



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Design and Synthetic Use of Heterobimetallic Catalysts with N-Heterocyclic Carbene Ligands [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	佐藤, 美優
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第16366号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94939
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAT0_Miyu_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 佐藤 美優

審査担当者	主査	教授	谷野 圭持
	副査	教授	澤村 正也
	副査	教授	鈴木 孝紀
	副査	教授	伊藤 肇
	副査	助教	増田 侑亮

学 位 論 文 題 名

Design and Synthetic Use of Heterobimetallic Catalysts with *N*-Heterocyclic Carbene Ligands

(含窒素複素環カルベン配位子を有する異種 2 核金属錯体触媒の設計と反応開発)

遷移金属錯体は、配位子の電子的性質や立体的性質を調節することによって中心金属の反応性を制御できるため、合成化学の触媒として広く用いられている。天然に存在する金属酵素の中には、二つの金属イオンを活性部位とする金属錯体触媒が存在し、複数の基質を同時に活性化する協働作用機構によって反応を進行させることが知られている。一方で、人工低分子による金属錯体触媒の多くは単核錯体であり、二核錯体はそれを得るための配位子設計が十分に確立されていないため、これまでほとんど利用されていない。二核金属錯体は、二つの不活性基質の同時活性化を可能とし、従来の単核錯体では成しえなかった反応の実現に期待できることから、そのような錯体を得るための配位子の設計指針を確立することは重要な研究課題であるといえる。

含窒素複素環式カルベン (NHC) 配位子は遷移金属と安定な錯体を形成することが知られており、多くの触媒的変換反応に利用されている。特に、イミダゾピリジン骨格とする NHC 配位子は、その強固な構造に加えてカルベン炭素近傍にさまざまな官能基を導入可能であることから、機能性 NHC 配位子の合成に適している。筆者の所属研究室では、このイミダゾピリジンを主骨格とする新規 NHC 配位子の設計・合成と、金属錯体触媒反応の開発を行ってきた経緯がある。そこで、著者はイミダゾピリジン型 NHC 配位子の設計を基軸とし、異種二核金属錯体触媒の合成と触媒反応への利用について研究を行った。本学位論文は上述の研究背景と、研究成果の以下第 1 章および第 2 章から構成される。

第 1 章では、 α -アミノアシル化剤調製法としてのアルキノエートのヒドロカルボキシ化反応について述べている。ペプチドの効率的合成法の開発は、創薬・材料科学分野において重要であり、これまでに高反応性・エピメリ化抑制の観点から様々な縮合剤が開発されているものの、近年では試薬の複雑化が問題となっており、簡便なペプチド合成法の開発は依然として重要な研究課題である。 α -カルボニルエノールエステルはアミド結合形成に効果的で単離可能な活性エステル中間体であるが、従来の調製法では入手困難な反応剤を要する点で課題がある。所属研究室で独自に開発された金-亜鉛協働触媒を用いた不活性内部アルキンのヒドロカルボキシ化反応の利用を検討したところ、*N*-保護アミノ酸と安価に購入可能なアルキンから、 α -アルコキシカルボニルエノールエステルが合成できることを見出した。さらに、本活性エステルを用いたジペプチド合成が効率的に進行することを確認した。これにより、医薬品化合物を含む多様な分子に対して、エピメリ化を抑制しながら、ペプチド結合を形成することができた。

第 2 章では、金-亜鉛協働触媒を用いた内部アルキンの 7-exo-dig ヒドロカルボキシル化による 7 員環 *exo*-アルキリデンラク톤の合成について述べている。金触媒によるアルキン-カルボン酸の環化反応はラク톤合成に広く利用されている原子効率に優れた方法である。しかし、これらの反応の多くは 5 員環や 6 員環などの安定な環構築に利用され 7 員環などの中員環ラク톤の合成は熱力学的な制約から通常困難であった。本研究で開発した触媒系は、金錯体と塩基性亜鉛塩から系中で金-亜鉛二核錯体を形成することで、7 員環ラク톤合成に対し高い活性を示した。塩基性の亜鉛塩によるカルボン酸の脱プロトンとカチオン性金錯体によるアルキンの活性化によって 2 つの基質分子を同時活性化すると共に、金原子と亜鉛原子を 1 つの反応場内に固定化することで鎖状基質の遠隔位に存在する 2 つの反応点を近接させる協働作用機構を想定している。亜鉛塩の対アニオンの選択が重要であり、

実験と計算を用いた機構解析によってその役割を明らかにした。さらに、NHC 配位子の窒素上の嵩高い置換基が触媒キャビティを構築し、これが配座自由度の高い鎖状基質の折りたたみを誘起することで、環化反応を促進することが DFT 計算によって示唆された。

これを要するに、著者は含窒素複素環式カルベン (NHC) 配位子を基盤とする金-亜鉛協働触媒系の特徴を活かした触媒反応の設計、開発に関して顕著な成果をあげたものであり、有機合成化学、有機金属化学のみならず錯体化学を含む広い分野に対し貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。