

触媒的分子内シクロプロパン化反応によるシクロプロパン縮環テトラヒドロキノリン骨格のワンポット不斉合成

(岩手医大薬¹・阪大産研²) ○辻原 哲也¹・西野 航生¹・三浦 若華¹・千葉 あゆみ¹・林 和奏¹・吉田 知花¹・嵩原 綱吉²・鈴木 健之²・河野 富一¹

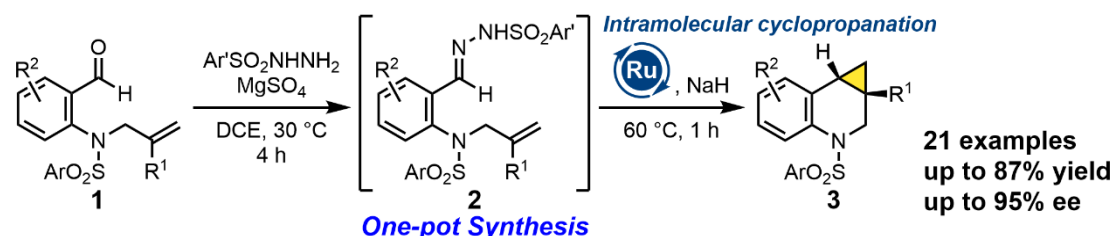
Enantioselective One-Pot Synthesis of Cyclopropane-Fused Tetrahydroquinolines via a Ru-Catalyzed Intramolecular Cyclopropanation (¹*School of Pharmacy, Iwate Medical University, ²SANKEN, Osaka University*) ○Tetsuya Tsujihara,¹ Koki Nishino,¹ Wakaba Miura,¹ Ayumi Chiba,¹ Wakana Hayashi,¹ Chika Yoshida,¹ Tsunayoshi Takehara,² Takeyuki Suzuki,² Tomikazu Kawano¹

Stereoselectively constructed cyclopropane-fused azacycles are unique core structures in many biologically active molecules. Among these, cyclopropane-fused tetrahydroquinolines exhibit potent antiviral activity against HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase. We present here a highly enantioselective one-pot synthesis of cyclopropane-fused tetrahydroquinolines bearing carbonyl functionalities, which are difficult to synthesize using conventional methods. Employing readily accessible alkene-tethered anthranilaldehydes, hydrazone formation, and subsequent Ru-catalyzed intramolecular cyclopropanation furnish the desired products in ≤87% yield and ≤95% ee under mild conditions. We will also discuss the optimization of reaction conditions, determination of absolute configuration, and substrate scope.

Keywords : Diazo Compound; Cyclopropanation; Ruthenium catalysis; One-Pot Process

シクロプロパンが縮環したテトラヒドロキノリン骨格は、抗 HIV 活性を示す化合物を含むいくつかの生物活性物質のコア構造である。これまで、本骨格は Pd 触媒 C-H アリール化反応¹⁾や Rh 触媒シクロプロパン化反応²⁾、ごく最近では Mo 触媒による脱酸素化を伴うシクロプロパン化反応³⁾によって不斉合成されてきた。しかし、導入可能な官能基に課題が残されていた。本研究では、アルケン上に様々な官能基をもち容易に合成可能なアルデヒドから、系内で発生させたジアゾ化合物の分子内不斉シクロプロパン化反応による温和な条件下でのワンポット不斉合成を達成した⁴⁾。

実際に、**1** に対して脱水剤存在下で、アリールスルホニルヒドラジドを作用させて対応する **2** を調製し、次いで NaH および Ru 触媒を加えると、目的生成物 **3** が最高収率 87%、不斉収率 95% ee で得られた。本発表では、詳細な条件検討や絶対立体配置の決定、そして基質適用範囲についても報告する。



1) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12842. 2) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12405. 3) *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 2765. 4) *Org. Lett.* **2024**, 26, 6502.