



Title	Synthesis and Evaluation of Catalytic Activity of Triarylboranes for Reductive Alkylation of Amino Acids Using Molecular Hydrogen
Author(s)	久田, 悠靖
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105415
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (久田 悠 靖)	
論文題名	Synthesis and Evaluation of Catalytic Activity of Triarylboranes for Reductive Alkylation of Amino Acids Using Molecular Hydrogen (水素を用いたアミノ酸の還元的アルキル化を触媒するトリアリールボウ素の合成と活性評価)
論文内容の要旨 アミンの還元的アルキル化は、医薬品合成において最も頻繁に利用される反応の一つであり、その原子効率の向上と環境負荷の低減は、グリーンケミストリーにおける最優先の重要研究課題として位置づけられている。この観点から、水素 (H_2) を還元剤として活用すれば、廃棄物を最小限の H_2O のみに減らすことが可能となる。しかし、従来、H_2 を還元的アルキル化反応の還元剤として活用するためには重金属触媒が必須であり、重金属の残留毒性が問題として提起されてきた。一方、毒性の低い有機分子触媒の存在下、ヒドロシランやHantzschエステルを還元剤として用いた反応系も開発されてきたものの、相当量の廃棄物が生じることが問題であった。故に、重金属フリーな条件下で、H_2 を還元剤として用いた触媒的還元的アルキル化反応は、理想的な環境低負荷型アミン修飾法として、その実現が待ち望まれてきた。所属研究室はこれまでに、トリアリールボウ素 (BAR_3) を触媒、H_2 を還元剤に用いた H_2O のみを副生成物とするアミンの還元的アルキル化を報告した。当該の反応系においては、溶媒であるテトラヒドロフラン (THF) がルイス塩基の役割も兼ねており、触媒と高反応性ルイス酸塩基対会合体 (frustrated Lewis pair; FLP) を発生させ、H_2 の不均一開裂を媒体する。反応系へは幅広いアミン化合物が適用できる一方で、アミノ酸を適用した場合は、厳しい反応条件下においても、アルキル化生成物の収率は中程度に留まった。これらの背景の下、本研究は H_2 を還元剤とするアミノ酸やオリゴペプチドの還元的アルキル化を高効率的に触媒する BAR_3 の探索およびその探索過程の最適化、そして活性評価に取り組んだ。 第一章では、DFT計算を用いる、BAR_3 に関する <i>in silico</i> ライブラリの構築と実験値を組み合わせた回帰モデルによる BAR_3 の構造多様化手法を提案し、アニリン誘導アミノ酸の還元的アルキル化系を発展させた。具体的には、はじめに <i>in silico</i> ライブラリ内の計算結果を説明変数に、モデル反応としてアニリン誘導アミノ酸を用いた還元的アルキル化における触媒回転効率 (Turn over frequency; TOF) を目的変数とした回帰モデルを構築した。続いて、回帰モデルを用いて触媒構造を最適化することで、アニリン誘導アミノ酸の還元的アルキル化反応を高効率で達成する触媒系を発展させた。また、4-メチルテトラヒドロピラン (4-Methyltetrahydropyran; MTHP) が速度論的に有利なルイス塩基兼溶媒としてはたらくことを明らかにした。 第二章では、天然アミノ酸誘導体の還元アルキル化に用いられる BAR_3 の合成前駆体となる α-カルボラニルアレーンの合成法を発展させた。目的達成のため、既存法では実験操作が複雑で再現性が低かったカルボラニル化反応について、入手しやすい臭化物および塩化物から dump-and-stir で実施可能なリチウムビス (α-カルボラン-1-イル) 銅酸塩試薬 (Li/Cu-1) を開発した。Li/Cu-1 により、グラムスケールでのカルボラニルアレーン合成が可能となり、複数のカルボラニル基を効率的に導入できる反応条件を最適化した。反応機構研究の結果、添加剤として加えたイソフタロニトリルが Li 中心に配位し、反応の律速段階である Cu 中心における酸化付加遷移状態を安定化する一方で、ホスフィン添加剤は銅酸塩を不活性化することを明らかにした。 第三章では、第二章で開発した α-カルボラニルアレーンの合成法を用いて、2,6-F_2-4- (α-カルボラン-1-イル) フェニル基を有する BAR_3 を合成した。α-カルボラニルアリール基は特異な立体構造を有する電子求引基として BAR_3 のルイス塩基に対するルイス酸性を高めた上に、脂溶性を向上させ、精製プロセスが簡略化された。最適化された含カルボラニルアレーン BAR_3 は、脂肪族アミノ酸誘導体の還元アルキル化に対して高い触媒能を示した。さらに、粗水素 ($H_2/CO/CO_2$) および、純 H_2 を用いた窒素含有環状化合物の水素化および脱水素化においても、優れた触媒活性を示すことを明らかにした。 これらの成果を通じて、本論文では H_2 を用いたアミノ酸の還元アルキル化触媒における BAR_3 の設計と同定に向けた手法と実践的なガイドラインを確立した。本研究は、高度に置換された BAR_3 の電子的および、立体的特性を活用することで、FLP触媒の適用範囲を拡大するだけでなく、有機合成における精製工程を簡素化する可能性を示した点に特徴がある。これにより、高効率かつ環境的に持続可能な合成法の開発を加速することが期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (久 田 悠 靖)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	准教授	星本 陽一
	副 査	教授	平野 康次
	副 査	教授	劔 隼人
	副 査	教授	木田 敏之
	副 査	教授	松崎 典弥
	副 査	教授	安田 誠
	副 査	教授	正岡 重行
	副 査	教授	鳶巣 守
	副 査	教授	菊地 和也
	副 査	教授	藤塚 守
	副 査	教授	家 裕隆
	副 査	教授	森 直

論文審査の結果の要旨

本論文では、トリアリールホウ素 (BAR_3) を触媒とし、水素 (H_2) を還元剤に用いたアミノ酸およびペプチドの高効率な還元的アルキル化反応を開発している。本手法は、医薬品合成において頻用される反応でありながら、従来必須であった重金属触媒や当量の有機還元剤を必要とせず、水を唯一の副生成物とする環境調和型のプロセスである。本研究達成の鍵は、計算化学に基づく合理的触媒設計法の確立と、その知見を基に合成を設計した含カルボラニルホウ素触媒を合成するための、新規有機銅試薬の開発にある。

序章では、研究背景である還元的アルキル化反応の現状、特に重金属フリー条件下での H_2 利用の課題について概観している。また、これまでの BAR_3 触媒を用いた高反応性ルイス酸-ルイス塩基対 (Frustrated Lewis pair: FLP) による H_2 活性化の知見を整理し、本研究におけるアミノ酸基質への適用という課題の位置づけを明確にしている。

第一章では、密度汎関数理論 (DFT) 計算を用いた *in silico* ライブラリの構築と、実験値を統合した回帰モデルによる触媒構造の探索手法を開発している。従来、経験則に頼った触媒設計に対し、計算化学主導のアプローチを導入することで、アニリン誘導アミノ酸の還元的アルキル化を高効率で達成する触媒系を発展させている。また、溶媒分子である 4-メチルテトラヒドロピラン (4-Methyltetrahydropyran; MTHP) が速度論的に有利な FLP におけるルイス塩基兼溶媒としてはたらくことを明らかにしている。

第二章では、天然アミノ酸誘導体の還元的アルキル化に有用な BAR_3 素触媒の合成前駆体となる、*ortho*-カルボラニルアレーンの新規合成法を開発している。具体的には、従来法では実験操作の煩雑さや再現性に課題があった *ortho*-カルボラニル化反応に対し、入手容易な臭化物および塩化物から簡便な実験操作のみで実施可能なリチウムビス (*ortho*-カルボラン-1-イル) 銅酸塩試薬 (Li/Cu-1) を開発している。本試薬の単離により、グラムスケールでの *ortho*-カルボラニルアレーンの合成や、複数の *ortho*-カルボラニル基を効率的に 1 分子に集積させることが可能となっている。また反応機構解析により、添加剤であるイソフタロニトリルがリチウム中心に配位することで、律速段階である銅中心での酸化付加遷移状態を安定化させる一方、一般的なホスフィン添加剤は銅酸塩を不活性化させることを明らかにしている。

第三章では、第二章で確立した合成法を適用し、2,6-ジフルオロ-4-(*ortho*-カルボラン-1-イル) フェニル基を有する新規 BAR_3 触媒を合成している。導入した *ortho*-カルボラニルアリール基は、その特異な立体構造と電子求引性により、ルイス塩基に対する触媒のルイス酸性度を向上させると同時に、脂溶性の向上による精製プロセスの簡略化も可能にしている。最適化された本触媒は、脂肪族アミノ酸誘導体の還元的アルキル化に対して高い触媒能を示したほか、純水素のみならず、一酸化炭素や二酸化炭素を含む粗水素を用いた含窒素環状化合物の水素化および脱水素化反応にお

いても、優れた活性を示すことを実証している。

以上のように、本論文は、計算化学による触媒設計から、鍵となる合成試薬の開発、そして実用的な反応系への展開までを一貫して遂行したものである。特に、重金属フリーかつ廃棄物の少ないアミノ酸修飾法を確立した点は、グリーンケミストリーの観点から極めて意義深く、医薬品製造プロセスの革新に貢献するものと期待できる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。