

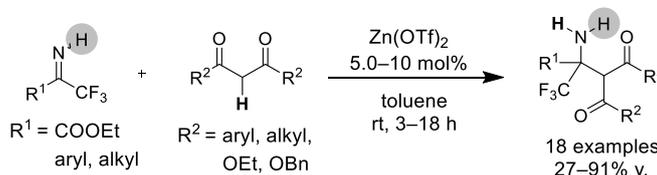


**窒素上無保護のケチミンに対する
直接的触媒的不斉マンニッヒ反応の開発**
**Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of
N-Unprotected Ketimines**

澤真尚、森崎一宏、近藤優太、森本浩之、大嶋孝志（九大院薬）

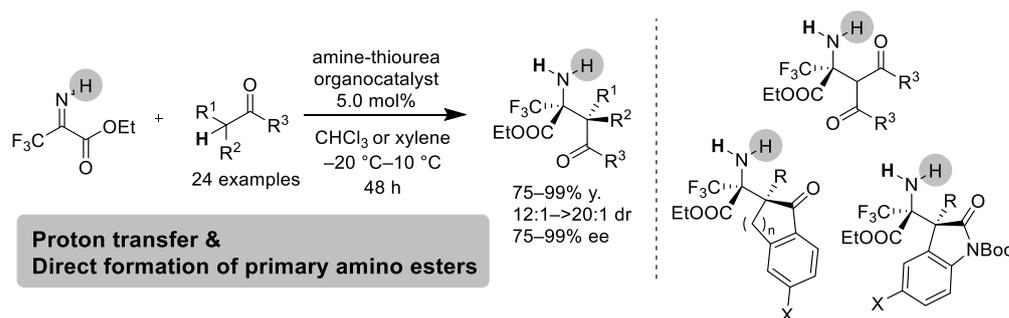
ケチミンに対する直接的触媒的不斉求核付加反応は、プロトン移動のみで不斉四置換炭素を有する含窒素化合物の合成が可能な環境調和性に優れた反応である。しかしながら、これまでに報告されたほぼ全ての反応において窒素上に保護基を有するケチミンが用いられていた。そのため、一級アミン化合物を得るためには脱保護反応が必要となる。一方、窒素上無保護のケチミンを用いることによって、直接一級アミン化合物の合成が可能であることから、廃棄物の削減だけでなくステップエコノミーの観点からも優れた反応となる。そこで、本反応の開発を目的とし、研究を行った。

初期検討にて、求電子剤として **Scheme 1. Direct catalytic Mannich-type reaction of N-unprotected ketimines** 窒素上無保護の α -ketiminoester、求核剤として 1,3-diketone 類を選択し、金属触媒の検討を行った結果、 $Zn(OTf)_2$ を触媒として用いた際に高収率で目的物が得られる



ことを見出した。さらに、種々の求核剤および求電子剤の検討の結果、幅広い基質一般性を示した (**Scheme 1**)。しかしながら、金属触媒では不斉反応への応用は困難であることが判明した。次に、アミン-チオウレア二機能性有機触媒に着目し、検討を行った結果、高エナンチオ選択的に反応が進行することを見出した。条件検討を行うことで様々な 1,3-diketone 類に関して、高収率、高エナンチオ選択的な反応を達成した。さらに、本反応は環状の β -ketonitrile、 β -ketoester、3 位に置換基を有する oxindole 類に関しても適用可能であることを見出し、高収率、高エナンチオ選択的、高ジアステレオ選択的な反応を達成した。特に、これらの基質を用いることで連続した不斉四置換炭素の構築にも成功しており、窒素上無保護のケチミンを用いた連続不斉四置換炭素構築反応はこれが初めての例である ¹(**Scheme 2**)。

Scheme 2. Direct catalytic asymmetric Mannich-type reaction of N-unprotected α -ketiminoester



<参考文献>

1) Sawa, M.; Morisaki, K.; Kondo, Y.; Morimoto, H.; Ohshima, T. *Submitted*.

発表者紹介

氏名 澤 真尚 (さわ まさなお)
所属 九州大学大学院薬学府
学年 博士後期課程 3 年
研究室 環境調和創薬化学分野 (大嶋研究室)

