

## 審査の結果の要旨

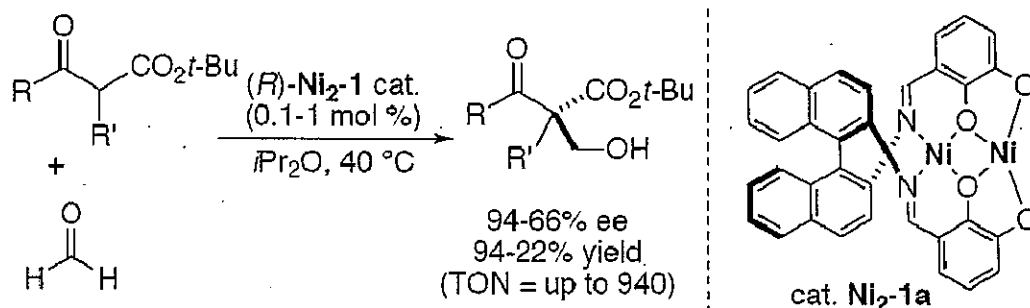
氏名 毛利伸介

毛利伸介は、「複核ニッケルシッフ塩基錯体の応用展開と協奏的触媒機能発現についての研究」というタイトルで、主に以下の2つのトピックスについて研究を行った。

(1) ホモ複核シッフ塩基錯体を活用したホルムアルデヒド水溶液を用いた触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応の開発

光学活性ヒドロキシメチル基を有する化合物は医薬品や生体内物質にも多く存在し、生理活性上重要なユニットである。通常、ヒドロキシメチル化反応にはC1ユニットとして単体ホルムアルデヒドの前駆体であるパラホルムアルデヒドやトリオキサンが用いられることが多いが、コストおよび簡便性を考慮するとホルムアルデヒド水溶液（ホルマリン）の使用が望ましい。しかしながら、ホルマリン水溶液の使用のためには触媒が耐水性を持たねばならず、その使用に大きく制限がかかっていた。毛利は、二つの遷移金属を含むホモ複核シッフ塩基錯体Ni<sub>2</sub>-1が、Brønsted塩基-Lewis酸の性質を持ち、酸素および湿気に対して高い安定性を有することに着目し、ホルムアルデヒド水溶液をヒドロキシメチル化剤として、わずか0.1 mol %の不斉触媒を用いるのみで、対応するヒドロキシメチル体が最高94%収率、93% eeで得られることを見出し、従来の反応の欠点を大きく克服することに成功した (Scheme 1)。

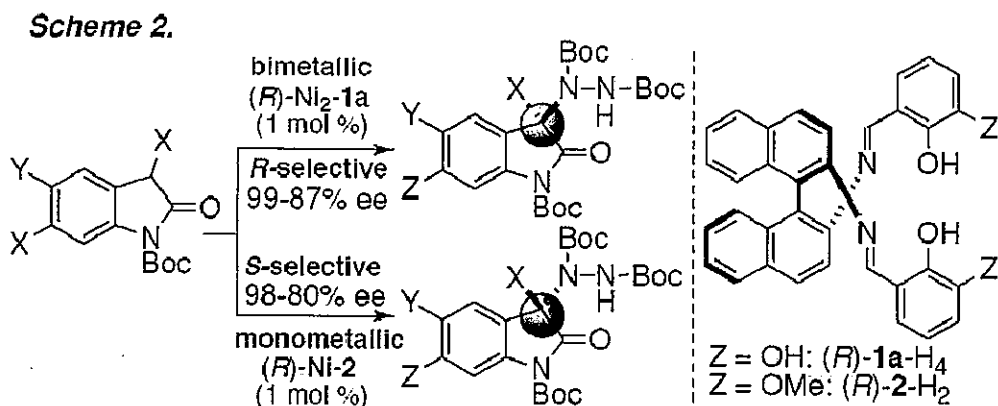
Scheme 1.



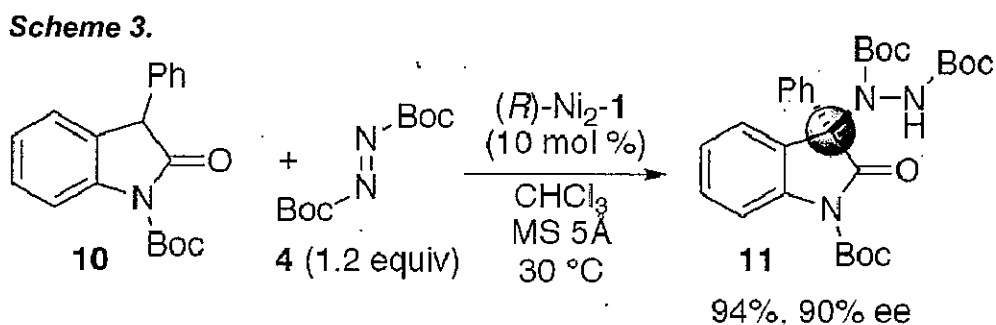
(2) 3-アミノオキシインドールの触媒的不斉合成反応の開発

3-アミノオキシインドール骨格は、生理活性天然物や有用な医薬品に多く存在するにも関わらず、従来の触媒的不斉合成法は、触媒量や基質一般性の面において多くの問題点を残していた。毛利は、ホモ複核ニッケルシッフ塩基 1a 錯体及び単核ニッケルシッフ塩基 2 錯体を用いることで 3-アルキル置換のオキシインドールの触媒的不斉アミノ化反応を達成した (Scheme 2)。反応温度 50 °C でわずか 1 mol % のホモ複核ニッケル塩基錯体 1 を用いることで、高エナンチオ選択的なオキシインドールの触媒的不斉アミノ化反応を達成した。また、単核

ニッケルシッフ塩基錯体 **2** を用いることで、エナンチオ選択性が反転するという興味深い現象を見出した。両手法は種々の基質に適用可能であった。生成物の合成的に有用な変換、ならびにエナンチオ選択性逆転現象や逆温度依存性の原因について考察をおこなった。



一方で同じ条件は、酸性度の高いプロトンを有する 3-アリール置換したオキシインドールに対しては適用できなかった。そこで改めて反応条件の最適化を行った結果、触媒量を 10 mol % に増やし、反応溶媒をトルエンから CHCl<sub>3</sub> へと変更、反応温度を 30 °C とすることで 90% ee にて生成物を得ることに成功した (Scheme 3)。本最適化条件は、一定の基質一般性を有していた。また、3-アリールオキシインドール生成物の変換においては、Pd/C (H<sub>2</sub>, 1 atm) を用いた場合には C-N 結合切断が定量的に進行してしまった。この問題を解決するために Rh/C 触媒を用いたところ、目的の 3-アミノオキシインドール体を合成的に有用な収率で得ることに成功した。



以上のように、毛利の業績は医薬品等の生物活性化合物の触媒的不斉合成に有意に貢献するものであり、博士 (薬学) の授与に相当するものと判断した。