



名古屋大学
NAGOYA UNIVERSITY



ITbM
Nagoya University



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

2025 年 5 月 29 日

報道機関 各位

反応性の逆転!? ニッケル触媒が可能にする 有機硫黄化合物の新形式クロスカップリング ～硫黄官能基を足がかりとする多彩な芳香環修飾法～

【本研究のポイント】

- ・ニッケル触媒によって反応性の乏しい芳香族スルホン類の炭素-硫黄結合切断を経由するクロスカップリングの開発に成功。
- ・従来のクロスカップリング反応^{注1)}の常識に当てはまらない反応性の逆転現象(芳香族スルホン>芳香族塩化物)。
- ・硫黄官能基の本来の特性を併せ用いることで複雑に修飾された芳香族化合物の合成が可能となり、新しい医薬品や有機材料の開発への貢献に期待。

【研究概要】

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM[※])の南保 正和 特任准教授、Cathleen Crudden(キャサリン・クラッデン) 客員教授、理学研究科の大蔵 竜盛 博士後期課程学生は東京大学の横川 大輔 准教授とともに、ニッケル触媒を用いた芳香族スルホン類の炭素-硫黄結合の切断を経由する新形式の鈴木-宮浦クロスカップリング反応の開発に成功しました。芳香族スルホン類は化学的に安定であるため、基質としてクロスカップリング反応に用いた例はほとんどありませんでしたが、本研究によりその制約を触媒の力で打破できることを示しました。興味深いことに、本ニッケル触媒は反応性が高い芳香族ハロゲン化物よりも優先的に芳香族スルホンと反応することが明らかとなり、この反応性が逆転する現象は従来のクロスカップリング化学の常識に当てはまらない稀有な例といえます。今回見出した炭素-硫黄結合を変換する手法と硫黄官能基自体が有する特性を活用することで逐次的な分子変換が可能となり、これまで合成が困難であった分子骨格を簡便に構築する合成戦略を示すことができました。この成果は、芳香族スルホンが多様性に富む有用な芳香族化合物群の自在合成における新しい鑄型分子となることを示すものであり、新しい医薬品や有機材料の開発への貢献が期待されます。

本研究結果は、2025 年 5 月 28 日付米国の科学雑誌「ACS Catalysis」のオンライン版に掲載されました。

【研究背景と内容】

クロスカップリング反応は有機合成の基盤である炭素-炭素結合形成を効率的かつ選択的に行える強力な手法の1つであるため、多種多様な機能性材料や医薬品の合成に利用されています。その中でも鈴木-宮浦クロスカップリング反応は、基質となる有機ホウ素化合物の入手、調整が容易で、毒性も低いという長所のため、非常に有用性の高い手法となっています。

クロスカップリング反応は、これまで基質として反応性の高いハロゲン化合物が多用されてきました。近年では高活性な金属触媒が開発され、不活性な官能基も利用できることが報告されるなど、日々、進化している研究領域です。

有機硫黄化合物の1つであるスルホン^{注2)}はさまざまな機能性材料や医薬品に含まれる重要な骨格であると同時に、優れた反応剤として古くから有機合成に利用されてきました。化学的に安定かつ保存や調製が容易である特徴を有し、近年ではクロスカップリング反応における有用なビルディングブロックとして再度注目を集めています。

Crudden 客員教授、南保 特任准教授らの研究グループは、これまでにスルホンを基質としてさまざまな有用分子群の自在合成法に取り組んできました。例えば、パラジウムやニッケルといった遷移金属が、 sp^3 炭素-硫黄結合を切断しつつ別の新たな結合を形成するクロスカップリング反応に有効な触媒となることを見出し、1つの sp^3 炭素上が高度に官能基化されたアリールメタン類の迅速自在構築に成功しています(図1)。

この研究過程において今回研究グループは、ニッケル触媒が芳香環上の炭素-硫黄結合の切断にも適用できることを見出しました。これまでに芳香族スルホンをを用いた鈴木-宮浦クロスカップリングの報告例はあるものの、炭素-硫黄結合を活性化するための特殊な置換基が必要であることや、基質が含窒素ヘテロ芳香環に限られるなど合成化学上、大きな制約が残されていました。

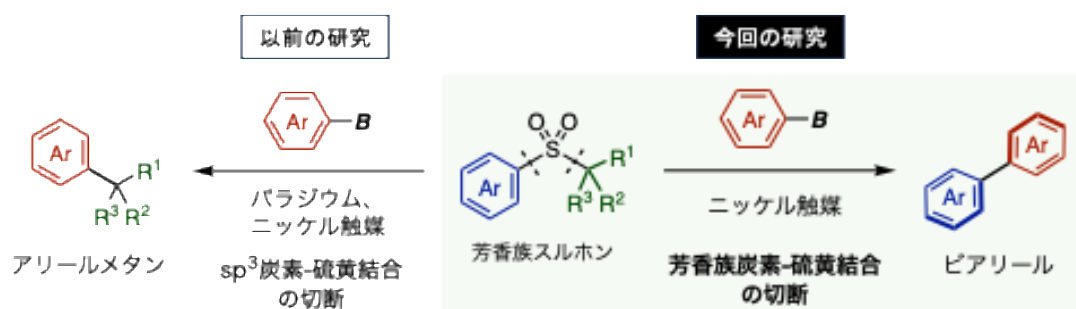


図1 研究グループが行ってきたスルホンの分子変換

研究グループは、構造が単純で調製が容易な芳香族スルホン化合物に着目し反応開発を進めたところ、1,5-シクロオクタジエン(cod)というアルケン配位子を有するニッケル触媒(Ni-cod 触媒)を用いた際に鈴木-宮浦クロスカップリング反応が効率的に進行することを見出しました(図2)。また本反応は環状の芳香族スルホン類にも適用することが可能であり、有用な硫黄官能基を有する化合物へ変換できました。

研究グループは芳香族スルホンの反応性を比較するために、一般的に用いられている芳

芳香族ハロゲン化物(塩化物)と共存させて反応を行いました。クロスカップリングで頻繁に用いられているパラジウム触媒を用いた際には予想通り反応性が高い芳香族塩化物のみが反応し、芳香族スルホンは全く反応しませんでした。驚くべきことに、今回見出したニッケル触媒を用いると本来反応性が低いはずの芳香族スルホンが芳香族塩化物よりも優先的に反応していることが明らかとなりました。この反応性が逆転する現象は従来のクロスカップリング化学の常識に当てはまらない非常に稀有な例といえます。その要因については速度論実験や量子計算化学を駆使した解析によってその妥当性が検証されています。

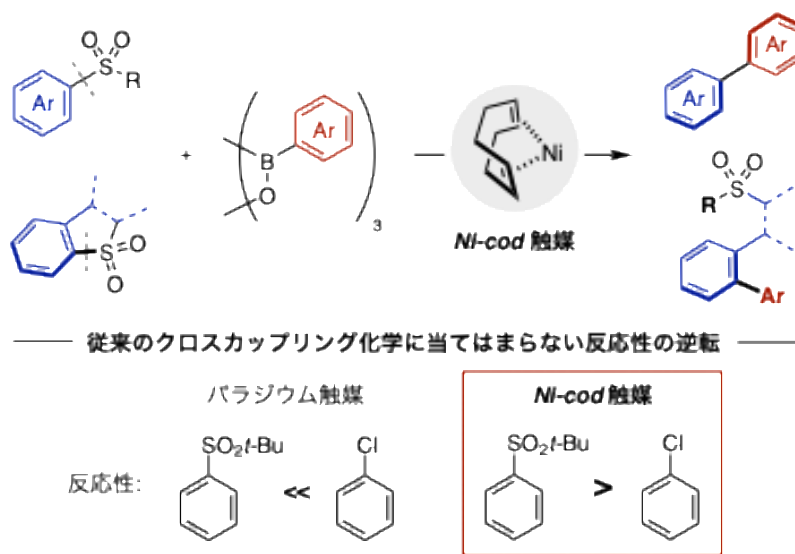


図 2 ニッケル触媒を用いた芳香族スルホンの鈴木-宮浦クロスカップリング反応

芳香族スルホンに含まれるスルホニル基は化学的に安定で他の官能基と共存だけでなく、強い電子求引性と配向性^{注 3)}を有する官能基です。今回見出したニッケル触媒でのみ炭素-硫黄結合が切断できる手法と、スルホニル基の特性を活用することで逐次的な分子変換が可能となることが分かりました(図 3)。例えば、ハロゲン部位を有する芳香族スルホンを基質として、パラジウム触媒を用いたクロスカップリングや芳香族求核置換反応^{注 4)}と組み合わせることで、高度に官能基化された芳香族化合物が得られました。またスルホニル基によって芳香環のオルト位の炭素-水素結合をリチオ化^{注 5)}できることを利用し、ケイ素を導入した化合物を得ることに成功しました。これら一連の分子変換は反応性に優れたハロゲン化物を用いるだけでは困難であり、有機合成化学における硫黄官能基の価値を示すものです。

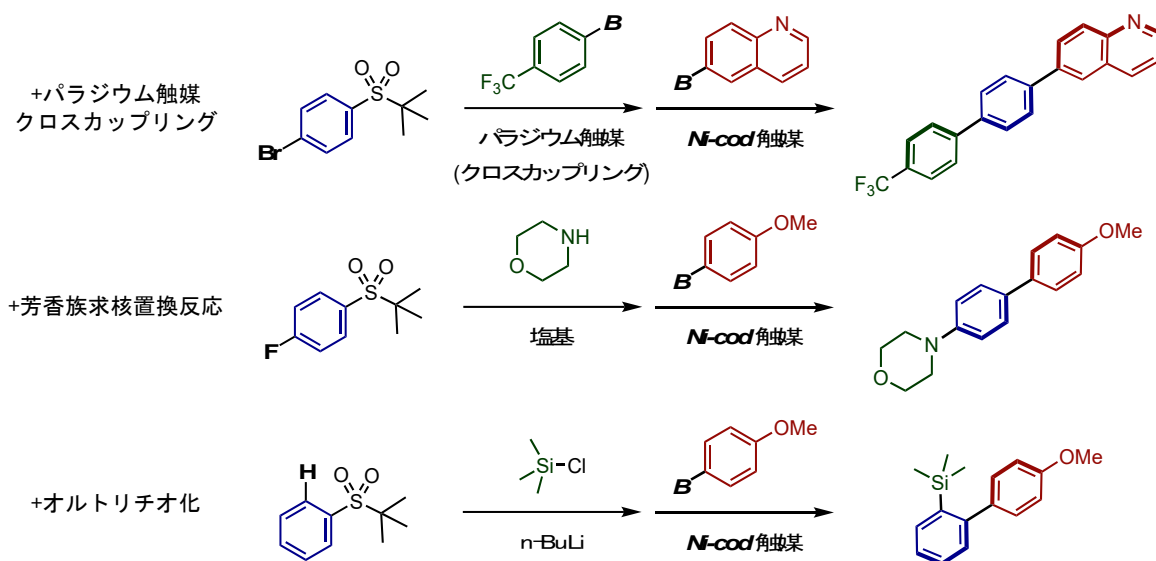


図 3 硫黄官能基の特性を活かした逐次的な分子変換反応

【成果の意義】

今回芳香環上の炭素-硫黄結合を選択的に変換する一般的な手法が開発されたことで、硫黄官能基の特性も活用したさまざまな分子変換が可能となりました。この成果は芳香族スルホンが多様性に富む有用な芳香族化合物群の自在合成における新しい鑄型分子となることを示すものであり、新しい医農薬品や有機材料の開発への貢献が期待されます。加えて、本研究によって初めて明らかとなったスルホンとハロゲン化物の反応性が逆転するという現象は、従来のクロスカップリング化学の常識にあてはまらないものであり、学術的に極めて重要な発見といえます。不活性な炭素-硫黄結合を切断することは合成化学上、未だ困難な課題であり、本研究で得られた知見はそれを解決する新たな触媒の開発につながると考えられます。

この研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業(JP21K05068、JP24K21821)、公益財団法人豊秋奨学会、東京化成化学振興財団の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注 1)クロスカップリング:

2つの有機分子を高選択的に連結する革新的な合成手法。その開拓者である R. F. Heck 博士、根岸英一博士、鈴木章博士が 2010 年にノーベル化学賞を受賞している。

注 2)スルホン:

有機硫黄化合物の 1 つであり、硫黄上が 2 つの炭素と 2 つの酸素が結合している分子の総称。

注 3)配向性:

置換基によって反応位置が制御される性質。

注 4)芳香族求核置換反応:

芳香環上のある官能基が求核剤によって置き換わる反応。電子求引性の置換基によって促進される。

注 5)リチオ化:

リチウム原子に置き換える反応。反応性に優れた求核剤として有機合成に利用することができる。

【論文情報】

雑誌名:ACS Catalysis

論文タイトル: Desulfonylative Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Unactivated Aryl Sulfones through Ni Catalysis

著者:大蔵竜盛、手塚(田原)康予、横川大輔、Cathleen M. Crudden*、南保正和*

DOI: doi.org/10.1021/acscatal.5c02609

URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.5c02609>

※【WPI-ITbM について】(<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp>)

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(ITbM)は、2012年に文部科学省の世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)の1つとして採択されました。

ITbMでは、精緻にデザインされた機能をもつ分子(化合物)を用いて、これまで明らかにされていなかった生命機能の解明を目指すと共に、化学者と生物学者が隣り合わせになって融合研究を行うミックス・ラボ、ミックス・オフィスで化学と生物学の融合領域研究を展開しています。「ミックス」をキーワードに、人々の思考、生活、行動を劇的に変えるトランスフォーマティブ分子の発見と開発を行い、社会が直面する環境問題、食料問題、医療技術の発展といったさまざまな課題に取り組んでいます。これまで10年間の取り組みが高く評価され、世界トップレベルの極めて高い研究水準と優れた研究環境にある研究拠点「WPI アカデミー」のメンバーに認定されました。



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

