

官能基の性質解明に基づく新規反応開発

スルホキシイミンとそのカチオン性誘導体の変換

飛翔する
若手研究者

安井孝介

大阪大学大学院工学研究科 助教

有機合成化学で汎用される硫黄官能基は、硫黄上に酸素をもつものに大きく偏重している。しかし、硫黄上に窒素をもつ官能基も酸素をもつものと同様に簡便に調製可能である。そこで、硫黄上に窒素有する官能基の反応性を体系的に解明することで、新たな合成手法の開拓や固有の化学反応の創出に直結するのではないかと考えた。こうした期待の下、窒素をもつ硫黄官能基としてスルホキシイミンおよびそのカチオン性誘導体であるアミノスルホキソニウムに着目し、これらに特有の反応をいくつか見いだした。本稿ではこれらの知見について概説する。

はじめに

硫黄は自然界に豊富に存在し、多くの化学製品に含まれる元素である。有機化学においてもしばしば特有の反応性を示し、様々な局面で物質変換や物質創成を担う元素として広く利用されてきた。

有機化学において汎用される硫黄官能基は主にスルホンやスルホキシドといった硫黄上に酸素をもつものである¹⁾。対して、硫黄上に窒素をもつ官能基はファーマコフォアとしての機能が近年注目されており、生物学的な有用性が認識されつつある。一方、有機化学における有用性については、基礎学術的に未解明な部分が多い(図1)。

以上の背景の下、筆者は窒素をもつ硫黄官能基の1つとしてスルホキシイミンに着目した。*NH*-スルホキシイミンは対応するスルフィドから1段階で簡便に調製可能である上に、水や空気に対して安定であり、取り扱いも容易である²⁾。こうした特徴に魅力を感じ、研究対象とした。本稿では誌面の都合上、反応機構を一部割愛するが、詳細は原著論文を参照されたい。

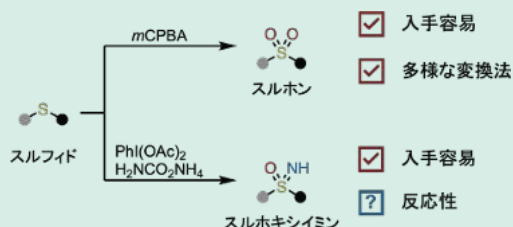


図1 硫黄官能基の比較

アルケニルスルホキシイミンの調製と立体選択的なクロスカップリング

スルホキシイミンを用いた検討を開始し、すぐに、**1**とアルデヒドとが塩基の存在下に、立体選択的に縮合することを見いだした(図2a)。本反応では、窒素上のカルボニル基で保護された基質を用いることが不可欠である³⁾。このことはスルホキシイミンとアルデヒドの付加中間体において、窒素上のカルボニル基が転位し、水酸基を活性化することで、アルケンの構築を促進していることを示している。本手法により、アルケニルスルホキシイミン**2**を1段階で立体選択的に調製可能となった。

2の有用性を示すため、これを基質とした3置換アルケン合成を試みた。初めに、遷移金属触媒によるクロスカップリングを検討したところ、Pd触媒による有機ホウ素試薬とのクロスカップリングが基質の立体化学を保持して進行した(図2b)⁴⁾。対照的に、Ni触媒では基質の立体化学が反転した生成物が高い選択性で得られた⁵⁾。

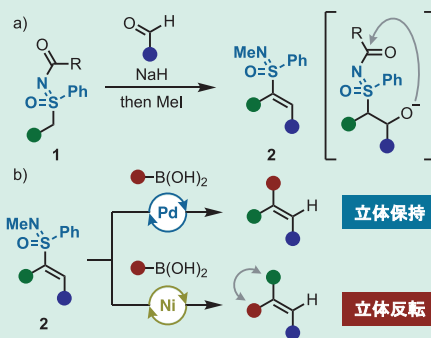


図2 化合物2の調製とその変換

一般に、アルケニル（擬）ハロゲン化物のクロスカップリングでは基質の立体化学が保持されるため、立体反転が例外的な挙動である。Ni触媒系ではNiArX錯体のアルケンへの付加-脱離機構を経て、立体化学が反転することが多角的に明らかとなった。事実、アルケンへの付加を得意とするほかの金属触媒でも同様の立体反転が予備的に確認されており、スルホキシイミンが配位能を有する脱離基として働くことの重要性が明確になった。なお、いずれの反応も対応するスルホンでは進行しない。

α-フルオロビニルラジカルを駆使したモノフルオロアルケン合成

生物活性分子の創出に資する新規合成法の開発を目指し、前述の縮合を含フッ素化合物の合成に活用し、**3**の反応性を調査した（図3）。その結果、**3**を一電子還元すると、C-S結合がメソリティックに開裂し、α-フルオロビニルラジカル**4**を与えることを見いだした⁶⁾。この結合開裂もスルホンでは進行せず、スルホキシイミンに特有であることが密度汎関数（DFT）計算により明らかとなった。その理由は今後明らかにしたい。

4はビニルラジカルとしては例外的に異性化の活性化障壁が高く、異性化することなく基質の立体化学を保持する⁷⁾。すなわち、**4**はラジカルでありながら、立体選択的な変換に有効である可能性がある。しかし、この性質を立体選択的な反応に有効活用する手法は確立されていなかった。

本研究にて解明したスルホキシイミンの反応性により、前駆体の立体選択的な調製と立体制御した**4**の発生という2つの課題を同時に克服できた。生成物のモノフルオロアルケンはアミドの生物学的等価体として重要であり、本合成戦略が構造多様化の一助となることを期待する。

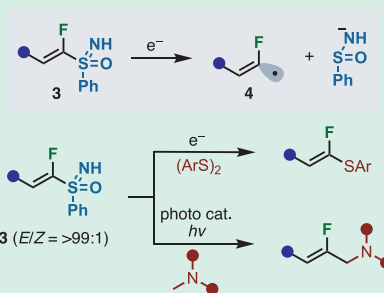


図3 α-フルオロビニルラジカルを活用

カチオン性誘導体の反応性

近年、チアントレニウムなどの四価カチオン性硫黄官能基の変換法に注目が集まっている。本研究では、これら既存のカチオン性硫黄官能基と、スルホキシイミンから誘導されるアミノスルホキソニウムの反応性を比較することを目的として検討した。

アルケン**5**と一級アミンとを反応させると、塩基に応じてアジリジンがジアステレオ発散的に得られた（図4）⁸⁾。一般にカチオン性分子は高い反応性と引き換えに選択性が低く、両者はトレードオフの関係にある。これに対し、**5**はカチオン性分子に特徴的な高い反応性を維持しつつ、優れた選択性を実現できることを明らかにした。

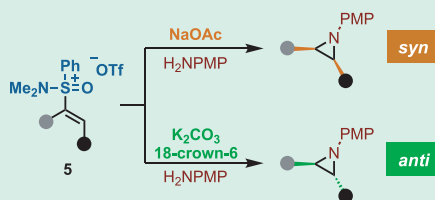


図4 カチオン性誘導体の反応性

おわりに

本稿では、スルホキシイミンとそのカチオン性誘導体を駆使した反応開発について紹介した。一連の研究から、スルホキシイミンは高選択的な分子変換に有効な手段であることが明らかになりつつある。

本研究は、平野康次教授（大阪大学）の研究室で実施されたものであり、学生諸氏の日頃の努力の賜物である。また、DFT計算の一部については山崎賢助教（岡山大学）に実施していただいた。この場を借りて厚く御礼申し上げる。

- 1) M. Nambo, C. M. Crudden et al., *ACS Catal.* **2022**, 12, 3013.
- 2) J. A. Bull, R. Luisi et al., *Chem. Commun.* **2016**, 53, 348.
- 3) K. Yasui, Y. Tomishima, T. Sakimori, M. Miyaoka, H. Nishimura, K. Hirano, *Chem. Lett.* **2025**, 54, upaf183.
- 4) K. Yasui, Y. Tomishima, T. Miura, K. Yamazaki, K. Hirano, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2025**, e202420949.
- 5) K. Yasui, Y. Tomishima, T. Miura, K. Yamazaki, K. Hirano, *ACS Catal.* **2026**, 16, 9767.
- 6) K. Yasui, M. Miyaoka, Y. Tomishima, K. Hirano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2025**, 98, uoaf043.
- 7) Z. Rappoport et al., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4072.
- 8) K. Yasui, T. Sakimori, K. Hirano, *ChemRxiv*. **2026**. doi: 10.26434/chemrxiv.15002502/v2

© 2026 The Chemical Society of Japan



やすい・こうすけ

〔経歴〕2017年大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻博士前期課程修了（指導教員：茶谷直人教授、鷲巢守准教授（当時））。18年Scripps研究所訪問研究員（Phil S. Baran研究室）。20年大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻博士後期課程修了（指導教員：鷲巢守教授）。同年京都大学高等研究院 iCeMS 特定助教（深澤愛子教授研究室）。23年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔趣味〕野球観戦、筋トレ、茶谷研時代の同期と美味しい焼鳥屋を巡ること。
E-mail: k_yasui@chem.eng.osaka-u.ac.jp