

# 独自触媒を駆使する核酸誘導体への官能基導入法の開拓

北海道大学大学院薬学研究院  
松永 茂樹

## 1. はじめに

トリフルオロメチルチオ(SCF<sub>3</sub>)基、トリフルオロメチル(CF<sub>3</sub>)基等のフッ素含有アルキル基は、その導入によって有機分子の脂溶性や代謝安定性・薬物動態を改善できるため、農薬、医薬研究において重要な役割を果たしている(図1)。これら官能基の有機分子への導入法として、従来はアリールハライド等を原料とする方法が用いられてきたが、基質の事前官能基化が必要である。一方で、近年研究が進められている遷移金属触媒を用いた不活性C-H結合の直接的官能基化反応は、合成ルートの短工程化と廃棄物の削減という点で有望である。本研究では、独自に開発に成功しているカチオン性高原子価コバルト触媒(Figure 1)を活用することで、医薬品設計に有用な核酸誘導体を原料とするC-H活性化を経るトリフルオロメチルチオ基、フッ素含有アルキル基の導入を目指すこととした。

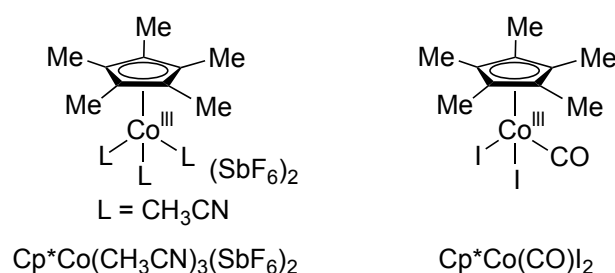
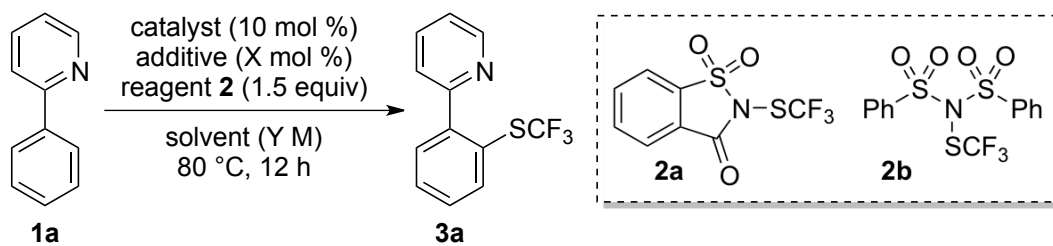


Figure 1. Structures of Cobalt Catalysts in this Work

## 2. 方法、研究成果、考察

はじめに2-フェニルピリジン**1a**をモデル基質として、触媒にCp\*Co(CH<sub>3</sub>CN)<sub>3</sub>(SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、SCF<sub>3</sub>化剤に*N*-トリフルオロメチルチオサッカリン**2a**を用いて溶媒の検討を行った(Table 1, entries 1-4)。含フッ素アルコール溶媒を用いると良好な収率が得られ、特に1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP)では46%の収率で目的物**3a**が得られた(entry 4)。含フッ素アルコール溶媒は、配位不飽和なカチオン性のコバルト触媒活性種を安定化する効果によって収率の改善に効果があったものと考察している。続いて触媒の検討(entry 5)、酢酸塩の添加を行ったが(entries 6, 7)、収率の改善は見られなかった。そこでSCF<sub>3</sub>化剤をより反応性の高い*N*-トリフルオロメチルチオジベンゼンスルホンイミド**2b**に変え検討を行った。反応濃度0.2 Mの条件では収率が大きく低下したため(entry 9)、0.05 Mにしたところ51%まで収率が向上した(entry 10)。また、反応剤**2b**が水に不安定であることを踏まえモレキュラーシーブスを添加したところ、さらに収率の改善が見られた(entry 11)。加えてLewis酸としてAgSbF<sub>6</sub>を触媒量添加したところ、94%と高収率で目的物**3a**を得ることに成功した(entry 12)。

モデル反応での検討結果を踏まえ、次に核酸誘導体6-アリールプリン<sup>1</sup>のトリフルオロメチルチオ化に取組んだ。6-アリールプリン誘導体は抗結核菌、細胞増殖阻害、抗C型肝炎ウイルスなどの生物活性を持ち、医薬化学において重要な化合物である。6-アリールプリンに対して最適化を行った結果、触媒量の酢

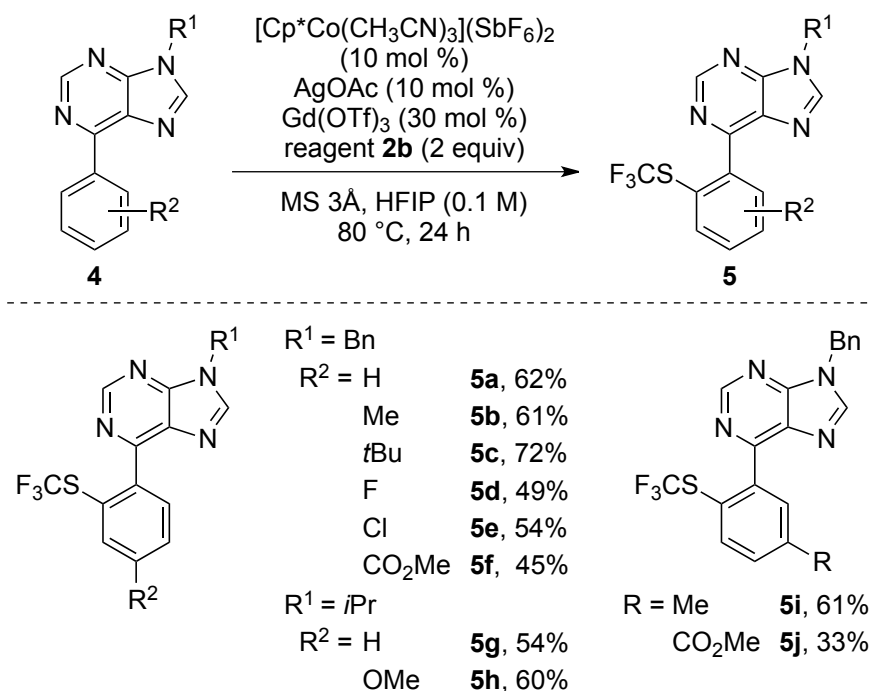
**Table 1.** Optimization of reaction conditions.

Entry	Catalyst	<b>2</b>	Additive (X)	Solvent (Y M)	% Yield <sup>a</sup>
1	Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2a</b>	none	DCE (0.2)	11
2	Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2a</b>	none	toluene (0.2)	7
3	Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2a</b>	none	TFE (0.2)	26
4	Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2a</b>	none	HFIP (0.2)	46
5	Cp*Co(CO) <sub>2</sub> /2AgSbF <sub>6</sub>	<b>2a</b>	none	HFIP (0.2)	20
6	Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2a</b>	KOAc (20)	HFIP (0.2)	40
7	Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2a</b>	AgOAc (20)	HFIP (0.2)	36
8	Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2a</b>	none	HFIP (0.05)	43
9	Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2b</b>	none	HFIP (0.2)	17
10	Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2b</b>	none	HFIP (0.05)	51
11 <sup>b</sup>	Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2b</b>	none	HFIP (0.05)	72
12 <sup>b</sup>	Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<b>2b</b>	AgSbF <sub>6</sub> (5)	HFIP (0.05)	94

<sup>a</sup> Determined by GC-MS analysis using dodecane as an internal standard.

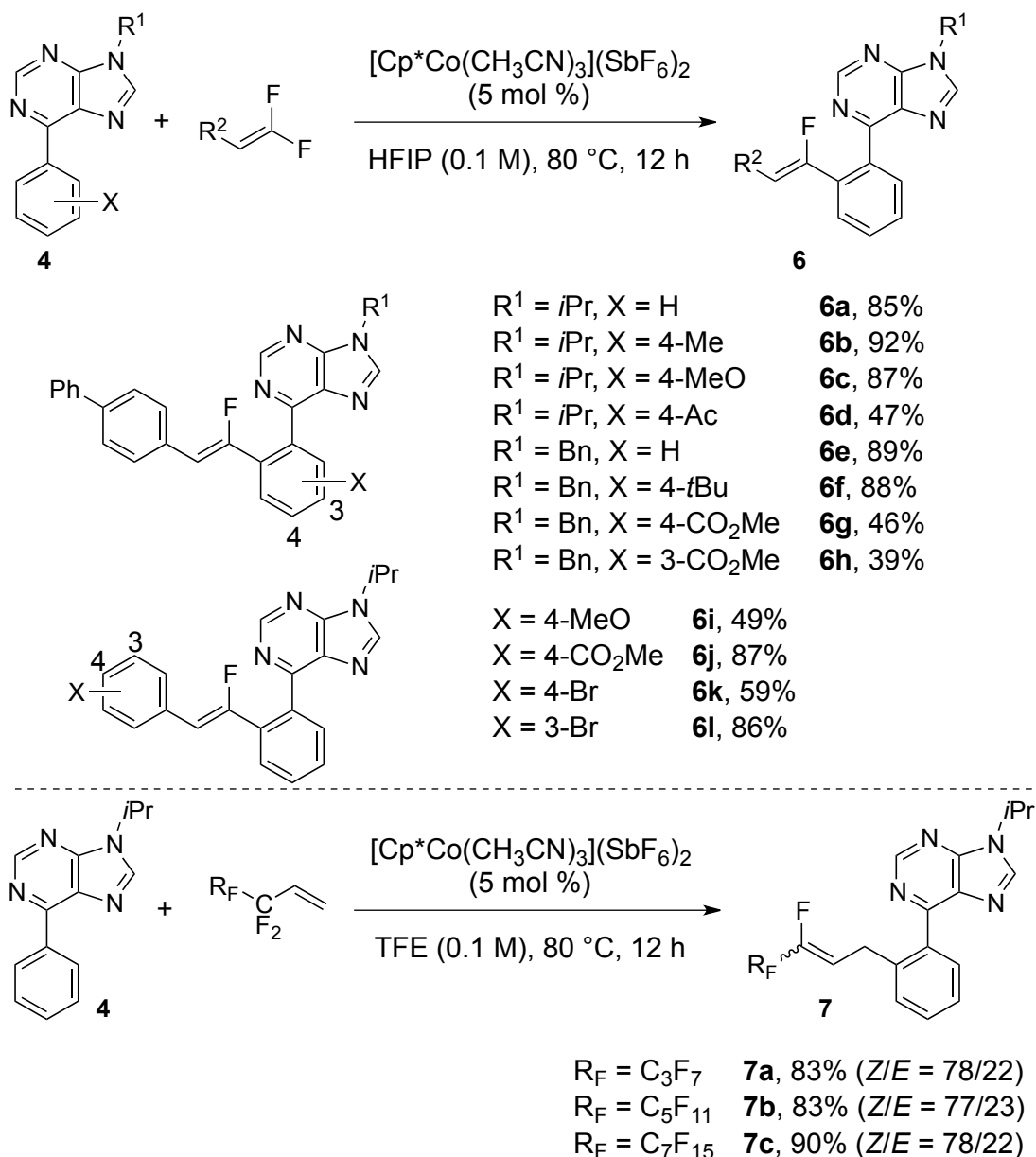
<sup>b</sup> MS 3Å (200 mg/mmol) was added.

酸銀とGd(OTf)<sub>3</sub>を加えることで目的物を得ることに成功した(**Table 2**)。酢酸銀の添加によりコバルトカルボキシレートが発生することでC-H活性化の段階が促進され、Gd(OTf)<sub>3</sub>はルイス酸としてSCF<sub>3</sub>化剤**2b**の活性化に寄与していると考えている。基質適用範囲の検討を行った結果、保護基はベンジル基(**5a-f**, **i**, **j**)、イソプロピル基(**5g**, **h**)どちらでも問題なく反応が進行した。また電子供与基、電子求引基いずれで置換した基質に対しても33–72%の収率で目的物**5**が得られた。この反応は立体反発の小さい位置で進行する(**5i**, **j**)<sup>1</sup>。

**Table 2.** Trifluoromethylthiolation of 6-arylpyridines.

次に、本触媒系の更なる拡張を目指し6-アリアルプリンのトリフルオロメチル化に取り組んだが、残念ながら有望な結果を得ることはできなかった。そこで、方針を変換し、コバルト触媒が高いフッ素親和性を有していることを活用したフッ素官能基の導入を試みることにした。検討の結果、フッ素置換スチレン誘導体を用いたフルオロアルケニル化が効率よく進行することを見いだした (Table 3)。アルケンの挿入とβ-フッ素脱離を経て生成物**6**が得られていると想定している。また、パーフルオロアルケンを用いた場合には、6-アリアルプリンに対してパーフルオロアルキル基を効率よく導入でき、**7**が良好な収率で得られた<sup>2</sup>。

**Table 3.** Fluoroalkenylation and Perfluoroallylation of 6-arylpurines.



#### 4. まとめ

以上、我々は独自のコバルト触媒を駆使することで6-アリアルプリン誘導体に対し、種々の含フッ素官能基を導入する手法の確立に成功した。本手法は多彩な核酸誘導体を迅速に供給する上で有用であると考えている。

#### 5. 発表論文、参考文献

- (1) Yoshida, M.; Kawai, K.; Tanaka, R.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 5974.
- (2) Murakami, N.; Yoshida, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **2018**, in press.