重水素標識機能性材料の網羅的合成を目指して

澤間 善成[†]

Exhaustive Syntheses of Deuterium-labelled Compounds

Yoshinari Sawama[†]

Gifu Pharmaceutical University; 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan.

(Received August 15, 2021)

Deuterium (^2H , D) is a stable isotope of hydrogen (^1H). Deuterium-incorporated (labelled) compounds are widely utilized in various scientific fields such as mechanistic studies of organic reactions, elucidation of drug metabolism, application as tracers for microanalysis. Recently, development of heavy drugs and molecular imaging using techniques such as neutron scattering and Raman spectroscopy are spotlighted. We have developed various deuterium-incorporated compounds using D_2O as an inexpensive deuterium source to construct novel functional materials. The use of platinum group metals on carbon as catalysts could result in the multi-deuteration of compounds in the mixed solvents of 2-propanol and D_2O , and site-selectively deuterated compounds can be synthesized by organocatalytic methods. In this review, the latter deuteration methods using organocatalysts and their applications are summarized. Terminal alkynes smoothly underwent deuterium incorporation by using triethylamine as an organic base or a solid resin possessing the tertiary amine moiety in the same molecule to give mono-deuterated alkynes. These compounds were partially reduced over our prepared specific palladium catalyst under atmospheric D_2 gas to produce tri-deuterated alkenes. Achiral or chiral di-deuterated β -nitro alcohols were also prepared by the organic-base-catalyzed deuteration of nitromethane, followed by nitroaldol reactions in a one pot manner. The mono-deuteration of aromatic aldehyde could be effectively catalyzed by *N*-heterocyclic carbene. Furthermore, the α -deuteration of aliphatic aldehydes using a basic resin catalyst and the subsequent Knoevenagel condensation with malononitrile could provide γ -deuterium-incorporated α,β -unsaturated nitrile derivatives. The deuterated compounds thus obtained can be important synthetic precursors to construct the deuterium-incorporated target functional materials.

Key words—deuterium; isotope; organocatalyst; synthetic precursor

1. はじめに

重水素 (^2H , D) は、水素 (^1H) の放射性のない安定同位体である。また、重水素原子が導入された有機化合物 (重水素置換体) は、同位体標識化合物として微量分析のトレーサーや医薬品の体内動態追跡などに古くより用いられてきた。最近では、 C-D 結合は C-H 結合より安定であるという同位体効果を利用した重水素化医薬品 (ヘビードラッグ) が注目されている。¹⁾ すなわち、チトクローム p450 により酸化的に代謝される医薬品構造の C-H 結合部位を安定な C-D 結合に置換することで代謝安定性が

向上する。その結果、用法・用量の削減や毒性の軽減につながるメリットが生まれる。昨今、機器分析装置の性能が飛躍的に進歩しており、中性子散乱²⁾・ラマン分光³⁾・二次イオン質量分析 (secondary ion mass spectrometry; SIMS)⁴⁾などを用いた解析に重水素置換体が適用されている。重水素置換体の需要は益々高まることが予想され、有機分子への重水素原子導入法の開発が世界中で活発に実施されている。⁵⁻⁹⁾ われわれは、最も安価な重水素源である重水 (D_2O) を用いた多様な重水素置換法を開発してきた。⁹⁻¹⁵⁾ Pt/C などの不均一系白金族触媒存在下 2-PrOH と D_2O の混合溶媒中で反応させると、芳香族化合物^{11,12)} やアルカン、¹³⁾ 飽和脂肪酸、¹⁴⁾ アクリル酸¹⁵⁾ などの多重重水素化が進行する。一方、医薬品や機能性材料の重水素置換体を合成する上で、用途に合わせて部分的に重水素原子を導入する技術が重要である。そこで本総説では、有機触媒を

岐阜薬科大学 (〒501-1196 岐阜市大学西 1-25-4)

現所属：[†]大阪大学大学院薬学研究科 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-6)

e-mail: sawama@phs.osaka-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 141 年会シンポジウム S11 で発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 2. Reductive Deuteration of Alkynes Using *in Situ* Prepared D_2 Gas

Fig. 3. Nitroaldol Reactions Accompanied with the Deuteration of Nitromethane

パラジウム触媒 (Pd/BN) を用いている。塩基性条件下 Pd/BN を触媒として接触水素化すると、末端並びに内部アルキンは対応するアルケン体に効率よく部分還元される。^{22,23)} 一例を示すと、Pd/BN 触媒存在下ピリジン溶媒中、用時調製した D_2 を反応フラスコ内に導入することで、 $1-d_1$ の還元的重水素化が効率的に進行し重水素原子が3つ導入されたアルケン ($2-d_3$) が合成できた [Fig. 2(c)].

2.2. ニトロメタンの重水素化に続くニトロアルドール反応 ニトロメタンは塩基性条件下求核種として機能するため、重ニトロメタン (CD_3NO_2) は重水素化メチレン部位を導入するための強力なツールとなる。しかし、高価であるため工業スケールでの適用は困難である。そこでわれわれは、 D_2O 中塩基性条件下ニトロメタンから重ニトロメタンを

用時調製し、直接カルボニル化合物 (3) に求核付加させることで β 位に2つの重水素原子が導入されたニトロアルコール類 (Fig. 3, $4-d_n$, $5-d_2$) が合成できるものと考えた。スチレン系塩基性樹脂 WA30 (Fig. 1) を用いた際には、芳香族アルデヒドや脂肪族アルデヒドに対して所望の反応が進行し、高重水素化率で $4-d_n$ が得られた [Fig. 3(a)].¹⁸⁾ なお、脂肪族アルデヒドを基質にしたときは、アルデヒドの α 位重水素化も併発しテトラ重水素化体が生成した。生成物は、重水素化率を低下させることなく多様な骨格に変換可能である。一方、キニーネ誘導体を触媒とすることで、ベンゾイルギ酸ターシャリーブチル (3: $R = \text{aryl}$, $R' = CO_2t\text{-Bu}$) に対するニトロメタンの重水素化を伴うニトロアルドール反応が高立体選択的に進行し、目的のキラル化合

Fig. 4. Direct Deuteration of Aromatic Aldehydes

Fig. 5. Synthesis of γ -Deuterium-incorporated α,β -unsaturated Nitrile Derivatives

物 (**5-d₂**) を合成することができた [Fig. 3 (b)].¹⁸⁾ (重) 水中で進行する不斉ニトロアルドール反応としても有用である。また、触媒である WA30 やキニーネ誘導体は、再使用しても触媒活性を損なうことなく所望の反応が進行することを確認している。

2-3. 芳香族アルデヒドの直接的重水素化 アルデヒドは求電子性に富んでおり、多様な骨格変換の前駆体として重宝される。重水素化アルデヒドの調製には多段階工程が必要とされていたが、われわれは重水中 *N*-ヘテロ環状カルベン (*N*-heterocyclic carbene; NHC) を触媒とした直接的芳香族アルデヒド (**6**) の重水素化を達成した (Fig. 4).¹⁹⁾ 1,3-Dimesitylimidazolium chloride (IMes) 塩酸塩をカルベン前駆体として、D₂O-cyclopentylmethylether (CPME) 中塩基を加え加熱・攪拌すると Breslow 中間体が形成され、瞬時に D₂O と反応することで目的のモノ重水素化芳香族アルデヒド (**6-d₁**) が生成する。一般に、Breslow 中間体はもう 1 分子の芳香族アルデヒド (**6**) と反応することでベンゾインへと変換される。D₂O が過剰量存在するため、Breslow 中間体は優先的に D₂O と反応できるもの

と推定している。この研究遂行中に、他グループにより同コンセプトによる NHC 触媒的アルデヒド-*d₁* 体合成が報告された。²⁴⁾ 重水素化技術の開発が世界中で注目されていることが窺える。

2-4. 脂肪族アルデヒドの α 位重水素化に続くマロニトリルを用いた Knoevenagel 反応 前述したように、脂肪族アルデヒド (**7**) の α 位は重水中スチレン系塩基性樹脂 WA30 を触媒とすることで効率的に重水素化され、2 つの重水素原子が導入された脂肪族アルデヒド (Fig. 5, **7-d₂**) が調製される。一般に、アルデヒド α 位水素の酸性度が高いため、酸性並びに塩基性条件で容易に活性化される。そのため、**7-d₂** の重水素原子を維持したまま他の骨格に変換することは困難である。一般に、アルデヒドに対するマロニトリルを用いた Knoevenagel 縮合は有機溶媒中塩基を触媒として実施される。そこでわれわれは、Knoevenagel 縮合を中性に近い条件下水中で活性化できる触媒系を確立することとした。その結果、ヒドロキノンとベンゾキノンを用いて 1 対 1 で触媒量添加すると、所望の Knoevenagel 縮合が効率よく進行することを見出した (Fig. 5).²⁰⁾ そ

ここで、あらかじめ脂肪族アルデヒド (7) の α 位を D_2O 中 WA30 を触媒として重水素化し、得られた 7- d_2 に対してヒドロキノン・ベンゾキノン共触媒存在下マロニトリルを添加すると、所望の γ 位に重水素原子が導入された α,β -不飽和ニトリル (8- d_2) を合成することができた。

3. おわりに

われわれは、有機触媒を用いた有機分子への位置選択的重水素原子導入法を開発した。これら重水素化生成体は官能基変換性に優れており、有用な合成ビルディングブロックとなる。その一例として、パラジウム触媒を用いた還元的変換法も確立した。安価な D_2O を重水素源かつ溶媒として用いるため、一般に有機反応には不利とされる（重）水中での反応を達成する必要がある。まだ研究の初期段階ではあるが、多様な重水素原子導入法を開発し、重水素化医薬品等の価値ある化合物の創製に向けて今後も精進したい。

謝辞 本誌で記載した研究内容は、岐阜薬科大学薬品化学研究室で行った成果であり、御助言・御鞭撻を賜りました佐治木弘尚教授並びに精力的に研究を実施してくれた学生諸氏に深謝致します。また、研究支援頂いてます学術変革領域研究 (B)・重水素学に感謝申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Atzrodt J., Derdau V., Kerr W. J., Reid M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 1758–1784 (2018).
- 2) Sawama Y., Akutsu K., Sajiki H., *Farumashia*, **56**, 391–395 (2020).
- 3) Dodo K., Sato A., Tamura Y., Egoshi S., Fujiwara K., Oonuma K., Nakao S., Terayama N., Sodeoka M., *Chem. Commun.*, **57**, 2180–2183 (2021).
- 4) Kojima T., Yamada H., Saito Y., Nawa T., Isobe M., Yamamoto T., Aoki D., Matsushita Y., Fukushima K., *Skin Res. Technol.*, **21**, 295–301 (2015).
- 5) Atzrodt J., Derdau V., Kerr W. J., Reid M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 3022–3047 (2018).
- 6) Sawama Y., Monguchi Y., Sajiki H., *Synlett*, **23**, 959–972 (2012).
- 7) Valero M., Derdau V., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **63**, 266–280 (2020).
- 8) Grocholska P., Bächer R., *Molecules*, **26**, 2989 (2021).
- 9) Sawama Y., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **79**, 188–196 (2021).
- 10) Sawama Y., Park K., Yamada T., Sajiki H., *Chem. Pharm. Bull.*, **66**, 21–28 (2018).
- 11) Sawama Y., Yamada T., Yabe Y., Morita K., Shibata K., Shigetsura M., Monguchi Y., Sajiki H., *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 1529–1534 (2013).
- 12) Sawama Y., Nakano A., Matsuda T., Kawajiri T., Yamada T., Sajiki H., *Org. Process Res. Dev.*, **23**, 648–653 (2019).
- 13) Yamada T., Sawama Y., Shibata K., Morita K., Monguchi Y., Sajiki H., *RSC Adv.*, **5**, 13727–13732 (2015).
- 14) Yamada T., Park K., Yasukawa N., Morita K., Monguchi Y., Sawama Y., Sajiki H., *Adv. Synth. Catal.*, **358**, 3277–3282 (2016).
- 15) Park K., Matsuda T., Yamada T., Monguchi Y., Sawama Y., Doi N., Sasai Y., Kondo S., Sawama Y., Sajiki H., *Adv. Synth. Catal.*, **360**, 2303–2307 (2018).
- 16) Yabe Y., Sawama Y., Monguchi Y., Sajiki H., *Chem. Eur. J.*, **19**, 484–488 (2013).
- 17) Yamada T., Park K., Monguchi Y., Sawama Y., Sajiki H., *RSC Adv.*, **5**, 92954–92957 (2015).
- 18) Yamada T., Kuwata M., Takakura R., Monguchi Y., Sajiki H., Sawama Y., *Adv. Synth. Catal.*, **360**, 637–641 (2018).
- 19) Sawama Y., Miki Y., Sajiki H., *Synlett*, **31**, 699–702 (2020).
- 20) Takakura R., Koyama K., Kuwata M., Yamada T., Sajiki H., Sawama Y., *Org. Biomol. Chem.*, **18**, 6594–6597 (2020).
- 21) Sajiki H., Kurita T., Esaki H., Aoki F., Maegawa T., Hirota K., *Org. Lett.*, **6**, 3521–3523 (2004).
- 22) Yabe Y., Yamada T., Nagata S., Sawama Y., Monguchi Y., Sajiki H., *Adv. Synth. Catal.*, **354**, 1264–1268 (2012).
- 23) Yabe Y., Sawama Y., Yamada T., Nagata S., Monguchi Y., Sajiki H., *ChemCatChem*, **5**, 1264–1268 (2013).

-
- 2360–2366 (2013).
- 24) Geng H., Chen X., Gui J., Zhang Y., Shen Z., Qian P., Chen J., Zhang S., Wang W., *Nat. Catal.*, **2**, 1071–1077 (2019).