

東北大学大学院薬学研究科・准教授

Masanori Shigeno

重野 真徳 氏

(業績) 「高活性ブレンステッド塩基が拓く炭素-水素・炭素-酸素結合の直截的分子変換」



従来の化学反応では不活性とされる化学結合を官能基として捉え、自在に分子変換することができれば、反応性が高い化学結合(炭素-ハロゲン結合等)の変換に立脚してきた従来の有機合成化学の刷新に繋がるものと期待される。重野氏は、高活性なブレンステッド塩基を用いて、炭素-水素・炭素-酸素結合の直截的な分子変換反応の開発を進めてきた。特に、嵩高いソフトなカチオンを取り入れて、高反応性(高い塩基性・求核性)のアニオン種を創出することを基盤とし、この分野の発展に貢献してきた。以下に代表的な業績の概要について示す。

1. 系内発生アミド塩基を用いた炭素-水素結合の触媒的変換

炭素-水素結合の脱プロトン化は有機合成化学における基礎的かつ重要な反応過程である。酸性度が低い炭素-水素結合を反応の対象とする場合(例えば、DMSO中の pK_a が30以上の芳香族複素環等)、従来はその pK_a よりも大きな pK_{BH} をもつ塩基(主には $n\text{-BuLi}$ やLDA等の強塩基)を化学量論量用い、脱プロトン化が熱力学的に有利に進行する反応系が設計された。同氏は、触媒量のフッ化物塩とアミノシランから反応系内で触媒的に発生するアミド塩基(Cs-HMDS あるいは $\text{Me}_4\text{N-HMDS}$)を用いると、芳香族複素環や末端アルキンに含まれる炭素-水素結合の脱プロトン化・カップリング反応が効率的に進行することを示した。特に、アミド塩基(ヘキサメチルジシラジド)の pK_{BH} は26であるが、それよりも格段に大きい pK_a 39をもつ4-フェニルトルエンのベンジル位炭素-水素結合の反応にも適応できることを見出した。この反応系では、嵩高いカチオンによるアミド塩基の活性向上(速度論的反応性の向上)とともに、強固な酸素-ケイ素結合の形成(熱力学的安定化)を伴うことが、反応進行の駆動力となることを明らかにした。

2. フォスファゼン塩基 $t\text{-Bu-P4}$ を用いた炭素-酸素結合の触媒的変換

芳香族メトキシ化合物は、入手容易であるとともに、多岐の分子変換の活性化基となるため、その直截的な変換反応に興味を持たれる。同氏は、 $t\text{-Bu-P4}$ 塩基が芳香族炭素(sp^2)-メトキシ結合の交換反応を触媒することを見出した。具体的には、アルコール、アミン、アルカンニトリルを求核剤とした、炭素-酸素、炭素-窒素、炭素-炭素結合の形成反応を実現した。例えば、メントールやコレステロー

ル等のやや複雑な求核剤も用いることができる。ここでは、 $t\text{-Bu-P4}$ 以外の塩基ではほとんど目的の反応が進行せず、本触媒系の反応性が高いことを明らかにした。なお、関連する芳香族ハロゲン化合物の反応では、化学量論量の無機塩が生じるが、本反応では、分離容易なメタノールが生じるのみであることも特徴である。さらに、この触媒系を用いて、フェネチルエーテルの炭素(sp^3)-メトキシ結合のアミノ化反応への展開にも成功した。

3. 複合ブレンステッド塩基による炭素-水素結合への二酸化炭素固定化反応

二酸化炭素は安価であることに加えて、低毒性、不燃性、遍在性の観点から、優れた1炭素源とされる。同氏は、セシウム塩基が高い反応性を示す知見(項目1)をもとに、複合ブレンステッド塩基 $\text{LiO-}t\text{Bu/CsF/18-crown-6}$ を用いると、芳香族複素環の炭素-水素結合のカルボキシル化が円滑に進行することを見出した。既存の反応系では、 pK_a 27以下の比較的酸性度が高い基質が用いられたが、 pK_a 32以上のベンゾチオフェン等(10^5 倍以上酸性度が低い)にも有効であることを示した。セシウムカチオンを取り入れることが反応実現の鍵であった。さらに、芳香族複素環アルキル化合物の2つの炭素-水素結合(ベンジル位炭素(sp^3)-水素結合および β 位炭素(sp^2)-水素結合)を一挙にカルボキシル化するダブルカルボキシル化反応も実現した。このようなダブルカルボキシル化反応では、1つの目のカルボキシル基の導入によって、分子の求核性が低下するとともに、立体障害が生じるため、開発が難しいとされていた。

以上、重野氏は、高活性なブレンステッド塩基を基盤として、有機分子の直截的分子変換の開発に取り組み、これまで未踏であった高難度反応系を数々実現してきた。遷移金属触媒系がこの領域の主流であった中で、ブレンステッド塩基の化学に基づく新しい合成戦略を提供するものであり、国内外から高い評価を受けている。よって同氏の業績は有機合成化学奨励賞に値するものと認められ、ここに選定した次第である。

[略歴]

平成21年 京都大学大学院工学研究科博士後期課程修了
現在 東北大学大学院薬学研究科 准教授