

令和元年6月17日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03807

研究課題名(和文) プロピレン重合触媒を活用する精密有機合成

研究課題名(英文) Controlled organic synthesis utilizing propylene polymerization catalysts

研究代表者

野崎 京子 (Nozaki, kyoko)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授

研究者番号：60222197

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：プロピレンを立体規則的に重合させるための触媒を活用し、Deoxypropionate構造を短段階で構築することに成功した。すなわちメタロセン触媒を用い、開始剤としてのジアルキル亜鉛から出発して高立体特異性を有するプロピレンのオリゴマーを得た。生成物は酸化後、逆相高速液体クロマトグラフィーによって異なる鎖長を有するアルコールを分離できた。この際、イソタクチックポリプロピレン重合用のC2対称触媒ではall-syn、シンジオタクチックポリプロピレン合成用のCs対称触媒ではall-anti構造のオリゴマーが得られた。C2対称触媒を光学分割して用いると、単一のエナンチオマーが99%以上のeeで得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

単離したall-synオリゴマーは灰色ガンの油脂の主要成分である(2R, 4R, 6R, 8R)-2,4,6,8-テトラメチルデカン酸合成に、all-antiオリゴマーは昆虫Antitrogus parvulusラホルモンの合成中間体である、rel-(2R, 4S, 6R, 8S)-2,4,6,8-テトラメチルウンデカン-1-オール合成に用いることができた。これらの化合物の生合成経路がプロピオニルCoAによって媒介されるクライゼン縮合であることを考慮すると、本合成はビルディングブロックとして同じC₃単位を使用しており、同時に得られる他のオリゴマーは生物学的活性を発現し得る。

研究成果の概要(英文)：By using metallocene catalysts, oligomers of propylene were obtained starting from dialkyl zinc as an initiator with extremely high stereospecificity. More importantly, after oxidation of the oligomerization products, the mixture of alcohols with different chain-lengths were successfully purified by reverse-phase high-performance liquid chromatography. Both all syn- and all anti- structures were obtained employing C2-symmetric and Cs-symmetric catalysts, respectively, as was reported for the propylene polymerization. In case for the C2-symmetric complex, optical resolution of the chiral complex allowed the asymmetric synthesis and thus a single enantiomer was obtained in over 99% ee.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機化学 プロピレン オリゴマー化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルキル鎖が一炭素おきにメチル化された構造は Deoxypropionate 構造と呼ばれ、植物・菌類・バクテリアが生産する天然物に幅広く見いだされる。Deoxypropionate 構造を含む天然物は幅広い生理活性に関わっており、その重要性から合成研究も盛んになされてきた。しかし、これまでは構造中の繰り返し単位を一つずつ、多段階をかけて構築する手法がとられており、天然物の合成経路が長大になる問題点があった。例えば、ハイイロガンが分泌する蠟のカルボン酸部分である (2R,4R,6R,8R)-2,4,6,8-テトラメチルデカン酸は最短で 10 段階で、またコガネムシ科の一種の角皮から単離された炭化水素の合成前駆体である (2R,4S,6R,8S)-2,4,6,8-テトラメチルデカン-1-オールは最短で 11 段階で、それぞれ合成されている。

2. 研究の目的

本研究課題においては、Deoxypropionate 構造がポリプロピレンの部分構造と同一であることに着目した。すなわち、高分子合成の分野で開発されてきたプロピレンの立体規則的重合触媒を活用し、プロピレンを高立体選択的にオリゴマー化することで、Deoxypropionate 構造を単段階で構築することを目指した。プロピレンの重合反応を天然物合成に応用する本研究は、従来の有機合成の方法論にはなかった発想であり、本研究課題の完成は有機合成・高分子合成の両分野に大きなインパクトを与えると期待される。

3. 研究の方法

本研究課題においては、高立体規則的なプロピレンの重合触媒であるジルコノセン触媒と、重合開始剤となる有機金属種を組み合わせて、プロピレンオリゴマー化の反応系を構築する。重合中のポリプロピレン鎖がジルコニウムと有機金属種の金属原子との間を十分速い速度で行き来すれば、全てのポリプロピレン鎖が一定の分布を持ちながら同じ速度で伸長すると考えられる。本研究ではこのような反応系を構築し、十分な選択性でオリゴマーが得られた段階で、オリゴマーを天然物またはその合成前駆体へと誘導し、全合成を達成する。

4. 研究成果

- (1) まず、メチル基が全てシン配置となった Deoxypropionate 構造の構築に向け、イソ選択的なプロピレンのオリゴマー化を検討した。重合触媒と重合開始剤となる有機金属種の検討を行った結果、触媒としてプロピレン重合において高いイソ選択性および活性を持つことが知られているジクロロ[エチレンビス(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン-1-イル)]ジルコニウムのラセミ混合物を、重合開始剤としてジエチル亜鉛を用いた時、エチル基を開始基とするプロピレンのオリゴマーが得られることを見いだした。重合反応をプロトンにより停止しガスクロマトグラフィーにより分析したところ、各オリゴマーがほぼ単一のジアステレオマーとして得られており、メチル基が全てシン配置となったプロピレンのオリゴマーが高い選択性で得られることが分かった。
- (2) 続いて、重合終了後のオリゴマーの官能基化を試みた。プロピレンのオリゴマーの末端が亜鉛原子に結合した状態で、反応溶液を酸素と接触させた。プロトンにより反応を停止し、NMR および質量分析を行ったところ、アルコールの生成が確認された。その後、オリゴプロピレンアルコールの分離方法を検討した結果、メタノールを移動相とする逆相高速液体クロマトグラフィーにおいて、それぞれのオリゴマーを分離できることを見いだした。以上の手法を用い、目的化合物である (2R,4R,6R,8R)-2,4,6,8-テトラメチルデカン酸の前駆体である (2R,4R,6R,8R)-2,4,6,8-テトラメチルデカン-1-オールをラセミ混合物として単離することに成功した。
- (3) 続いて、天然物の全合成を指向し、オリゴマー化反応の不斉化を試みた。重合触媒を(1)で見いだしたジルコノセン錯体のラセミ混合物に代えて光学活性な(S,S)体を用いたところ、ジエチル亜鉛を重合開始剤とするオリゴマー化は同様に進行した。(2)で確立した手法を用いてアルコールへと転化し、分離した各オリゴマーをキラルガスクロマトグラフィーによって分析したところ、一方の鏡像異性体が選択的に得られており、鏡像体過剰率は 99%を超えることが分かった。単離した 2,4,6,8-テトラメチルデカン-1-オールの旋光度を測定したところ、天然物の合成前駆体となる (2R,4R,6R,8R)-体が得られたことが分かった。
- (4) 得られた (2R,4R,6R,8R)-2,4,6,8-テトラメチルデカン-1-オールを既報の 2 段階の反応を経て (2R,4R,6R,8R)-2,4,6,8-テトラメチルデカン酸へと酸化し、全合成を完了した。過去には最短でも 10 段階で合成されていたが、本研究ではプロピレンを出発物質として 3 段階で天然物に到達しており、合成経路の圧倒的な短縮に成功した。
- (5) 研究開始当初は天然物である (2R,4R,6R,8R)-2,4,6,8-テトラメチルデカン酸の前駆体であるプロピレン 4 量体のアルコールのみを標的としていたが、関連学会における研究者間でのディスカッションを経て、その前後の 3 量体・5 量体も単離を試みた。本研究課題においては Deoxypropionate 構造の繰り返し単位と同一であるプロピレンを構造単位としてい

- るため、全ての生成物が Deoxypropionate 構造を持つという特徴がある。(3)で確立したプロピレンの不斉オリゴマー化・酸化の後、逆相高速液体クロマトグラフィーによって3・4・5量体を反応混合物から同時に単離した。異なる長さの Deoxypropionate 構造を持つ化合物のライブラリを一挙に構築する手法として応用が期待できる。
- (6) 続いて、メチル基がアンチ配置となった Deoxypropionate 構造を構築するため、シンジオ選択的なプロピレンのオリゴマー化を検討した。重合開始剤として(1)で見いだしたジエチル亜鉛を用い、重合触媒の検討を行った結果、プロピレンの重合において高いシンジオ選択性を持つことが知られているジクロロ[(シクロペンタジエニル)(ジフェニルメチレン)(1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロ-1,1,4,4,7,7,10,10-オクタメチル-12H-ジベンゾ[b,h]フルオレン-12-イル)]ジルコニウムを用いたとき、エチル基を開始基とするプロピレンのオリゴマーが得られることを見いだした。重合反応をプロトンにより停止しガスクロマトグラフィーにより分析したところ、各オリゴマーがほぼ単一のジアステレオマーとして得られており、メチル基が全てアンチ配置となったプロピレンのオリゴマーが高い選択性で得られることが分かった。その後(2)と同様の手法を用いると、オリゴプロピレンアルコールが生成し、逆相高速液体クロマトグラフィーによって各オリゴマーを分離することに成功した。
- (7) その後、天然物の合成前駆体である(2R,4S,6R,8S)-2,4,6,8-テトラメチルデカン-1-オール合成を検討した。標的化合物の末端構造を考慮し、重合開始剤をジエチル亜鉛からジ(n-プロピル)亜鉛に変更し、(6)と同様の手法を用いると、n-プロピル基を開始基とするオリゴプロピレンアルコールが得られた。反応混合物から目的化合物である(2R,4S,6R,8S)-2,4,6,8-テトラメチルデカン-1-オールのラセミ混合物を単離し、形式全合成を完了した。(2R,4S,6R,8S)-2,4,6,8-テトラメチルデカン-1-オールは過去には最短でも11段階で合成されていたが、本研究ではプロピレンを出発物質として1段階で藻公的化合物を得ており、合成経路の圧倒的な短縮に成功した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

村山 駿輝、野崎 京子、Single-step construction of the anti-deoxypropionate motif from propylene: Formal total synthesis of the cuticular hydrocarbons isolated from *Antitroglus parvulus*, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有、57 巻、2018、11394-11398

DOI: 10.1002/anie.201804711

太田 祐介、村山 駿輝、野崎 京子、One-step catalytic asymmetric synthesis of all-syn deoxypropionate motif from propylene: Total synthesis of (2R,4R,6R,8R)-2,4,6,8-tetramethyldecanoic acid, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 査読有、113 巻、2016、2857-2861

DOI: 10.1073/pnas.1518898113

[学会発表](計9件)

村山 駿輝、太田 祐介、野崎 京子、Single-Step Construction of Deoxypropionate Motif by Stereospecific Propylene Oligomerization, *The Ninth International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals*, 東京大学、東京、日本、ポスター、査読無、P-09、2018年11月18-19日

村山 駿輝、太田 祐介、野崎 京子、Development of stereospecific propylene oligomerization toward single-step synthesis of deoxypropionate motif, *28th International Conference on Organometallic Chemistry, Congress & Exhibition Centre, フィレンツェ、イタリア、口頭、査読無、FP33*、2018年7月15-20日

村山 駿輝、太田 祐介、野崎 京子、Single-step synthesis of deoxypropionate motif in natural products by stereospecific oligomerization of propylene, *日本化学会第98春季年会*、日本大学船橋キャンパス、千葉、日本、口頭、査読無、4H5-05、2018年3月20-23日

村山 駿輝、太田 祐介、野崎 京子、プロピレンのイソおよびシンジオ特異的オリゴマー化によるデオキシプロピオナート構造の構築、第7回CSJ化学フェスタ2017、タワーホール船堀、東京、日本、ポスター、査読無、P8-027、2017年10月17-19日

村山 駿輝、太田 祐介、野崎 京子、プロピレンのイソおよびシンジオ特異的オリゴマー化によるデオキシプロピオナート構造の構築、第64回有機金属化学討論会、東北大学川内キャンパス、宮城、日本、ポスター、査読無、P2-04、2017年9月7-9日

村山 駿輝、太田 祐介、野崎 京子、デオキシプロピオナート構造の構築に向けたプロピレンの不斉オリゴマー化、第63回有機金属化学討論会、早稲田大学西早稲田キャンパス、東京、日本、ポスター、査読無、P3-50、2016年9月14-16日

村山 駿輝、太田 祐介、野崎 京子、One-Step Catalytic Construction of Deoxypropionate Motif by Propylene Oligomerization、20th International Symposium on Homogeneous Catalysis、京都テルサ、京都、日本、ポスター、査読無、2P-073、2016年7月10-15日
村山 駿輝、太田 祐介、野崎 京子、プロピレンの不斉オリゴマー化を利用したデオキシプロピオナート構造の構築と(-)-テトラメチルデカン酸の合成への応用、第109回有機合成シンポジウム【春】、東京工業大学大岡山キャンパス、東京、日本、ポスター、査読無、P26、2016年6月8-9日

村山 駿輝、太田 祐介、野崎 京子、デオキシプロピオナート構造の1段階構築による(2R,4R,6R,8R)-2,4,6,8-テトラメチルデカン酸の合成、日本化学会第96春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、京都、日本、口頭、査読無、1C1-19、2016年3月24-27日

〔その他〕

ホームページ等

<https://park.itc.u-tokyo.ac.jp/nozakilab>

6. 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。