テトラヒドロイソキノリン骨格4位への官能基導入法の開発

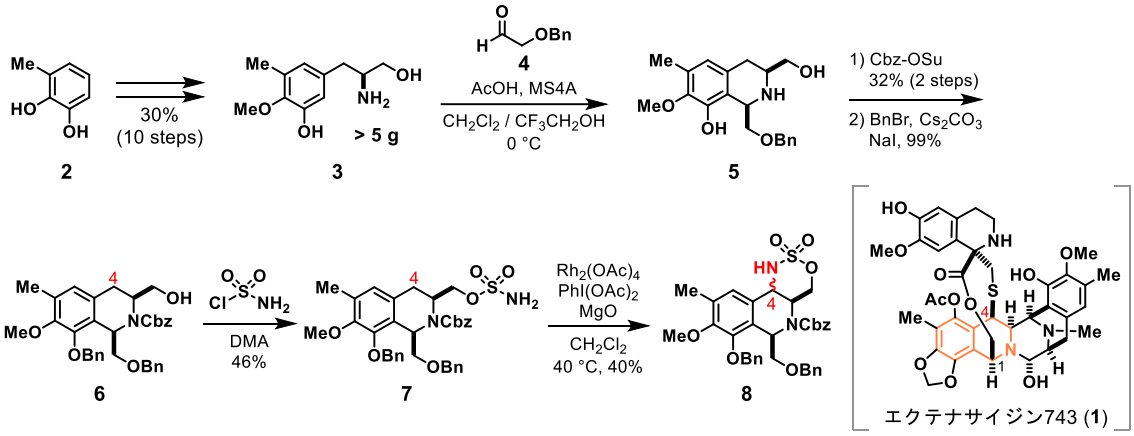
(東農工大院工 [1]・ 東大院理 [2]) ○高桑 玖留実 [1]・谷藤 涼 [2]・大栗 博毅 [2]

Development of functionalization at C4-position of tetrahydroisoquinoline scaffold ([1]*Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology*; [2]*Graduate school of Science, The University of Tokyo*) ○Kurumi Takakuwa,[1] Ryo Tanifuji,[2] Hiroki Oguri[2]

An approved antitumor agent, ecteinascidin 743, has a 10-membered macrolactone moiety on the pentacyclic scaffold shared with the saframycins. To enable rapid construction of the macrocyclic moiety, we have developed direct functionalization methods at C4 benzylic position of the terahydroisoquinoline scaffold. Several approaches involving either rhodium-catalyzed amination or dearomative activation will be presented.

Keywords : tetrahydroisoquinoline alkaloids; dearomatization; hypervalent iodine; macrocyclization; ecteinascidin 743

悪性軟部腫瘍薬エクテナサイジン 743 (**1**) は、2つのテトラヒドロイソキノリン (THIQ) 環で構成される5環性母骨格と10員環マクロラクトンを有する。当研究グループでは、生合成酵素 SfmC を活用し、母骨格の迅速合成を達成した [1)]。本研究では、マクロ環を効率的に構築するため、THIQ 骨格4位への直接的な官能基導入法を開発している。THIQ アルカロイド群の左セグメントに相当する **6** をモデル基質として、4位への官能基導入を検討した。出発原料 **2** から、丸岡触媒による不斉アルキル化を経て **3** をグラムスケールで合成した。**4** との位置・立体選択的な Pictet-Spengler 環化により **5** を合成し、官能基を順次保護して **6** とした。**6** の一級水酸基を活用してスルファミン酸エステル **7** へ変換した。ロジウム触媒を用いる Du Bois アミノ化 [2)] を適用し、C–H 結合を活性化して4位へアミノ基を導入した **8** を合成することができた。また、モデル基質 **6** の官能基を変換後、THIQ 環の脱芳香族化反応を経由して4位を官能基化するアプローチを検討している。



1) Tanifuji, R.; Koketsu, K.; Takakura, M.; Asano, R.; Minami, A.; Oikawa, H.; Oguri, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10705.
2) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935.

© The Chemical Society of Japan