

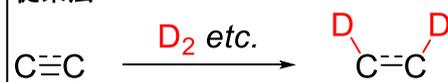
位置選択的な還元的重水素標識化合物合成法の開発

産業技術総合研究所触媒化学融合研究センター

熊田 佳菜子

水素の代わりに重水素 (D) を導入した重水素標識化合物は、C-D 結合の結合解離エネルギーが大きい
ため、代謝安定性が増大することが知られており、重水素化医薬品 (ヘビードラッグ) としての利用が最近大
きな注目を集めている。その重要性の高さから、これまでに様々な重水素導入法が開発されてきた。その簡
便な手法の一つとして、重水素ガスや重ヒドリド還元剤を用いた不飽和結合の還元反応がある。この手法で
は、アルキンまたはアルケンを基質として用いた際に、両炭素上に重水素が同時に導入される。水素を重水
素に変更すると、結合長や結合角が変化することが知られているため、目的の位置以外に重水素を導入すると薬理作用が減ってしまう
懸念がある。このため、目的の位置にのみ重水素を導入できる位置

従来法



選択的な重水素導入法の開発が重要である。ところでこれまでに我々は、ヒドロシラン、アルコールと触媒
量のヨウ素を用いたアルキンの部分還元反応によるアルケン合成法を開発している (現在、論文投稿準備中)。

本反応は、系中で発生するヨウ化水素によるアルキンのヨード水素化 (Nozawa-Kumada, K. *et al. Org. Lett.* **2021**,

23, 6659), 続くヒドロシランによる脱ヨウ素水素化反応が
進行することで反応が完結する。反応機構解析により、導入

される水素の一つはヒドロシラン由来 (中間体であるビニル
カチオンが生じる側)、もう一つはアルコール由来であるこ
とが示唆されている。この結果から、本反応を重水素標識

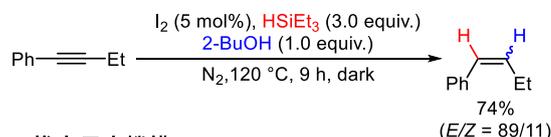
されたヒドロシランまたはアルコールを用いて行うことで、不
飽和結合に対して自在な位置に重水素が導入できると考え
た。本反応は、用いる重水素化剤によって重水素化される位
置を制御することが可能であり、また遷移金属フリーな条件、

かつ従来の還元的重水素化反応で用いられてきた重水素ガ
ス等と比較して安価な重水素化剤を用いて反応が進行する
ため、重水素標識化合物合成の画期的な手法になると考えら
れる。

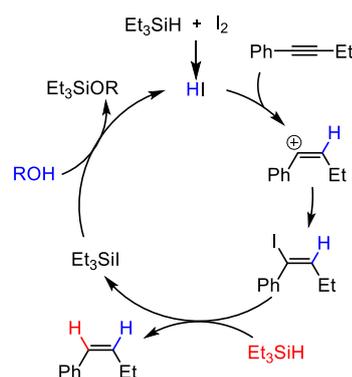
れる。

れる。

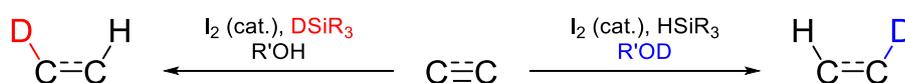
れる。



推定反応機構



本研究



- 導入位置の自在な重水素化反応
- 遷移金属フリーな反応
- 比較的安価な重水素化剤

(1) アルキンの還元反応による重水素標識アルカン合成法の開発

はじめに、ジフェニルアセチレン (**1a**) をモデル基質とし、ヨウ素 10 mol%, トリエチルシラン 5.0 当量用い、メシチレン溶媒中、160 °C にて、重水素化試薬が市販されているアルコールを用いて検討を行った (**Table 1**). メタノールを用いたところ、(*Z*)-アルケン体が多く残存し、目的の**4a** は中程度の収率に留まった (**Entry 1**). エタノール及び2-プロパノールを用いた条件では、反応は良好に進行したが、(*E*)-アルケン体が残存した (**Entries 2 and 3**). 本反応の条件検討の際、アルコールの代わりに水を用いた際にも反応が進行することが分かった (**Entry 4**). 重水の入手容易さから、水を用いてさらなる検討を行った. 続いて、水 7.0 当量、反応時間を 24 時間に延長することで、目的のアルカンが高収率で得られた (**Entry 5**). 本条件で重水及び重トリエチルシランを用いて反応を行ったところ、高収率で反応が進行し、重水素化率 75 %で目的のアルカンが得られた (**Entry 6**). しかしながら、想定より重水素化率が低い結果となり、これら以外の水素源の存在が考えられた. 最後に、重水素化率が低下する原因として、溶媒が水素源として機能している可能性を考え、無溶媒で検討を行ったところ、93% と高い重水素化率で目的物が得られた (**Entry 7**).

Table 1

Reaction scheme: $\text{Ph-C}\equiv\text{C-Ph} \xrightarrow[\text{Solvent, N}_2, 160\text{ }^\circ\text{C, Time, dark}]{\text{I}_2 (10\text{ mol}\%), \text{'Si'} (5.0\text{ eq.}), \text{ROH (x eq.)}}$ $\text{Ph-CH=CH-Ph} + \text{Ph-CH=CH-Ph} + \text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$
1a (0.20 mmol) yields 2a, 3a, and 4a.

Entry	"Si"	ROH	x (eq.)	Solvent	Time (h)	2a (%) ^a	3a (%) ^a	4a (%) ^a
1	HSiEt ₃	MeOH	5.0	Mesitylene	6	53	5	42
2	HSiEt ₃	EtOH	5.0	Mesitylene	6	Trace	22	78
3	HSiEt ₃	2-PrOH	5.0	Mesitylene	6	Trace	21	79
4	HSiEt ₃	H ₂ O	5.0	Mesitylene	6	28	15	57
5	HSiEt ₃	H ₂ O	7.0	Mesitylene	24	0	trace	quant.
6	DSiEt ₃	D ₂ O	7.0	Mesitylene	24	0	7	93, D:75%
7	DSiEt ₃	D ₂ O	7.0	None	12	0	7	quant. (72, D:93%)

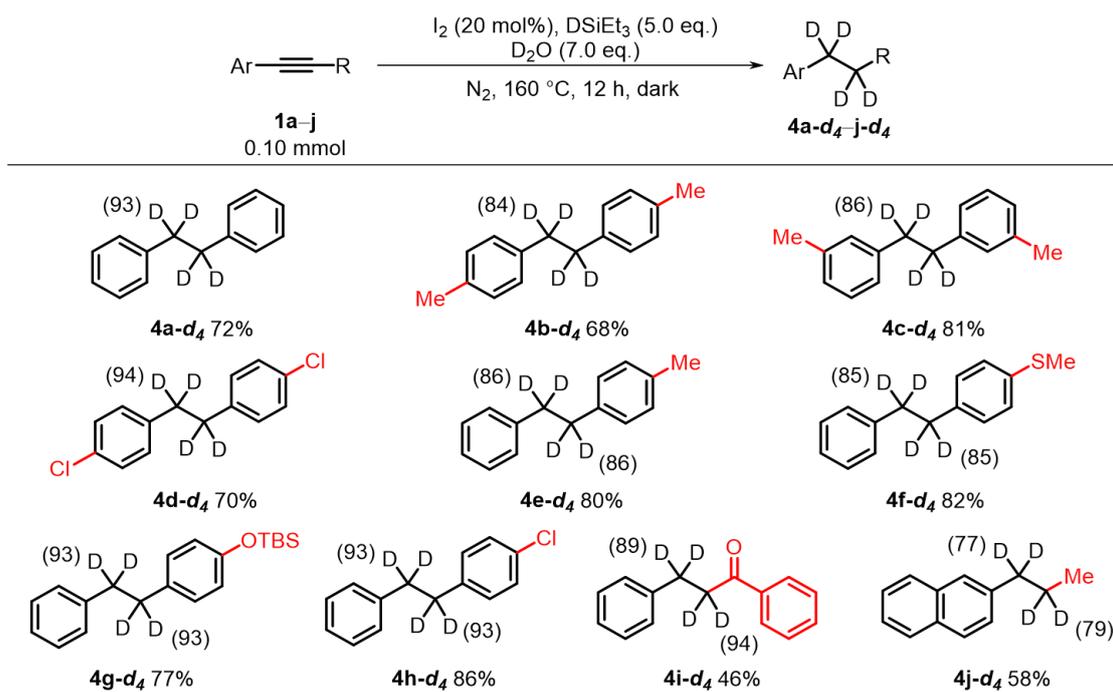
^a Yields were determined by ¹H NMR analysis. Isolated yield in parentheses.

(2) 基質適用範囲の検討

前項で得られた最適条件を用いて、本反応の基質適用範囲について検討を行った (**Table 2**). 両側のベンゼン環に置換基を有するジアリールアルキンに関しては、4位及び3位にメチル基を有する基質 **1b**, **1c** において良好に反応が進行し、目的の重水素化体が得られた (**4b-d₄**, **4c-d₄**). 塩素原子を有する基質 **1d** についても本反応は適用可能であり、重水素化率 94 %で良好に反応が進行した (**4d-d₄**).

片側のベンゼン環に置換基を有する基質に関して、メチル基を有する基質 **1e** やチオメトキシ基を有する基質 **1f** では、高収率で反応が進行し、良好な収率、重水素化率で目的物が得られた (**4e-d₄**, **4f-d₄**). また、シリルエーテルを有する基質 **1g**では、シリルエーテルの脱保護を伴うことなく反応が進行した (**4g-d₄**). 重水素化率も 93 %と高純度であった. 塩素原子を有する基質 **1h** についても良好に反応が進行し、高収率かつ重水素化率 93 %で目的の化合物が得られた (**4h-d₄**). 続いて、プロピノン類である1,3-diphenyl-2-propynone (**1i**) では、中程度の単離収率で目的の化合物が得られた (**4i-d₄**). このとき、カルボニル基に対して α 位の重水素化率は 94 %, β 位の重水素化率は 89 %であった. また、ナフタレン骨格を有する基質 2-(1-propynyl)naphthalene (**1j**) では、最適条件において良好に反応が進行し、目的の化合物が中程度の収率で得られた (**4j-d₄**). しかしながら、重水素化率はわずかに低下した.

Table 2



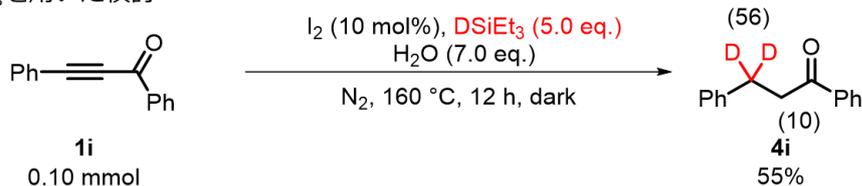
Isolated yields. Deuteration rates measured by ¹H NMR analysis. Deuteration rates are in parentheses.

(3) 位置選択的な重水素化反応の検討

続いて、位置選択的な重水素化反応を検討するため、1,3-diphenyl-2-propynone (**1i**) を基質とし、重水素化反応の最適条件において、トリエチルシランと水のうち一方のみを重水素化試薬に用いて反応を行った (**Scheme 1**)。重ヒドロシランを用いた場合、より電子豊富なカルボニル炭素のβ位にのみ重水素が中程度導入された。重水を用いて反応を行った場合、カルボニル炭素のα位により多くの重水素が導入された。位置選択的に重水素化が進行しない理由として、生じるヨウ化水素の水とのプロトン交換が考えられる。今後は、フロー法などを適用することでこのプロトン交換を抑制し、高い位置選択性を実現したいと考えている。

Scheme 1

DSiEt₃を用いた検討



D₂Oを用いた検討

