

Deuterierung

Basizität im angeregten Zustand verändert die Selektivität der aromatischen Deuterierung: Anwendung auf die Late-Stage Markierung von Pharmazeutika

Eva Rivera-Chao⁺, Javier Corpas⁺, Giovanni Lonardi, Volker Derdau, Alessandro Ruffoni, und Daniele Leonori*

Auszug: Die Isotopenmarkierung, insbesondere mit Deuterium (^2H), hat eine wichtige Rolle in der Wirkstoffentdeckung aufgrund seiner einfachen Integration und seines Potenzials, unerwünschte metabolische Transformationen zu verhindern. Die Einführung von Deuterium kann die Stabilität des Wirkstoffes erhöhen, die Pharmakokinetik beeinflussen und den Stoffwechselprozess verändern. Aktuelle Deuterium-Markierungsmethoden konzentrieren sich auf den Wasserstoff-Isotop-Austausch (WIA), und basieren gewöhnlich auf der Verwendung von Übergangsmetallkatalyse. Wir stellen hier eine metallfreie Methode für die aromatische WIA vor, die die Photoanregung in deuteriertem Hexafluoroisopropanol (HFIP- d_1) nutzt. Durch die Ausnutzung der erhöhten Basizität von angeregten Aromaten wird die selektive Deuterierung an Positionen ermöglicht, die mit traditionellen Methoden oft nicht erreichbar sind. Diese Methode ist effizient und wurde an einem breiten Spektrum von komplexen Wirkstoffen demonstriert. Die Bildung der deuterierten Arenium-Ionen wurde mithilfe von transients Absorptionsspektroskopie bestätigt.

Die Isotopenmarkierung hat eine entscheidende Rolle für das Verständnis der chemischen Reaktivität, zum Beispiel durch Studien des kinetischen Isotopeneffekts (KIE),^[1] und hat zu bedeutendem Fortschritt in der medizinischen

Chemie und Wirkstoffentdeckung geführt.^[2–4] In diesem Zusammenhang ist Deuterium (^2H) das bevorzugte Isotop für die Markierung in isotopisch modifizierten Wirkstoffen, da in den meisten Stoffwechselprozessen eine C-H-Bindung gebrochen werden muss.^[2–4] Aufgrund der höheren Stabilität von C-D im Vergleich zu der C-H-Bindung (1.4 kcal/mol Unterschied), können enzymatische Prozesse modifiziert werden, wenn metabolische Hotspots deuteriert sind.^[5] Zum Beispiel haben kürzlich durchgeführte Studien gezeigt, dass die Deuterierung an spezifischen aromatischen Positionen in Sorafenib^[6] und Vismodegib^[7] zu verbesserten pharmakokinetischen und physiochemischen Eigenschaften, wie logP und metabolischer Stabilität, im Vergleich zu nicht deuterierten Wirkstoffen geführt haben (Schema 1a). Außerdem erhöht die Verwendung von Deuterium das Molekulargewicht, was eine hochsensitive Detektion mittels Massenspektrometrie zulässt. Dies macht deuterierte Verbindungen zu sehr wertvollen MS-Standards in bioanalytischen Auswertungen, die bei der Identifizierung, der Überwachung und dem Verständnis von biochemischen Prozessen helfen.^[8]

Unter den verschiedenen Ansätzen für die Integration von Deuterium-Isotopen in bioaktive Moleküle,^[9–12] sticht die late-stage Wasserstoff-Isotopen-Austausch (WIA) als eine ideale Methode aufgrund ihrer hohen Atomökonomie heraus.^[13,14]

WIA verlangt keine deuterierten synthetischen Ausgangsstoffe oder die Einführung reaktiver funktioneller Gruppen für den späteren Isotopeneinbau (z.B. Deuterierung von C-X Bindungen).

Angesichts der weiten Verbreitung von C-H-Bindungen in Wirkstoffen, ist die chemoselektive WIA notwendig, die sich jedoch weiterhin als Herausforderung erweist.

Homogene Übergangsmetallkatalyse ist ein prominenter Ansatz für WIA von Aromaten, der hohe Effizienz und Selektivität bereitstellt (Schema 1b). Diese Strategie verlangt typischerweise die Anwesenheit von dirigierenden Gruppen (R = DG), um die C(sp^2)-H Aktivierung zu vereinfachen, womit die Selektivität des Prozesses kontrolliert wird.^[15–19] Nicht-direktive WIA-Methoden haben große Aufmerksamkeit erlangt, da sie die Substratallgemeingültigkeit erhöhen können. Diese Prozesse zielen oft auf sterisch besser zugängliche C(sp^2)-H Bindungen^[20–22] ab oder führen zu einer aromatischen Predeuterierung.^[23–26]

Während die übergangsmetallkatalysierten WIAs nützlich sind, würde die Entwicklung einer metallfreien Variante

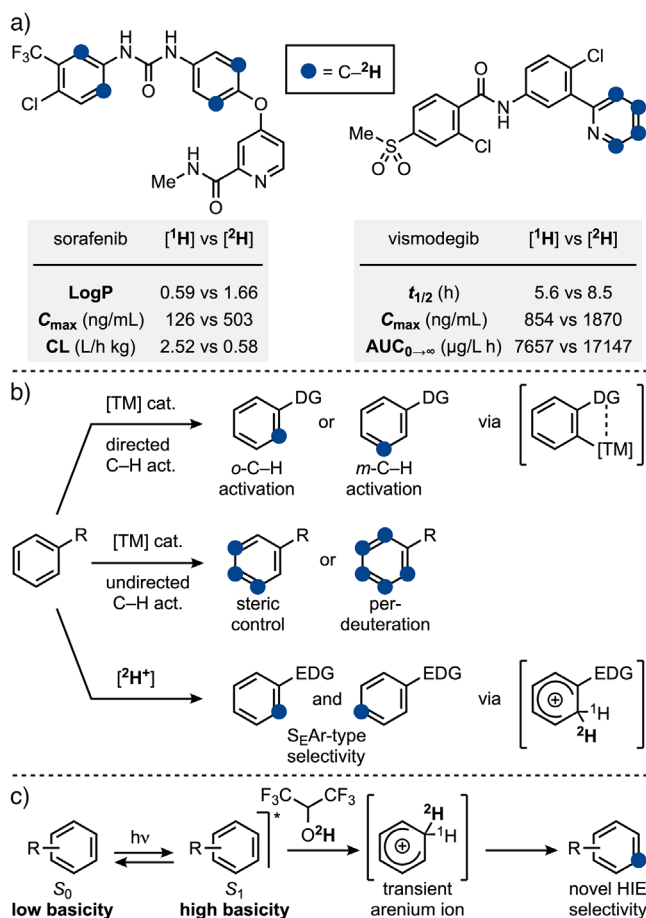
[*] E. Rivera-Chao⁺, J. Corpas⁺, G. Lonardi, A. Ruffoni, D. Leonori
Institut der Organischen Chemie, RWTH Aachen University,
Landoltweg 1, Aachen 52056, Deutschland
E-mail: daniele.leonori@rwth-aachen.de

V. Derdau
Sanofi Deutschland, Integrated Drug Discovery, R&D, Sanofi
Deutschland, Industriepark Hoechst, Frankfurt am Main 65926,
Deutschland

[†] Diese Autoren haben gleichermaßen beigetragen.

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section

© 2025 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der [Creative Commons Attribution License](#), die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.



Schema 1. a) Aromatische Deuterierung kann die pharmakokinetischen und physiochemischen Eigenschaften von Wirkstoffen verbessern b) Überblick der Methoden für die WIA an Aromaten c) Diese Arbeit nutzt aromatische Photoanregung um WIA unter Verwendung von HFIP-*d*₁ zu ermöglichen.

signifikante Vorteile verschaffen, insbesondere bei pharmazeutischen Anwendungen, bei denen Spuren von Metallkontamination umfangreiche Reinigungen erfordern.^[27–29]

Allerdings stellt die aromatische WIA ohne Metallkatalysatoren eine Herausforderung dar. Deuterierte Brønsted Säuren wurden untersucht, aber die geringe Basizität der aromatischen Gruppen verlangt die Verwendung von Supersäuren (pK_a < –10, wie etwa TfOD) um ein transientes deuteriertes Arenium-Ion zu generieren.^[30–34]

Zudem zeigen diese Methoden einen SEAr-Typ *ortho*- und *para*-Selektivität und können keine säurelabilen Funktionalitäten tolerieren. In diesem Manuskript demonstrieren wir, dass eine übergangsmetallfreie und Brønsted-Supersäurefreie WIA von Aromaten erreicht werden kann mittels direkter Bestrahlung in deuteriertem Hexafluoroisopropanol (HFIP-*d*₁) (Schema 1c).

In dieser Hinsicht wird die photoinduzierte WIA üblicherweise an C(sp³)–H Stellen erreicht, da diese eine niedrigere Bindungsdissoziationsenergie im Vergleich zu C(sp²)–H Bindungen haben. In der Tat konnte die Deuterierung der Aromaten unter photochemischen Bedingungen nur

mittels „superreduktiver“ Photoredoxkatalyse durch einen unterbrochenen Birch-Mechanismus erreicht werden.^[35] Im Gegensatz dazu nutzt unser Ansatz die Photoanregung um die Basizität von den Aromaten^[35–43] vorübergehend zu erhöhen, was unabhängig vom Redoxpotenzial des Substrates ist.

Diese Eigenschaft erlaubt die elektrophile Deuterierung aus einem schwach saurem Medium wie HFIP-*d*₁. Da sich die Eigenschaften angeregter Aromaten deutlich von denen im Grundzustand unterscheiden, erlaubt diese Methode die selektive Markierung an spezifischen Positionen, welche mittels anderer Strategien oft schwer zugänglich sind. Dies umgeht effektiv die Notwendigkeit von DGs oder stark sterisch bedingten Bevorzugungen.

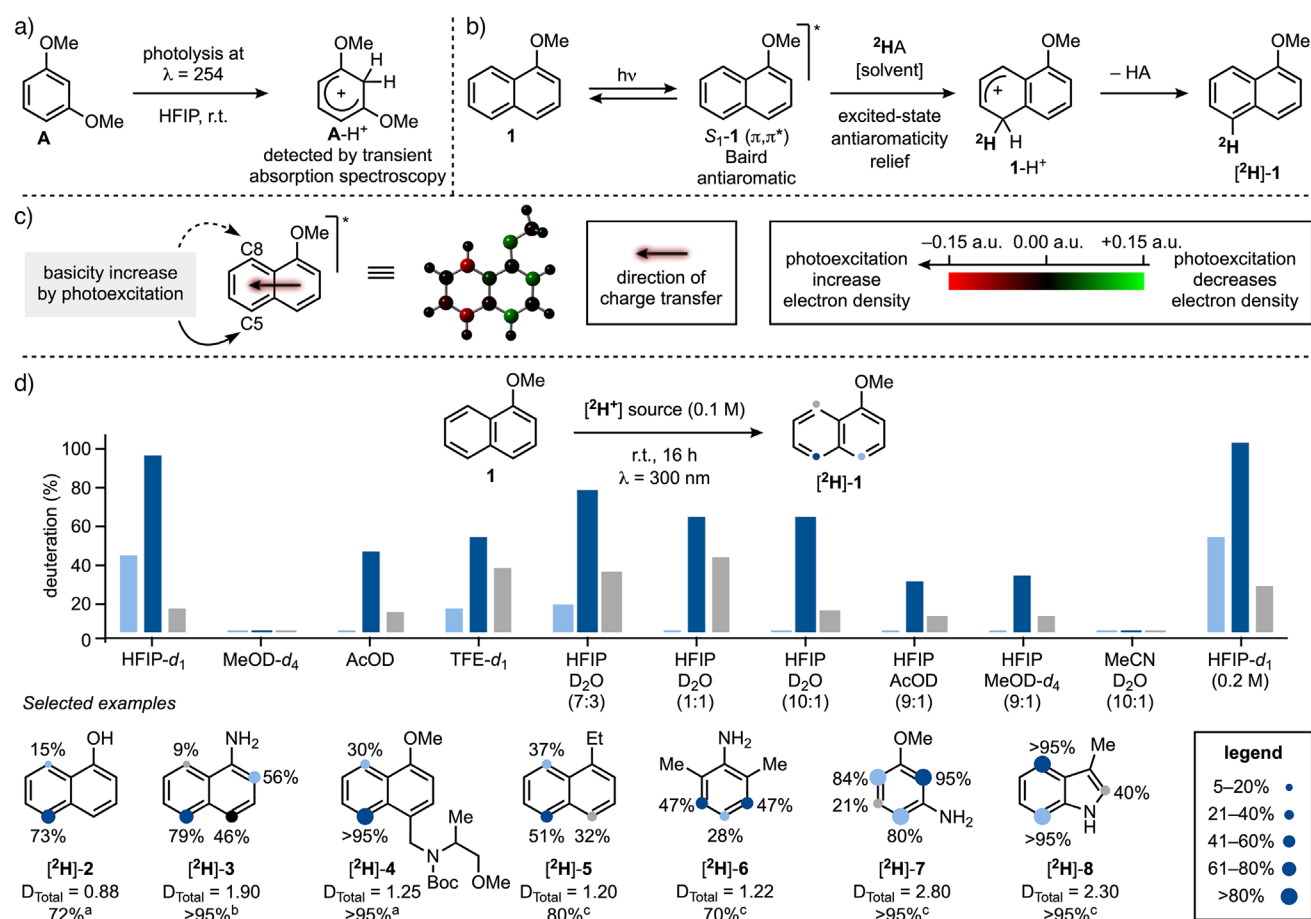
Zu Beginn unserer Arbeit wurden wir von den wegweisenden Arbeiten von McClelland und Shizuka inspiriert, die sich mit dem unterschiedlichen Verhalten von Aromaten im Grund- und angeregten Zustand in Gegenwart von Protonenquellen befassen haben (Schema 2a).^[44–49]

Konkret haben diese Studien bestätigt, dass nach der Photoanregung, S₁-Arene (π,π*), wie etwa 1,3-Dimethoxybenzol **A**, von schwachen Brønsted Säuren wie HFIP (pK_a = 9.3) protoniert wurden. Dieser Prozess führte zur Bildung von Arenium-Ionen (z.B. **A-H**⁺), welche mittels Flash-Laser Photolyse beobachtet und charakterisiert wurden. Laut diesen Arbeiten, da die Photoanregung von Aromaten zu einem signifikanten Anstieg der Basizität führt, sollte die Verwendung von schwach sauren Deuteriumquellen die Einschränkung der Grundzustandschemie durch supersaure Brønsted Säuren überwinden.

Trotz des Potenzials dieses Photobasizitätskonzepts für die Funktionalisierung von Aromaten ist dieser Ansatz noch lange nicht etabliert. Unser Ansatz für die übergangsmetallfreie photochemische WIA von Aromaten ist in Schema 2b beschrieben, bei dem 1-OMe-Naphthalin **1** als Modells substrat verwendet wird. Die direkte Photoanregung würde den S₁ angeregten Zustand bevölkern, der die π,π* Konfiguration besitzt.^[50] Laut den Regeln von Baird^[51–54] weist dieser angeregte Zustand antiaromatischen Charakter auf, was die damit verbundene Basizität erhöht.^[30–34] Daher würde die Reaktion mit einer elektrophilen Deuteriumquelle die antiaromatische Anregung im angeregten Zustand aufheben, was zur Bildung des grundzuständigen Arenium-Ions **1-H**⁺ führen würde.^[55,56]

Dieses Intermediat würde nach Deprotonierung und Rearomatisierung entweder zum deuterierten Produkt [²H]-**1** führen oder das Ausgangsmaterial **1** regenerieren.

Die Durchführung der Reaktion in einem deuterierten Medium sollte effektiv zur Bildung von [²H]-substituierten Produkten führen. Ein potenziell wertvoller Aspekt dieses Ansatzes liegt in seiner Selektivität. Tatsächlich sollte nach der Photoanregung die Umverteilung der elektronischen Dichten im aromatischen Ring, wodurch die bevorzugten Positionen der elektrophilen Deuterierung im Vergleich zur traditionellen thermischen SEAr-Reaktivität verändert werden (Schema 2c).^[57–59] In dem Fall von **1** führt die Photoanregung zu einem Ladungstransfer (LT) von der OMe-Gruppe zur distalen aromatischen Einheit, was die Elektronendichte an den entfernten C5- und C8-Positionen erhöht.

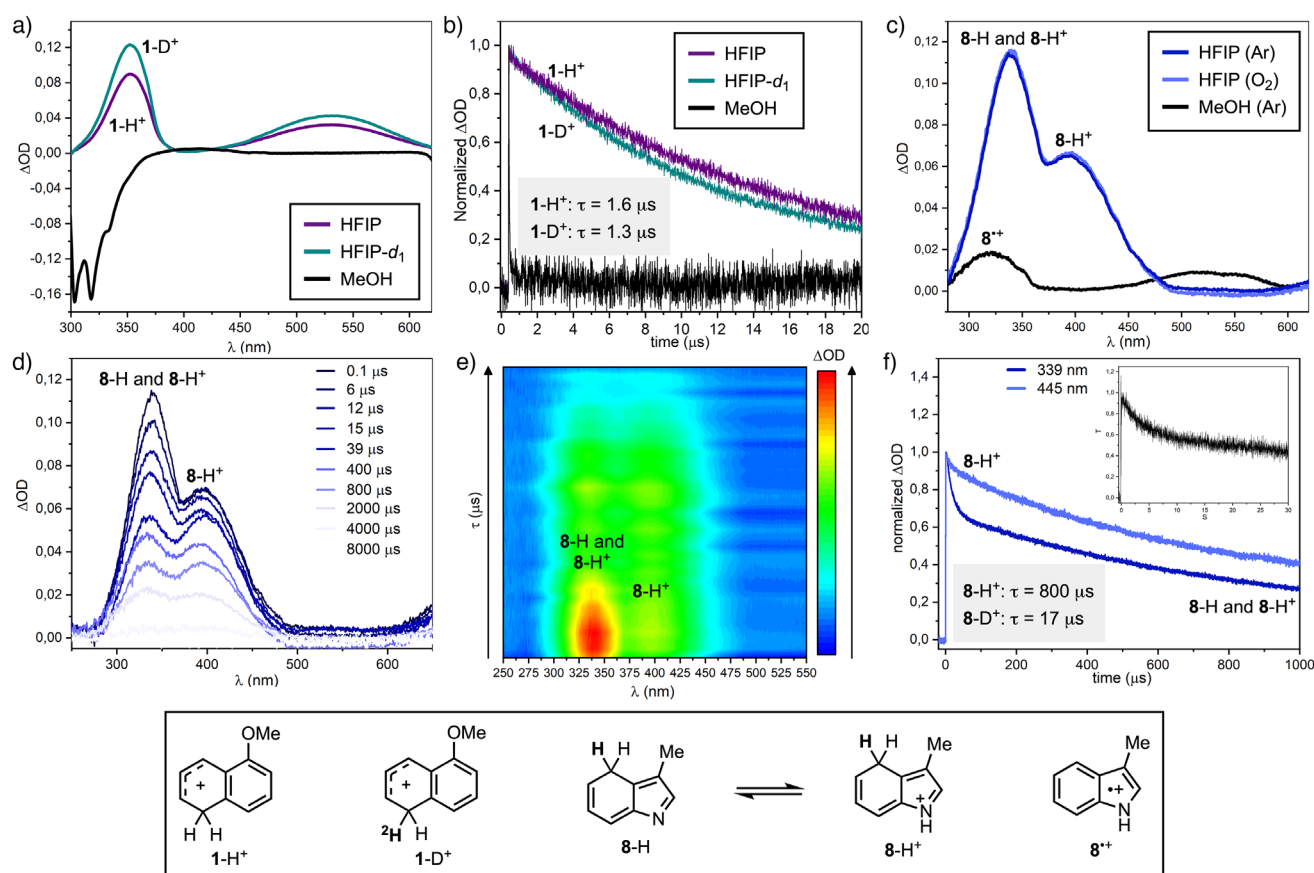


Schema 2. a) McClelland Experimente durch Flash-Laser Photolyse. b) Vorgeschlagener Mechanismus für die photochemische WIA. c) Veränderung der aromatischen Basizität bei Ladungsübertragung. d) Optimierung der photochemischen Deuterierung von **1** und andere ausgewählte Beispiele.

^a $\lambda = 300$ nm. ^b $\lambda = 370$ nm. ^c $\lambda = 254$ nm.

Dies eröffnet Möglichkeiten, um selektiv auf distale aromatische Positionen zu zielen, welche durch thermische oder metallkatalysierte Prozesse nicht erreichbar sind. Wir haben die Durchführbarkeit dieses Ansatzes mit **1** und HFIP-*d*₁ (CAS: 38701-73-4) bei 300 nm Bestrahlung und Raumtemperatur untersucht (Schema 2d). Erfreulicherweise haben wir hohen Deuteriumeinbau beobachtet, überwiegend an der distalen Position C5, zusammen mit moderatem Einbau an C4 und C8, bei quantitativer Ausbeute. Entscheidend ist, dass unter diesen Bedingungen keine C2-Deuterierung beobachtet wurde, trotz ihrer intrinsischen aktivierten Natur (Grundzustand). Die Reaktion verlief ähnlich gut unter Luft, was die Hypothese unterstützt, dass die Deuterierung vom angeregten Zustand S_1 stattfindet. Interessanterweise unterscheidet sich die Selektivität dieses Prozesses nach unserem besten Wissen von allen bislang berichteten WIA-Strategien. Andere deuterierte Lösungsmittel, wie AcOD oder TFE-*d*₁, haben zu geringerem Deuteriumeinbau geführt, während das deutlich weniger saure MeOD-*d*₄ kein D-Einbau ergab. Interessant ist, dass die Mischung von nicht deuteriertem HFIP mit D₂O, MeOD-*d*₄, oder AcOD trotzdem die Deuterierung ermöglichte, jedoch mit verringerter Effizienz. Bemerkenswerterweise, wenn D₂O mit nicht-sauren Lösungsmitteln wie CH₃CN kombiniert wurde, trat keine

WIA auf, was die entscheidende Rolle des Mediums bei der Erreichung hoher Reaktivität bestätigt. Zusätzlich konnte die Menge des verwendeten HFIP-*d*₁ auf 47 Äquivalente (0.2 M) reduziert werden, ohne dass die WIA beeinträchtigt wurde. Wir haben dann kurz die Allgemeingültigkeit dieses Verfahrens an anderen Aromaten evaluiert. Ungeschütztes 1-Naphthol (**2**) und 1-Naphthylamin (**3**) zeigten eine ähnliche Reaktivität, wobei die WIA bevorzugt an der C5-Position stattfand. Dieser Ansatz erlaubt auch die Toleranz gegenüber säurelabilen Funktionalitäten wie der *N*-Boc-Gruppe (**4**). Eine intrinsische Einschränkung dieser Methodologie besteht in der Abhängigkeit von elektronenreichen Aromaten. Dies liegt an der Notwendigkeit des Ladungstransfers, um die Elektronendichte im π -System zu erhöhen. Im Gegensatz dazu verhindert das Vorhandensein von elektronenziehenden Gruppen die Deuterierung wegen des Ladungstransfers von der aromatischen Gruppe zu diesen Funktionalitäten. Nichtsdestotrotz konnten wir es erfolgreich auf 1-Ethyl-Naphthalin (**5**) anwenden, obwohl Naphthalin selbst unreaktiv blieb. Wir haben dann Benzol-Derivate untersucht und erweiterten erfolgreich die Chemie auf Anilin-Derivate **6** und **7** sowie 3-Me-Indol (**8**). In diesem letzten Fall hat die WIA bevorzugt an den Positionen C4 und C7 stattgefunden, die mit Methoden, welche auf alternativen Aktivierungswegen basieren, schwer



Schema 3. a) Transiente Absorptionsspektrum von **1** (150 μM) in HFIP, HFIP- d_1 , oder MeOH als Lösungsmittel unter Ar. b) Entsprechende Zerfallskurve, die bei 550 nm überwacht wurde. c) Transiente Absorptionsspektrum von **8** (150 μM) in HFIP oder MeOH als Lösungsmittel unter Ar, und in HFIP unter O_2 . d) Transiente Absorptionsspektrum von **8** (150 μM) in HFIP bei verschiedenen Zeitintervallen unter Ar. e) Konturplot des vollständigen 2D-Transienten-Absorptionsdatensatzes von **8** (150 μM) in HFIP unter Ar. f) Entsprechende Zerfallskurve, die bei 339 nm und 440 nm überwacht wurde (Einfügung: Zerfall von **8** in MeOH bei 500 nm).

zu erreichen wären. Entscheidend ist, dass keine Hintergrundreaktivität bei der Behandlung dieser Derivate (**1–8**) sowie der in Schema 4 berichteten Derivate in HFIP- d_1 unter Ausschluss von Licht beobachtet wurde.^[60]

Das bedeutet, dass die aromatische Deuterierung ausschließlich das Ergebnis einer Erhöhung der Basizität nach der Photoanregung ist. In dem Fall von **3** und **7** hat eine thermische WIA stattgefunden, aber mit einer anderen Selektivität (siehe ergänzende Informationen für mehr Details). Um direkte Beweise für die Generierung des deuterierten Arenium-Intermediats bereitzustellen, haben wir transiente Absorptionsspektroskopie (TAS) Studien durchgeführt (Schema 3a–f). Nach der Bestrahlung bei 266 nm von **1** in HFIP, haben wir die Bildung von **1-H⁺** detektiert, das zwei Absorptionsbanden mit identischer Zerfallszeit ($\tau \sim 1600$ ns) zentriert bei $\lambda = 360$ und 550 nm zeigte. Die Nutzung von HFIP- d_1 führte zu einem nahezu identischen Transienten (**1-H⁺**), der jedoch eine etwas kürzere Lebensdauer ($\tau \sim 1300$ ns) aufwies (Schema 3a und b).^[44,45] Um weiter die einzigartige Effizienz von HFIP bei der aromatischen Protonierung/Deprotonierung zu veranschaulichen (siehe Schema 2d), haben wir identische TAS-Experimente unter

Verwendung von MeOH als Lösungsmittel durchgeführt. In Übereinstimmung mit den synthetischen Experimenten hat die Bildung des Arenium-Ions (**1-H⁺**) nicht stattgefunden und Photobleichung konnte unter 400 nm (Absorption von **1** im Grundzustand) beobachtet werden (Schema 3a und b). Ähnliche TAS-Experimente wurden für **8** in HFIP (Ar und O_2) und MeOH durchgeführt. Das TAS in MeOH zeigt zwei Banden bei 320 und 520 nm, die der Bildung des Radikalkations **8⁺** ($\tau \sim 17$ μs) zugeordnet werden können (Schema 3c).^[46,48] Im Gegensatz dazu zeigten die in HFIP durchgeführten Experimente die Bildung eines neuen Transienten, der zwei Hauptabsorptionsbanden bei $\lambda = 339$ nm und 400 nm aufwies. Durch das Verfolgen der Zerfallskurve bei 339 und 440 nm war es möglich, die Überlappung von zwei Spezies zu beobachten (Schema 3d und e), die den Areniumspezies **8-H⁺** und **8-H** entsprechen, welche im Gleichgewicht stehen^[47] (es sei darauf hingewiesen, dass dieselben Spezies, die am C7 protoniert sind, ebenfalls in Lösung vorliegen sollten, was das gleiche transiente Signal zur Folge hat, das hier nicht dargestellt wird). Diese Messungen wurden in Ar als auch in O_2 durchgeführt, um das gleiche Absorptionsprofil zu erhalten, was die Zwischenstufe von

Triplet- oder Radikalzwischenprodukten ausschließt. Die beiden Spezies zeigten unterschiedliche Zerfallskurven auf, mit $\tau(8\text{-H}) \sim 17 \mu\text{s}$ und $\tau(8\text{-H}^+) \sim 800 \mu\text{s}$ (Schema 3f). Unsere optimierten Bedingungen für den Wasserstoff-Isotop-Austausch (WIA) beinhalten die Bestrahlung von Aromaten in HFIP- d_1 bei Raumtemperatur, unter Luft, und ohne die Notwendigkeit des Rührens. Außerdem ist die chromatographische Aufreinigung im Allgemeinen nicht nötig, was dies zu einem praktischen und einfachen Protokoll für die selektive Deuterierung von aromatischen Verbindungen macht. Mit diesen Bedingungen beschlossen wir, die Reaktivität an einer Reihe von pharmazeutisch relevanten und strukturell komplexen Molekülen zu untersuchen. Wie wir noch erläutern werden, bietet unsere Strategie typischerweise selektive Deuterierung, die orthogonal zu anderen Strategien ist.

Wir haben mit der Untersuchung verschiedener naphthalin-haltiger Wirkstoffe begonnen (9–11) (Schema 4).

In Übereinstimmung mit unseren optimierten Bedingungen haben Propranolol (9), Dapoxetine (10), und Naftopidil (11) effiziente WIA mit starker Präferenz gegenüber der distalen C5-Position aufgezeigt, wobei auch polare Gruppen wie freie Alkohole und Amine (primäre, tertiäre, und Aniline) toleriert wurden. Insbesondere wies Naftopidil (11) eine selektive WIA des Naphthalinkerns gegenüber dem ortho-disubstituierten Benzolsubstituenten auf, wahrscheinlich aufgrund seiner höheren Absorption bei der Bestrahlungswellenlänge. Als Nächstes haben wir die WIA von elektronenreichen Aren-Derivaten untersucht, angesichts der weiten Verbreitung dieser Strukturen in pharmazeutischen und agrarchemischen Produkten. Bemerkenswerterweise enthielten etwa 60 % der im Jahr 2020 von der FDA zugelassenen niedermolekularen Wirkstoffe eine phenolische Gruppe.^[61] Mephesisin (12) wies hohe und selektive C6-Deuterierung auf, was die Toleranz gegenüber einer freien 1,2-Diol-Funktionalität zeigt, die unter sauren Bedingungen typischerweise einer Umordnung oder anderen Nebenreaktionen unterliegt. Methocarbamol (13) und Rolipram (14) zeigten auch Toleranz gegenüber Carbamat- und Laktam-Funktionalitäten sowie 1,2-Dialkoxy-aromatischen Substitutionsmustern, welche unter saurer Photolyse wegen der konkurrierenden Hydrolyse in der Regel instabil sind.^[62,63]

Empagliflozin (15), das zwei aromatische Einheiten und einen Glukoserest enthält, durchlief eine selektive WIA des elektronisch reichsten Arenes, insbesondere an der Position ortho zum Ether-Substituenten. Dopamin•HCl (16) unterzog sich einer moderaten Deuterierung, bevorzugt an der C5-Position. Es ist erwähnenswert, dass Amine nicht als ihre Hydrochloridsalze für die WIA verwendet werden müssen, wie Dropropizin (17) zeigt, das eine effiziente Perdeuterierung durchlief. Kontrollexperimente haben bestätigt, dass alle WIA-Prozesse photochemisch getrieben wurden (siehe die ergänzenden Informationen für mehr Details). Paroxetin•HCl (18), das zwei aromatische Gruppen enthält, lieferte ein interessantes Selektivitätsergebnis im Vergleich zu Literaturberichten. Vorherige Methoden, welche auf [Ir],^[64] [Fe],^[20] [Co],^[65] und [Ni]^[66] Katalyse basieren, führten im Allgemeinen zur unselektiven Markierung beider aromatischer Ringe oder der Positionen, die durch das Fluoratom und die [1,3]-Dioxolgruppe aktiviert werden.

Im Gegensatz dazu führte unsere Methode zur selektiven Funktionalisierung an C6 des elektronenreicheren Ringes. Darüber hinaus verschob das Schützen des Piperidins mit einer 1-Naphthylgruppe (19) die Selektivität und führte zur Deuterierung der C5-Position der Naphthalin-Einheit. Dehydroabietinsäure (20), eine komplexe, terpenartige Struktur mit einer freien Carbonsäure und drei aromatischen Positionen, führte zu einer selektiven C8-Deuterierung, wenn auch mit moderater Effizienz.

Wir haben auch die Deuterierung von Imipramin (21) und Estradiol-17-valerat (22) erneut untersucht, die zuvor studiert wurden.^[26,30,64,67] Im Fall von Imipramin, hat unsere Methode bevorzugt die C4- und C6-Positionen deuteriert. Estradiol-17-valerat zeigte eine auffällige orthogonale Selektivität mit vollständiger Deuterierung der C4-Position – eine bemerkenswerte Abweichung von der Selektivität, die bei Supersäuren,^[30] [Fe]^[67] und [Pd]^[26] Katalyse sowie bei kürzlichen Photoredox-Methoden^[35] festgestellt wurde. Wir haben dann Pharmazeutika untersucht, die eine Indol-Gruppe beinhalten. Melatonin (23) und Serotonin (24) wurden effektiv predeuteriert, mit hoher bzw. moderater Effizienz. *L*-Tryptophan (25), das ausführlich hinsichtlich der Deuterierung untersucht wurde, zeigte ein vielversprechendes Ergebnis: Während [Fe] Katalyse^[67] zur selektiven C2 Deuterierung und Brønsted Supersäuren^[30] und [Pd] Katalyse^[25] unselektiv sind, hat unsere Methode die Positionen C4 (95 %) und C7 bevorzugt markiert. Interessanterweise führte die Einbettung von *L*-Tryptophan in ein Dipeptidsystem (26) zu einer hohen C4 Selektivität, wobei C2 anstelle von C7 markiert wurde. Dieses Beispiel zeigt auch eine Toleranz gegenüber dem Thioether-Motiv.

Außerdem zeigten Vincamin (27), Tadalafil (28), und Reserpin (29) die orthogonale Selektivität unserer Methode im Vergleich zu bekannten Ansätzen. Zum Beispiel führt die Behandlung von Vincamin mit Brønsted- Supersäuren^[30] zur unselektiven Deuterierung, während unsere Methode ausschließlich C4-Selektivität zeigt.

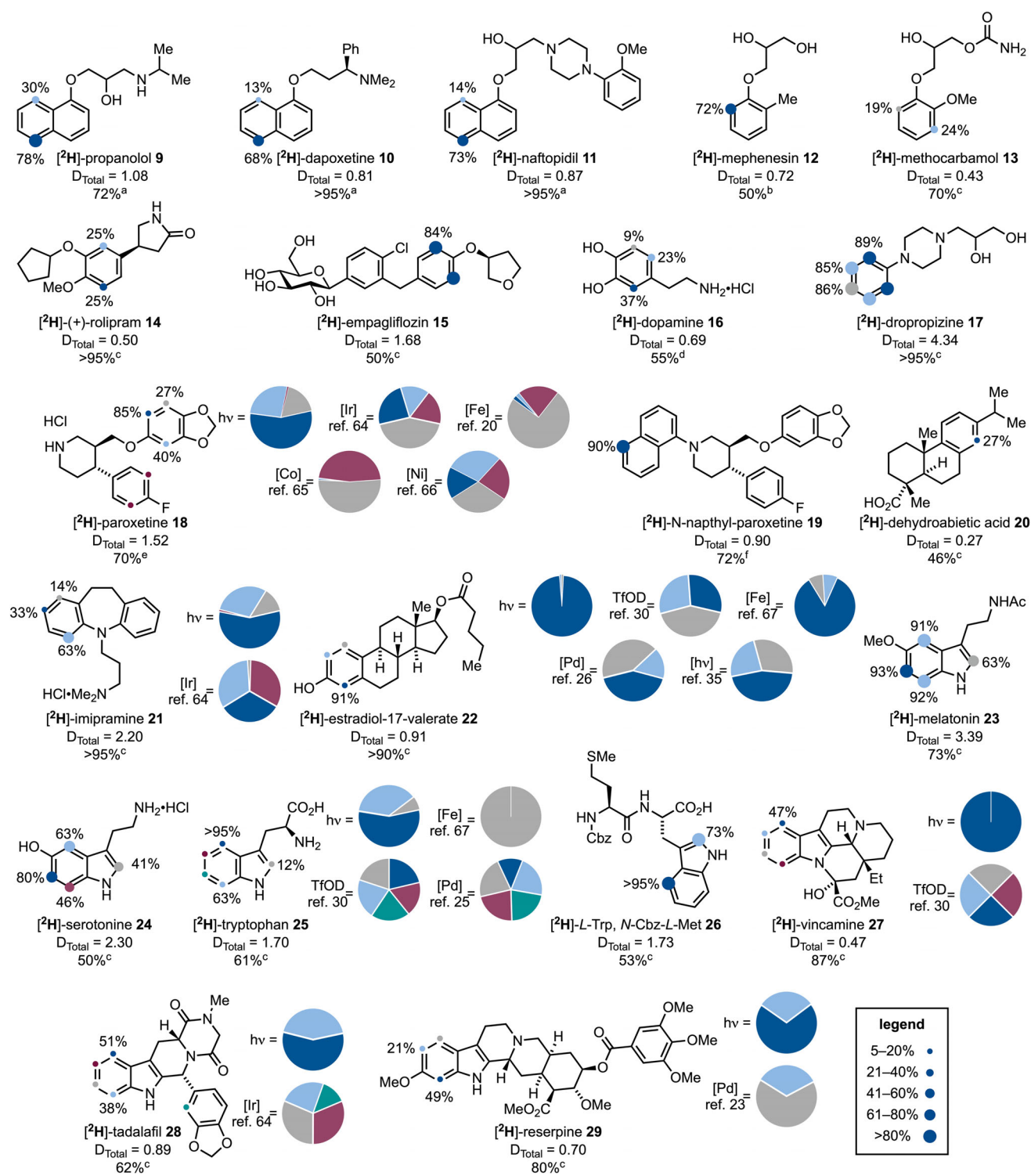
[Ir] Katalyse^[64] zielt auf C5, C6, und C7 der Indol-Gruppe ab und C3 der Benzodioxol-Gruppe in Tadalafil, aber unsere Methode lenkte dies selektiv auf C4 und C7. Schließlich zielt der Umgang von Reserpin unter [Pd] Katalyse^[23] generell auf C4 und C5 ab, aber unser Ansatz lenkte die Selektivität auf C7 und C5.

Diese Studie demonstriert eine neue, metallfreie Methode für die selektive Deuterierung von aromatischen Verbindungen mittels Photoanregung in deuteriertem Hexafluoroisopropanol (HFIP- d_1).

Durch die Nutzung der einzigartigen Eigenschaften von Aromaten im Singulett-angeregten Zustand, erlaubt dieser Ansatz den Wasserstoff-Isotop-Austausch (WIA) ohne den Gebrauch von Übergangsmetallen oder Supersäuren.

Diese Methode erreicht hohe Selektivität, insbesondere an Positionen, welche durch andere Strategien herausfordernd sind, und zeigt eine breite Substratkompatibilität, einschließlich komplexer pharmazeutischer Moleküle.

Diese Technik stellt eine praktische und effiziente Alternative für den selektiven Einbau von Deuterium dar und bietet wesentliche Vorteile für die Entwicklung von Wirkstoffen und Isotopenmarkierung.



Scheme 4. Reaktionsbereich für die photochemische Deuterierung von Aromaten. ^a 300 nm. ^b 254 nm, 94 Äquiv. HFIP-*d*₁. ^c 254 nm, HFIP/D₂O (7/3, 0.1 M). ^e 310 nm. ^f 370 nm. Der Einbau von ^2H wurde mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt und zusätzlich durch HRMS bestätigt.

Zukünftige Arbeiten werden erforderlich sein, um die Markierungseffizienz insgesamt zu verbessern und sicherzustellen, dass dieser Prozess für die Herstellung von MS-Standards nutzbar wird.

Ergänzende Informationen

Charakterisierung aller neu markierten Verbindungen; zusätzliche experimentelle Details; photophysikalische

Messungen; Materialien und Methoden, Fotos des experimentellen Aufbaus sind in den ergänzenden Informationen enthalten.

Danksagungen

D. L. bedankt sich beim European Research Council für eine Forschungsförderung (101086901). E.R.-C. dankt Xunta de Galicia für das Postdoktoranden-Stipendium (ED481B 2022–056). J.C. und G.L. danken dem EU-Fond für ein MSCA Postdoktoranden-Stipendium (Projekte 101104383-DES-B-CAT und 101150093-BRADOCCO, respektiv). Dr Enrique Arpa (RWTH) wird für die zusätzlichen computergestützten Einblicke anerkannt. E. R.-C. und J. C. haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen. G.L. hat alle TAS und FLP-Experimente durchgeführt. Das Manuskript wurde mit Beiträgen aller Autoren verfasst. Alle Autoren haben der endgültigen Version des Manuskripts zugestimmt. V.D ist ein Angestellter von Sanofi und könnte Aktien und Optionen des Unternehmens besitzen. Alle anderen Autoren erklären, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht.

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

Schlüsselwörter: Antiaromatizität • Deuterierung • Isotopenmarkierung • Transiente Absorptionsspektroskopie

- [1] M. Gómez-Gallego, M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4857–4963.
- [2] J. Atzrodt, V. Derdau, W. J. Kerr, M. Reid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1758–1784.
- [3] T. Pirali, M. Serafini, S. Cargnin, A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5276–5297.
- [4] R. M. C. Di Martino, B. D. Maxwell, T. Pirali, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2023**, *22*, 562–584.
- [5] C. S. Elmore, R. A. Bragg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 167–171.
- [6] P. Marathe, W. Shyu, W. Humphreys, *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 2991–3008.
- [7] L. Zhong, C. Hou, L. Zhang, J. Zhao, F. Li, W. Li, *Mol. Divers.* **2019**, *23*, 341–350.
- [8] F. Wang, H. Jiang, Y. Deng, J. Yu, M. Zhan, L. Zhao, Y. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2399–2402.
- [9] R. Zhou, L. Ma, X. Yang, J. Cao, *Org. Chem. Front.* **2020**, *8*, 426–444.
- [10] S. Kopf, F. Bourriquen, W. Li, H. Neumann, K. Junge, M. Beller, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 6634–6718.
- [11] P. L. Norcott, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 2944–2953.
- [12] H. Li, M. Shabbir, W. Li, A. Lei, *Chin. J. Chem.* **2024**, *42*, 1145–1156.
- [13] J. Atzrodt, V. Derdau, W. J. Kerr, M. Reid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3022–3047.
- [14] G. Prakash, N. Paul, G. A. Oliver, D. B. Werz, D. Maiti, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 3123–3163.
- [15] J. A. Brown, A. R. Cochrane, S. Irvine, W. J. Kerr, B. Mondal, J. A. Parkinson, L. C. Paterson, M. Reid, T. Tuttle, S. Andersson, G. N. Nilsson, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3551–3562.
- [16] S. Ma, G. Villa, P. S. Thuy-Boun, A. Homs, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 734–737.
- [17] K. Jess, V. Derdau, R. Weck, J. Atzrodt, M. Freytag, P. G. Jones, M. Tamm, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 629–638.
- [18] S. Bag, M. Petzold, A. Sur, S. Bhowmick, D. B. Werz, D. Maiti, *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 9433–9437.
- [19] H. Xu, M. Liu, L.-J. Li, Y.-F. Cao, J.-Q. Yu, H.-X. Dai, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4887–4891.
- [20] P. R. Yu, D. Heske, N. Rivera, I. Pelczar, P. J. Chirik, *Nature* **2016**, *529*, 195–199.
- [21] J. Corpas, P. Viereck, P. J. Chirik, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8640–8647.
- [22] S. Garhwal, A. Kaushansky, N. Fridman, L. J. W. Shimon, G. D. e Ruiter, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17131–17139.
- [23] M. Farizyan, A. Mondal, S. Mal, F. Deufel, M. van Gemmeren, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16370–16376.
- [24] S. J. Yun, J. Kim, E. Kang, H. Jung, H. T. Kim, M. Kim, J. M. Joo, *ACS Catal.* **2023**, *13*, 4042–4052.
- [25] J. Dey, S. Kaltenberger, M. van Gemmeren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202404421.
- [26] C. Teja, S. Kolb, P. Colonna, J. Grover, S. Garcia-Argote, G. K. Lahiri, G. Pieters, D. B. Werz, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202410162.
- [27] P. Kushwaha, *Curr. Pharm. Anal.* **2021**, *17*, 960–968.
- [28] M. Chatzopoulou, K. S. Madden, L. J. Bromhead, C. Greaves, T. J. Cogswell, S. Da Silva Pinto, S. R. G. Galan, I. Georgiou, M. S. Kennedy, A. Kennett, G. Apps, A. J. Russell, G. M. Wynne, *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, *13*, 262–270.
- [29] M. Economidou, N. Mistry, K. M. P. Wheelhouse, D. M. Lindsay, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 1585–1615.
- [30] A. Martins, M. Lautens, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4351–4353.
- [31] X. Liang, S. Duttwyler, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1063–1071.
- [32] O. Fischer, A. Hubert, M. R. Heinrich, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11856–11866.
- [33] E. Appert, A. Martin-Mingot, O. Karam, F. Zunino, B. Michelet, F. Bouazza, S. Thibaudeau, *Chem. A Eur. J.* **2022**, *28*, e202201583.
- [34] Y. Ni, J. Lebelt, M. Barp, F. Kreuter, H. Buttkus, J. Jin, M. Kretzschmar, R. Tonner-Zech, K. R. Asmis, T. Gulder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *64*, e202417889.
- [35] C. G. Stevens, S. J. Strickler, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3922–3928.
- [36] J. F. Ireland, P. A. H. Wyatt, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1976**, *12*, 131–221.
- [37] C. M. Harris, B. K. Selinger, *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 1366–1371.
- [38] H. Shizuka, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 141–147.
- [39] P. Wan, G. Zhang, *Res. Chem. Intermed.* **1993**, *19*, 119–129.
- [40] P. Wan, D. Shukla, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 571–584.
- [41] R. Mosi, G. Zhang, P. Wan, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 411–417.
- [42] Y. Tao, C. Jin, C. Liu, J. Bu, L. Yue, X. Li, K. Liang, C. Xia, *Chem* **2024**, *10*, 3374–3384.
- [43] J. Corpas, E. Rivera-Chao, E. M. Arpa, M. Gomez-Mendoza, Y. Katayama, V. A. de la Peña O'Shea, C. Bouchel, C. Jacob, P.-G. Echeverria, A. Ruffoni, D. Leonori, *Chem* **2025**, *11*, 102342.
- [44] S. Steenken, R. A. McClelland, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9648–9649.
- [45] N. Mathivanan, F. Cozens, R. A. McClelland, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2198–2203.

- [46] S. V. Jovanovic, S. Steenken, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 6674–6679.
- [47] F. Cozens, R. A. McClelland, S. Steenken, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 173–176.
- [48] N. Basarić, A. Franco-Cea, M. Alešković, K. Mlinarić-Majerski, P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 779–790.
- [49] G. Kumar, M. Kellogg, S. Dey, T. A. A. Oliver, S. E. Bradforth, *J. Phys. Chem. B* **2024**, *128*, 4158–4170.
- [50] J. Novak, A. Prlj, N. Basarić, C. Corminboeuf, N. Došlić, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 8244–8251.
- [51] N. C. Baird, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4941–4948.
- [52] P. B. Karadakov, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 7303–7309.
- [53] F. Feixas, J. Vandenbussche, P. Bultinck, E. Matito, M. Solà, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 20690–20703.
- [54] H. Ottosson, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 969–971.
- [55] M. Rosenberg, C. Dahlstrand, K. Kilså, H. Ottosson, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5379–5425.
- [56] J. Yan, T. Slanina, J. Bergman, H. Ottosson, *Chem. - Eur. J.* **2023**, *29*, e202203748.
- [57] H. Shizuka, S. Tobita, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6919–6927.
- [58] H. Shizuka, M. Fukushima, T. Fujii, T. Kobayashi, H. Ohtani, M. Hoshino, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2107–2112.
- [59] J. Draženović, C. J. Laconsay, N. Došlić, J. I-Chia Wu, N. Basarić, *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 5225–5237.
- [60] See SI section 8 for more details.
- [61] K. A. Scott, P. B. Cox, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 7044–7072.
- [62] P. Wan, P. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 822–823.
- [63] R. Pollard, S. Wu, G. Zhang, P. Wan, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2605–2613.
- [64] M. Daniel-Bertrand, S. Garcia-Argote, A. Palazzolo, I. Mustieles Marin, P.-F. Fazzini, S. Tricard, B. Chaudret, V. Derdau, S. Feuillastre, G. Pieters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 21114–21120.
- [65] J. B. Roque, T. P. Pabst, P. J. Chirik, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 8877–8885.
- [66] C. Zarate, H. Yang, M. J. Bezdek, D. Hesk, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5034–5044.
- [67] W. Li, J. Rabeah, F. Bourriquen, D. Yang, C. Kreyenschulte, N. Rockstroh, H. Lund, S. Bartling, A.-E. Surkus, K. Junge, A. Brückner, A. Lei, M. Beller, *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 334–341.

Manuskript erhalten: 08. Januar 2025

Überarbeitetes Manuskript erhalten: 17. März 2025

Akzeptierte Fassung online: 18. März 2025

Endgültige Fassung online: 08. Mai 2025