



Tokyo Tech

2021年4月19日

報道機関各位

東京工業大学

## 光を利用した「有機スズジラジカル」の発生に成功

—約50年ぶりとなる新たなスズ化学種の実現—

### 【要点】

- 有機スズアニオンを光励起させることで、新たなスズ化学種である高エネルギー体「ジラジカル」へ変換することに成功
- スズジラジカルを用いた炭素—炭素三重結合や炭素—フッ素結合への簡便なスズ導入反応を開発
- スズジラジカルの性質を実験化学・理論化学の両面から解明

### 【概要】

東京工業大学 物質理工学院 応用化学系の永島佑貴助教、田中健教授と、東京大学 大学院薬学系研究科の内山真伸教授のグループは、「有機スズアニオン（用語1）」の光励起（用語2）によって高エネルギー体「有機スズジラジカル（用語3）」を発生させることに成功し、これを利用した有機スズ化合物の簡便な合成法を開発した。

有機スズ化合物は、炭素—スズ結合を有する有機化合物で、機能性分子や生理活性物質、医薬品の合成に用いられる重要な化合物群である。その合成にはこれまで、スズアニオンやスズラジカル（用語4）を用いる合成法が多用されてきたが、更に幅広い有機スズ化合物を合成するために、新たな手法の開発が望まれていた。

永島助教らの共同研究グループは、光照射によってスズアニオンを励起三重項状態（用語5）へ変換できれば、高エネルギー体「ジラジカル」として有機スズ化合物の合成に利用できるのではないかという考えを提唱し、様々なスズ元素導入反応を開発した。このスズジラジカルは約50年ぶりとなる新たなスズ化学種であり、今回開発した新手法は、これまでアクセスできなかった多種多様な有機スズ化合物の合成を実現し、材料化学・医薬化学の発展に寄与することが期待される。

研究成果は、米国化学会誌「*Journal of American Chemical Society*」の掲載に先立ち、オンライン版（3月26日付）に掲載され、カバーピクチャーに採用された。

## ●背景

有機スズ化合物は、炭素—スズ (C—Sn) 結合を有する有機化合物で、クロスカップリング反応 (用語 6) によって別の有機化合物と容易に結合させることができるため、機能性分子や生理活性物質、医薬品の合成など、様々な分野で利用される重要な化合物である。そのため、スズ元素を有機化合物に導入することによって有機スズ化合物を合成する手法は古くから研究されてきた。1952 年に開発されたスズアニオンや、1968 年に開発されたスズラジカルなど、スズ化学種を用いる合成法が現在でも多用されている (図 1C)。しかしながら、材料化学や医薬化学などの分野で更に幅広い有機スズ化合物を利用できるようにするために、新しい概念に基づくこれまでにないスズ化学種を作り出すことが求められてきた。

## ●研究成果

研究グループは新たなスズ化学種を作り出すことを目指して、スズ化学種の光励起状態に着目した。具体的には、1952 年より長らく有機スズ化合物の合成に利用されてきたスズアニオンを、光照射によって電子励起状態へ変換できれば、新しい高エネルギー化学種「スズラジカル」として合成に利用できるのではないかと考えた (図 1A)。

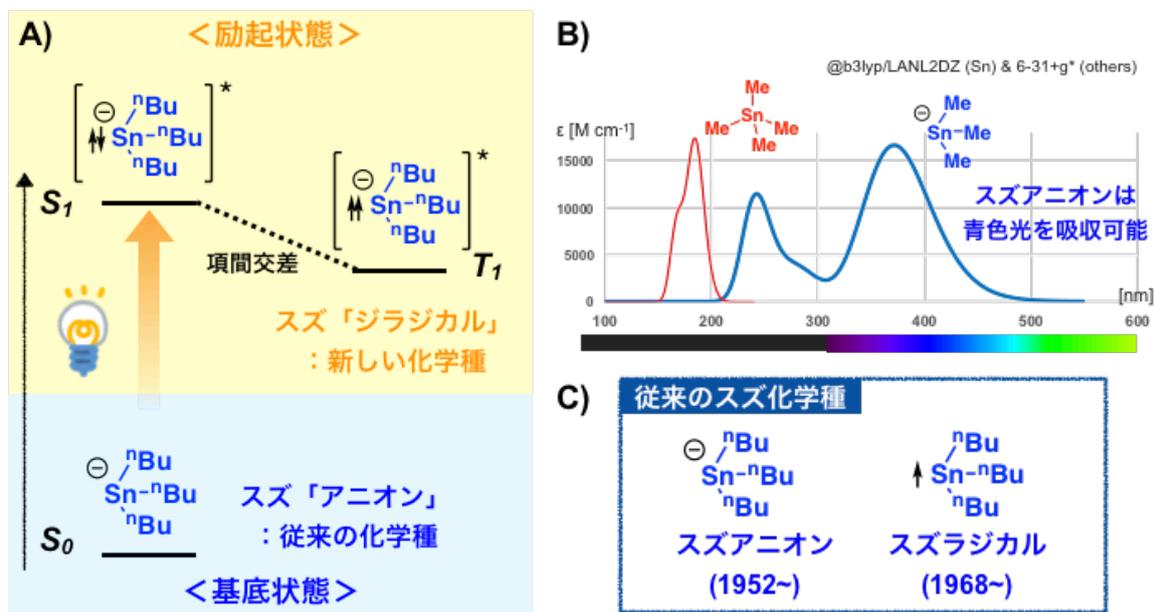


図 1: 本研究の概要と理論計算による予測

(A) 従来型のスズアニオンを光励起することでスズジラジカルに変換する (B) スズアニオンの吸収波長の計算結果 (C) 従来のスズ化学種

まず、このスズジラジカルの性質を理論化学的に検証するために、**密度汎関数法**（用語 7）による理論計算を行った。その結果、400 nm 付近（青色）の光を用いれば、スズアニオンを効率よく光励起できることが示唆された（図 1B）。また、スズ元素の重原子効果によって、励起一重項から励起三重項に効率よく変換されることも理論的に予想された。こうして生じる励起三重項スズジラジカルの**分子軌道**（用語 8）を解析したところ、高い**1 電子還元能**（用語 9）を有することが予測され、これまでとは異なる反応を実現できる可能性が示された。

次に、スズジラジカルの性質を実験化学的に検証する方法として、炭素—炭素三重結合を有するアルキンとの反応を検討した。具体的には、スズアニオン前駆体とフッ化物イオンの組合せに青色光を照射して光励起させ、スズジラジカルを発生させた（図 2）。その結果、スズジラジカルが従来のアニオンやラジカルとは異なる反応性を有し、望みの反応点のみを変換できる高い選択性を有することが確認された。本反応では、化合物を混ぜて光を当てるだけで目的の有機スズ化合物が得られる。また、医薬品であるメストラノールを変換可能であるなど、従来法よりも幅広い化合物の合成に適用できる。



図 2：アルキンとの反応による有機スズ化合物合成と医薬品への応用

さらに研究グループは、最も安定な結合の一つである炭素—フッ素結合を有し、機能性分子や医薬品などに数多く含まれるフッ化アリールに着目した。この炭素—フッ素結合を炭素—スズ結合へ変換できれば、得られる有機スズ化合物を上述のクロスカップリング反応と組み合わせることで、様々な類縁化合物が一挙に合成できると期待される。しかしその結合の高い安定性から、従来の方法ではそうした変換は困難であるとされてきた。



図 3：フッ化アリールとの反応による有機スズ化合物合成と医薬品への応用

研究グループは、ジラジカルの高い還元力を利用することで、この炭素—フッ素結合を切断し、スズ元素を導入することに成功した（図 3）。本反応も機能性分子へ応用可能であり、例えば、医薬品（統合失調症治療薬）であるブロナンセリンを直接的に変換できることを実証した。また、フッ素を足がかりとした連続変換プロセスの構築によって、機能性分子の多様な類縁化合物が一举に合成できることを実証し、医薬品や材料分子の探索研究を大きく促進できることを示した（図 4）。

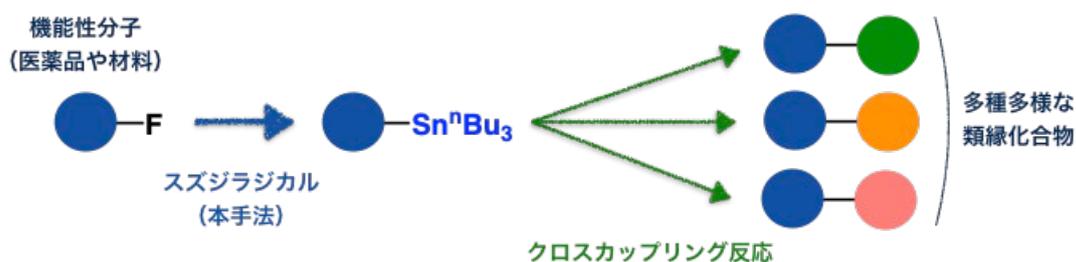


図 4：機能性分子の多様な類縁体化合物合成

### ●今後の展開

今回の研究では、光励起を利用することでスズジラジカルを発生させるという新たな戦略を開発した。今回開発した手法は、約 50 年ぶりの新たなスズ化学種を発生させるものであり、高い反応性と選択性によって、これまで合成できなかった有機スズ化合物へ容易にアクセスすることができる。

今後、本手法を用いることで、幅広い機能性分子や医薬品の多様な類縁化合物を迅速に合成することが可能になり、材料化学・医薬化学の発展に寄与することが期待される。

### ●用語説明

- (1) **アニオン**：負に帯電したイオン。有機化合物中の電氣的に陽性な部分と付加反応を引き起こすと、新しい結合が形成される。
- (2) **光励起**：分子が光を吸収することで、高いエネルギー状態へと移行すること。
- (3) **ジラジカル**：一分子内に二つの不対電子を有する分子。一般に、高い反応性と短い寿命を持つことが知られる。
- (4) **ラジカル**：一分子内に一つの不対電子を有する分子。
- (5) **励起三重項状態**：光励起されて移行する高エネルギー状態のうち、一重項状態はすべての電子スピンの対になった分子状態であり、三重項状態は励起電子が基底状態の電子と平行スピンとなる状態を指す。一般に、まず励起一重項状態となったあとで励起三重項状態へ移行する。
- (6) **クロスカップリング反応**：パラジウム触媒の作用により、有機金属化合

物と有機ハロゲン化物を結びつけ、炭素—炭素結合を生成する化学反応。有機金属化合物として有機スズ化合物を使用する反応は、開発者の名前から右田・小杉・Stille クロスカップリング反応と呼ぶ。

- (7) **密度汎関数法**：エネルギーなどの物性を電子密度から計算することが可能であるとする密度汎関数理論を用いる計算手法。
- (8) **分子軌道**：分子中の各電子の振る舞いを記述する 1 電子波動関数。
- (9) **1 電子還元能**：他の分子へ 1 電子移動させる能力。これにより自身は酸化され、他分子は還元されることになる。

## ●付記

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金（No.17H05430、No.17H06173、No.20K22521）、国立研究開発法人 科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）（JPMJCR19R2）、公益財団法人 長瀬科学技術振興財団、上原記念生命科学財団の支援を受けて行われた。

## ●論文情報

掲載誌：*Journal of American Chemical Society*

論文タイトル：Illuminating stannylation

著者：Kyoka Sakamoto, Yuki Nagashima\*, Chao Wang, Kazunori Miyamoto, Ken Tanaka, Masanobu Uchiyama\*

DOI：10.1021/jacs.1c00887

### 【問い合わせ先】

東京工業大学 物質理工学院 応用化学系 助教 永島佑貴

Email: nagashima.y.ae@m.titech.ac.jp

TEL: 03-5734-3631

東京工業大学 物質理工学院 応用化学系 教授 田中健

Email: tanaka.k.cg@m.titech.ac.jp

TEL: 03-5734-2120

東京大学大学院 薬学系研究科 教授 内山真伸

Email: uchiyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

TEL: 03-5841-0732

### 【取材申し込み先】

東京工業大学 総務部 広報課

Email: media@jim.titech.ac.jp

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661