

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12608

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22521

研究課題名(和文) 反応剤の直接的光励起を活用する典型元素導入反応の開発

研究課題名(英文) Development of photo-induced elementalizations enabled by excited reagents

研究代表者

永島 佑貴 (Nagashima, Yuki)

東京工業大学・物質理工学院・助教

研究者番号：90880055

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：有機スズ化合物は炭素-スズ結合を有する有機化合物で、クロスカップリング反応の原料として様々な有機化合物の合成に汎用される。そのため、その多様な合成法を確立することは、医薬化学・材料化学など様々な分野において重要な課題である。本研究では、光励起を利用した新たなスズ化学種「有機スズジラジカル」を創出した。購入可能な反応剤であるスタニルシラン(Si-Sn)とフッ化物イオンから生じる有機スズアニオンの光励起状態を作り出すことで、末端アルキンへのヒドロスタニル化反応や、フルオロアレーンの脱フッ素スタニル化反応が進行することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機スズ化合物を合成・導入するための試薬として、古くより有機スズカチオン種・アニオン種・ラジカル種が開発されていたが、ここに約50年ぶりに新たな化学種スズジラジカル種を加えることができた点は、学術的意義が高い。

また、有機スズ化合物は汎用性の高い合成中間体で、材料化学や創薬化学における探索的合成に幅広く利用されてきた分子である。そのため、本研究は機能性材料や医薬品などの研究開発の促進や安定的供給に貢献する点で社会的意義も高いと考える。

研究成果の概要(英文)：Organotin reagents are ubiquitous and versatile building blocks in modern organic chemistry, especially for the Stille reaction. While many stannylation reactions have been established, their reagents limited to stannyl cations, anions, and radicals for a long time. We revealed the unique reactivity and selectivity of an entirely new stannyl reagents (species): the excited (T1) stannyl diradical generated by photoexcitation of a stannyl anion. This species enabled hydrostannylation of alkynes and defluorostannylation of fluoroarenes without the need for any catalyst.

研究分野：有機合成化学

キーワード：光反応 励起状態 有機スズ化合物 ジラジカル 計算化学 創薬化学 典型元素化合物

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機典型元素化合物は、重要合成中間体であるとともに、機能性材料・生理活性分子の構造単位として利用されており、効率的で多様な合成法が求められている。中でも、有機スズ化合物は、Stille カップリング反応の前駆体など、汎用性の高い唯一無二の合成中間体として知られ、材料化学や創薬化学における探索的合成に幅広く利用されてきた (Figure 1A)。

有機スズ化合物を合成・導入するための試薬として、古くより有機スズカチオン種¹⁾/アニオン種²⁾/ラジカル種³⁾が開発され、多種多様なスタニル化(スズ化)反応が実現されてきた (Figure 1B)。しかし、より幅広い有機スズ化合物にアクセスするために、新しい概念に基づくこれまでにないスズ化学種が求められてきた。

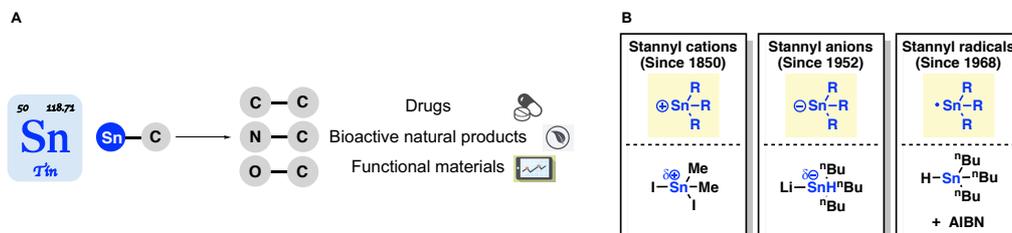


Figure 1

2. 研究の目的

本研究では新しい概念に基づくスズ化学種として、有機スズアニオン種の光励起状態⁴⁾に着目し、その物理化学的性質の理解、およびこれを利用した新規スタニル化反応の開発を第一の目的に設定した。また、開発した反応を利用することで、機能性材料や医薬品分子の誘導体を合成する手法を確立することを第二の目的に設定した。

3. 研究の方法

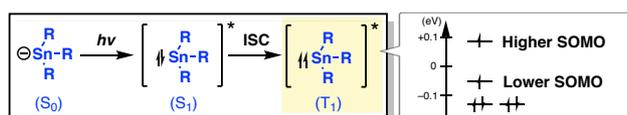
有機スズアニオン種の物理化学的性質の理解に関しては、 Me_3Sn^- アニオンをモデル化合物とした TDDFT 計算を検討することとした。新規スタニル化反応の開発に関しては、通常のスズアニオン種では進行しにくい反応として、「末端アルキンへのヒドロスタニル化反応」と「フルオロベンゼンの脱フッ素スタニル化反応」を検討することとした。「末端アルキンへのヒドロスタニル化反応」では、末端プロトンの脱プロトン化反応という副反応が競合するために、また「フッ化アリーの脱フッ素スタニル化反応」では安定な C-F 結合が不活性であるために、通常の実験条件では反応が進行しないことが知られている。

また、機能性材料や医薬品分子の誘導体の合成に関しては、フッ素を含有する医薬品を対象とするスタニル化反応や、Stille カップリング反応と組み合わせる連続反応を検討することとした。

4. 研究成果

(1) モデル化合物を用いた「有機スズアニオン種の光励起状態」の解析

Me_3Sn^- アニオンをモデル化合物として TDDFT 計算を行った (Figure 2)。まず、基底状態において Me_3Sn^- アニオンは青色光を効率的に吸収することが示された。これは、 $\text{Li-Sn}^t\text{Bu}_3$ の THF 溶液が赤色を示す過去の報告とも一致している。一般的な中性の有機スズ化合物は可視光を吸収できないことは対照的であり、アニオン種特有の現象である。光励起された Me_3Sn^- アニオンは重原子効果によって項間交差 (ISC) を起こし、励起三重項状態 (T_1) の Me_3Sn^- ジラジカルが発生すると考えられる。励起三重項状態における構造最適化と分子軌道解析の結果、この Me_3Sn^- ジラジカル (T_1) の高エネルギー SOMO は結合形成には直接関与はできないと考えられるが、占有する電子は強力な一電子還元能を有することが示唆された。一方、スタニル化(結合形成)に関与する最重要な分子軌道は、低エネルギー側の SOMO と考えられる。



© (U)B3LYP/LANL2DZ (Sn), 6-31+G* (for others)

Figure 2

(2) 「アルキンへのヒドロスタニル化反応」の開発

上記の理論的な予想をもとに、 $\text{Me}_3\text{Si-Sn}^t\text{Bu}_3$ (**2**) とフッ化物イオンの組み合わせから生じる有機スズアニオン種と 1-octyne (**1a**) を用いてヒドロスタニル化反応の検討を行った (Figure 3A)。これまで知られているとおり、本反応は光を照射しない条件では、アルキン末端の脱プロトン化のみが進行し、目的の反応はほとんど進行しなかった。一方、blue LEDs 照射下に本反応を行ったところ、ヒドロスタニル化が進行し、生成物 (**3a**) が得られた。プロトン源としてメタノー

ルを添加したところ収率が劇的に向上した。本反応は水中でも進行する一方、空気中では進行しなかったことから、本反応の活性種は、有機スズアニオン種・ラジカル種とも異なる性質を有することが示唆された。

最適条件をもとに基質一般性の検討を行った (Figure 3B)。本反応は、プロトン源を調整することで、脂肪族・芳香族アルキンに広く適用可能で、電子的な影響をあまり受けず反応が進行し、*E* 体が位置/立体選択的に得られた。塩基性/求核性を有するアニオン性試薬と共存困難な水酸基やピリジル基などの官能基を損なうことなく反応が進行した。また、ラジカル反応により容易に損壊することが知られているシクロプロパン環も共存可能であった。

本反応の想定反応機構を以下のように考えた (Figure 3C)。系中で発生したスズアニオン (A) は、 S_1 状態 ($^1A^*$) へと光励起された後、項間交差によって T_1 状態 ($^3A^*$) へ変換される。次に、 $^3A^*$ の高エネルギー SOMO からアルキンの LUMO へ電子移動 (SET) が進行し、B が生じる。その後、アルキン炭素上でラジカルの再結合が進行し、ビニルアニオン (C-1) が得られる。最後に、C-1 がプロトン化されることで、ヒドロスタニル化体 (D) が得られる。一方、アセチリド (C-2) が生成する機構では、不安定な *sp* 炭素ラジカルを経由しなければならず、副反応が抑制されたと考えられる。この想定反応機構は、理論計算によっても裏付けられた。

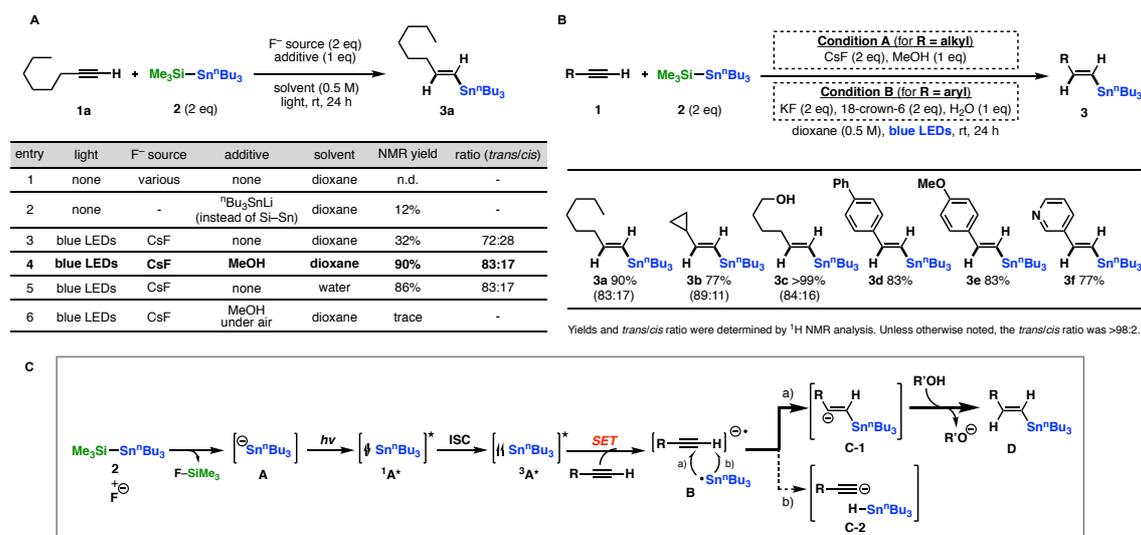


Figure 3

(3) 「フッ化アリーの脱フッ素スタニル化反応」の開発

次に、有機スズラジカルの高い電子還元能を、C-F 結合の切断に利用できないかと考えた。C-F 結合は機能性分子や医薬品などの様々な分子に含まれる一方、高い結合エネルギーを有する安定な結合であるため、電子的に中性なフッ化アリーの変換は困難であることが知られている。種々検討の結果、有機スズアニオン種を DMF 中 blue LEDs 照射下、フッ化ビフェニル (4a) と反応させることで、78% 収率にて目的の脱フッ素スタニル化体 (5a) が得られることを見出した (Figure 4A)。本反応は、光非照射下ではほとんど進行せず、スタニルジラジカル種が有する高い電子還元能の重要性が確認された。本手法は様々な電子状態のフッ化アリーに適用可能であるだけでなく、ヨウ化アリー (6) のスタニル化反応も進行した。

本反応の想定反応機構は以下のように考えた (Figure 4B)。先ほどと同様の機構により系中で発生した T_1 状態のスズラジカル種の高エネルギー SOMO からフッ化アリーの LUMO へ電子移動 (SET) が進行し、E が生じる。その後、フッ化物イオンが脱離するとともにスズラジカルの付加が協奏的に生じることで、目的物であるスタニル化体得られる。この想定反応機構も同様に、理論計算によって裏付けられた。

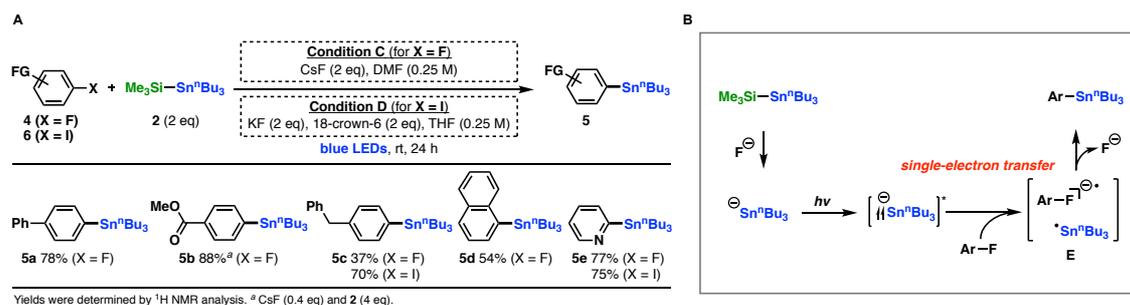
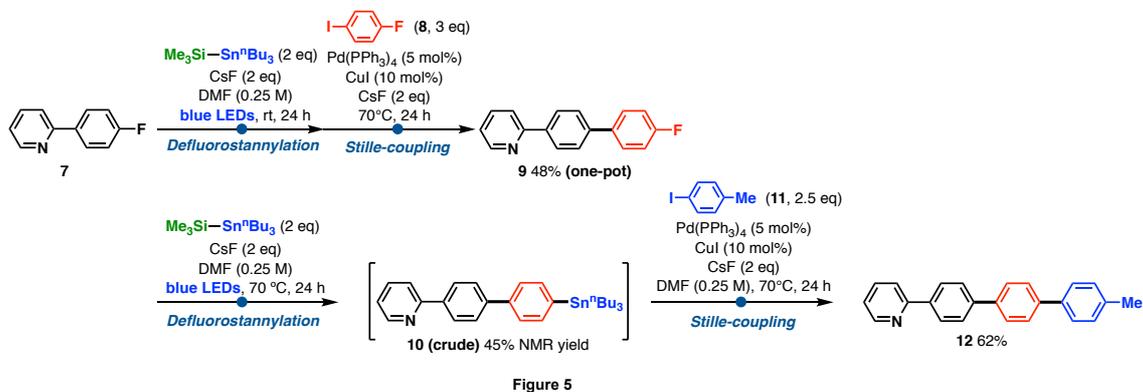


Figure 4

(4) 連続反応の開発

最後に、本手法のさらなる応用可能性を検討するために、**Figure 5** に示す連続スタニル化反応/Stille カップリングを検討した。**7** の脱フッ素スタニル化によって合成したスズ化合物を、ワンポットでヨウ化アリール **8** と Stille カップリングさせたところ、反応は円滑に進行し、目的のトリアリール誘導体 **9** が得られた。**9** には、**8** 由来の芳香族 C-F 結合が含まれており、これをさらに脱フッ素スタニル化、次いでヨードトルエン (**11**) と Stille カップリングさせることで、テトラフェニル誘導体 **12** が合成された。このように連続反応に展開することにより、末端アルキンや芳香族 C-F 結合を有する多様な分子の合成終盤における官能基化に、本スタニル化反応が利用できると考えられる。また、末端アルキンや芳香族 C-F 結合を足がかりとした、機能性分子や医薬品の一挙構築法としての有用性も示された。



以上、本研究では典型元素の一つであるスズ元素の特性に着目し、理論計算と実験化学を組み合わせることにより新たなスズ化試薬の開発を目指した。まず理論計算を用いてスズアニオンの可視光吸収を予測し、重原子効果による項間交差を利用したスズジラジカル発生、ジラジカル種の高い一電子還元能に基づく新たなスズ化反応を企画し、新規ヒドロスタニル化反応および脱フッ素スタニル化反応を開発した⁵⁾。

本研究で見出したスズ化学種は、これまで合成困難であった新たな典型元素化合物の供給に貢献し、材料科学や創薬化学の発展に寄与することが期待される。

<参考文献>

- 1) Frankland, E. Q. *J. Chem. Soc.* **1850**, 2, 263.
- 2) Gilman, H.; Rosenberg, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 531.
- 3) Leusink, A. J.; Budding, H. A.; Drenth, W. *J. Organomet. Chem.* **1968**, 11, 541.
- 4) D. Yukimori, Y. Nagashima*, C. Wang, A. Muranaka, M. Uchiyama*, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 9819–9822.
- 5) K. Sakamoto, Y. Nagashima*, C. Wang, K. Miyamoto, K. Tanaka, M. Uchiyama*, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 5629–5635.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sakamoto Kyoka, Nagashima Yuki, Wang Chao, Miyamoto Kazunori, Tanaka Ken, Uchiyama Masanobu	4. 巻 143
2. 論文標題 Illuminating Stannylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 5629 ~ 5635
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.1c00887	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂本京花、永島佑貴、内山真伸
2. 発表標題 有機スズアニオン種の励起状態を利用した新規スタニル化反応
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------