N は、新たな Pd- π -アリール錯体を形成し、ベンジル位以外の炭素上での重水素化が進行するものと考えられる。反応がこのメカニズムで進行するならば、アルキル側鎖の途中に β ヒドリド脱離を妨げる酸素原子が導入されると、そこで重水素化が停止するはずである。しかし、表 5 で紹介したように、そのような末端側の炭素上でも効率は悪いながらも重水素化を受けることから(図 7)，加熱条件下での芳香族化合物の重水素化反応は、これら 2 種のメカニズムが協力しているものと考えている。

Fig. 7

Scheme 19 Plausible mechanism II.

5. 脂肪族化合物の H-D 交換反応

Pd/C- H_2 - D_2O 系を利用した重水素化反応における芳香環の必要性を確認するため、脂肪族化合物を基質とし

て反応した。その結果、例えば *n*-ドデカンでも 30% の平均重水素化率で D が導入されることが明らかとなった (表 8, entry 1)。反応条件の詳細な検討の結果、5% Rh/C を用いることで、より効率的かつ定量的に重水素化が進行することが確認された (entry 2)。本法は、多様なアルカンの多重重水素化反応に適用することができ、いずれの場合も効率よく対応する多重標識体が得られた (entries 3–6)。アルカンの重水素化反応は、スキーム 18 に示した C-H 活性化メカニズムで進行する純粋な例であり、このメカニズム以外を想定することが困難である。この結果は、加熱条件下の H-D 交換反応における C-H 活性化のメカニズムの存在を支持するものであると考えている。

Table 8 Deuteration of aliphatic compounds.

entry	Substrate $\xrightarrow[\text{D}_2\text{O, 160 } ^\circ\text{C, Time}]{\text{Catalyst, H}_2}$ Substrate- d_n		
	catalyst	time (h)	D content (%)
1	10% Pd/C (10 wt %)	24	CD ₃ (CD ₂) ₁₀ CD ₃ 30 30 30
2	5% Rh/C (20 wt %)	12	CD ₃ (CD ₂) ₁₀ CD ₃ 96 92 96
3	5% Rh/C (20 wt %)	12	CD ₃ (CD ₂) ₂₆ CD ₃ 96 92 96
4 ^a	5% Rh/C (20 wt %)	24	CD ₃ (CD ₂) ₃₄ CD ₃ 93 94 93
5	5% Rh/C (20 wt %)	14
6	5% Rh/C (20 wt %)	12

^a Cyclohexane was used as a co-solvent.

おわりに

以上、不均一系触媒である Pd/C、Pt/C あるいは Rh/C と H₂ ガス、D₂O を組み合わせて用いることで、医薬品や農薬等の生物活性物質を含む様々な化合物に、直接、効率的に D を導入する手法を開発した。本反応は、特別な操作や反応装置を必要とせず中性条件下で進行し、触媒の回収・再利用も可能であることから工業的な応用が十分期待される。本法が水素同位体標識化合物の合成法として多くの分野で役立てば幸いである。

本稿に紹介した研究成果の多くは、岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室で行われたものであり、研究をともに行っていただいた諸氏に深く感謝いたします。また、共同研究者として 4.3 および 4.4 の研究を遂行していただきました、和光純薬工業株式会社化成品研究所伊藤伸浩氏をはじめとする諸氏に感謝の意を表します。本研究の一部は日本学術振興会科学研究費の支援のもと

で行われたものであり、ここに付記して深謝いたします。

(2007 年 2 月 1 日受理)

文 献

- (a) H. C. Urey, F. G. Brickwedde, G. M. Murphy, *Phys. Rev.*, **40**, 1 (1932)
- For examples, see: (a) S. Tokuhisa, K. Saisu, H. Yoshikawa, T. Tsuda, T. Morishita, S. Baba, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3647 (1978); (b) A. B. Foster, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1984**, 524
- For examples, see: (a) S. Murray, A. M. Lynch, M. G. Knize, N. J. Gooderham, *J. Chromatogr.*, **616**, 211 (1993); (b) R. A. Rudel, D. E. Camann, J. D. Spengler, L. R. Korn, J. G. Brody, *Environ. Science Technol.*, **37**, 4543 (2003)
- For examples, see: (a) K. H. Gardner, L. E. Kay, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7599 (1997); (b) I. Sack, Y. S. Balazs, S. Rahimpour, S. Vega, *ibid.*, **122**, 12263 (2000)
- For example, see: (a) T. Furuta, H. Takahashi, Y. Kasuya, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3633 (1990); (b) D. J. T. Porter, F. L. Boyd, *J. Biol. Chem.*, **266**, 21616 (1991); (c) M.-Y. Chou, A. B. Mandal, M.-k. Leung, *J. Org. Chem.*, **67**, 1501 (2002); (d) C. H. Oh, H. H. Jung, K. S. Kim, N. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 805 (2003)
- (a) T. P. Russell, A. Karim, A. Mansour, G. P. Felcher, *Macromolecules*, **21**, 1890 (1988); (b) S. F. Tead, E. J. Kramer, T. P. Russell, W. Volksen, *Polymer*, **33**, 3382 (1992); (c) M. Okazaki, N. Uchino, N. Nozaki, K. Kubo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 1024 (1995); (d) N. C. Stoffel, S. Chandra, E. J. Kramer, *Polymer*, **38**, 5073 (1997)
- H. Sajiki, K. Hattori, F. Aoki, K. Yasunaga, K. Hirota, *Synlett*, **2002**, 1149
- (a) H. Sajiki, F. Aoki, H. Esaki, T. Maegawa, K. Hirota, *Org. Lett.*, **6**, 1485 (2004); (b) T. Maegawa, A. Akashi, H. Esaki, F. Aoki, H. Sajiki, K. Hirota, *Synlett*, **2005**, 845; (c) H. Sajiki, H. Esaki, F. Aoki, T. Maegawa, K. Hirota, *ibid.*, **2005**, 1385; (d) H. Esaki, F. Aoki, T. Maegawa, K. Hirota, H. Sajiki, *Heterocycles*, **66**, 361 (2005); (e) H. Esaki, N. Ito, S. Sakai, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron*, **62**, 10954 (2006); (f) H. Esaki, F. Aoki, M. Umemura, M. Kato, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.*, **13**, 4052 (2007); (g) H. Esaki, R. Ohtaki, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *J. Org. Chem.*, **72**, 2143 (2007)
- (a) N. H. Werstiuk, T. Kadai, *Can. J. Chem.*, **52**, 2169 (1974); (b) N. H. Werstiuk, G. Timmins, *ibid.*, **59**, 3218 (1981); (c) K. R. Grose, L.-S. Kim, L. F. Bjeldanes, *J. Agric. Food Chem.*, **30**, 766 (1982); (d) M. H. Gaston, D. R. Skidmore, *Org. Prep. Proced. Int.*, **17**, 138 (1985); (e) N. H. Werstiuk, G. Timmins, *Can. J. Chem.*, **67**, 1744 (1989)
- (a) Y. Kawazoe, M. Ohnishi, Y. Yoshioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 1384 (1964); (b) P. Beak, E. M. Monroe, *J. Org. Chem.*, **34**, 589 (1969); (c) Y. Kawazoe, M. Ohnishi, Y. Yoshioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1225 (1967); (d) D. Feldman, M. Halpern, M. Rabinovitz, *J. Org. Chem.*, **50**, 1746 (1985); (e) J. V. Castell, L. A. Martinez, M. A. Miranda, P. Tárrega, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **34**, 93 (1994); (f) B. Lygo, L. D. Humphreys, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6677 (2002)
- T.-S. Chen, J. Wolinska-Mocydla, L. C. Leitch, *J. Labelled Compd.*, **6**, 285 (1970)
- (a) G. M. Rubottom, E. J. Evain, *Tetrahedron*, **46**, 5055 (1990); (b) M. Ogasawara, M. Saburi, *Organometallics*, **13**, 1911 (1994); (c) J. P. Collman, H. T. Fish, P. S. Wagenknecht, D. A. Tyvoll, L.-L. Chng, T. A. Eberspacher, J. I. Brauman, J. W. Bacon, L. H. Pignolet, *Inorg. Chem.*, **35**, 6746 (1996)
- (a) G. E. Calf, J. L. Garnett, *Chem. Commun.*, **1967**, 306; (b) T. A. Weil, S. Friedman, I. Wender, *J. Org. Chem.*, **39**, 48

- (1974); (c) T. Tsukinoki, K. Ishimoto, M. Mukumoto, M. Suzuki, T. Kawaji, Y. Nagano, H. Tsuzuki, S. Mataka, M. Tashiro, *J. Chem. Res., Synop.*, **1996**, 66; (d) M. Mukumoto, H. Tsuzuki, S. Mataka, M. Tashiro, T. Tsukinoki, Y. Nagano, *Chem. Lett.*, **1996**, 165; (e) C. P. Lenges, M. Brookhart, B. E. Grant, *J. Organomet. Chem.*, **528**, 199 (1997)
- 14) (a) L. P. Seiwel, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7134 (1974); (b) M. R. Blake, J. L. Garnett, I. K. Gregor, W. Hannan, K. Hoa, M. A. Long, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 930; (c) J. D. Rozzell, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1767 (1982); (d) W. J. S. Lockley, *ibid.*, **23**, 3819 (1982); (e) J. Blum, I. Amer, K. P. C. Vollhardt, H. Schwarz, G. Hohne, *J. Org. Chem.*, **52**, 2804 (1987); (f) D. Hesk, J. R. Jones, W. J. S. Lockley, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 887 (1991); (g) D. K. Takehara, J. B. Butt, R. L. Burwell, Jr., *J. Catal.*, **113**, 279 (1992); (h) *idem*, *ibid.*, **133**, 294 (1992); (i) C. P. Lenges, P. S. White, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4385 (1999); (j) B. Rybtchinski, R. Cohen, Y. Ben-David, J. M. L. Martin, D. Milstein, *ibid.*, **125**, 11041 (2003)
- 15) (a) J. W. Faller, C. J. Smart, *Organometallics*, **8**, 602 (1989); (b) R. Heys, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 680; (c) J. R. Heys, A. Y. L. Shu, S. G. Senderoff, N. M. Phillips, *J. Labelled Compds. Radiopharm.*, **33**, 431 (1993); (d) D. Hesk, P. R. Das, B. Evans, *ibid.*, **36**, 497 (1995); (e) C. A. Lukey, M. A. Long, J. L. Garnett, *Aust. J. Chem.*, **48**, 79 (1995); (f) J. T. Golden, R. A. Andersen, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5837 (2001); (g) G. J. Ellames, J. S. Gibson, J. M. Herbert, W. J. Kerr, A. H. McNeill, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 6413 (2001); (h) S. R. Klei, J. T. Golden, T. D. Tilley, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2092 (2002); (i) M. J. Hickey, J. R. Jones, L. P. Kingston, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, B. M. McAuley, D. J. Wilkinson, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3959 (2003); (j) M. J. Hickey, J. R. Jones, L. P. Kingston, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, D. J. Wilkinson, *ibid.*, **45**, 8621 (2004); (k) M. B. Skaddan, C. M. Yung, R. G. Bergman, *Org. Lett.*, **6**, 11 (2004); (l) C. M. Yung, M. B. Skaddan, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 13033 (2004); (m) R. N. Garman, M. J. Hickey, L. P. Kingston, B. McAuley, J. R. Jones, W. J. S. Lockley, A. N. Mather, D. J. Wilkinson, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **48**, 75 (2005); (n) R. Corberán, M. Sanaú, E. Peris, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 3974 (2006)
- 16) (a) C. G. Macdonald, J. S. Shannon, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3351 (1964); (b) G. D. Wu, A. S. Serianni, R. Barker, *J. Org. Chem.*, **48**, 1750 (1983); (c) P. M. Pojer, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2507 (1984); (d) S. J. Angyal, J. D. Stevens, *Carbohydr. Res.*, **157**, 83 (1986); (e) *idem*, *ibid.*, **169**, 151 (1987); (f) T. Pathak, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron*, **43**, 4227 (1987); (g) H. Tsuzuki, M. Mukumoto, S. Mataka, T. Yonemitsu, M. Tashiro, *J. Chem. Res., Synop.*, **1993**, 144
- 17) (a) K. Schrage, R. L. Burwell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4555 (1966); (b) J. G. Atkinson, M. O. Luke, R. S. Stuart, *Can. J. Chem.*, **45**, 1511 (1967); (c) C. Y. Y. Hsiao, C. A. Ottaway, D. B. Wetlaufer, *Lipids*, **9**, 913 (1974); (d) K. Ofosu-Asante, L. M. Stock, *J. Org. Chem.*, **51**, 5452 (1986); (e) R. Kiritani, T. Asano, S. Fujita, T. Dohmaru, T. Kawanishi, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **23**, 207 (1986); (f) J. Azran, M. Shimon, O. Buchman, *J. Catal.*, **148**, 648 (1994); (g) C. Hardacre, J. D. Holbrey, S. E. J. McMath, *Chem. Commun.*, **2001**, 367; (h) V. Derdau, J. Atzrodt, *Synlett*, **2006**, 1918
- 18) (a) J. L. Garnett, W. A. Sollich, *Aust. J. Chem.*, **14**, 441 (1961); (b) J. L. Garnett, L. J. Henderson, W. A. Sollich, G. V. D. Tiers, *Tetrahedron Lett.*, **15**, 516 (1961); (c) R. R. Fraser, R. N. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4365 (1966); (d) J. L. Garnett, R. J. Hodges, *ibid.*, **89**, 4546 (1967); (e) *idem*, *Chem. Commun.*, **1967**, 1001; (f) N. F. Gol'dshleger, M. B. Tyabin, A. E. Shilov, A. A. Shteinman, *Zh. Fiz. Khim.*, **43**, 1222 (1969); (f) R. J. Hodges, D. E. Webster, P. B. Wells, *J. Chem. Res.*, (A), **1971**, 3230; (g) *idem*, *Chem. Commun.*, **1971**, 462;
- (h) J. L. Garnett, R. S. Kenyon, *ibid.*, **1971**, 1227; (i) R. J. Hodges, D. E. Webster, P. B. Wells, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1972**, 2571; (j) *idem*, *ibid.*, **1972**, 2577; (k) M. Matsuo, T. Matsuo, T. Deguchi, Y. Kashida, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 990 (1972); (l) M. Maeda, Y. Kawazoe, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 1643 (1975); (m) P. A. Kramer, C. Masters, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1975**, 849; (n) A. A. Kiffen, C. Masters, L. Raynand, *ibid.*, **1975**, 853; (o) M. Maeda, O. Ogawa, Y. Kawazoe, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 3329 (1977); (p) M. Räisänen, J. Kärkkäinen, *Acta Chem. Scand. B.*, **33**, 11 (1979); (q) Y. Asscher, B. Ferraiolo, N. Castagnoli, Jr., *J. Org. Chem.*, **49**, 3138 (1984); (r) E. Buncel, O. Clement, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 1333
- 19) (a) J. Yao, R. F. Evilia, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11229 (1994); (b) B. Kuhlmann, E. M. Arnett, M. Siskin, *J. Org. Chem.*, **59**, 3098 (1994); (c) T. Junk, W. J. Catallo, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3445 (1996); (d) Y. Yang, R. F. Evilia, *J. Supercrit. Fluids*, **9**, 161 (1996); (e) T. Junk, W. J. Catallo, L. D. Civils, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **39**, 625 (1997); (f) T. Junk, W. J. Catallo, J. Elguero, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6309 (1997); (g) Y. Yang, R. F. Evilia, *J. Supercrit. Fluids*, **15**, 165 (1999); (h) J. Kalpala, K. Hartonen, M. Huhdanpää, M.-L. Riekkola, *Green Chem.*, **5**, 670 (2003)
- 20) (a) W. R. Browne, C. M. O'Connor, J. S. Killeen, A. L. Guckian, M. Burke, P. James, M. Burke, J. G. Vos, *Inorg. Chem.*, **41**, 4245 (2002); (b) S. Matsubara, Y. Yokota, K. Oshima, *Chem. Lett.*, **33**, 294 (2004); (c) M. Yamamoto, K. Oshima, S. Matsubara, *ibid.*, **33**, 846 (2004); (d) M. Yamamoto, Y. Yokota, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Commun.*, **2004**, 1714; (e) S. Matsubara, Y. Yokota, K. Oshima, *Org. Lett.*, **6**, 2071 (2004); (f) M. Yamamoto, K. Oshima, S. Matsubara, *ibid.*, **6**, 5015 (2004); (g) K. Ishibashi, M. Takahashi, Y. Yokota, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Lett.*, **34**, 664 (2005); (h) M. Yamamoto, K. Oshima, S. Matsubara, *Heterocycles*, **67**, 353 (2006)
- 21) For examples, see: (a) J. M. Barthez, A. V. Filikov, L. B. Fredriksen, M.-L. Huguet, J. R. Jones, S.-Y. Lu, *Can. J. Chem.*, **76**, 726 (1998); (b) N. Elander, J. R. Jones, S.-Y. Lu, S. Stone-Elander, *Chem. Soc. Rev.*, **29**, 239 (2000); (c) K. Fodor-Csorba, G. Galli, S. Holly, E. Gacs-Baitz, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3789 (2002); (d) M. Takahashi, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Lett.*, **34**, 192 (2005); (e) K. Ishibashi, M. Takahashi, Y. Yokota, K. Oshima, S. Matsubara, *ibid.*, **34**, 664 (2005)
- 22) N. G. Faleev, S. B. Ruvinov, M. B. Saporovskaya, V. M. Belikov, L. N. Zakomyrdina, I. S. Sakharova, Y. M. Torchinsky, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7051 (1990)
- 23) H. Sajiki, T. Kurita, H. Esaki, F. Aoki, T. Maegawa, K. Hirota, *Org. Lett.*, **6**, 3521 (2004)
- 24) E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972)
- 25) (a) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5711 (2000); (b) *idem*, *Tetrahedron*, **57**, 2109 (2001)
- 26) H. Sajiki, N. Ito, H. Esaki, T. Maesawa, T. Maegawa, K. Hirota, *Tetrahedron, Lett.*, **46**, 6995 (2005)
- 27) For example, see: K. A. Ostoja-Starzewski, J. White, "Transition Metal Catalyzed Polymerizations-Ziegler Natta and Metathesis Polymerizations" ed. by R. P. Quirk, Cambridge University Press, New York, 1988
- 28) R. W. J. Scott, A. K. Datye, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3708 (2003)
- 29) N. Ito, T. Watahiki, T. Maesawa, T. Maegawa, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 1025 (2006)
- 30) K. Muto, T. Maesawa, N. Ito, T. Watahiki, K. Hirota, H. Sajiki, *WO*, **2005-113646**

PROFILE

江崎啓祥 岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程3年在学中。
〔経歴〕2004年岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。〔専門〕有機合成化学、医薬品化学。

栗田貴教 岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程3年在学中。
〔経歴〕2005年岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。〔専門〕有機合成化学、医薬品化学。

藤原佑太 岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程1年在学中。
〔経歴〕2007年岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。〔専門〕有機合成化学、医薬品化学。

前川智弘 岐阜薬科大学・講師 博士(薬学)
〔経歴〕1998年名古屋大学工学部卒業、2003年大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程修了、同年岐阜薬科大学助手、2006-07年米国ペンシルバニア大学化学科博士研究員。〔専門〕有機合成化学、触媒有機化学、医薬品化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

門口泰也 岐阜薬科大学・助教 博士(薬学)
〔経歴〕1993年岐阜薬科大学卒業、1998年岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程修了、同年米国ミシガン大学化学科博士研究員、2000年独国ミュンヘン大学化学科博士研究員、2002年米国アリゾナ大学サイエンティスト、2006年より現職。〔専門〕有機合成化学、有機金属化学、医薬品化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

佐治木弘尚 岐阜薬科大学・教授 薬学博士
〔経歴〕1983年岐阜薬科大学卒業、1986年岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程中退、同年寿製薬(株)研究員、1989年岐阜薬科大学研究生、1990年米国ニューヨーク州立大学オルバニー校博士研究員、1991年米国マサチューセッツ工科大学博士研究員、1992年米国Metasyn社(現EPIX Pharmaceutical社)グループリーダー、1995年岐阜薬科大学助手、講師、助教授を経て2006年より現職。〔専門〕有機合成化学、触媒有機化学、医薬品化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]