

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05068

研究課題名（和文）スルホニル基の分子設計に基づくラジカル種の自在発生と制御

研究課題名（英文）Generation of radical species by the design of sulfonyl groups

研究代表者

南保 正和（Nambo, Masakazu）

名古屋大学・トランスフォーマティブ生命分子研究所・特任准教授

研究者番号：10705528

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではアルキルスルホン類を還元的に活性化することで、合成化学上有用なアルキルラジカル種が温和な条件で発生できることを見出した。この手法を活用することで、Giese反応をはじめとするラジカル変換反応に応用することに成功した。ラジカル種の発生において、1電子還元剤の選択だけでなく、スルホニル基上の置換基が極めて重要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じ、スルホニル基の分子設計によってスルホンが有用なラジカル種前駆体として機能することを明らかにした。この知見を活用することで、新しい形式のラジカル分子変換の開拓が期待される。

研究成果の概要（英文）：We developed a new method for reductive activation of alkyl sulfones to generate synthetically useful alkyl radical under mild conditions. By utilizing this method, we succeeded in applying it to radical transformations such as the Giese reaction. It was found that not only the choice of single-electron reducing agent but also the substituent on the sulfonyl group is extremely important in the generation of radical species.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカル種 スルホニル基 炭素-スルホニル結合活性化 スルホン 分子触媒 フォトレドックス触媒
1電子還元

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

有機硫黄化合物の1つであるスルホンは古くから有機合成に活用されてきた有用な化合物群である。スルホニル基は化学的な安定性と強い電子求引性を有する特異な官能基であり、この特性を活用することで脱プロトン化による α 位官能基化、その後スルホニル基を除去する合成プロセスが古くから用いられてきた[1]。しかしながら、スルホニル基の除去には強力な還元剤を用いる必要があり、官能基や合成可能な分子の種類は著しく制限されてしまう。このようにスルホニル基は「最終的に不要になり除去される官能基」という前提で利用されてきており、この合成プロセスに画期的な進展はみられていないのが現状である。

前述したスルホニル基を除去するプロセスは、2段階の1電子還元を経て進行することが知られている。このプロセスで注目すべきは、最初の1電子還元されたスルホンがフラグメント化し、スルフィン酸アニオンが脱離すると同時にラジカル種が発生する点である。従来の強力な還元剤を用いる方法ではさらなる還元が速やかに進行するため、ラジカル種としての活用は困難である。しかし、選択的な1電子還元が可能となればスルホンからラジカル種を発生できることを示唆しており、ラジカル種を活用する分子変換に新しい発生活法を提供することに繋がる。

これまでに我々は化学的に不活性な炭素-スルホニル(C-SO₂)結合を活性化、続く分子変換を可能にする新触媒の開発を行ってきた。例えばパラジウムまたはニッケル触媒存在下、ベンジルスルホン類の α 位官能基化、続くスルホニル基の置換反応を伴ったアリール化によってアリールメタン類が効率的に得られることを見出した[2]。またごく最近、スルホニル基上に電子求引基を導入するとC-SO₂結合がより活性化され、ジアリールメタン類の合成にも拡張できることを明らかにした[3]。研究成果は入手・調製容易なスルホン化合物がアリールメタン類の自在構築における有用なプレート分子となることを示しただけでなく、不活性なC-SO₂結合活性化を促進する新たな分子設計指針を提示し、一般的な結合形成反応への応用の可能性を示唆するものである。この知見を活かし、適切な電子受容性官能基を導入することで、温和な条件にてラジカル種の発生が可能であると想定し、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では化学修飾が容易なスルホンをラジカル前駆体として着目し、ラジカル種の自在発生・制御法の確立を目的とする。具体的にはスルホニル基の分子設計に基づいたC-SO₂結合の活性化を鍵とするラジカル種の新規発生活法を開発する。また実験と理論の両面からラジカル種の理想的な発生条件の開発やそれを活用した有用分子群の合成など実践的応用展開を目指す。

3. 研究の方法

(1) アルキルラジカル種の発生に有効なスルホンの開発

温和な条件でアルキルラジカル種の発生が可能な1電子還元剤とスルホニル基の探索を行った。ラジカル種の発生の確認は電子不足オレフィンとのGiese反応をモデルに行い、官能基許容性やラジカル種の発生機構について調査した。

(2) フォトレドックス触媒を用いたオレフィンの官能基化反応の開発

(1)で得られた知見を活かし、1電子還元剤としてフォトレドックス触媒を用いることでオレフィンの官能基化を行った。コントロール実験や量子化学計算によって、反応機構について調査を行った。

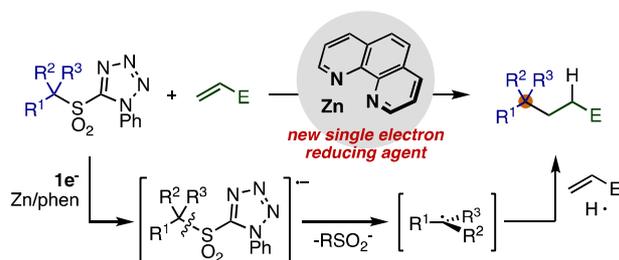
(3) フォトレドックス触媒を用いたベンジルスルホン類の二量化反応の開発

ベンジルスルホン類からラジカル種を発生させ、効率的な二量化反応を促進するフォトレドックス触媒反応条件を探索した。 α 位官能基化と組み合わせることで、従来のハロゲン化物の二量化反応では合成困難な分子群の創出を行なった。

4. 研究成果

(1) ラジカル種の発生に有効なスルホンの開発

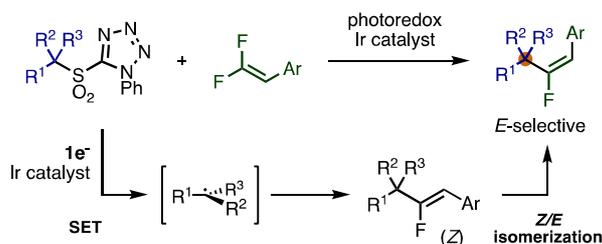
まず第3級アルキルスルホンとアクリル酸エステルのGiese反応をモデル反応として、1電子還元を促進するスルホニル基上の置換基を検討した。その結果、テトラゾリル基を有するスルホンが有効であることを見出した。スルホニル基上の置換基として一般的に用いられているフェニル基やピリジル基では反応は進行せず、この傾向はスルホンの還元電位の値



からも理解することができた。本反応に適切な還元剤として、亜鉛と 1,10-フェナントリン (phen) の組み合わせが重要であり、両者が共存することで 1 電子還元作用が発現することが分かった。実験および理論化学的手法によって phen ラジカルアニオンが還元種であることを示唆する結果を得た。本反応条件は様々な第 3 級アルキルスルホンと電子不足オレフィンに適用可能で、第 4 級炭素を有するアルカン類を与えた。また本反応を分子内反応とすることでスピロ化合物を効率的に得ることも可能であった。今回見出した亜鉛と phen を還元剤とする反応は非常に温和な条件でラジカル種を発生できる手法であるといえる。

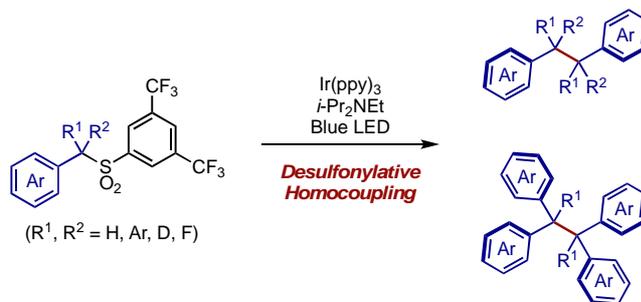
(2) フォトレドックス触媒を用いたオレフィンの官能基化反応の開発

(1)にて亜鉛と 1,10-phen が還元剤となるユニークな反応を見出したが、化学量論量以上の還元剤と必要である点で改善の余地が残されていた。これを改善するために可視光フォトレドックス触媒を用いる反応系の開発を行なった。その結果、可視光フォトレドックス触媒としてイリジウム触媒、犠牲還元剤にトリエチルアミンを用いるとアルキルラジカル種が発生し、gem-ジフルオロアルケンとのカップリング反応が進行することを見出した。興味深いことに、本反応において立体的に混み合った熱力学的に不利と考えられる E 体のモノフルオロアルケンが主生成物となることが分かった。様々な置換基を有する第 3 級アルキルスルホンや gem-ジフルオロアルケンに適用でき、良好な収率でカップリング生成物が得られた。コントロール実験や DFT 計算によって反応機構を調査し、反応はまず熱力学的に安定な Z 体が生じ、その後光励起された Ir 触媒によるエネルギー移動によるオレフィンの異性化によって E 体が主生成物となることを明らかにした。これは 1 つのイリジウム触媒が 1 電子移動とエネルギー移動を担う稀有な反応といえる。



(3) フォトレドックス触媒を用いたベンジルスルホン類の二量化反応の開発

これまでのアルキルスルホンの代わりにラジカル種が速やかに発生することを期待し、ラジカル二量化反応を検討した。その結果、可視光フォトレドックス触媒としてイリジウム触媒、犠牲還元剤にトリエチルアミンを用いるとベンジルスルホン類を用いると効率的な二量化反応が進行することを見出した。本反応の場合、テトラゾリル基に代わり、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基の方が良好な結果を与えた。本手法を用いることで、アリール基上に多様な官能基を有するジアリールエタン誘導体を得られた。またα位官能基化反応と組み合わせることで、従来合成が困難であった重水素やフッ素が選択的に導入された分子群を簡便に合成することができた。



<引用文献>

- [1] (a) Trost, B. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 107. (b) Trost, B. M. *et al. Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11193.
 [2] Nambo, M. *et al. Chem. Rec.* **2021**, *21*, 3978.
 [3] (a) Nambo, M. *et al. ACS Catal.* **2022**, *12*, 3013. (b) Corpas, J. *et al. Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 6774.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M., Ohkura Ryusei, Ohtsuka Motoo, Yim Jacky C.-H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Photocatalytic Desulfonylative Homocoupling of Benzylic Sulfone Derivatives	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 81 ~ 85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-1942-5695	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 該当する
1. 著者名 Tahara Yasuyo, Ghosh Koushik, Nambo Masakazu	4. 巻 101
2. 論文標題 Visible-light photoredox-catalyzed coupling of alkylsulfones with -(trifluoromethyl)styrenes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 491 ~ 496
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1139/cjc-2022-0271	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 Nambo Masakazu, Ghosh Koushik, Yim Jacky C.-H., Tahara Yasuyo, Inai Naoto, Yanai Takeshi, Crudden Cathleen M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Desulfonylative Coupling of Alkylsulfones with gem-Difluoroalkenes by Visible-Light Photoredox Catalysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 9526 ~ 9532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscatal.2c02233	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 該当する
1. 著者名 Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M., Ohkura Ryusei, Ohtsuka Motoo, Yim Jacky C.-H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Photocatalytic Desulfonylative Homocoupling of Benzylic Sulfone Derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 81 ~ 85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-1942-5695	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 該当する

1. 著者名 Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M.	4. 巻 80
2. 論文標題 Sequential Transformations of Organosulfones on the Basis of Properties of Sulfonyl Groups	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 222 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.80.222	査読の有無 無
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 Nambo Masakazu, Tahara Yasuyo, Yim Jacky C.-H., Yokogawa Daisuke, Crudden Cathleen M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthesis of quaternary centres by single electron reduction and alkylation of alkylsulfones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 4866 ~ 4871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC00133G	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 該当する

1. 著者名 Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Transition Metal Catalyzed Cross Couplings of Benzylic Sulfone Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 3978 ~ 3989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202100210	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 該当する

1. 著者名 Nambo Masakazu, Maekawa Yuuki, Crudden Cathleen M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Desulfonylative Transformations of Sulfones by Transition-Metal Catalysis, Photocatalysis, and Organocatalysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 3013 ~ 3032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c05608	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 該当する

1. 著者名 Nambo Masakazu, Crudden Cathleen M.	4. 巻 80
2. 論文標題 Sequential Transformations of Organosulfones on the Basis of Properties of Sulfonyl Groups	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 222 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.80.222	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 該当する

[学会発表] 計17件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 南保正和
2. 発表標題 フッ素官能基を活かしたスルホン化合物の新しい分子変換
3. 学会等名 第19回フッ素相模セミナー (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Transformations of Organosulfones through Carbon-Sulfonyl Bond Activation
3. 学会等名 第14回大津会議 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Transformations of Organosulfones through Carbon-Sulfonyl Bond Activation
3. 学会等名 Merck-Banyu Lecture, Ludwig Maximilian University of Munich (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Transformations of Organosulfones through Carbon-Sulfonyl Bond Activation
3. 学会等名 Merck-Banyu Lecture, Max-Planck Institute for Coal Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Transformations of Organosulfones through Carbon-Sulfonyl Bond Activation
3. 学会等名 Merck-Banyu Lecture, ETH Zurich (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Transformations of Organosulfones through Carbon-Sulfonyl Bond Activation
3. 学会等名 Merck-Banyu Lecture, Princeton University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Transformations of Organosulfones through Carbon-Sulfonyl Bond Activation
3. 学会等名 Merck-Banyu Lecture, Merck (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Transformations of Organosulfones through Carbon-Sulfonyl Bond Activation
3. 学会等名 Merck-Banyu Lecture, Massachusetts Institute of Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Transformations of Organosulfones through Carbon-Sulfonyl Bond Activation
3. 学会等名 Merck-Banyu Lecture, Harvard University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Transformations of Organosulfones through Carbon-Sulfonyl Bond Activation
3. 学会等名 Merck-Banyu Lecture, The California Institute of Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Transformations of Organosulfones through Carbon-Sulfonyl Bond Activation
3. 学会等名 Merck-Banyu Lecture, University of California, Berkeley (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 New Transformations of Organosulfones through Carbon-Sulfonyl Bond Activation
3. 学会等名 Merck-Banyu Lecture, Stanford University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masakazu Nambo
2. 発表標題 Radical-based Transformations through Reductive Activation of Carbon-Sulfonyl Bonds
3. 学会等名 第104春季年会, MBLA20周年記念特別講演会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 南保 正和
2. 発表標題 スルホニル基を活かした逐次的分子変換反応の開発
3. 学会等名 第34回万有札幌シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Koushik Ghosh, Jacky C.-H. Yim, Yasuyo Tahara, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 Synthesis of Quaternary Centres through Single Electron Reduction of Alkylsulfones
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC Kota Kinabalu 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南保正和
2. 発表標題 スルホニル基の特性を活かした新規分子構築法の開発
3. 学会等名 第37回有機合成化学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masakazu Nambo, Koushik Ghosh, Jacky C.-H. Yim, Yasuyo Tahara, Cathleen M. Crudden
2. 発表標題 可視光フォトレドックス触媒によるアルキルスルホンとgem-ジフルオロアルケンのカップリング反応
3. 学会等名 第102春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 南保正和（山本尚監修）	4. 発行年 2024年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 12
3. 書名 有機化学イノベーション	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 アルキル置換多環芳香族化合物の製造方法	発明者 南保正和、他3名	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、1. 特願2024-012055	取得年 2024年	国内・外国の別 国内

〔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
---------	---------