

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月1日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K07862

研究課題名(和文)芳香族類への触媒的重水素導入法の開発と応用

研究課題名(英文) Development and application of catalytic deuteration for aromatic compounds

研究代表者

栗山 正巳 (KURIYAMA, Masami)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授

研究者番号：40411087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：新たに開発した非対称型配位子の適用を鍵として、精密性と効率性を兼ね備えた触媒的重水素導入法の開発に成功した。塩化アリールを基質とする場合には、かさ高い非対称型配位子とパラジウムによる触媒系が有効であり、多様な官能基や複素環の共存下において目的とする重水素化体を収率良く得ることが可能である。また、本手法により生物活性物質を基質に用いてグラムスケールで重水素導入を実施することにも成功した。さらに、天然に豊富に存在するフェノール類の誘導体を基質として、地殻埋蔵量の多いニッケルに新規非対称型配位子を適用することにより、精密性と効率性に加えて経済性にも優れた触媒的重水素導入を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに報告されてきた重水素導入法は、薬物動態解析への応用を主たる目的としており、複数の重水素を効率よく導入することに優れている。しかし、反応点の制御や重水素化率については改善の余地が残されており、精密導入が求められる医薬品分子の合成においては新たな手法の開発が望まれていた。本研究において開発に成功した触媒的重水素化法では、極めて優れた重水素化率で分子の特定位置に重水素を選択的に導入することが可能である。重水素化分子の精密構築が容易になることにより、重水素同位体効果を活用した新薬創成のさらなる発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：The efficient transition metal-catalyzed deuteration methods have been successfully developed with novel unsymmetrical N-heterocyclic carbene (NHC) ligands. In the palladium-catalyzed deuterodechlorination of aryl chlorides, a bulky NHC ligand proved to be effective, and a number of substrates with various functional groups and heterocyclic moieties were tolerated. The catalytic deuteration with a pharmaceutical molecule as a substrate was also achieved in gram-scale. The catalytic deoxygenative deuteration method was also developed, and a variety of aryl sulfamates derived from phenols were efficiently converted to deuterated molecules with a nickel/unsymmetrical NHC system, in which nickel catalysts and phenol derivatives are advantageous because of their lower level of costs and high natural abundance.

研究分野：化学系薬学

キーワード：触媒反応 重水素 パラジウム ニッケル N-ヘテロ環状カルベン 芳香族

## 1. 研究開始当初の背景

重水素は標識元素として薬物動態研究に用いられてきたが、医薬品の生物活性制御に対する優れた有効性が近年注目されている。医薬品分子の特定作用部位に対する重水素修飾は、同位体効果によって代謝分解を防いだり、副作用を低減することにより、生物活性の向上や抽出を可能とする。重水素導入は、分子の基本的な構造や性質を変えない優れた生物活性制御法であるが、同位体効果により反応速度が低下するために効率性や一般性に優れた導入手法の開発は高難度とされている。特に、医薬品開発において不可欠となる精密な分子構築を可能とする重水素導入法は開拓が遅れた状況にある。

## 2. 研究の目的

反応系に適合した触媒系の設計により、触媒効率と基質耐性を兼ね備えた重水素導入手法の確立をはかる。このとき、医薬品分子の合成において重要となる高度な精密性と選択性を達成すると共に、生物活性物質などの複雑な分子への直接導入に対しても有効な反応系を確立することにより、合成工程のあらゆる段階において自在に適用可能な手法を実現する。

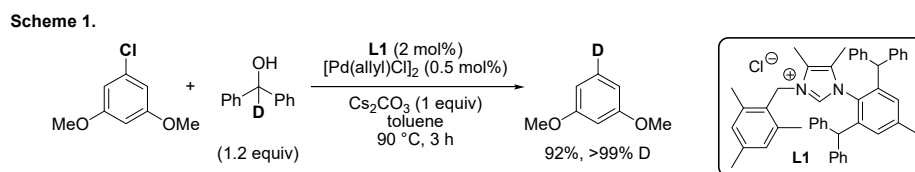
## 3. 研究の方法

これまでに蓄積した知見を基盤として独自に開発した準安定型配位子の金属錯体への適用を鍵として、優れた触媒活性と基質耐性を一挙に達成し、 $sp^2$ 炭素への触媒的重水素導入手法を確立する。このとき、合成容易かつ安定な重水素源から $\beta$ -重水素脱離によりPd-D中間体を経由させることで精密かつ選択的な重水素導入の実現をはかる。

## 4. 研究成果

[有機塩化物を基質とする重水素導入法の開発]

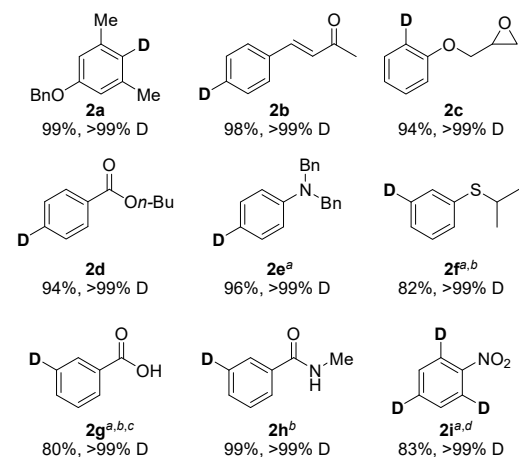
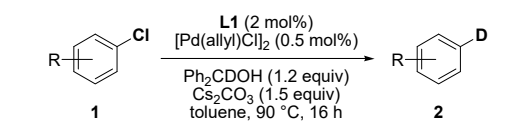
安定かつ安価な有機塩化物を基質に用いてCl/D交換型による触媒的重水素導入法の開発に着手した (Scheme 1)。反応開発の鍵となる非対称型配位子前駆体を種々合成して検討を行ったところ、配位子前駆体 **L1** のようにかさ高い構造を持つものが優れた触媒性能を引き出すことが明らかとなった。重水素源については合成容易かつ安定なアルコール型のもが適用可能であり、パラジウム源、無機塩基、反応溶媒などの反応条件についても最適化を行うことにより、優れた重水素化率で効率的に重水素を導入可能な反応系の確立に成功した。



続いて、芳香族塩化物における置換基の影響を検討した (Scheme 2)。反応点近傍に立体障害を持つ場合にも収率の低下はみられず (**2a**)、還元されやすいビニルやエポキシ構造を含む基質に対しても問題なく適用可能であった (**2b-c**)。アルコール型の重水素源が塩基性条件で共存する反応系にも関わらず、エステル基を有する基質においても優れた収率で目的物を得ることに成功した (**2d**)。金属に強く配位しうるアミノ基やチオエーテル基の共存下においても反応が大きく妨げられることはなかった (**2e-f**)。カルボン酸やアミド基のようにプロトンを供与可能な官能基を有する場合にも優れた重水素化率が達成された (**2g-h**)。複数の重水素を同時に導入する試みにおいても十分な反応効率にて目的物を得ることに成功した (**2i**)。

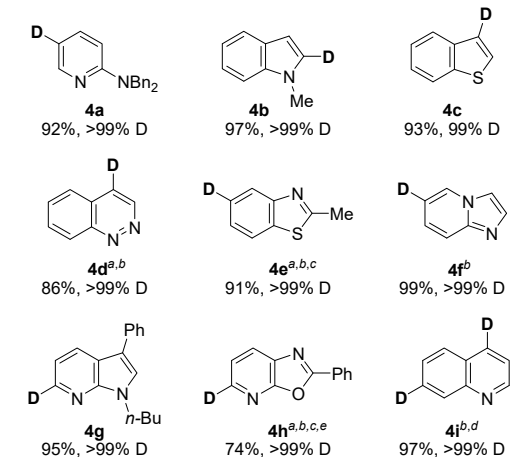
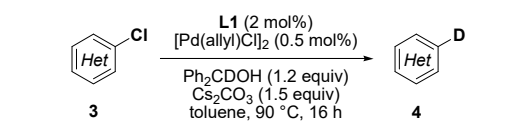
芳香族複素環に対する重水素導入についても検討を行った (Scheme 3)。電子不足なピリジンに加えて、電子豊富なインドールやベンゾチオフェンについても円滑に反応は進行した (**4a-c**)。複数のヘテロ原子を有する芳香族複素環に適用したところ、シンノリン、ベンゾチアゾール、イミダゾピリジン、アザインドールなどのほか、オキサゾロピリジンのように1分子中に3つのヘテロ原子を含む骨格に対しても有効であることが明らかとなった (**4d-h**)。さらに、複数の重水素原子をキノリン骨格に対して一挙に導入する試みにおいても優れた収率で目的物を得ることに成功した (**4i**)。興味深いことに、これまでの検討のいずれの場合においても極めて優れた重水素化率と選択性が観測された。

Scheme 2.



<sup>a</sup> The catalyst (3 mol%), <sup>b</sup>  $100^\circ\text{C}$ . <sup>c</sup>  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3 equiv).  
<sup>d</sup>  $\text{Ph}_2\text{CDOH}$  (3.6 equiv),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.5 equiv).

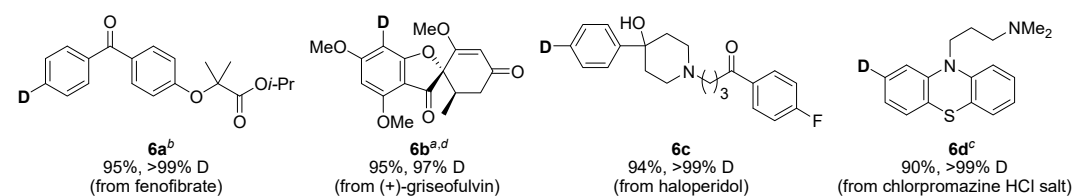
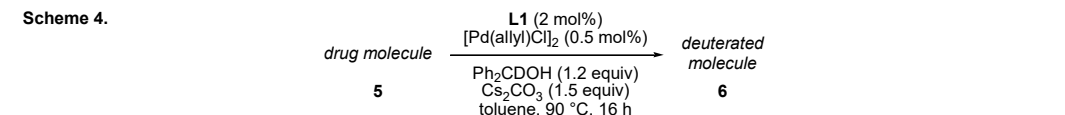
Scheme 3.



<sup>a</sup> The catalyst (3 mol%), <sup>b</sup>  $100^\circ\text{C}$ . <sup>c</sup>  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2 equiv).  
<sup>d</sup>  $\text{Ph}_2\text{CDOH}$  (2.4 equiv),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3 equiv). <sup>e</sup> 32 h.

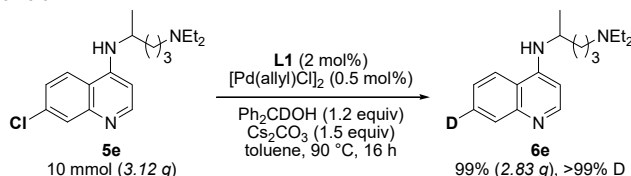
塩化アリール構造を含有する医薬品分子に対して本手法の適用を試みた (Scheme 4). 医薬品分子は多様な骨格や官能基を含有しており高度な選択性が要求される。還元を受けやすい官能基や分解が懸念される骨格を持つ分子構造に対しても優れた収率で目的とする重水素化体を与えた (**6a-b**)。また、副反応として  $\beta$ -水素脱離が危惧されるアミノ基を有する基質においても重水素化率の低下が観測されることなく反応は良好に進行した (**6c-d**)。さらに、医薬品分子をグラムスケールにおいて触媒的に変換する試みでは、chloroquine を基質として用いたところ優れた化学収率と重水素化率で目的物を得ることに成功した (Scheme 5)。

Scheme 4.



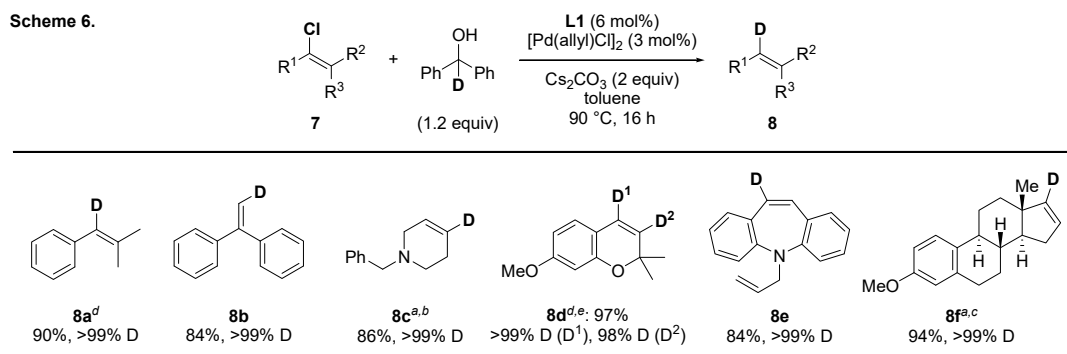
<sup>a</sup> The catalyst (3 mol%), <sup>b</sup>  $100^\circ\text{C}$ . <sup>c</sup>  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.5 equiv). <sup>d</sup>  $\text{Ph}_2\text{CDOH}$  (1.5 equiv).

Scheme 5.



本重水素導入法は、還元的手法でありながらもアルケニル部位が副反応を生じないことから塩化アルケニル類への適用を試みた (Scheme 6). 配位子前駆体も含めて種々の反応条件を検討したところ、基本的には塩化アリールの場合と同様の条件が最適であることが明らかとなった。基質適用範囲の検討においては、反応点近傍に立体障害を有する場合やアルケニル末端部分への導入においても良好な結果を与えた (**8a-b**)。複素環を含む基質に適用した場合にも化学収率や重水素化率に大きな低下はみられなかった (**8c**)。また、クロマン誘導体に複数の重水素を一挙に導入することに成功した (**8d**)。さらに、生物活性物質のコア構造を含む分子を用いて検討を行った。カルバマゼピン前駆体やエストロン誘導体にも優れた化学収率と重水素化率で精密な重水素導入が可能であることを確認した (**8e-f**)。

Scheme 6.

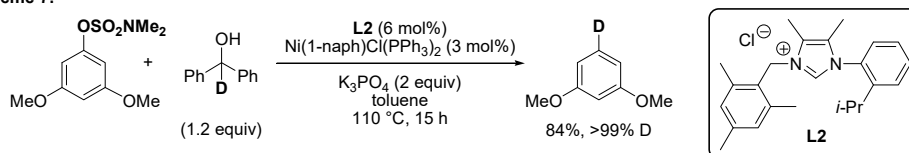


<sup>a</sup> The catalyst (1 mol%). <sup>b</sup> KOt-Bu (2 equiv). <sup>c</sup> KOt-Bu (1.5 equiv). <sup>d</sup> 80 °C. <sup>e</sup> Ph<sub>2</sub>CDOH (2.4 equiv), KOt-Bu (2.25 equiv).

### [フェノール誘導体を基質とする重水素導入法の開発]

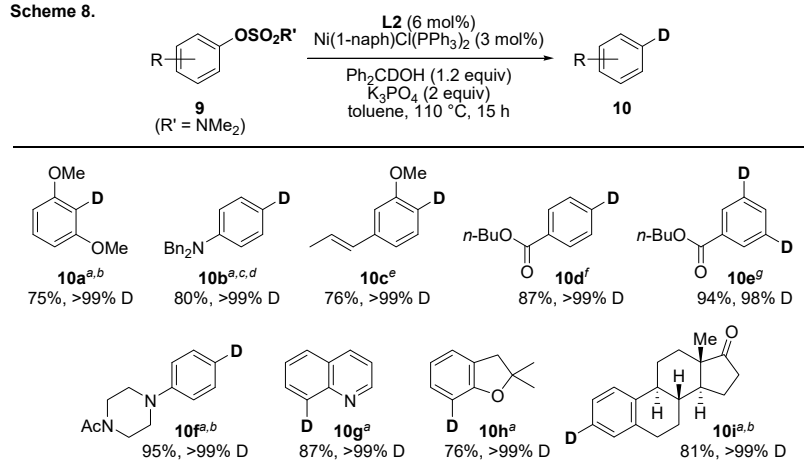
ニッケル触媒を用いたフェノール誘導体を基質とする重水素導入法を検討した (Scheme 7)。希少かつ高価なパラジウム触媒に代わり、地殻中に豊富に存在するニッケルを触媒として採用した。医薬品中における残存規制についてもニッケルはパラジウムよりも安全性に優れることが知られている。また、基質にはフェノール誘導体であるアリールスルファメートを用いた。フェノール類は天然物中に豊富に存在する化合物であり、その誘導体であるスルファメート類は安定で取り扱いに優れている。配位子前駆体の検討を行ったところ、前駆体 **L2** がニッケルに適していることが明らかとなった。また、ニッケル源、無機塩基、反応溶媒などについても最適化を行うことにより、精密かつ効率的に重水素を導入可能な反応系の確立に成功した。

Scheme 7.



続いて、本反応系の基質適用範囲について検討を行った (Scheme 8)。反応点近傍の立体障害や配位性官能基の存在は、反応性を大きく低下させる要因にはならなかった (**10a-b**)。還元を受けやすいアルケニル基が共存する場合にも反応は良好に進行した (**10c**)。エステル基を持つ基質を用いてグラムスケール変換と複数重水素の挙導入を試みたところ、精密に重水素化された目的物を優れた収率で得ることに成功した (**10d-e**)。これらの結果より実用性についても十分に将来性を有しているものと期待される。また、含窒素複素環や含酸素複素環の存在下においても反応阻害や副反応などは観測されなかった (**10f-h**)。本手法は生物活性化合物であるエストロンの誘導体にも問題なく適用可能であった (**10i**)。

Scheme 8.



<sup>a</sup> The catalyst (5 mol%). <sup>b</sup> K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.5 equiv). <sup>c</sup> K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.5 equiv). <sup>d</sup> Ph<sub>2</sub>CDOH (1.5 equiv). <sup>e</sup> 8 h.

<sup>f</sup> Gram-scale reaction (8 mmol scale). <sup>g</sup> The catalyst (5 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 equiv), Ph<sub>2</sub>CDOH (2.4 equiv).

以上より、非対称型配位子の適用を鍵として、有機塩化物やフェノール誘導体を基質とする触媒的軽水素導入法の確立に成功した。これらの手法では、高度に制御された選択性と効率性により軽水素化分子を精密かつ簡便に合成可能である。本軽水素導入法は、精密な分子構築が要求される医薬品分子の開発において貢献することが期待される。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- 1) [Kuriyama, M.](#); Yamamoto, K.; Ishimaru, K.; Fujimura, N.; Minato, D.; Onomura, O.  
“Palladium-catalyzed asymmetric haloiminolactonization of  $\alpha$ -allylmalonamides”  
*Heterocycles* **2018**, *97*, 744-754. [査読有] (DOI: 10.3987/COM-18-S(T)43)
- 2) [Kuriyama, M.](#); Kujirada, S.; Tsukuda, K.; Onomura, O.  
“Nickel-Catalyzed Deoxygenative Deuteration of Aryl Sulfamates”  
*Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1043-1048. [査読有] (DOI: 10.1002/adsc.201601105)
- 3) [Kuriyama, M.](#); Hamaguchi, N.; Yano, G.; Tsukuda, K.; Sato, K.; Onomura, O.  
“Deuterodechlorination of Aryl/Heteroaryl Chlorides Catalyzed by a Palladium/Unsymmetrical NHC System”  
*J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8934-8946. [査読有] (DOI: 10.1021/acs.joc.6b01609)
- 4) [Kuriyama, M.](#); Shirai, R.; Onomura, O.  
“Design and Synthesis of Functionalized NHC Ligands for Transition Metal-Catalyzed Arylation Reactions”  
*J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2015**, *73*, 361-371. [査読有] (DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.73.361)

[学会発表] (計 15 件)

- 01) [Kuriyama, M.](#)  
“Transition Metal-Catalyzed Synthesis of Deuterated Aryl Compounds”  
J-PARC Workshop 2018 / Deuterium Labeling Study for Neutron Science  
Ibaraki Quantum Beam Research Center, Tokaimura, Ibaraki, 2019/01/15-16
- 02) [栗山正巳](#), 突田広太郎, 木場広智, 森本哲朗, 山本耕介, 尾野村治  
「パラジウム触媒によるノナフラート類への重水素導入法の開発」  
第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム  
熊本市市民会館 (熊本県・熊本市), 平成 30 年 11 月 5~6 日
- 03) 森本哲朗, [栗山正巳](#), 山本耕介, 尾野村治  
「Pd 触媒によるビニルノナフラートの還元的重水素化」  
2017 年電気化学秋季大会  
長崎大学 (長崎県・長崎市), 平成 29 年 9 月 10~11 日
- 04) 森本哲朗, [栗山正巳](#), 尾野村治  
「ノナフラートを脱離基とする Pd 触媒を用いたビニル位への重水素導入法の開発」  
日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム  
大阪国際交流センター (大阪府・大阪市), 平成 29 年 8 月 3~4 日
- 05) [栗山正巳](#)  
「創薬分子合成への貢献を目指した触媒反応の開発」  
名城大学分子空間創成研究センター特別研究講演会  
名城大学 (愛知県・名古屋市), 平成 29 年 7 月 31 日
- 06) [栗山正巳](#), 森本哲朗, 尾野村治  
「パラジウム触媒を用いたビニル型ノナフラートの還元的重水素化」  
日本薬学会第 137 年会  
仙台国際センター (宮城県・仙台市), 平成 29 年 3 月 25~27 日
- 07) 中島将, 佐藤香菜子, [栗山正巳](#), 尾野村治  
「塩化アリールを酸化剤とした複素環含有アルコールの触媒的酸化法」  
第 33 回日本薬学会九州支部大会  
鹿児島大学 (鹿児島県・鹿児島市), 平成 28 年 12 月 3~4 日
- 08) 突田広太郎, [栗山正巳](#), 尾野村治  
「パラジウム触媒を用いた芳香族ノナフラートの選択的重水素化」  
第 33 回日本薬学会九州支部大会  
鹿児島大学 (鹿児島県・鹿児島市), 平成 28 年 12 月 3~4 日

- 09) 栗山正巳, 花澤菜摘, 小野真平, 尾野村治  
「ジアリールヨードニウム塩を用いた 2-ピリドン類の化学選択的変換」  
第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム  
静岡市清水文化会館 (静岡県・静岡市), 平成 28 年 11 月 7~8 日
- 10) 突田広太郎, 栗山正巳, 尾野村治  
「パラジウム触媒による芳香族ノナフラートの還元的重水素化法」  
第 40 回有機電子移動化学討論会  
新潟大学 (新潟県・新潟市), 平成 28 年 6 月 23~24 日
- 11) 突田広太郎, 栗山正巳, 尾野村治  
「パラジウム触媒を用いたフェノール誘導体に対する重水素導入法の開発」  
日本薬学会第 136 年会  
パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜), 平成 28 年 3 月 27~29 日
- 12) 鯨田翔太, 栗山正巳, 尾野村治  
「新規 NHC 配位子を用いた Ni 触媒によるフェノール誘導体に対する重水素導入法の開発」  
第 32 回日本薬学会九州支部大会  
九州保健福祉大学 (宮崎県・延岡), 平成 27 年 11 月 28~29 日
- 13) 矢野玄馬, 栗山正巳, 尾野村治  
「新規 NHC 配位子を用いたビニル型塩化物の触媒的軽水素化」  
第 32 回日本薬学会九州支部大会  
九州保健福祉大学 (宮崎県・延岡), 平成 27 年 11 月 28~29 日
- 14) 栗山正巳, 篠澤美奈, 濱口典久, 松尾星来, 尾野村治  
「N-ヘテロ環状カルベン-パラジウム触媒による複素環含有ジアリールメタン合成」  
第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム  
近畿大学 (大阪・東大阪市), 平成 27 年 10 月 26~27 日
- 15) 濱口典久, 矢野玄馬, 佐藤香菜子, 栗山正巳, 尾野村治  
「新規 NHC 配位子を鍵とする芳香族塩化物に対する触媒的軽水素化法の開発」  
第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム  
近畿大学 (大阪・東大阪市), 平成 27 年 10 月 26~27 日

〔産業財産権〕

○取得状況 (計 1 件)

名 称 : 重水素化方法および重水素化触媒

発明者 : 栗山正巳, 尾野村治, 佐藤香菜子, 矢野玄馬, 濱口典久, 鯨田翔太

権利者 : 長崎大学

種 類 : 特許

番 号 : 第 6485878 号

取得年 : 2019 年

国内外の別 : 国内

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2) 研究協力者 なし