

# 実験4.

## フランと無水マレイン酸との Diels-Alder 反応

キーワード

Diels-Alder 反応, フラン, 無水マレイン酸, エンド, エキソ,  
エンド則, 可逆反応, 速度論支配と熱力学支配

# Diels-Alder 反応

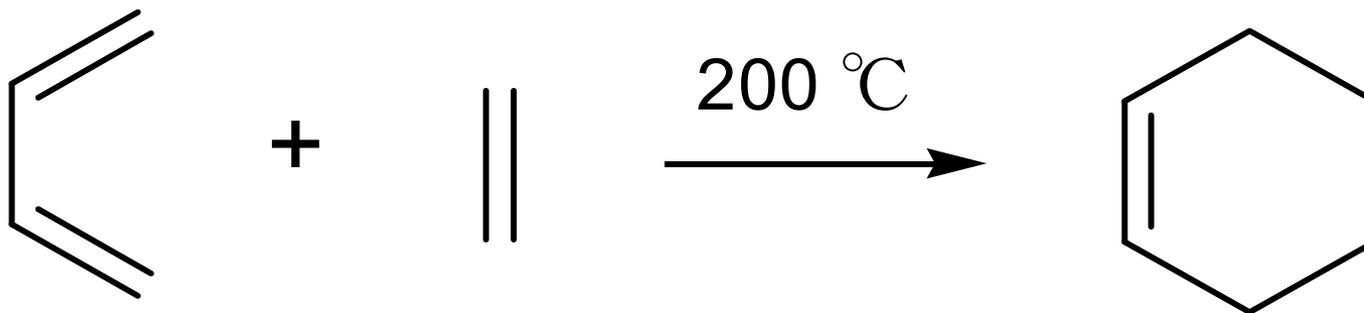


Otto Paul Hermann Diels (1876~1954)  
オットー・ポール・ヘルマン・ディールス



Kurt Alder (1902~1958)  
クルト・アルダー

Diels-Alder 反応は, **Diels** と **Alder** が発見した (ノーベル化学賞)



1,3-ブタジエン  
(4 $\pi$ 電子)

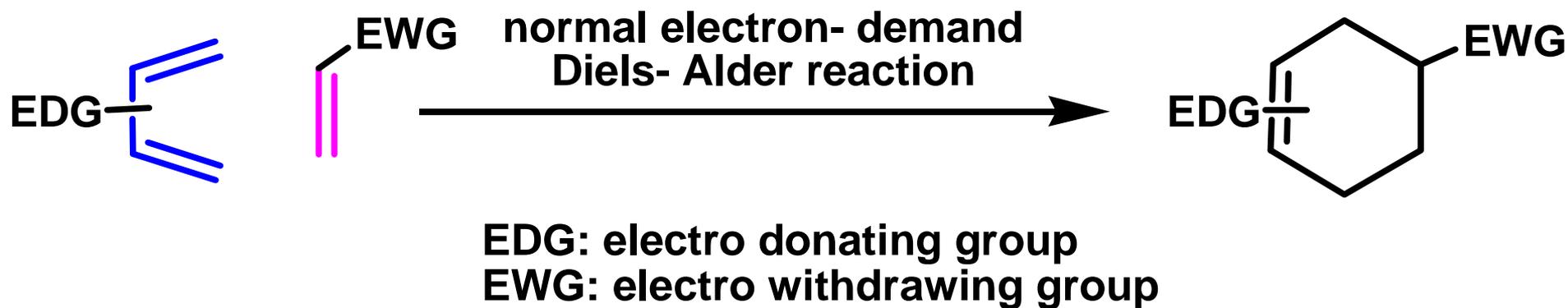
エテン  
(2 $\pi$ 電子)

シクロヘキセン  
(環化付加物)

Diels-Alder反応は[4+2]環化付加反応である！

4つの $\pi$ 電子を持つ共役した4つの原子の集団が、

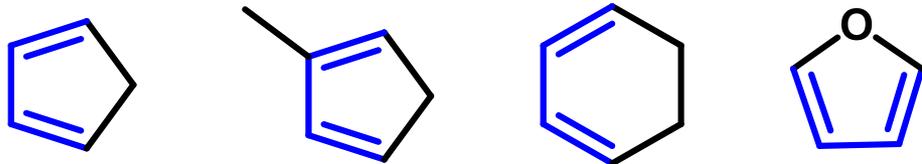
2つの $\pi$ 電子を持つ二重結合と反応する。



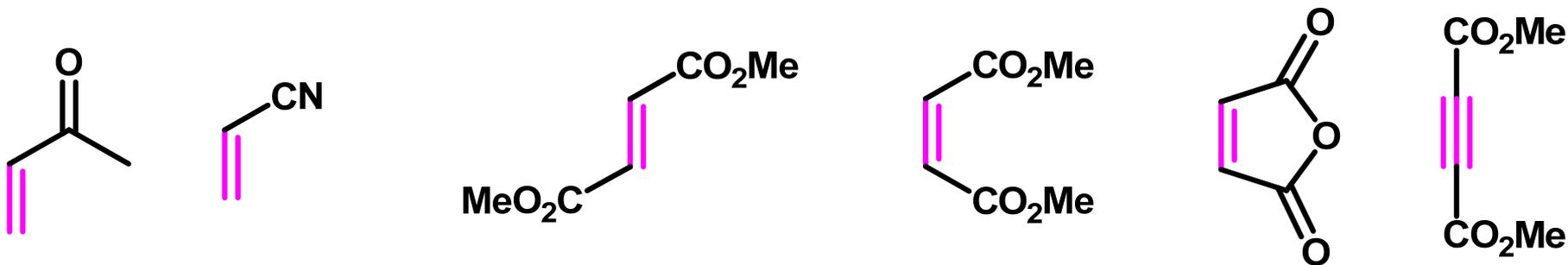
通常、ジエンに電子供与基(EDG)、ジエノファイルには電子吸引基(EWG)を持つ基質が反応に用いられる。

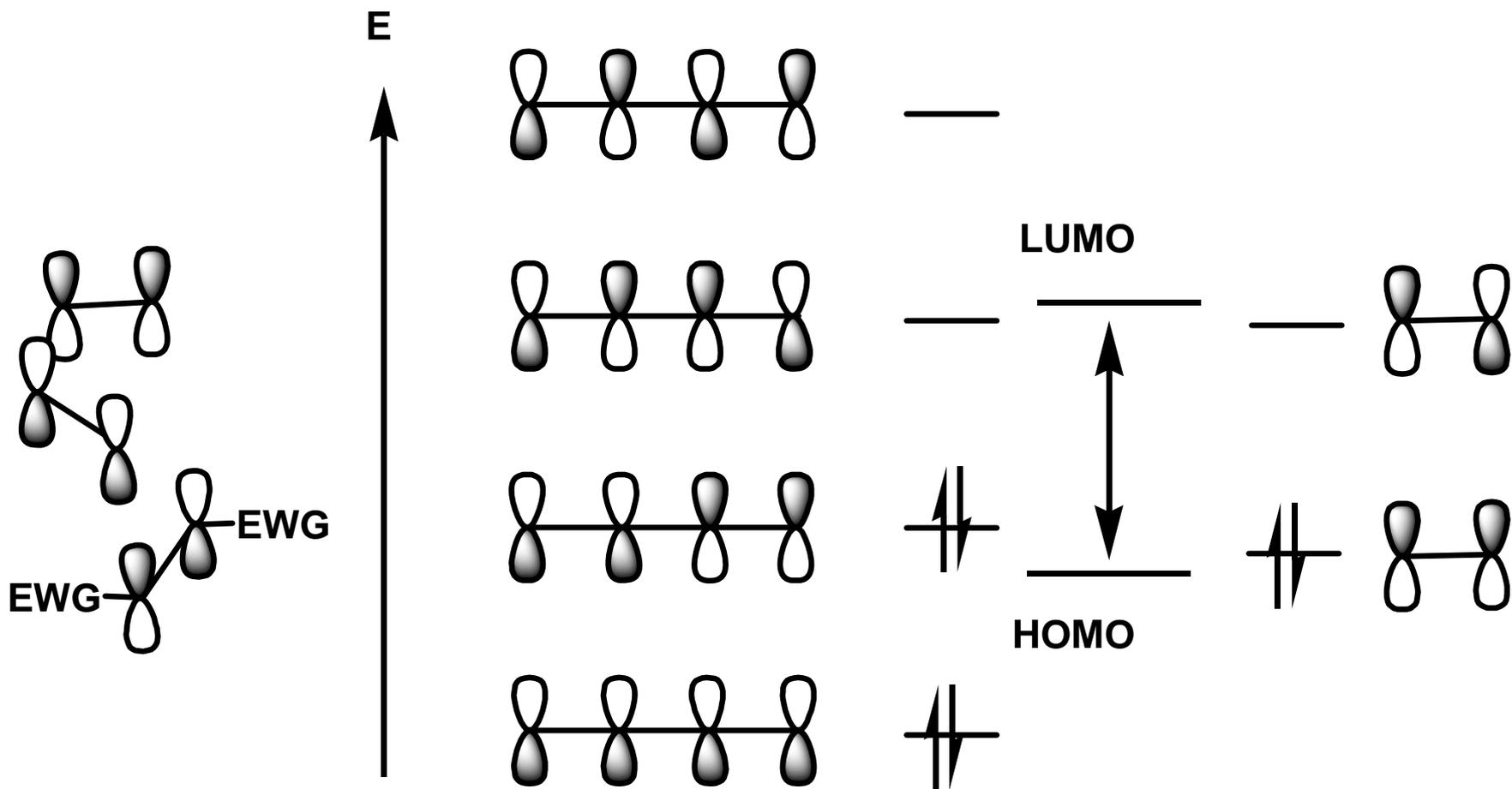
# Diels – Alder 反応によく用いられる試薬

dienes

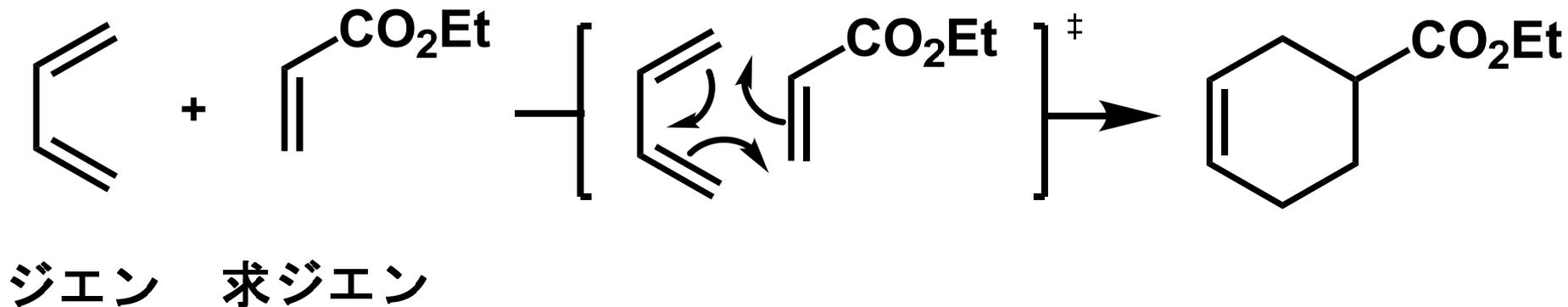


dienophiles





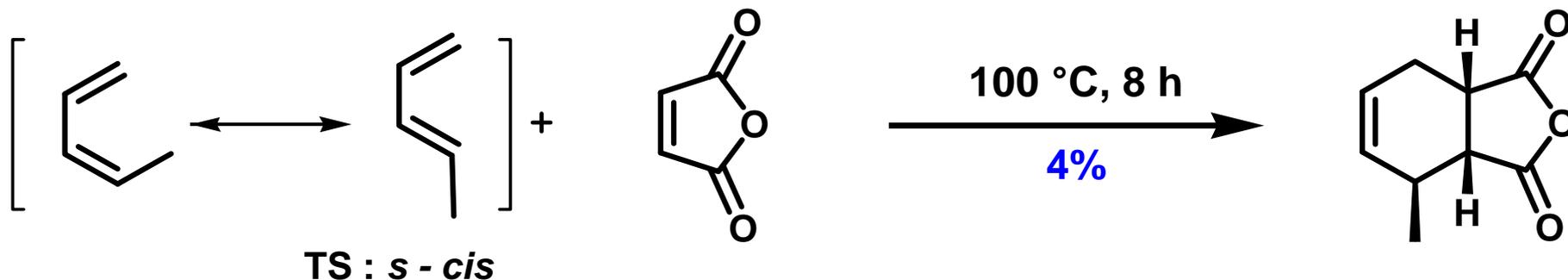
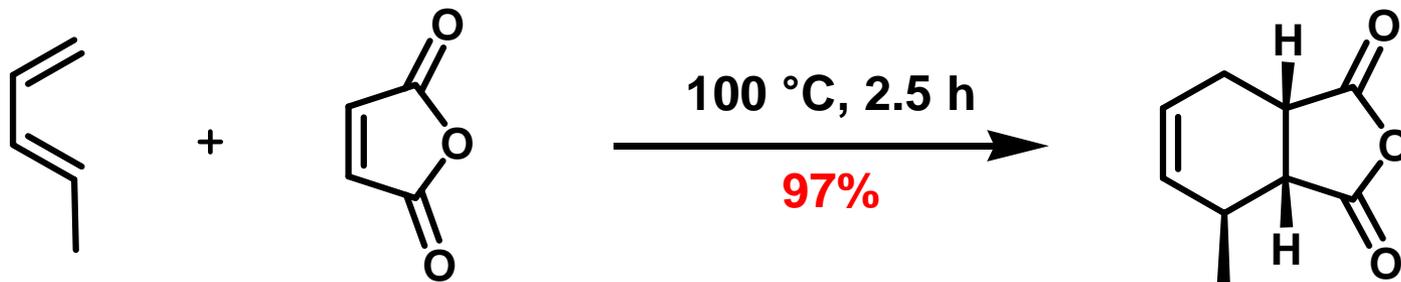
共役ジエンにHOMOのエネルギー準位を上昇させる電子供与性基、ジエノファイルにLUMOのエネルギー準位を低下させる電子吸引性基が置換している場合に、2つの軌道の相互作用がより大きくなり反応が加速される。



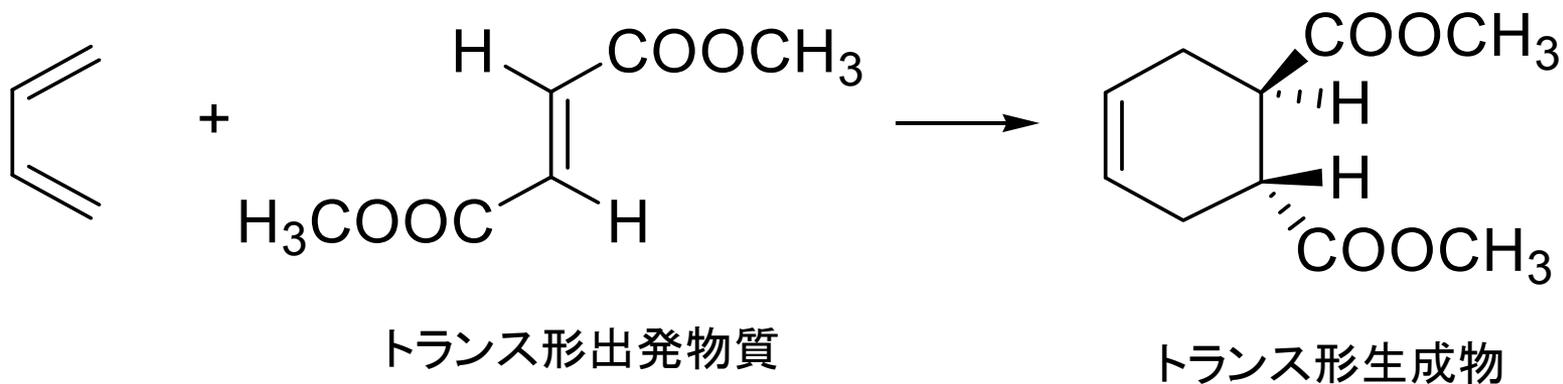
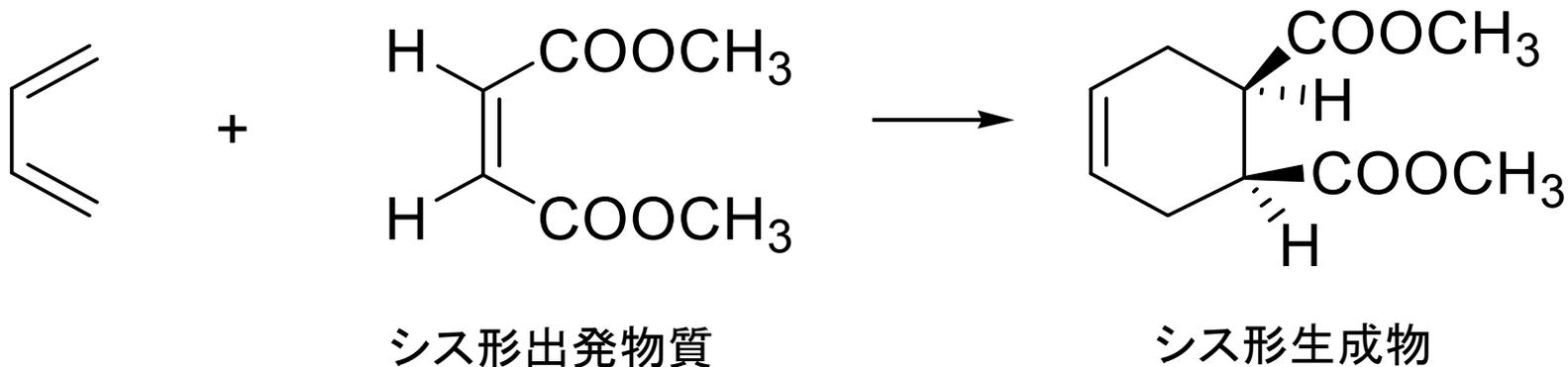
Diels-Alder反応は**協奏的**である！

出発物質の三つの $\pi$ 結合が切れると同時に、

新しい炭素-炭素単結合と新しい $\pi$ 結合が生成する。



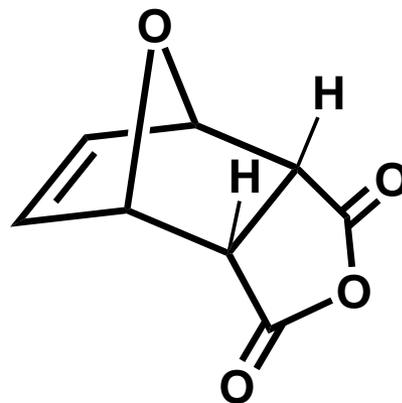
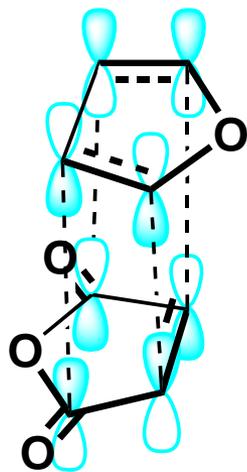
環状遷移状態をとるため、ジエンは **s - cis** 配座をとって付加する。s - trans 配座からは Diels - Alder 反応は進行しない。たとえば、上記において 1, 3 - pentadiene は s - cis 配座をとりにくいため、Diels - Alder 反応の反応性は E 体にくらべて著しく低下する。



Diels-Alder反応は**立体特異的**である！

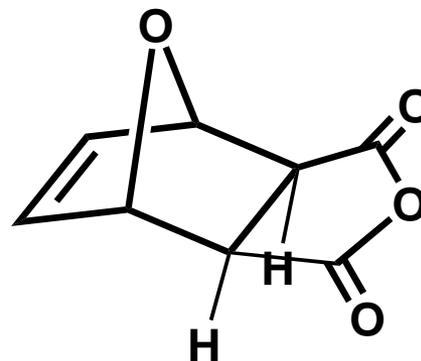
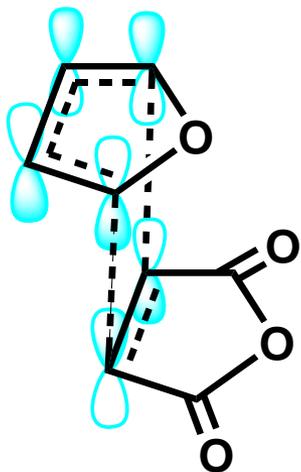
求ジエンの立体化学は保持される。

同様に、ジエンの立体化学も保持される。



endo

速度論的生成物



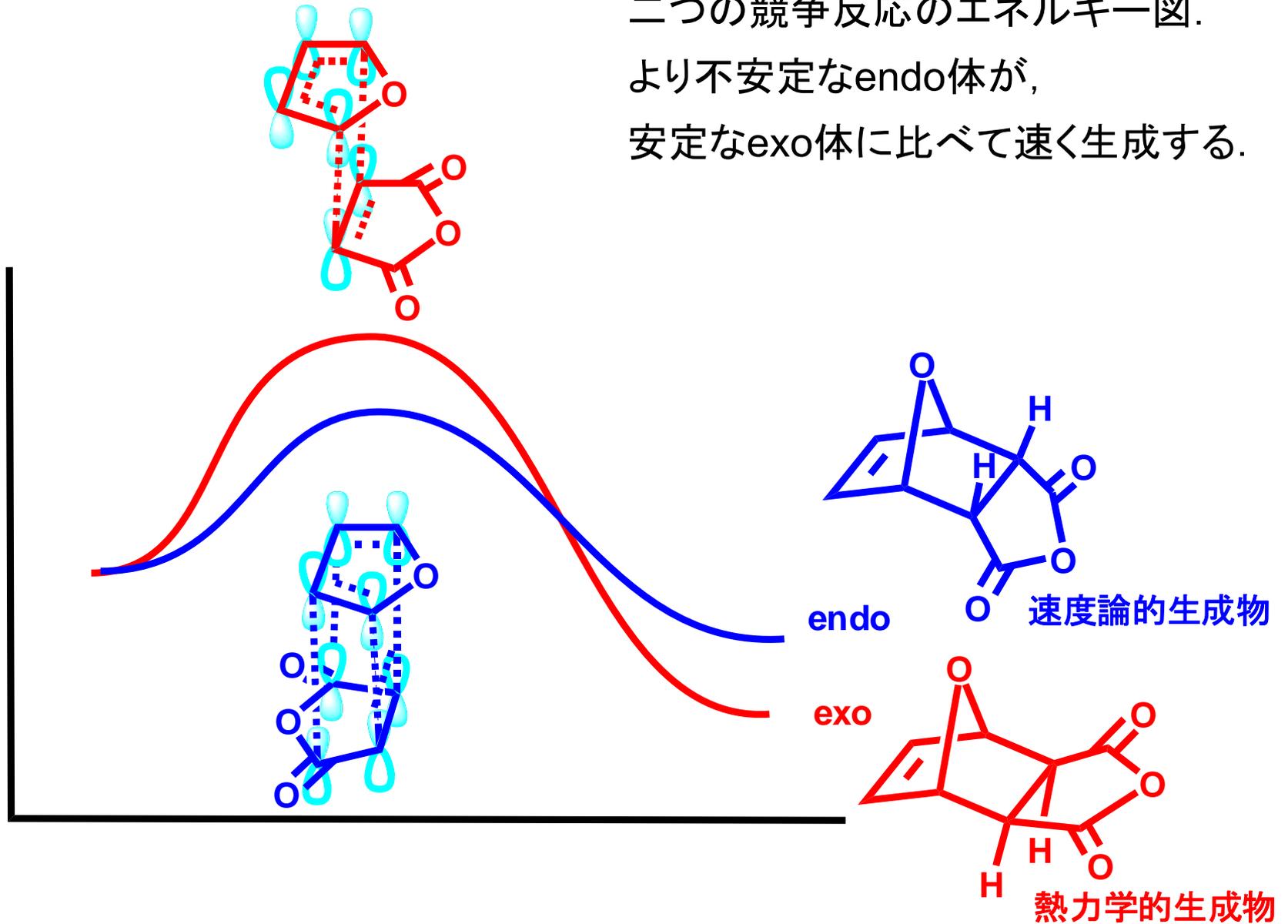
exo

熱力学的生成物

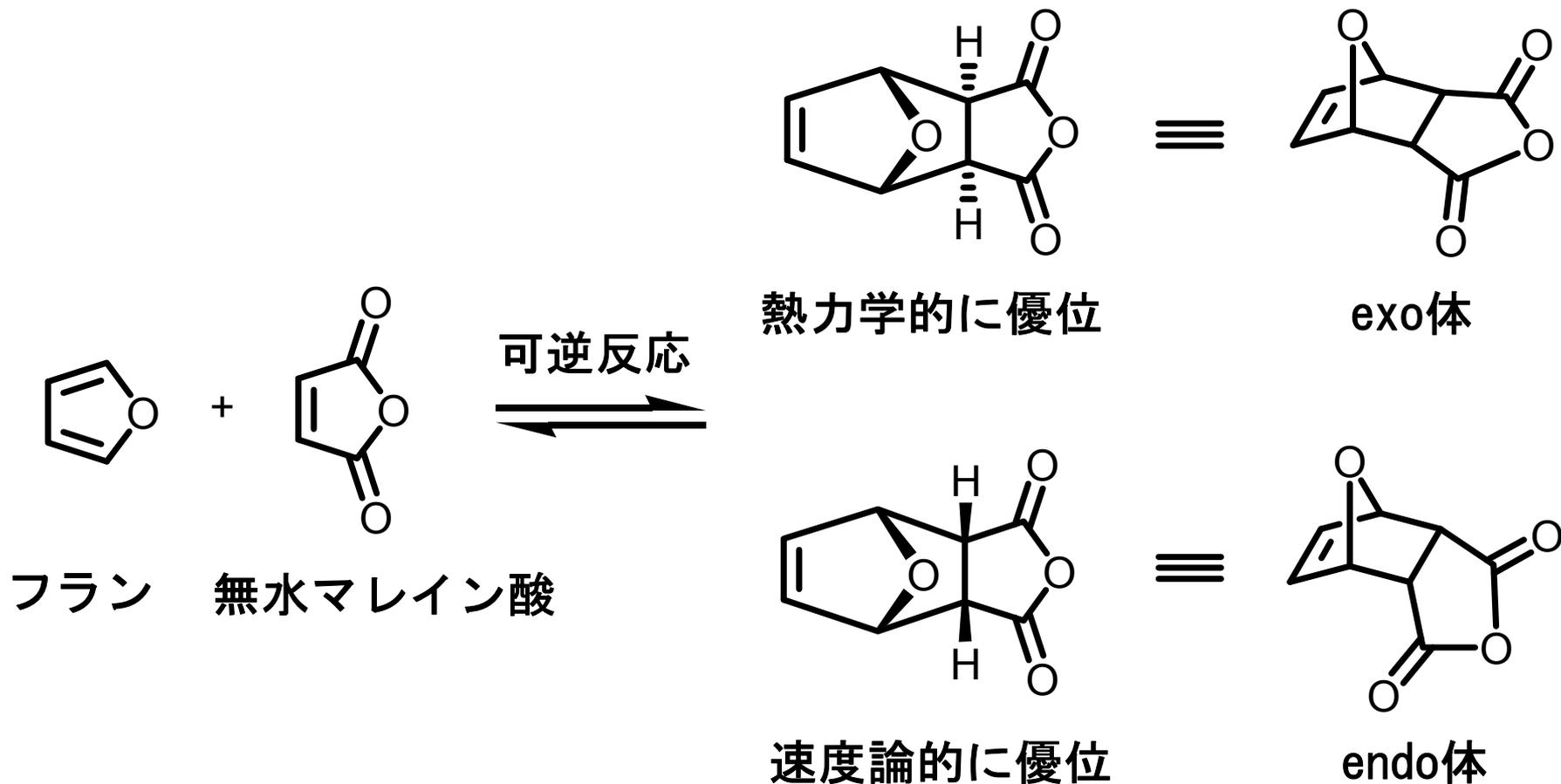
Diels-Alder反応は**endo則**に従う！

endo体の方が速度論的に優先的に生成する。

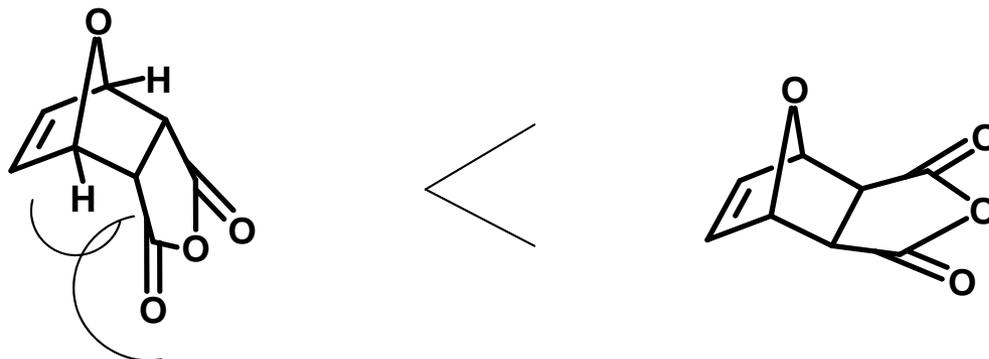
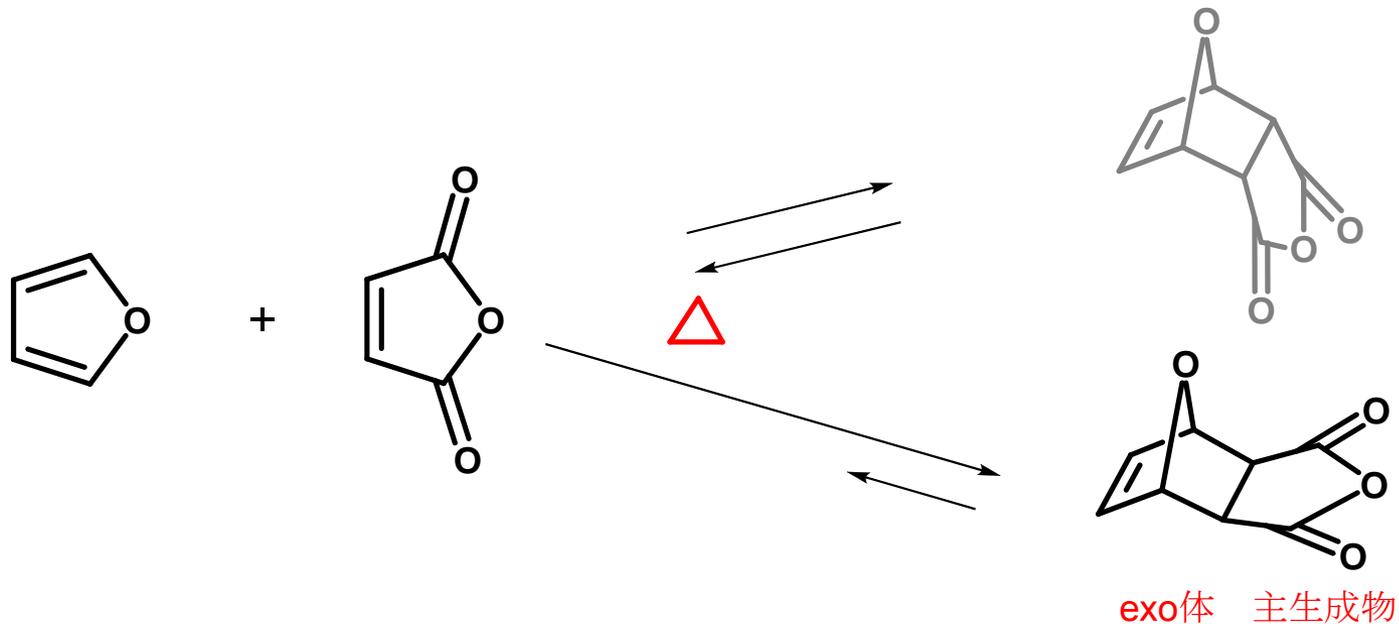
二つの競争反応のエネルギー図.  
より不安定なendo体が,  
安定なexo体に比べて速く生成する.



# 実験4. フランと無水マレイン酸との Diels-Alder 反応



フランと無水マレイン酸の反応を20°Cで行うと、**速度論支配**でほぼ**endo体**が生じる。



20°Cよりも高温になると、逆Diels-Alder反応が起こり、フランと無水マレイン酸が再生し、**熱力学的**に安定な**exo体**が徐々に生成する。

ゆえに本反応において熱をかけ反応を進めるとexo体が得られる。

これはendo体に比べ立体障害少ない。

## A, B型インフルエンザ治療薬

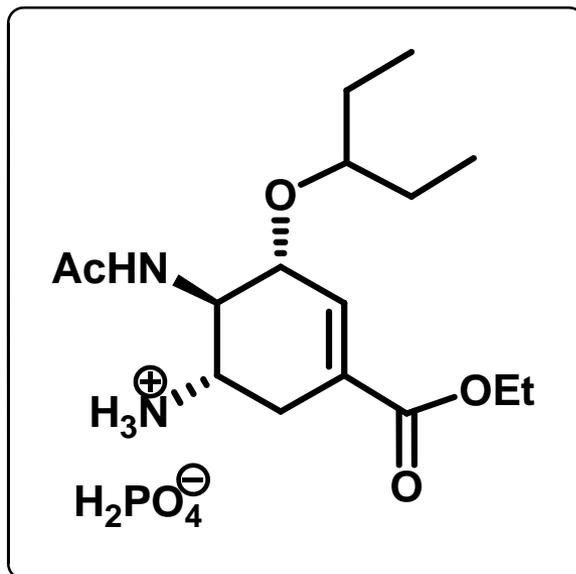
一般名 : リン酸オセルタミビル

製品名 : タミフル

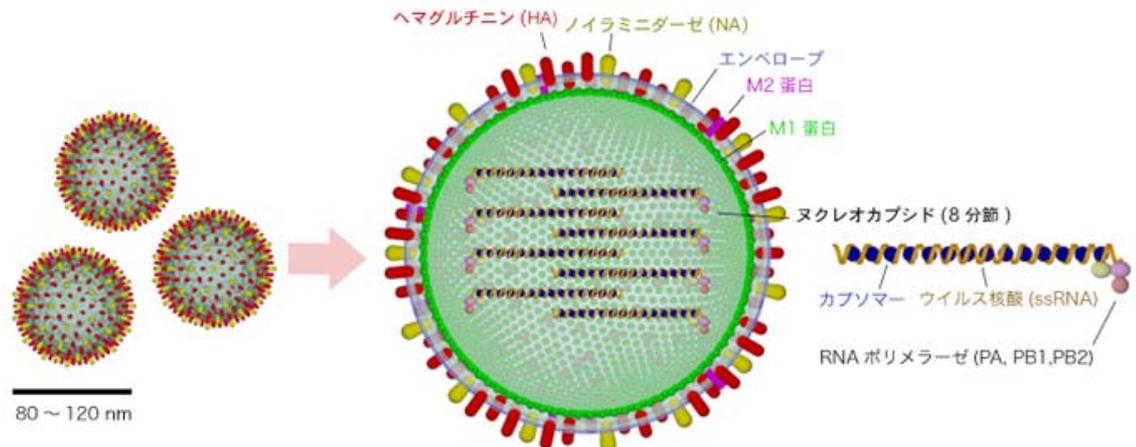


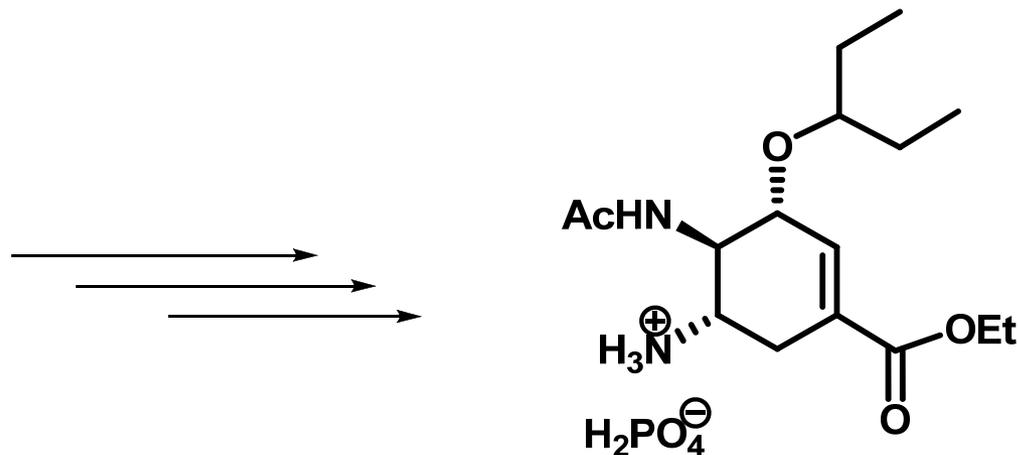
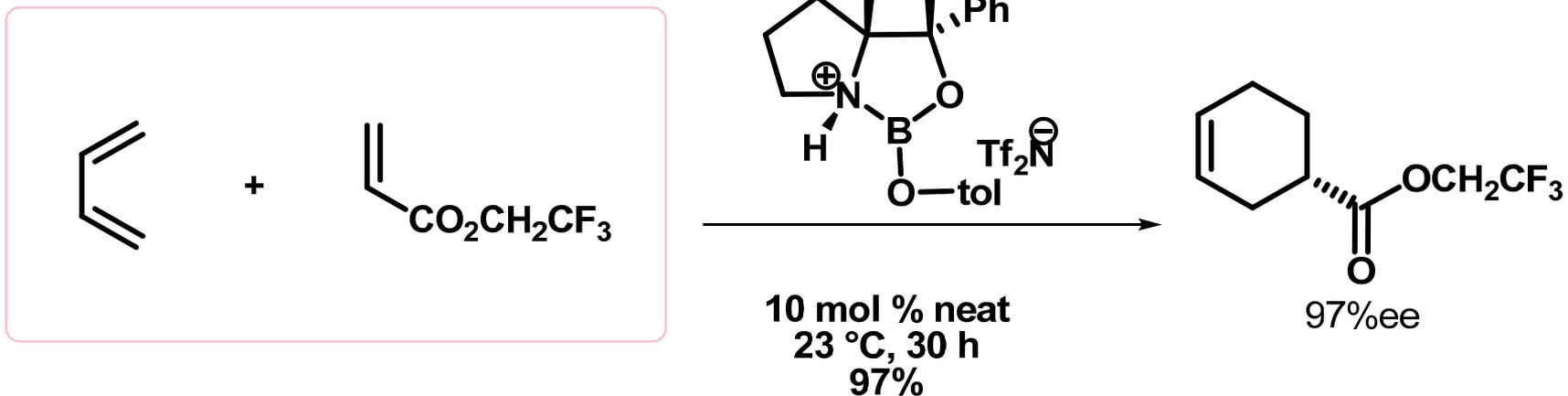
インフルエンザウイルスにはA・B・Cの3型があり、このうちA型とB型がヒトのインフルエンザの原因になる。

本薬はノイラミニダーゼという酵素(糖タンパク質)を阻害することによりインフルエンザウイルスが感染細胞表面から遊離することを阻害し、他の細胞への感染・増殖を抑制する



構造式





オセルタミビルの合成においてシキミ酸、又はキニン酸を出発物質として用いていたがこれらは高価なので利用に制限がある。そのためDiels - Alder

反応を用いた合成法が2006年に紹介された。

Yeung, Y-Y.; Hong, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6310