

有機リチウム試薬の簡便かつ環境に優しい合成法の開発

～溶媒使用量を劇的に削減可能な新規有機合成プロセスの構築へ～

ポイント

- ・環境負荷の大きい有機溶媒の使用量を最小限に抑えた有機リチウムの新規発生手法の開発に成功。
- ・ボールミルという粉碎装置を用いることで、従来法と比較して実験操作の大幅な簡便化に成功。
- ・環境調和型の新しい物質生産プロセスの拡充並びに生産プロセスのコストダウンの実現に期待。

概要

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、同大学大学院工学研究院の伊藤 肇教授、久保田浩司准教授らの研究グループは、ボールミルという粉碎機^{*1}を用いたメカノケミカル法を活用し、有機合成の歴史の中で最も幅広く利用されてきた反応剤の一つである有機リチウム試薬^{*2}を、有機溶媒をほとんど用いない条件で合成し、有機合成に利用する手法を開発しました。

一般的に有機リチウム試薬は、水や空気を厳密に除去した反応容器内において、高純度の有機溶媒を使用し、慎重に温度管理を行いながら調製され、有機合成に利用されています。有機リチウム試薬はその高い反応性のため、有機合成において広く利用されてきましたが、その合成及び反応には、このような煩雑な実験操作や多量に有機溶媒を用いる必要があるという問題点がありました。

研究グループは、ボールミルという粉碎機を用いることで実験操作を簡便化し、空気下・室温で有機溶媒をほとんど使用せずに、有機リチウム試薬を調製し、有機合成に利用することに成功しました。具体的には、ボールミルで活性化された金属リチウムが、迅速に有機ハロゲン化物^{*3}と反応し、有機リチウム試薬を生成することを見出しました。また、従来法では出発原料として用いることが困難な難溶性有機ハロゲン化物や有機フッ化物も、有機リチウム試薬の前駆体として利用可能であることが明らかになりました。今後、本手法を用いることで、環境調和型省溶媒メカノケミカル有機合成プロセスの開発が期待できます。

本研究成果は、2025年2月21日(金)公開のNature Synthesis誌にオンライン掲載されました。



メカノケミカル法を用いることで、空気下・室温で有機溶媒をほとんど使用せずに、有機リチウム試薬を調製し、有機合成に利用することに成功。医薬品や機能性材料の合成において、生産プロセスのコストカット及び環境負荷の軽減につながることを期待される。

【背景】

有機リチウム試薬は、1917年に初めてその合成が報告されて以来、医薬品や機能性有機材料の合成において幅広く利用されてきました。しかし、一般にその合成及び利用には、毒性が高く環境負荷の大きい有機溶媒を多量に必要とします。加えて、反応には厳密な不活性ガス雰囲気下かつ脱水された環境が必要であり、煩雑な実験操作が求められます（図1）。したがって、省溶媒かつ簡便に有機リチウム試薬を合成し、有機合成反応に用いることのできる手法が求められています。

【研究手法及び研究成果】

当研究グループではこれまでに、ボールミル装置を用いたメカノケミカル法により、有機ハロゲン化合物とバルク状の金属を反応させ、空気下で簡便に有機金属種を合成することに成功しています。また、このメカノケミカル法は、従来法に比べて溶媒使用量が大幅に削減可能であることが明らかになっています。この知見を基に本研究では、メカノケミカル法を利用することで省溶媒かつ簡便に、有機リチウム試薬を合成することができないかと考えました。検討の結果、ボールミルを用いることで、ごく少量の液体添加剤存在下、有機ハロゲン化合物と金属リチウムの反応が迅速に進行し、対応する有機リチウム試薬を空気下・室温で簡便に調製することに成功しました（図2）。このとき、得られた有機リチウム試薬は多様な有機合成反応に空気下で利用できることも示されました。加えて、従来の溶液系での手法では反応性に乏しい難溶性有機ハロゲン化合物及び有機フッ化物についても、本手法では有機リチウム試薬前駆体として利用できることが見出されました。

【今後への期待】

有機合成化学において、非常に重要な役割を果たしてきた有機リチウム試薬を、簡便かつ有機溶媒を大幅に削減して合成し、有機合成に利用できるようになりました。これにより、医薬品や機能性材料の合成において、大幅に溶媒使用量を低減することが可能となり、生産プロセスのコストカット及び環境負荷の軽減につながることを期待されます。

【謝辞】

本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 CREST「レドックスメカノケミストリーによる固体有機合成化学（JPMJCR19R1）」、創発的研究支援事業 FOREST「固相メカノラジカルの化学と応用（JPMJFR201I）」、文部科学省科学研究費補助金「基盤研究 A」（JP24H00453、JP22H00318）、「挑戦的研究（開拓）」（JP22K18333）、「学術変革領域研究 A（デジタル有機合成）」（JP24H01050）、「学術変革領域研究 A（グリーン触媒科学）」（JP24H01832）、文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）の支援のもとで行われたものです。

論文情報

論文名 Mechanochemical activation of metallic lithium for the generation and application of organolithium compounds in air (空気下で実施可能な金属リチウムのメカニカルな活性化を利用した有機リチウム試薬の発生と応用)

著者名 近藤恵祐¹、久保田浩司^{2,3}、伊藤 肇^{2,3} (¹北海道大学大学院総合化学院、²北海道大学大学院工学研究院、³北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD))

雑誌名 Nature Synthesis (Nature 姉妹誌)

DOI 10.1038/s44160-025-00753-3

公表日 2025年2月21日(金) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) ・
同大学大学院工学研究院 教授 伊藤 肇 (いとうはじめ)

TEL 011-706-6561 (FAX 兼用) メール hajito@eng.hokudai.ac.jp

URL <https://itogrouphp.eng.hokudai.ac.jp/>

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) ・
同大学大学院工学研究院 准教授 久保田浩司 (くぼたこうじ)

TEL 011-706-6563 (FAX 兼用) メール kbt@eng.hokudai.ac.jp

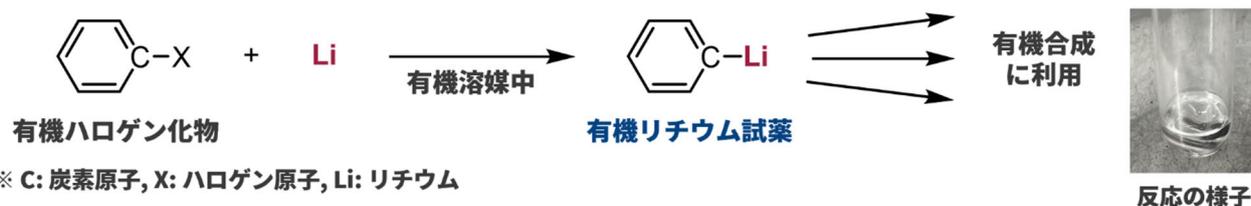
URL <https://itogrouphp.eng.hokudai.ac.jp/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

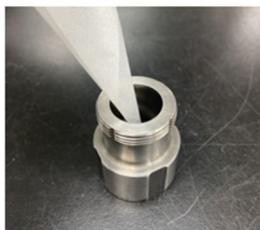


■ 課題：環境負荷の大きい有機溶媒を大量に使用し、煩雑な実験操作が求められる

図 1. 有機ハロゲン化物と金属リチウムの反応は、有機リチウム試薬を合成する重要な方法の一つである。得られる有機リチウム試薬はその高い反応性から、有機合成において多方面に応用されてきた。しかし、その合成及び利用には、多量の有機溶媒及び煩雑な実験操作を必要とし、省溶媒かつ簡便に実施可能な手法の確立が求められていた。

■ 本研究の成果：簡便かつ省溶媒な有機リチウム試薬の合成および利用手法の開発に成功

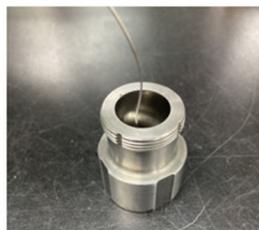
ハライド、リチウム、
液体添加剤を入れる



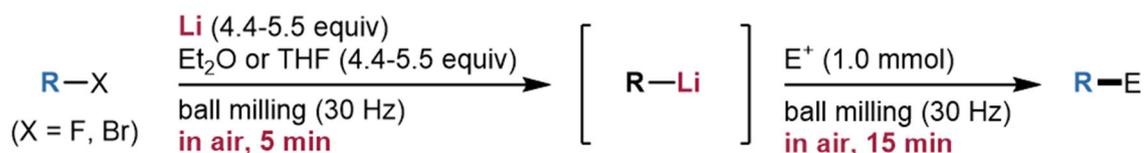
ボールミル



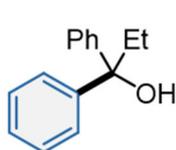
求電子剤を加える



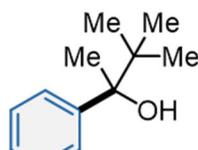
ボールミル



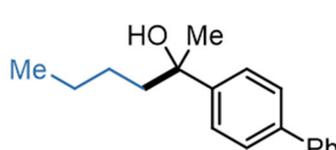
カルボニル化合物への付加反応



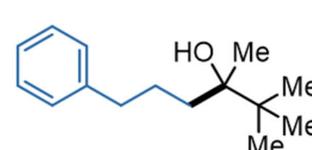
82% (X = Br)



85% (X = Br)

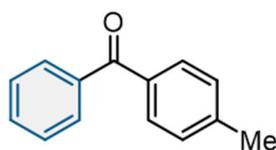


77% (X = Br)

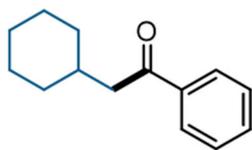


66% (X = Br)

ワインレブケトン合成

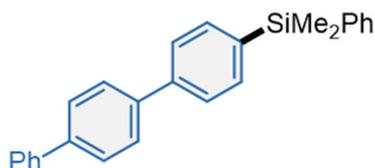


82% (X = Br)



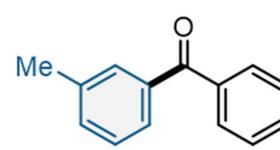
90% (X = Br)

難溶性ハロゲン化物のケイ素化



79% (X = Br) (60 min at first step)

有機フッ化物の変換



70% (X = F)

図 2. メカノケミカル法を用いることで、簡便かつ省溶媒な有機リチウム試薬の調製及び利用手法の開発に成功した。全ての実験操作が空気下で行うことが可能であり、迅速に有機リチウム試薬を発生させることができた。また、従来法では変換が困難な難溶性ハロゲン化物や有機フッ化物も本手法では適用可能である。

【用語解説】

- *1 ボールミル … 粉砕機の一つで、セラミックなどの硬質のボールと材料の粉を円筒形の容器に入れて回転させることによって、材料をすりつぶして微細な粉末を作る装置。近年、有機合成にも応用されている。
- *2 有機リチウム試薬 … 炭素とリチウムの間に結合を持つ有機反応剤。その高い反応性から有機合成において幅広く用いられてきた重要な反応剤。主に求核剤もしくは強塩基として利用されている。
- *3 有機ハロゲン化物 … 分子内にハロゲン原子（ヨウ素、臭素、塩素、フッ素）を含む有機化合物の総称。

【関連する研究成果】

- ① 2019年1月11日付プレスリリース：固体状態で進行するクロスカップリング反応を開発～有機溶媒の使用による廃棄物、コスト、毒性や安全性の解決へ～
URL：https://www.hokudai.ac.jp/news/190111_pr2.pdf
- ② 2021年3月31日付プレスリリース：溶けない化合物でも使えるクロスカップリング反応の開発～有機合成化学における「低溶解性による合成の限界」の解決に期待～
URL：https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/210331_pr2.pdf
- ③ 2021年11月18日付プレスリリース：120年の歴史を塗り替える：ペースト状グリニャール試薬の合成に成功～有機溶媒の使用量を劇的に低減する新しい物質生産プロセスの構築へ～
URL：https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/211119_pr.pdf
- ④ 2023年3月10日付プレスリリース：メカノケミカル有機合成反応に特化した触媒の開発に成功～有機溶媒の使用量を低減する環境調和型物質生産プロセスの拡充へ～
URL：https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/230310_pr.pdf
- ⑤ 2023年12月25日付プレスリリース：プラスチック材料を開始剤とするラジカル反応の開発～医薬品や機能性材料をより安全で環境に優しく生産するための有機合成プロセス開発へ～
URL：https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/231225_pr.pdf

【WPI-ICReDDについて】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery, アイクレッド) は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」に採択され、2018年10月に本学に設置されました。WPIの目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDDは国内にある18の研究拠点の一つです。

ICReDDでは、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

