

ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	3. 炭素骨格合成
中項目	3-1. C-C 結合生成
小項目	3-1-6. 典型金属を利用する反応(1) (Li 利用の Wittig 転位など)

概要 (200字以内)

典型金属由来の有機金属化合物, 特に有機リチウム化合物 (RLi) や Grignard 反応剤 (RMgX) はカルボアニオン等価体として, また強塩基として有機化学上極めて重要な反応剤であり, C-C 結合生成に幅広く用いられている. なかでも有機リチウム化合物については, 従来からの用途に加え, 高度な立体制御を伴う分子間, もしくは分子内の C-C 結合生成反応への用途も広がり, その重要性が増している.

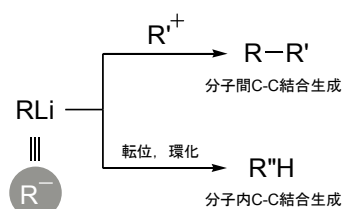


図1: 有機リチウム化合物によるC-C結合生成

現状と最前線

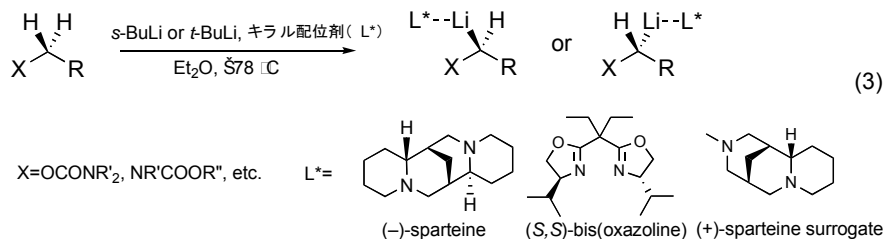
有機リチウム化合物の反応に関する周辺状況は近年大きく改善されている. その反応に最も良く用いられるエーテル系溶媒については, 従来, ベンゾフェノンケチルなどを用いた専用の蒸留装置によって脱水, 脱酸素化を行う手間を要していたが, 最近, 脱水溶媒が安価に市販されるようになり利便性, 安全性が格段に向上した. また, 近年, ブチルリチウムなどの単純な有機リチウム化合物は高純度のものが比較的安価に購入できるようになった. 総じて, 有機リチウム化合物の反応を実施することは, 従前に比べて遙かに容易になっている.

一方, 有機リチウム化合物の調製法に関しても顕著な進展がある. 対応する有機ハロゲン化合物などの原料に対して, 金属リチウムを直接反応させる手法 (直接還元法) は単純な有機リチウム化合物の大量合成に適した経済的な方法であり, 従来から広く用いられてきた (式1). ただしその反応は, 固-液二相系であるために制御が困難であり, また, 小規模の反応に不向きであるなどの欠点も有していた. これに対して近年, 金属リチウムにナフタレン等の芳香族化合物を作用させてエーテル溶媒に可溶性リチウムアレーニドとした後に原料と反応させるという, 均一系手法が開発され, 発展の兆しを見せている (式2).



他方, 有機ハロゲン化合物や酸性度の高いプロトンを有する基質に対して, 入手容易な有機リチウム化合物を反応させる調製法 (ハロゲンもしくは水素とリチウムの交換反応) も, 操作が簡便で汎用性が高い. 特に水素-リチウム交換反応 (別称: 脱プロトン化法) については, 近年, 反応を適切なキラル配位剤の存在下に行うと高度なエナンチオ制御が可能であることが明らか

かにされ、不斉合成への幅広い利用が展開されている (式 3)。



有機リチウム化合物はハロゲン化アルキル、カルボニル化合物およびその類縁体等、多様な炭素求電子剤と容易に反応して C-C 結合を生成する。また有機リチウム化合物の転位 (カルボアニオン転位) は骨格変換を伴う C-C 結合反応として重要である。なかでも Wittig 転位に関しては、従来から応用研究が盛んであった [2, 3]-転位に加え、[1, 2]-転位や [1, 4]-転位の利用研究や、これらの転位を従来のエーテル系からアセタール系やアミン系に展開する研究、さらには、水素-リチウム交換反応段階を上述の様にキラル配位剤の存在下に行うことでエナンチオ制御する研究が進み、多様なキラル分子の骨格構築法としての有用性が高まっている (図 2, 式 4, 5)。

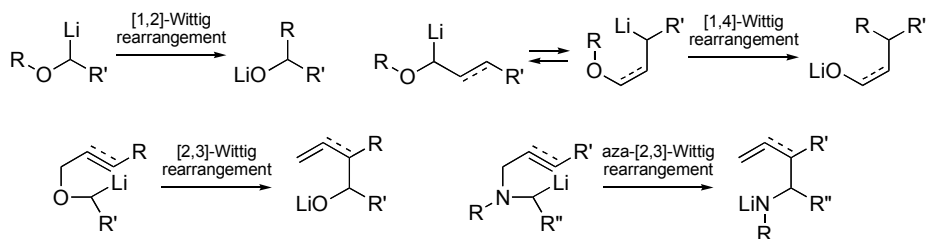
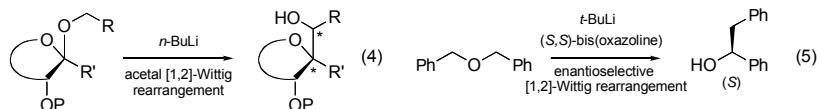


図2: 各種のWittig転位



1. "The Chemistry of Organolithium Compounds", ed. by Z. Rappoport, I. Marek, Wiley, New York (2004).
2. J. Clayden, "Organolithiums: Selectivity for Synthesis", Pergamon, Amsterdam (2002).
3. "Organometallics in Synthesis A Manual", ed. by M. Schlosser, Wiley, Baffins Lane (2002).

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

エナンチオ選択的不斉合成法の更なる発展が望まれる。その為には、触媒化や立体選択性に関してより効果的であり、かつ、入手容易なキラル配位剤の開発が必須であろう。

- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

有機リチウム化合物の反応性は溶媒もしくはそれに添加する共溶媒によって大きく変化する。その本質を精査するとともに、毒性が低く、かつ効果的な溶媒、共溶媒の開発が望まれる。また、比較的未開拓な有機ナトリウム化合物、有機カリウム化合物の利用開発が望まれる。

キーワード

有機リチウム化合物, カルボアニオン反応, カルボアニオン転位, エナンチオ選択的不斉合成

(執筆: 友岡克彦)