

電解発生中間体の構造解析に基づく C-アザヌクレオシド類の合成

(東京農工大院) ○森住 春香・岡本 一央¹・北野 克和¹・岡田 洋平¹・千葉 一裕¹
 Structural analysis of electrochemically generated intermediates and application for C-azanucleosides synthesis (¹Tokyo University of Agriculture and Technology) ○Haruka Morizumi¹, Kazuhiro Okamoto¹, Yoshikazu Kitano¹, Yohei Okada¹, Kazuhiro Chiba¹

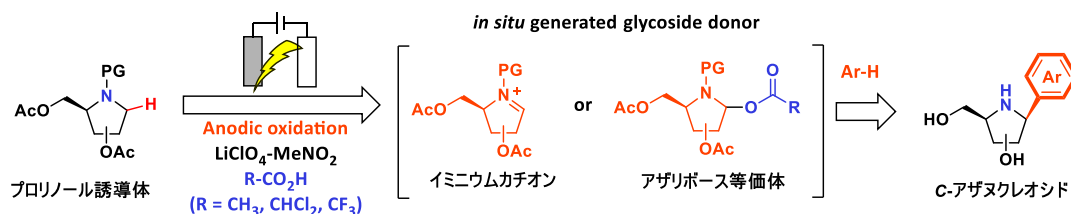
C-azanucleosides are pyrrolidine nucleoside analogues which tethered nucleobase moiety with a C-C bond and show unique biological properties. However, proposed synthetic methods of C-azanucleosides required highly reactive organometallic reagents and prefunctionalized prolinol moiety.

Previously, we found anodic oxidation of proline derivatives in MeNO₂-LiClO₄ medium gave iminium cation equivalents and continuously reaction with nucleophile afforded Shono-type coupling products. Herein, we revealed structure of pooled intermediates by low temperature NMR analysis and developed the reactivity control methodology for these species. Finally, we applied this reaction for synthesis of C-azanucleosides.

Keywords : *Electrochemistry, Anodic Oxidation, Nucleoside Analogue, Cation*

C-アザヌクレオシドはグリコシド結合を炭素-炭素結合、フラノース環の酸素原子を窒素原子で置換したヌクレオシドアナログであり、抗ウイルス活性を示すガリデシビルや白血病治療薬として用いられるフォロデシンなど優れた生理活性を示す化合物が報告されている。

これまでにニトロメタン-過塩素酸リチウム中においてプロリン誘導体を電解酸化すると、イミニウムカチオン様中間体が発生・蓄積しカップリング反応が進行することが報告されている。しかし中間体の明確な構造解析は行われておらず、具体的な反応機構は不明であった。今回我々は低温 NMR による反応溶液の解析を通して中間体の構造を解明し、当該反応の活性中間体はイオンペアであることを見出した。中間体の反応性は添加する酸の p*K*_a によって調節することが可能であり、本反応を用いることで種々の C-アザヌクレオシド類の合成を達成した。



[1] Okamoto, K.; Tsutsui, M.; Morizumi, H.; Kitano, Y.; Chiba, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 17, 2479-2484.