

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K05865

研究課題名(和文)新規触媒による非活性ジエンとアルデヒドの不斉oxa-Diels-Alder 反応

研究課題名(英文) Asymmetric Catalytic oxa-Diels-Alder Reaction of Unactivated Dienes and Aldehydes

研究代表者

畠中 康夫 (Hatanaka, Yasuo)

大阪市立大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：80344117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：キラルなBINOLを不斉配位子とするN-triflylphosphoramidate触媒を新たに開発し、これを用いて電子供与性基により置換されていない、イソプレンなどのいわゆる不活性ジエンとアルデヒドとのoxa-Diels-Alder反応を試みたところ、当該反応が円滑に進行し、対応するキラル3,6-Dihydro-2H-Pyrans類を高収率かつ良好なエナンチオ選択性を以て与えた。触媒構造に関し、BINOL配位子の6,6'-位に、トリフルオロメチル基やトリル基などの強力な電子吸引基を導入数と触媒活性が著しく向上することを認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

電子豊富な Danishefskyジエンなど活性ジエンとアルデヒドとの触媒的不斉oxa-Diels-Alder反応は数多く報告されている。この反応からは、カルボニル化合物であるジヒドロピラノンが得られる。我々は、ジメチルプタジエンやイソプレンなどの不活性ジエンとアルデヒドとのoxa-Diels-Alder反応により、生理活性物質であるジヒドロピランを直接的に合成することに成功した。不活性ジエンを基質とする触媒的不斉oxa-Diels-Alder反応は、アルデヒドとジエンの電子的相互作用が弱くこれまで困難であったが、アルデヒドを求電子的に活性化させる新触媒を開発することで、この問題を解決した。

研究成果の概要(英文)：BINOL-derived N-triflylphosphoramidate-catalyzed asymmetric hetero-Diels-Alder reaction between unactivated dienes and aldehydes is described. The reaction proceeded smoothly with 2-5 mol % loadings of catalyst at room temperature, giving the corresponding 3,6-dihydro-2H-pyrans in good yields (65-98%) with moderate-to-high enantioselectivities (up to 85% ee). The introduction of strong electron withdrawal such as trifluoromethyl group to the 6,6'-positions of the BINOL moiety of N-triflylphosphoramidate significantly enhances the catalytic activity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒的不斉oxa-Diels-Alder反応 キラルピラン 不活性ジエン アルデヒド

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

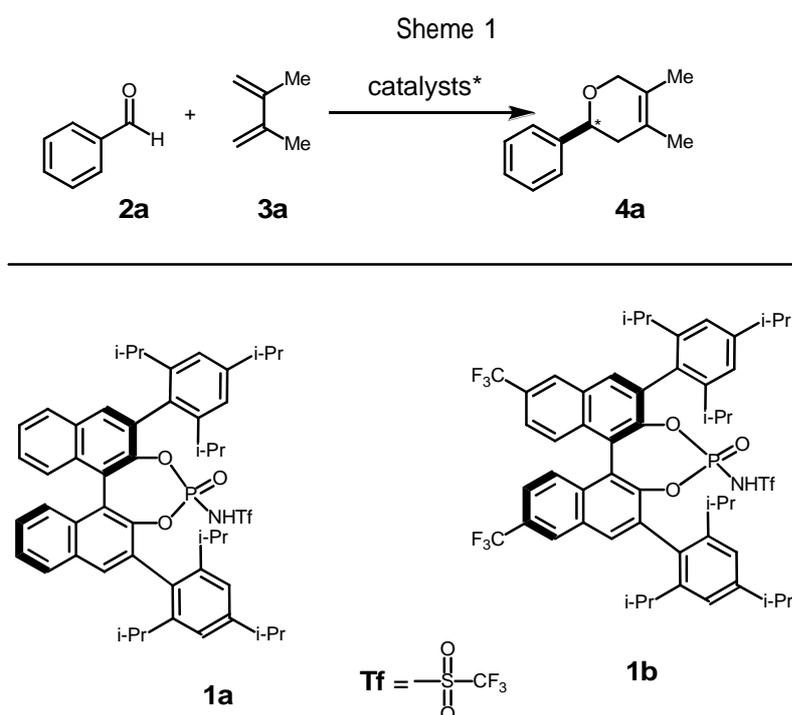
電子供与性基で置換された電子豊富な Danishefsky 型ジエン類とアルデヒドとの触媒的不斉 oxa-Diels-Alder 反応は数多く報告されている。この反応からは、生成物として6員環カルボニル化合物であるキラルジヒドロピラノンが得られる。一方、ジメチルブタジエンやイソプレンをはじめとする電子供与性基をもたない不活性ジエンとアルデヒドとの oxa-Diels-Alder 反応は従来困難であった。この反応が実現できれば生理活性物質の基本骨格であり工業的有用性が大きいジヒドロピラン類を一段階合成することが可能になる。反応が困難である理由として、不活性ジエン類の HOMO の軌道エネルギーが、Danishefsky ジエンなどのような活性ジエンのそれに比べて 20 Kcal/mol 以上も高いことが挙げられる。すなわち、oxa-Diels-Alder 反応の円滑な進行に必要とされるアルデヒドの LUMO とジエン類の HOMO との frontier 軌道相互作用が、不活性ジエンを基質とした場合、エネルギー的に困難であるため従来触媒によってはこの反応は進行しない。不活性ジエンとアルデヒドの触媒的不斉 oxa-Diels-Alder 反応を円滑に進行させるためには、アルデヒドのホルミル基を求電子的に活性化し LUMO のエネルギーを低下させるより強力な新規ルイス酸触媒の開発が必要であった。

### 2. 研究の目的

我々は、新規な構造を有する触媒を開発することにより、従来困難であったジメチルブタジエンやイソプレンなどの不活性ジエンとアルデヒドとの触媒的不斉 oxa-Diels-Alder 反応を実現することを研究目的とした。

### 3. 研究の方法

(R)-BINOL 基を不斉配位子とする種々の N-triflylphosphoramidate を触媒の基本骨格とし、(R)-BINOL 基上の置換基が反応に及ぼす置換基効果を系統的に調べた。触媒効果を検討するにあたり、ベンズアルデヒド 2a と 1,3-ジメチルブタジエン 3a との反応をモデル反応とした。初めに、(R)-BINOL 基の 3,3'-位の置換基が反応に及ぼす効果を調べたところ、2,4,6-(トリイソプロピル)フェニル置換基が最も効果的であることが分かった。すなわち、3,3'-ジ[2,4,6-(トリイソプロピル)フェニル]BINOL をもつ N-triflylphosphoramidate 1a を触媒(触媒量 5 mol%)として、1,3-ジメチルブタジエンとベンズアルデヒドの反応を、クロロベンゼン溶媒中で行ったところ、oxa-Diels-Alder 反応が円滑に進行し、76%収率、鏡像体過剰率 51% ee で対応する (S)-ジヒドロピラン 4a を与えた(スキーム 1)。



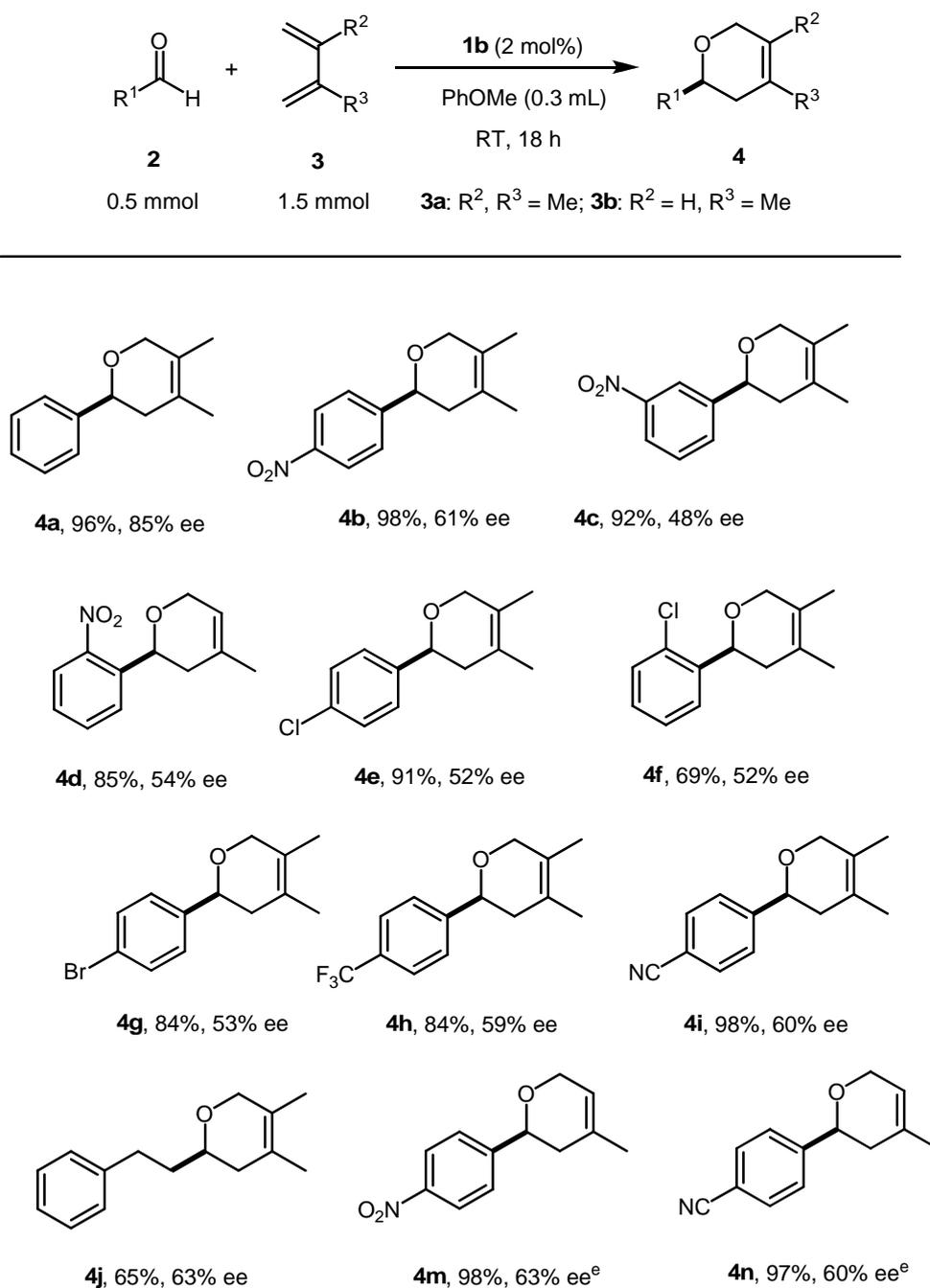
さらに、BINOL 配位子の 6,6'-位に、トリフルオロメチル基などの強力な電子吸引基を導入し

た触媒 **1b** を用いて反応を行ったところ、触媒活性の向上が認められ、生成物 **4a** が 98% 収率、鏡像体過剰率 66% ee で得られた (Scheme 1)。さらに反応に及ぼす溶媒効果を調べたところ、アニソール中で触媒 **1b** を用いて反応を行うと、生成物 **4a** が 96% 収率、鏡像体過剰率 85% ee で得られることが分かった。

#### 4. 研究成果

BINOL 配位子をもつ N-トリフリリイミド **1b** を触媒とする、不活性ジエンとアルデヒドの触媒的不斉 oxa-Diels-Alder 反応に成功した。アルデヒドとして芳香族アルデヒドのみならず一般に反応性が低いとされる脂肪族アルデヒドも円滑に反応する。使用触媒量は、2 mol % といたって微量である。また生成物であるキラルジヒドロピラン類の収率は、90% 前後と高く、鏡像体過剰率も良好である (52-85% ee)。結果をスキーム 2 に示した。本研究により工業的に有用なキラルジヒドロピランの一段階合成法を確立した。

Scheme 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hatanaka, Yasuo; Nantaku, Shuuto; Nishimura, Yuhki; Otsuka, Tomoyuki; Sekikaw, Tohru	4. 巻 53
2. 論文標題 Catalytic enantioselective aza-Diels-Alder reactions of unactivated acyclic dienes with aryl-alkenyl- and alkyl-;substituted imines	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8996-8999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC03010J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuo Hatanaka, Yuhki Nishimura, Toshiki Ishimura, Yukie Takita	4. 巻 in press
2. 論文標題 Catalytic Asymmetric oxa-Diels-Alder Reaction of Unactivated Dienes and Aldehydes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------