

亜鉛–NHC 反応系によるシクロプロパノールのマンニッヒ型反応: シクロプロパン組込 γ -アミノアルコールの立体選択的合成

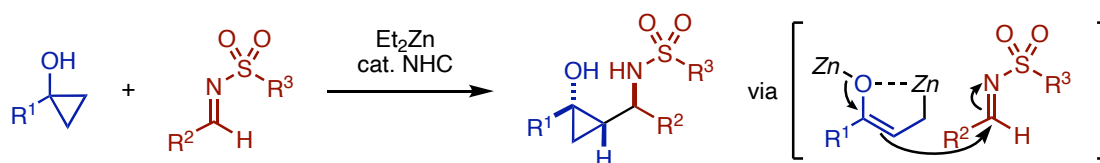
(東北大院薬) ○築地 健人・金本 和也・吉戒 直彦

Zinc/NHC-Mediated Mannich-Type Reaction of Cyclopropanol: Stereoselective Synthesis of Cyclopropane-Fused γ -Amino Alcohols (*Graduate School of Pharmaceutical Science, Tohoku University*,) ○Kento Tsukiji, Kazuya Kanemoto, Naohiko Yoshikai

γ -Amino alcohol and cyclopropane rings are important structural motifs in medicinal and synthetic chemistry. We report herein a stereoselective method for constructing novel motifs combining both, that is, cyclopropane-fused γ -amino alcohols. Exposure of tertiary cyclopropanols and N-sulfonyl aldimines to diethylzinc and catalytic N-heterocyclic carbene results in the formal Mannich-type addition of the β -carbon of the cyclopropanol, affording γ -amino alcohol derivatives with high diastereoselectivity. Notably, the skeleton of the products is not accessible by existing approaches to γ -amino alcohols, such as Mannich reaction–reduction sequence. This reaction likely proceeds via the generation of transient "enolized homoenolate"¹⁾ and its addition to the aldimine as enolate.

Keywords : Mannich reaction; cyclopropanol; NHC; amino alcohol; organozinc compound

γ -アミノアルコールおよびシクロプロパンはともに創薬および有機合成における重要なモチーフである。今回我々は、この両者を併せもった新規モチーフとして、シクロプロパン組込 γ -アミノアルコールの立体選択的な合成法を報告する。第三級シクロプロパノールと N-スルホニルアルジミンに対して、ジエチル亜鉛と触媒量の N-ヘテロサイクリックカルベン (NHC) を作用させると、シクロプロパノールの β 位炭素を形式的な求核中心とするマンニッヒ型反応が進行し、 γ -アミノアルコール生成物を高いジアステレオ選択性で与える。本生成物の骨格は、一般的な γ -アミノアルコールの合成手法、例えばマンニッヒ反応と引き続く還元反応では得ることができないユニークなものである。本反応は、過渡的な反応活性種「エノール化ホモエノラート」¹⁾の生成と、そのエノラートとしてのアルジミンへの付加を経由するものと考えられる。発表では、反応条件の最適化、基質適用範囲、生成物の応用、および推定反応機構について述べる。



1) a) Y. Sekiguchi, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 18400. b) Y. Sekiguchi, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 960. c) K. Tsukiji, A. Matsumoto, K. Kanemoto, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202412456.