

研究題目

1,2-アザ-Brook 転位を活用する分子内環化反応を
鍵反応に用いた生理活性物質 **Matemone** の合成研究

平成 27 年度

三重大学大学院 工学研究科

博士前期課程 分子素材工学専攻

今里 駿

目次

序論

本論

第一章 アザ-Brook 転位

第一節 従来のアザ-Brook 転位

第二節 アザ-Brook 転位を活用した環化反応

第二章 Matemone の合成

第一節 Matemone の生理活性

第二節 従来の 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成

第三節 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応を 鍵反応とする Matemone の合成

実験の部

総括

参考文献

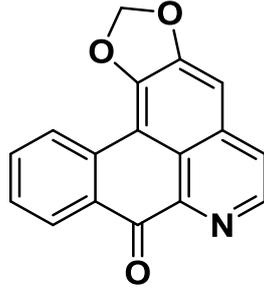
謝辞

序論 ^{1) ~ 6)}

有機化学は、炭素を中心とした水素、酸素、硫黄などから構成される化合物の構造、反応、合成などを扱う分野であり、その成長とともに新しい化学を創造してきている。それにより、人の生活に役立つプラスチック、染料、香料、医薬品などの新物質を供給してきた。

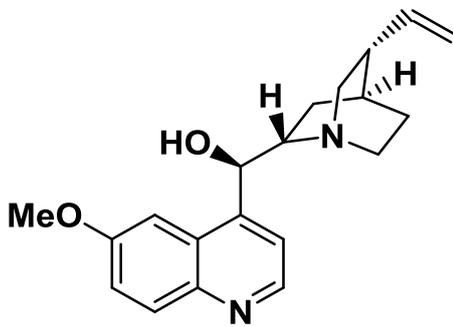
有機化学が誕生する以前から、人は様々な有機化合物を用いており、香料、石鹼、アルコールなどを作ることで生活に活用してきた。17世紀には、Georg Ernst Stahlによって「無機物から有機物を合成できるのは生物のみであり、それは体内の生気が必要であるからだ。」と提唱されていた（生気論）。しかし、1828年 Friedrich Wöhlerによって、動物の体内において生産される尿素が人工的に合成され、生気論は衰退していった。

有機化学は現在も進化し続けており、その中でも注目されているものの一つに複素環化合物が挙げられる。これは、現在知られている有機化合物の半数以上を占め、生体分子中にも数多く存在することから、医薬品や農薬、あるいは各種機能性有機材料として広く利用されている。例えば生命活動に不可欠なDNA、ビタミン、補酵素、糖類などは複素環化合物である。その中でも含窒素複素環化合物は天然物、医薬品に用いられるだけでなく、アルカロイドにみられる重要な構造である。アルカロイドの大半は毒性を有しており、これらアルカロイドを生体内に有する生物におけるその役割は、他の生物から自身を防御するためだと考えられている。例えばユリノキが生産するリリオデニンは寄生性キノコから木を防御している。

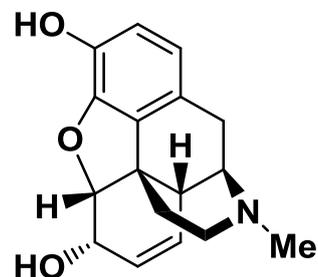


liriodenine

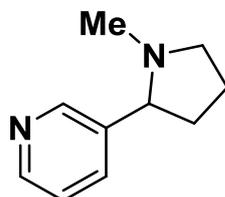
アルカロイドは様々な分野で応用されており、例えば、医薬分野で応用されるキニーネやモルヒネ、嗜好品に含まれているニコチンやカフェイン、向精神薬に用いられるコカインやシロシビンなどが挙げられる。



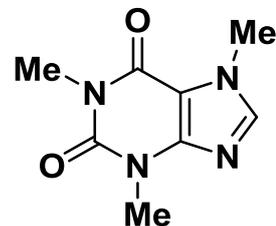
quinine



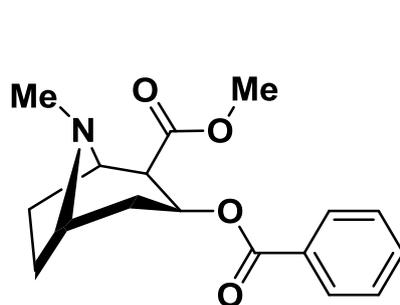
morphine



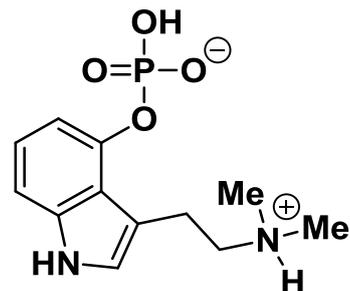
nicotine



caffeine

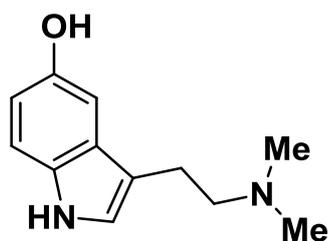


cocaine

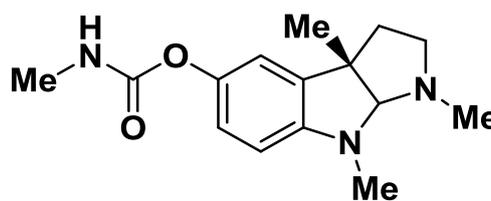


psilocybin

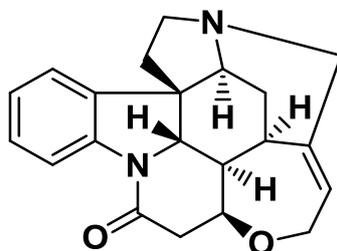
その中でもインドールアルカロイドは様々な生理活性化合物の骨格として注目されており、現在 4000 種以上のインドールアルカロイドが報告されている。例として、幻覚剤に用いられるブフォテニン、副交感神経興奮作用を示すフィゾスチグミン、中枢神経興奮作用を示すストリキニーネなどが挙げられる。



bufotenine



physostigmine



strychnine

このように、含窒素化合物は様々な用途で用いられており、更なる合成法の開発が期待されている。本研究室では、 α -イミノエステルの反応性に注目して研究を行っており、本研究では α -イミノエステルへの求核付加に続く 1,2-アザ-Brook 転位を活用した分子内環化反応を鍵反応として用いた 2,2-二置換インドリン-3-オン骨格を有するアルカロイド Matemone の全合成研究を行ったので詳細を述べる。

第一章 アザ-Brook 転位

第一節 従来のアザ-Brook 転位

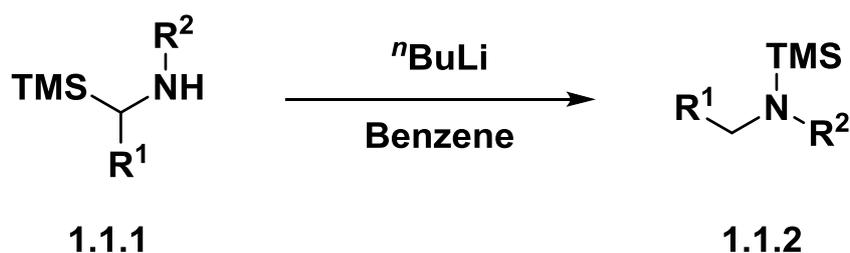
アザ-Brook 転位は、炭素原子上のシリル基が窒素原子へ転位する反応であり、強い N-Si 結合を作る熱力学的な転位反応である (Scheme 1.1.1)。これまで、炭素原子から酸素原子へ転位する Brook 転位は多く報告されているにもかかわらず、アザ-Brook 転位は数例しか報告されていない。本節では様々なアザ-Brook 転位について述べる。

Scheme 1.1.1 アザ-Brook 転位の反応形式



1974 年、Brook らは様々なアミノメチルシランに対し触媒量の *n*-ブチルリチウムを用いることで、1,2-アザ-Brook 転位が起こることを見出している (Table 1.1.1)。¹⁾

Table 1.1.1 初期のアザ-Brook 転位



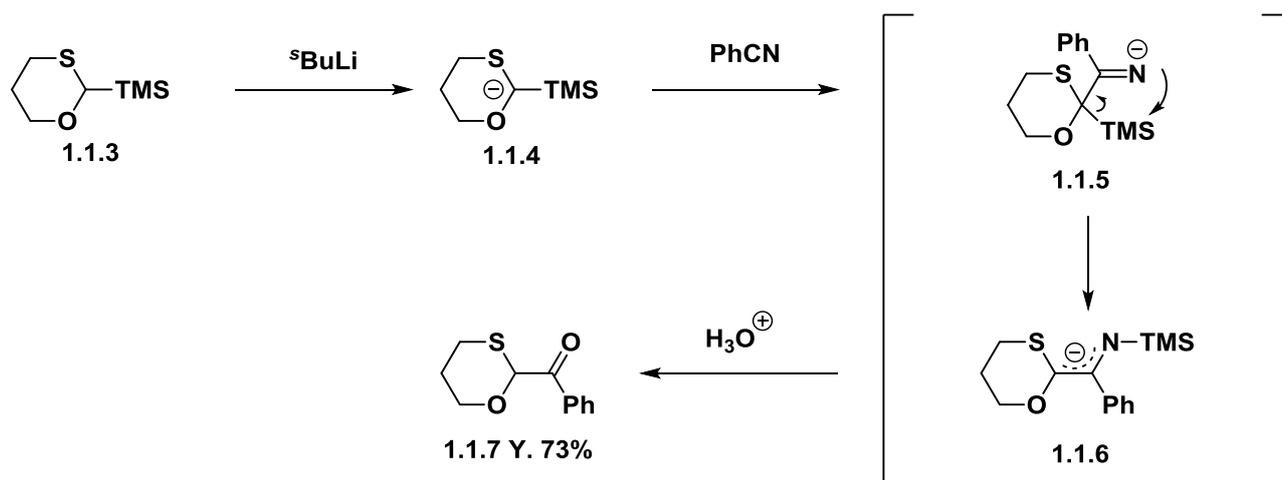
Entry	$n\text{BuLi}$ (equiv)	R ¹	R ²	Temp. (°C)	Time (h)
1	0.10	H	Bn	100	40
2	0.10	Ph	Et	25	1
3	0.10	Ph	Bn	25	24
4	0.10	Ph	CH ₂ ^{<i>i</i>} Pr	25	36.5
5	0.20	Ph	CH ₂ ^{<i>c</i>} Hex	25	60
6	0.20	Ph	CH ₂ ^{<i>c</i>} Hex	100	0.25
7 a)	0.10	Ph	Ph	100	40

a) no reaction

α -シリルアミン **1.1.1** に対し触媒量の *n*-ブチルリチウムを用いることで転位体 *N*-シリルアミン **1.1.2** を得ており、温度や置換基による反応速度の検討を行っている。しかしこの反応では、アミノ基上の置換基がアルキル基に制限されている。これは、転位の際に生じるカルボアニオンと窒素アニオンの安定性の差によるものであり、基質にアニリンを用いた場合、カルボアニオンよりも窒素アニオンの方が安定なため、転位が起こらないと考えられる (**Entry 7**)。

また、1985年富士らはベンズニトリルに対しオキサチアンを作用させることで1,3-アザ-Brook転位が起こることを見出している。(Scheme 1.1.2)。²⁾

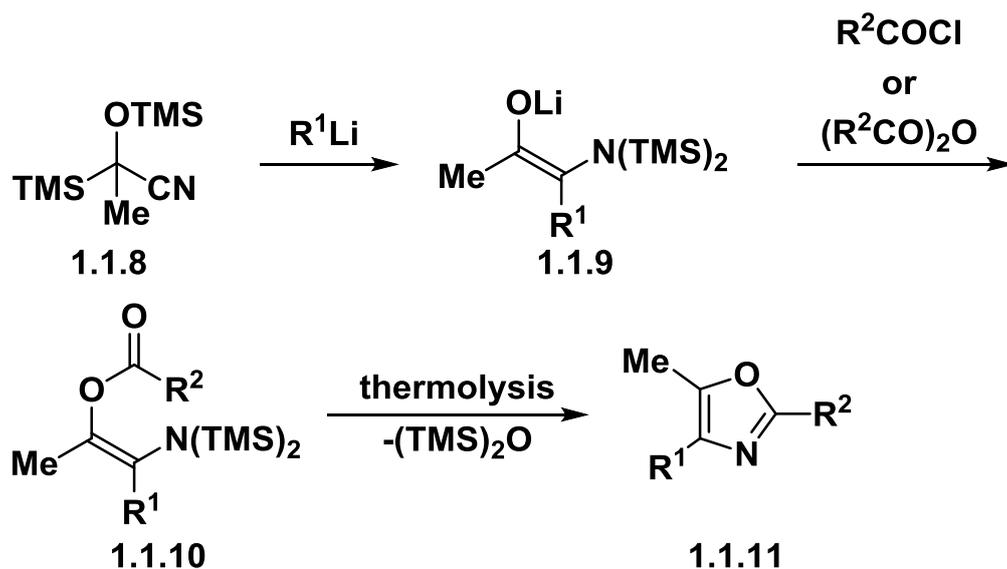
Scheme 1.1.2 ベンゾニトリルに対するシリルオキサチアンの求核付加に続く 1,3-アザ-Brook 転位



1,3-シリルオキサチアン **1.1.3** に対し s -ブチルリチウムを作用させることで脱プロトン化が進行し、ベンゾニトリルへの求核付加に続き、シリル基の転位が進行し、最後に酸性条件下で加水分解することにより、生成物 **1.1.7** を高収率で得ている。

1992 年、Cunico らによってシリル基を有するシアノヒドリンから 1,3-アザ-Brook 転位を活用したオキサゾールの合成が報告されている (**Table 1.1.2**)。³⁾

Table 1.1.2 1,3-アザ-Brook 転位を活用したオキサゾールの合成

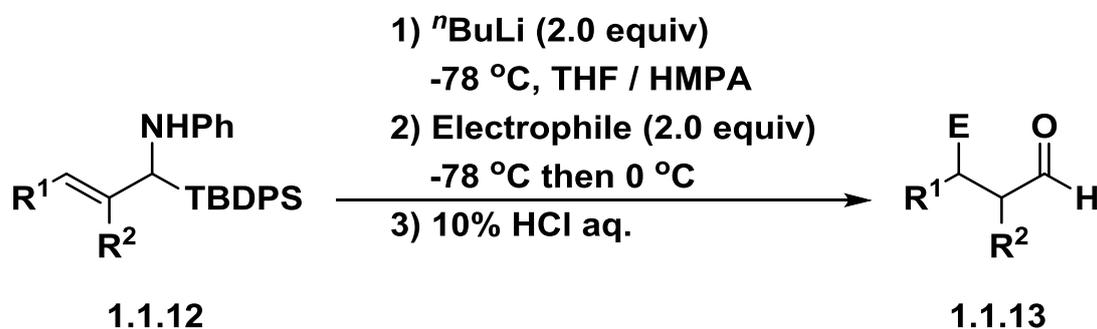


Entry	R ¹	R ²	Yield of 1.1.10 (%)	Yield of 1.1.11 (%)
1	Me	Me	90	95
2	Me	CH=CHMe	78	94
3	Me	CH ₂ Cl	44	95
4	Me	CF ₃	66	95
5	^t Bu	Me	61	93
6	Bn	Me	53	84
7	CH=CH ₂	Me	60	92
8	Ph	Me	60	95

α -シアノシリルエーテル **1.1.8** に対し種々のアルキルリチウム反応剤を用いてニトリル部位に求核付加させた後に、炭素原子上のシリル基が 1,3-アザ-Brook 転位を起こすと同時に酸素原子上のシリル基が窒素上へ転位することでリチウムエノラート **1.1.9** を形成し、続いてアシル化剤と反応させることで中間体 **1.1.10** とし、最後に熱分解することで三置換オキサゾール **1.1.11** を何れの場合も高収率で得ている。

1996年、森らは α -シリルアリルアミンに対し *n*-ブチルリチウムを作用させることで 1,2-アザ-Brook 転位が起こることを見出している。(Table 1.1.3)。⁴⁾

Table 1.1.3 α -シリルアミンの 1,2-アザ-Brook 転位

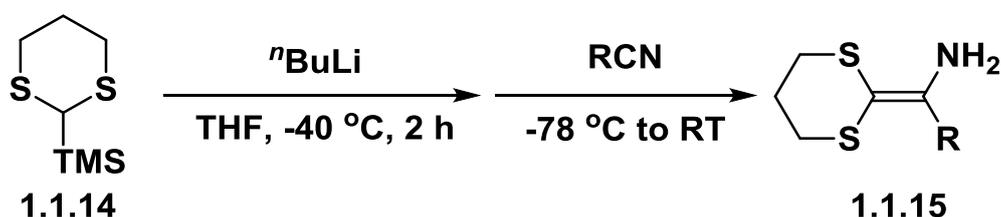


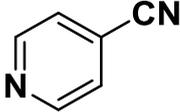
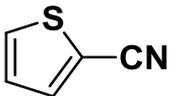
Entry	R ¹	R ²	Electrophile	Yield (%)
1	n Pr	n Pr	BnO(CH ₂) ₃ I	67
2	n Pr	n Pr	BnO(CH ₂) ₃ Br	59
3	Ph	n Pen	CH ₂ =CHCH ₂ Br	92
4	n Pr	n Pr	CH ₂ =CHCH ₂ Br	66
5	n Pr	n Pr	BnBr	51
6	n Pr	n Pr	n PrBr	59
7	n Pr	n Pr	Ph(CH ₂) ₃ Br	57

α -シリルアリルアミン 1.1.12 に対し *n*-ブチルリチウムを作用させアミノ基の脱プロトン化を行うことで 1,2-アザ-Brook 転位が進行し、続いて求電子剤を加えることで Brook 転位が進行した後に生じるカルボアニオンを捕捉し、最後に希塩酸で処理を行うことでアルデヒド生成物 1.1.13 を中程度から良好な収率で得ている。

1998年、Pageらによっても 1,3-シリルジチアンを用いて先程と同様の反応が報告されている (Table 1.1.4)。⁵⁾

Table 1.1.4 シアン化物に対するシリルジチアンの求核付加に続く
1,3-アザ-Brook 転位

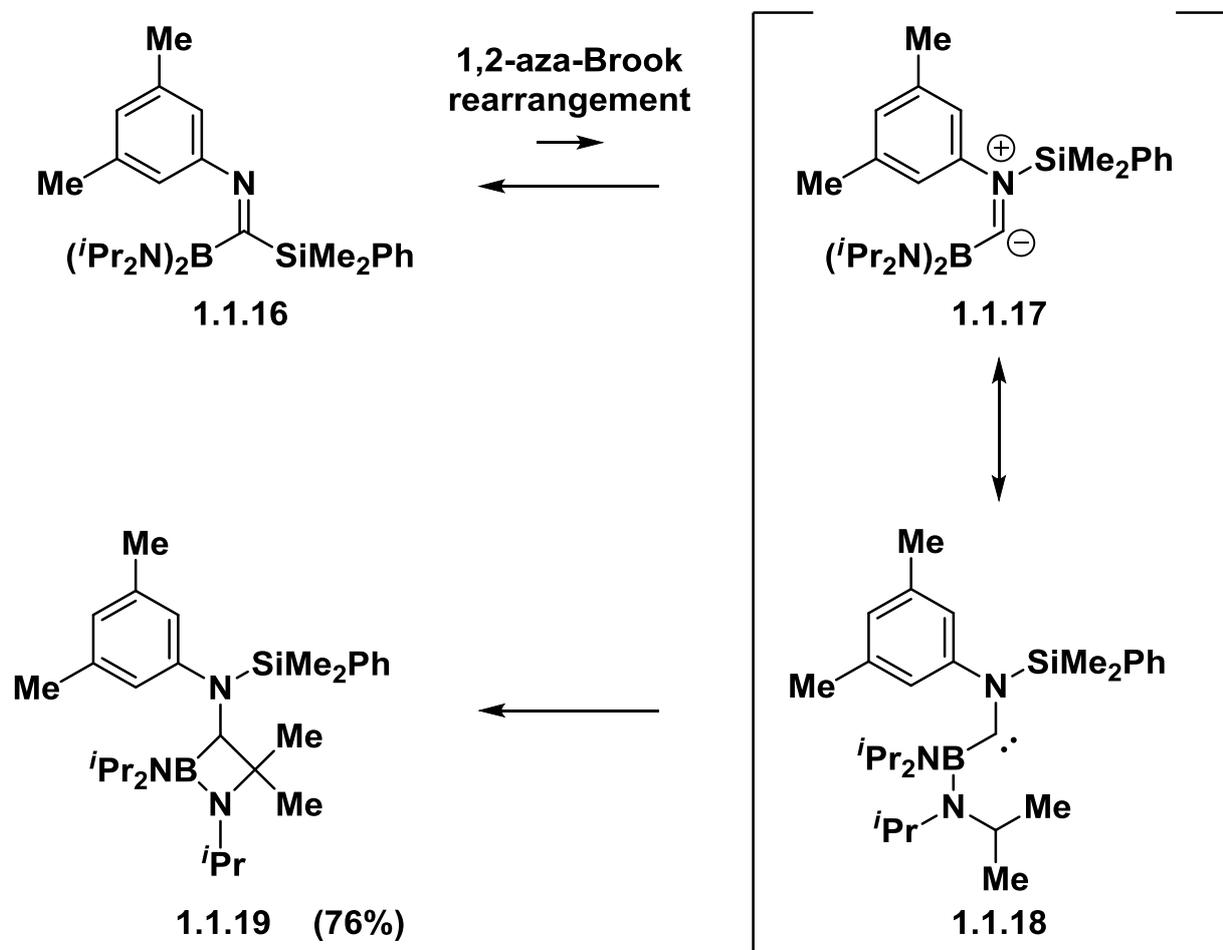


Entry	RCN	Yield (%)
1	PhCN	67
2	<i>p</i> MeC ₆ H ₄ CN	78
3	<i>p</i> BrC ₆ H ₄ CN	48
4	<i>t</i> BuCN	40
5	MePh ₂ CCN	57
6		61
7		27

1,3-シリルジチアン **1.1.14** に対し *n*-ブチルリチウムを作用させることで脱プロトン化し、種々のニトリル化合物へと求核付加させ、続いてシリル基の転位が進行することで転位体 **1.1.15** を得ている。何れの場合も中程度から良好な収率で転位体を得ているが、2-シアノチオフェンを用いた場合は低収率となっている (**Entry 7**)。

2002年、杉野目らはボリルイミンから1,2-アザ-Brook転位が起こることを見出している (**Scheme 1.1.3**)。⁶⁾

Scheme 1.1.3 ボリルイミンの 1,2-アザ-Brook 転位を活用したカルベンの形成

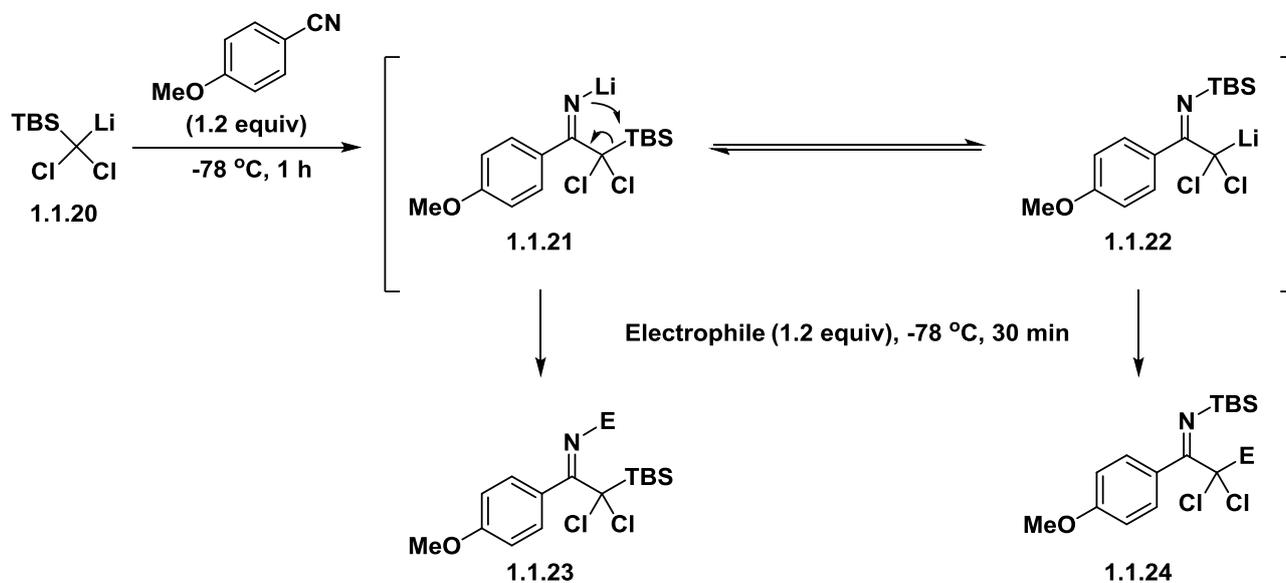


ボリルシリルイミン **1.1.16** から 1,2-アザ-Brook 転位が起こることでアミノボリルカルベン **1.1.18** となり、このカルベンがイソプロピル基のメチン部位に C-H 挿入することで 1,2-アザボラチジン **1.1.19** を得ている。

2004 年、大鷲らはシリルジハロメチルリチウムと *p*-メトキシベンゾニトリルとの反応により 1,3-アザ-Brook 転位が起こることを見出している (Table 1.1.5)。⁷⁾

Table 1.1.5 シリルジハロメチルリチウムと

ニトリル化合物との反応による 1,3-アザ-Brook 転位



Entry	Electrophile	E	Yield of 1.1.23 (%)	Yield of 1.1.24 (%)
1 ^a	MeI	Me	37	42
2	PhCHO / TMSCl	PhCH(OTMS)	-	88
3 ^a	PhCOCl / cat. DMAP	PhCO	-	67
4 ^a	CH ₂ =CHCH ₂ Br	CH ₂ =CHCH ₂	19	74

a : After acidic hydrolysis of imine to ketones.

シリルジクロロメチルリチウム **1.1.20** を *p*-メトキシベンズニトリルに求核付加させることで中間体 **1.1.21** となり、さらに 1,3-アザ-Brook 転位が進行することで **1.1.22** となる。これらが共存している系内に求電子剤を加えることでイミン生成物 **1.1.23** 及び **1.1.24** をそれぞれ中程度から良好な収率で得ている。

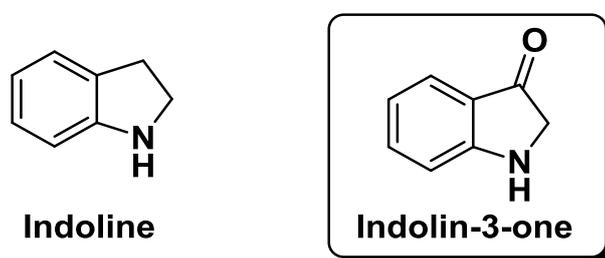
以上紹介したように、1,2-及び 1,3-アザ-Brook 転位を活用した様々な反応が知られている。次節では本節で紹介した 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応について述べる。

第二節 アザ-Brook 転位を活用した環化反応

前節では、従来のアザ-Brook 転位について紹介した。知り得る限りアザ-Brook 転位は前節で紹介した 7 報以外に数例しか報告例がなく、未だ十分に研究されている分野とは言えない。また、意外なことにこれまでにイミンを用いたアザ-Brook 転位は報告されておらず、加えてアザ-Brook 転位を活用した環化反応も報告されていない。

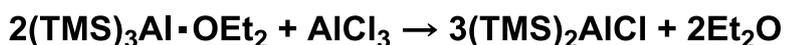
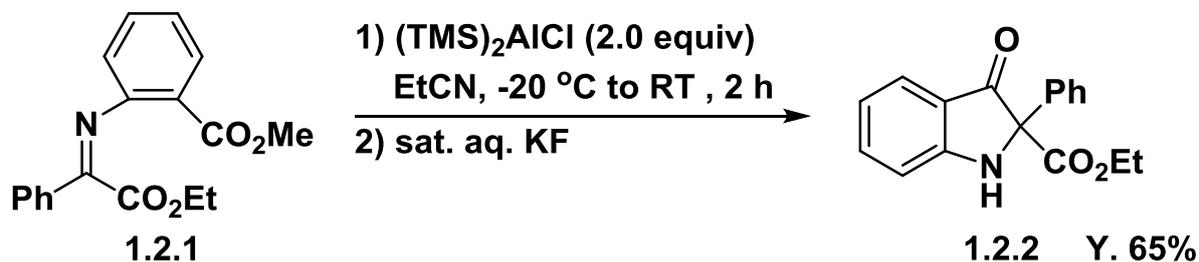
本節では当研究室において見出された、有機アルミニウム反応剤を用いた C-シリル化に続く 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応によるインドリン-3-オンの合成について述べる。インドリンは、縮合ヘテロ五員環化合物であるインドール骨格の類であり、様々な生理活性化合物に見られる重要な骨格である。その中でもインドリン-3-オン誘導体には様々な合成法があり、特に近年盛んに研究がなされている (Figure 1.2.1)。

Figure 1.2.1 インドリン及びインドリン-3-オン



本研究室では、塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムを用いた C-シリル化に続く 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応により窒素上に置換基をもたないインドリン-3-オンを得る反応を既に見出している (Scheme 1.2.1)。¹⁾

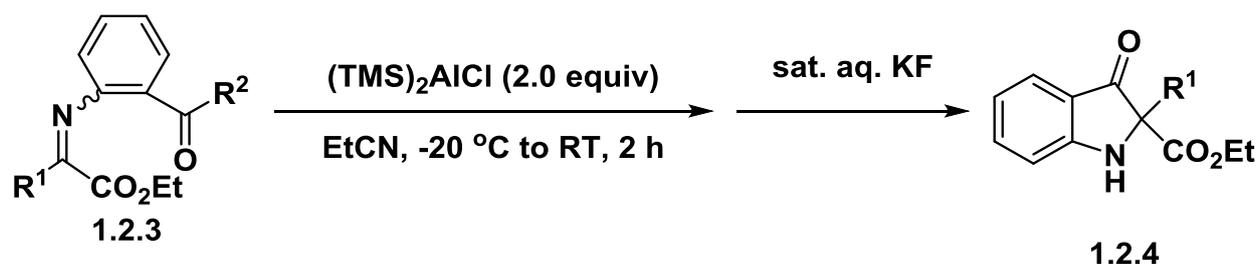
Scheme 1.2.1 塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムを用いた
1,2-アザ-Brook 転位を活用したインドリン-3-オンの合成



ここで用いている塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムはトリス(トリメチルシリル)アルミニウムエーテラートと塩化アルミニウムとの不均化反応によって別途調製している。塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムを 2.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ から室温まで自然昇温させながら 2 時間反応させ、その後飽和フッ化カリウム水溶液で処理することで環化体の窒素原子上に付加しているシリル基を除去し、窒素原子上に置換基をもたないインドリン-3-オン誘導体 **1.2.2** を得ている。

最適条件のもとでの基質検討について述べる (**Table 1.2.1**)。

Table 1.2.1 インドリン-3-オン合成の基質検討



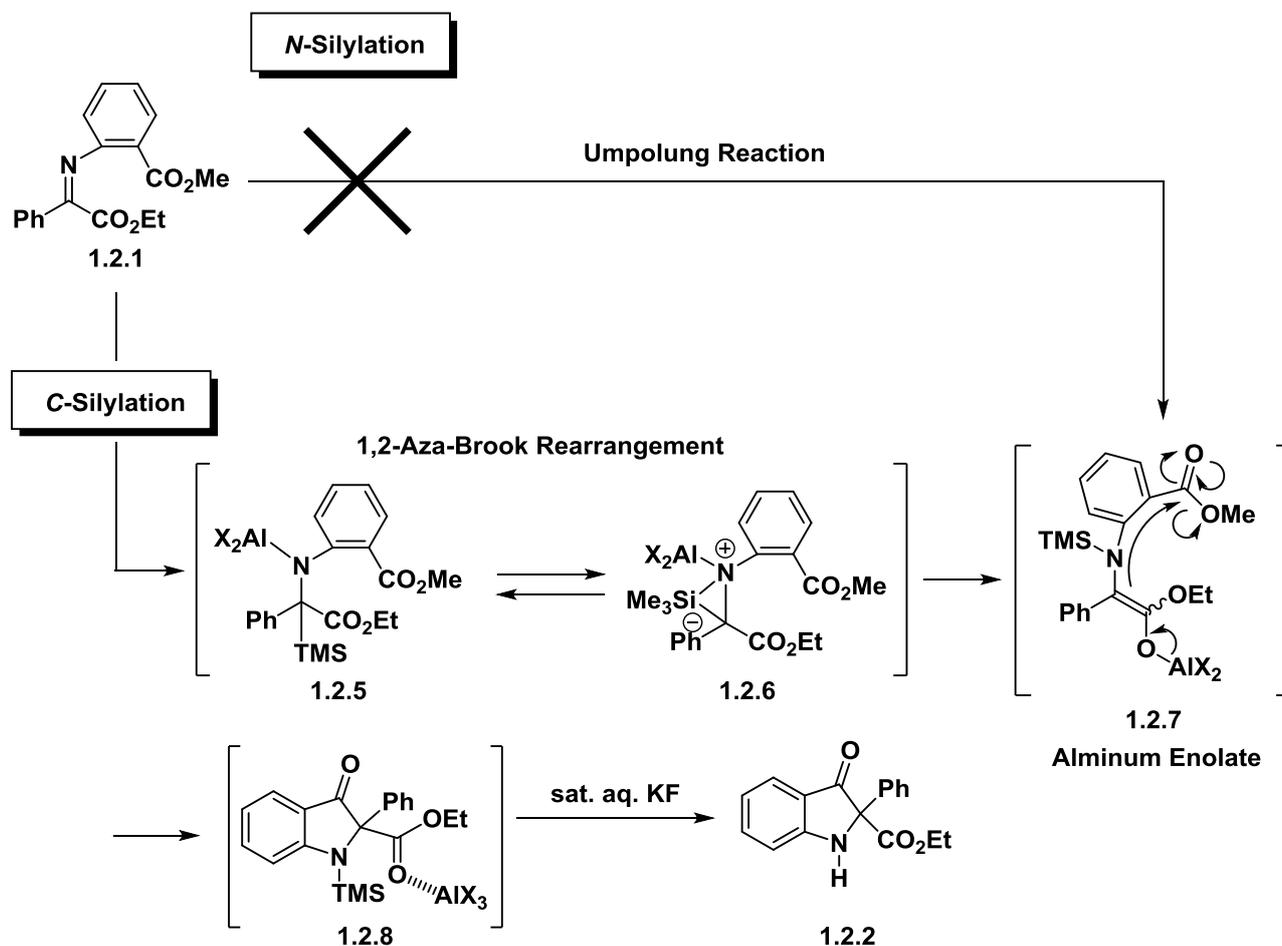
Entry	R ¹	R ²	Yield (%)	Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	Ph	OMe	65	6	4-ClPh	OMe	59
2	Ph	OPh	62	7	4-MeOPh	OMe	18
3	Ph	SEt	62	8	EtO ₂ C	OMe	31
4	Ph	STol	42	9	Ph	OMe	66
5	2-thienyl	OMe	67	10	Ph	OMe	49

芳香環上のエステル部位の置換基はメトキシ基、フェノキシ基、エチルチオ基、トリルチオ基と4種類検討を行っており、メトキシ基を有する基質が最も収率よく環化体が得られている(Entry 1)。イミノ炭素上の置換基としてヘテロ環であるチエニル基を有する基質(Entry 5)や電子求引性基である4-クロロフェニル基を有する基質(Entry 6)を用いた場合も良好な収率で環化体が得られているが、電子供与性基である4-メトキシフェニル基を有する基質を用いた場合は18%と大幅に収率が低下している(Entry 7)。また、イミノマロン酸ジエチルを基質として用いた場合は31%と中程度の収率で環化体が得られている(Entry 8)。この生成物はリパーゼを用いた非対称化などを行うことで、不斉炭素を導入することができると考えられており、天然物合成へと応用できる有用な基質である。また、アルキニルイミンやアルケニルイミ

ンを用いた場合もそれぞれ 66%及び 49%と良好な収率で環化体が得られている (**Entries 9 and 10**)。

以上の結果をもとに以下の反応機構が提案されている (**Scheme 1.2.2**)。

Scheme 1.2.2 インドリン-3-オン合成の反応機構



この反応は *N*-シリル化ではなく、*C*-シリル化が進行した後に 1,2-アザ-Brook 転位により窒素原子上にシリル基が転位することによる見かけ上の *N*-シリル化が起こっていると考えられている。まず初めに、求核付加反応がイミノ炭素上で進行し、中間体としてアルミニウムアミド **1.2.5** が得られる。このアルミニウムアミドからトリメチルシリル基が三員環遷移状態 **1.2.6** を経由して窒素原子上に転位しアルミニウムエノラート **1.2.7** を与え、分子内のメトキシカルボニル基へと求核

攻撃することで環化反応が進行し、最後に飽和フッ化カリウム水溶液で脱シリル化することで目的物 **1.2.2** が得られると考えられている。

このように本研究室では、 α -イミノエステルへの C-シリル化に続く 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応による窒素上に置換基をもたないインドリン-3-オンの合成を見出している。

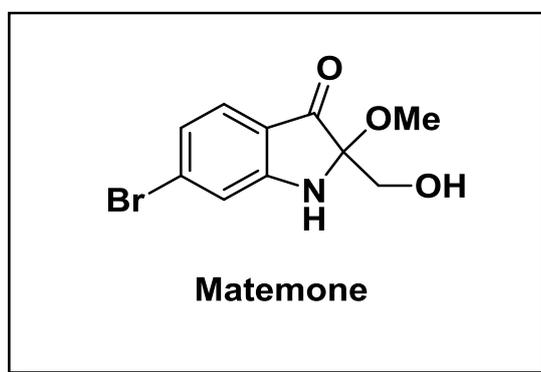
次章では本節の応用である α -イミノエステルへの求核付加に続く 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応を鍵反応に用いた生理活性物質 Matemone の合成について詳細に述べる。

第二章 Matemone の合成

第一節 Matemone の生理活性

前章では 1,2-アザ-Brook 転位による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成について紹介した。本章では、2,2-二置換インドリン-3-オンを鍵骨格とするオキシインドールアルカロイド Matemone の合成について述べる (Figure 2.1.1)。Matemone は 1875 年にインド洋にあるマテモ島海岸に生息する海綿 *Iotrochota purpurea* から単離された 6-ブロモインドールアルカロイドである。Matemone は生理活性を有する化合物で、黄色ブドウ球菌に対する抗菌作用や、肺がん、脾臓がん、前立腺がんに対し、活性を有することが報告されている。¹⁾このような生理活性が知られているにもかかわらず、Matemone の合成は未だに達成されていない。次節では Matemone の鍵骨格である 2,2-二置換インドリン-3-オンの従来の合成法について述べる。

Figure 2.1.1

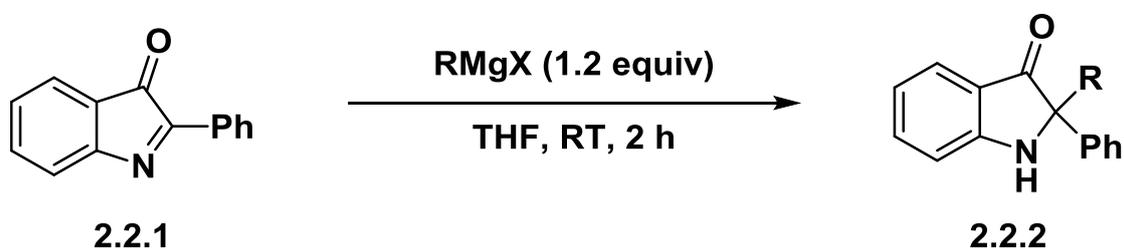


第二節 従来の 2,2-二置換インドリン-3-オン合成

前節では Matemone の生理活性について紹介した。本節では、その鍵骨格である 2,2-二置換インドリン-3-オンの従来の合成法について述べる。2,2-二置換インドリン-3-オンは、様々なアルカロイドや医薬品合成などに用いられる重要な化合物であり、より効率的な合成法の開発が期待されている。

1979 年、Berti らは Grignard 反応剤を用いた 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成を報告している (Table 2.2.1)。¹⁾

Table 2.2.1 Grignard 反応剤を用いた
2,2-二置換インドリン-3-オン合成

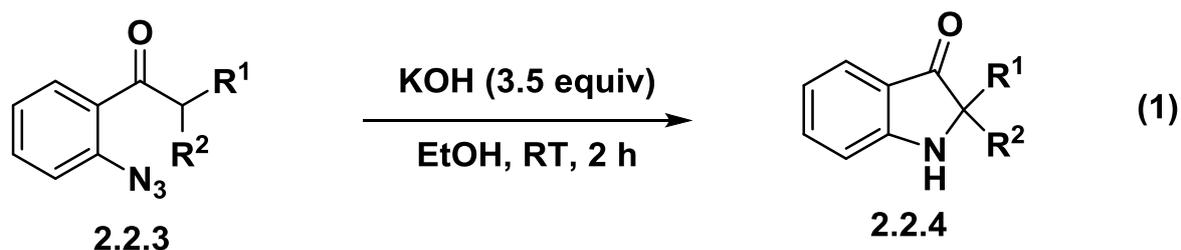


Entry	RMgX	Yield (%)
1	BnMgCl	93
2	^t BuMgCl	55
3	PhMgBr	0

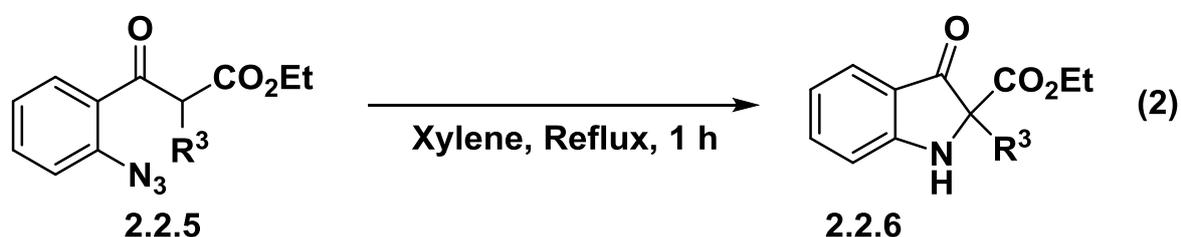
2-フェニル-3H-インドール-3-オン **2.2.1** に対し、テトラヒドロフラン溶媒中でそれぞれの Grignard 反応剤を滴下し室温で 2 時間攪拌することで 2,2-二置換インドリン-3-オン **2.2.2** を得ている。この反応は、Grignard 反応剤による一電子還元の一やすさに起因している。

1986 年、Manouchehr らは *o*-アジドフェニル-*s*-アルキルケトン、または *o*-アジドフェニルエステルの脱窒素を伴う環化による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成を報告している (Table 2.2.2)。²⁾

Table 2.2.2 アジドの脱窒素を伴う環化による
2,2-二置換インドリン-3-オンの合成



Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	Me	Me	89
2	Me	Ph	67

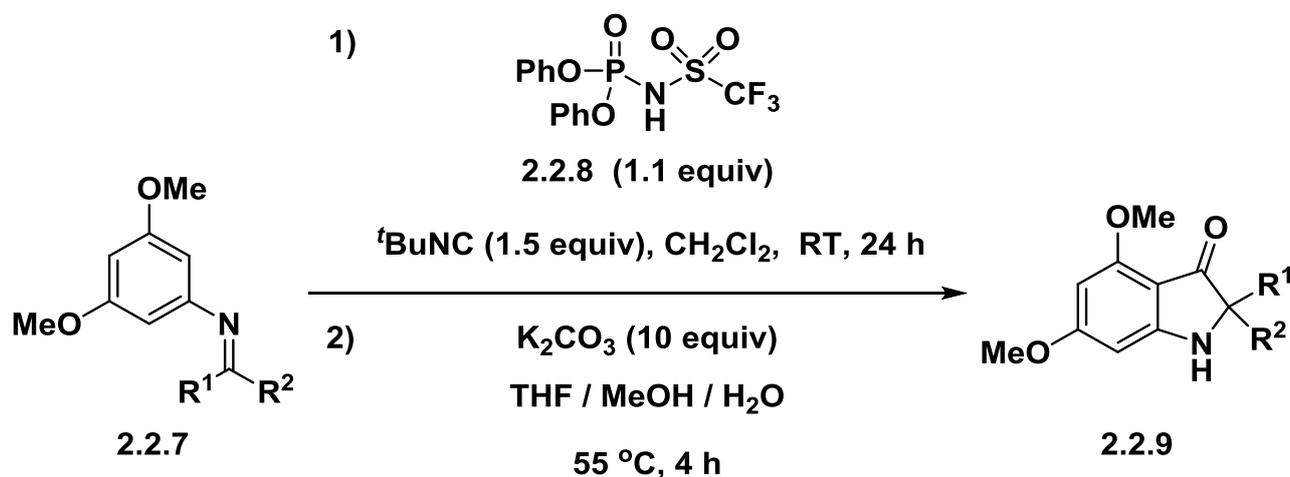


Entry	R ³	Yield(%)
1	CO ₂ Et	80
2	Ph	50

o-フェニルアジド **2.2.3** に対し、水酸化カリウムを用いてエタノール溶媒中室温で2時間攪拌することで、エノラートを形成し、脱窒素を伴う環化により **2.2.4** を中程度から高収率で得ている。また、 β -ケトエステルを含む *o*-フェニルアジド **2.2.5** は互変異性を起こすことにより塩基は必要なく、キシレン溶媒中1時間加熱還流を行うことで、2,2-二置換インドリン-3-オン **2.2.6** を中程度から高収率で得ている。

2009年、JohnらはUgi反応の後のHouben-Hoesch法、加水分解による2,2-二置換インドリン-3-オン合成を報告している (Table 2.2.3)。³⁾

Table 2.2.3 Ugi 反応、Houben-Hoesh 法を用いた
2,2-二置換インドリン-3-オン合成

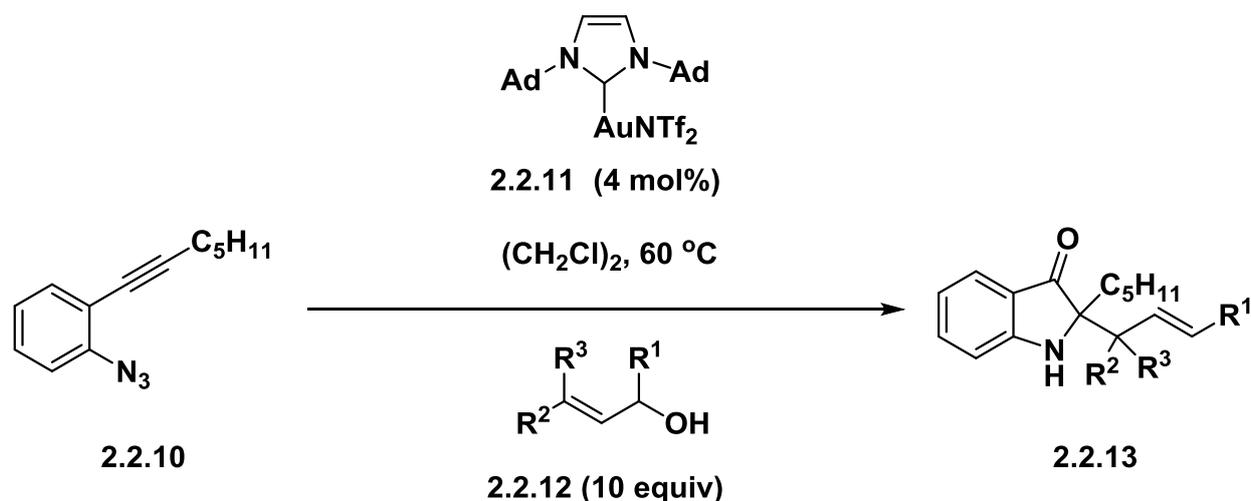


Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	—(CH ₂) ₅ —		92
2	Me	Ph	96

イミン **2.2.7** に対し、*tert*-ブチルイソシアニド、*N*-トリフリルホスホルアミド酸ジフェニル **2.2.8** を加えて、ジクロロメタン溶媒中室温で 24 時間攪拌しイミンを形成した後、炭酸カリウムを加えてテトラヒドロフラン、メタノール、水の混合溶媒中 55 °C で 4 時間攪拌することで、イミンが加水分解され 2,2-二置換インドリン-3-オン **2.2.9** を高収率で得ている。

2011 年、Wetzel らは金触媒を用いた 2-アルキニルアリアルアジドの変換による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成を報告している (**Table 2.2.4**)。 ⁴⁾

Table 2.2.4 金触媒を用いた 2-アルキニルアリールアジド
の変換による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成



Entry	R^1	R^2	R^3	Time (h)	Yield (%)
1	Me	H	Me	1	92
2	H	H	Ph	1.5	96

2-アルキニルアリールアジド **2.2.10** に対し、金触媒 **2.2.11** とアリールアルコール **2.2.12** を 1,2-ジクロロエタン溶媒中 60 °C で攪拌することで生成した、 α -イミノ金カルベンをアリールアルコールが捕捉し、Claisen 転位することにより 2,2-二置換インドリン-3-オン **2.2.13** を高収率で得ている。

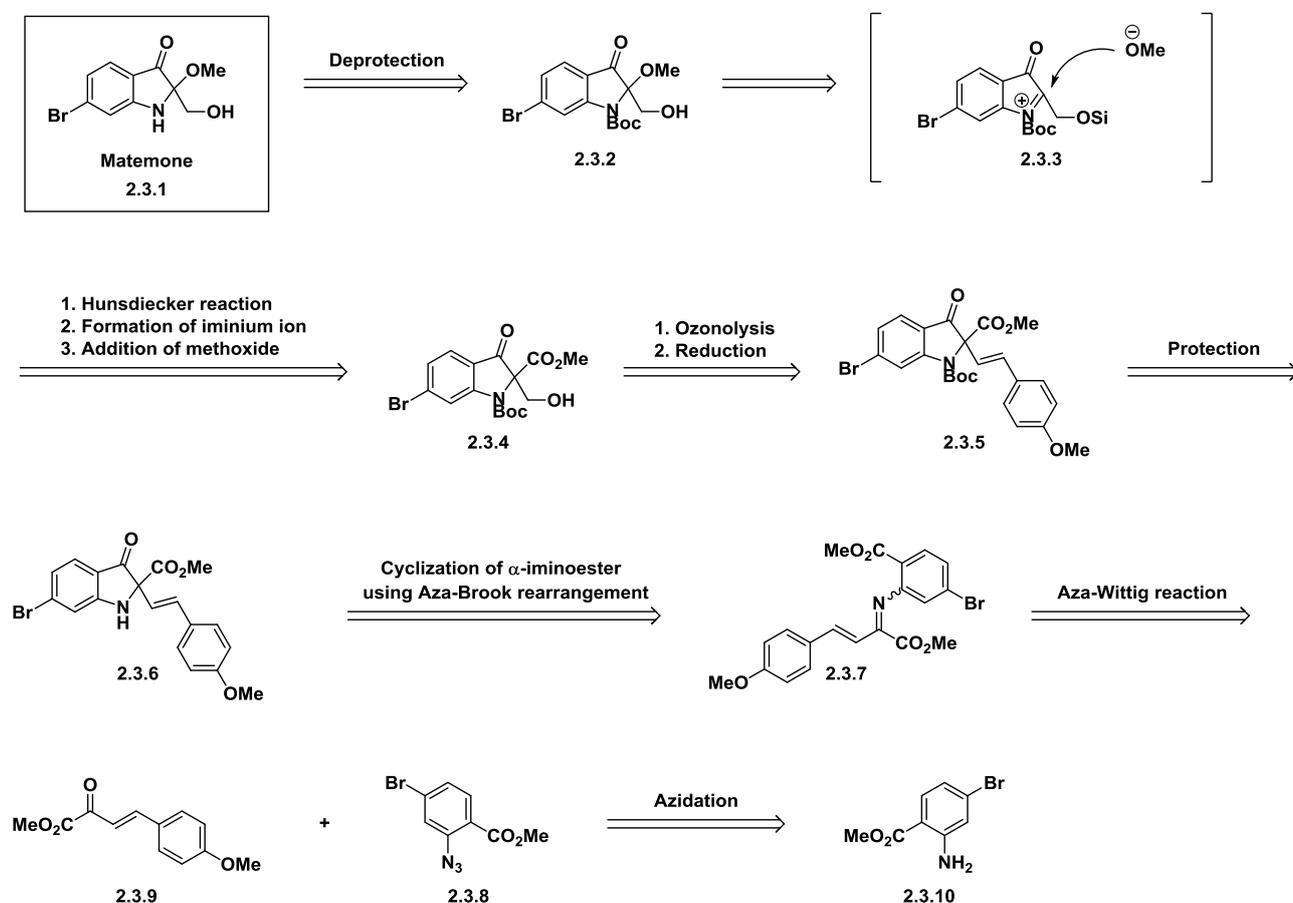
以上のように、2,2-二置換インドリン-3-オンの合成は、これまでに 4 例しか報告されていない。さらに、官能基変換可能な置換基の導入が困難であり、Friedel-Crafts 型の反応が多いため芳香環上に電子供与基を持つ基質の方が良い収率を示すものが多い。したがって、芳香環上に臭素置換基を持つ Matemone の合成には不向きである。次節では第一章二節で紹介した 1,2-アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応を鍵反応に用いた Matemone の合成について述べる。

第三節 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応を 鍵反応とする Matemone の合成

前節では従来の 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成について紹介した。本節では第一章第二節で述べた、1,2-アザ-Brook 転位を活用する分子内環化反応を鍵反応として用いた 2 つの経路からの Matemone の合成について述べる。

初めに、 α -イミノエステル由来の経路での Matemone の逆合成解析を示す (Scheme 2.3.1)。

Scheme 2.3.1 逆合成解析

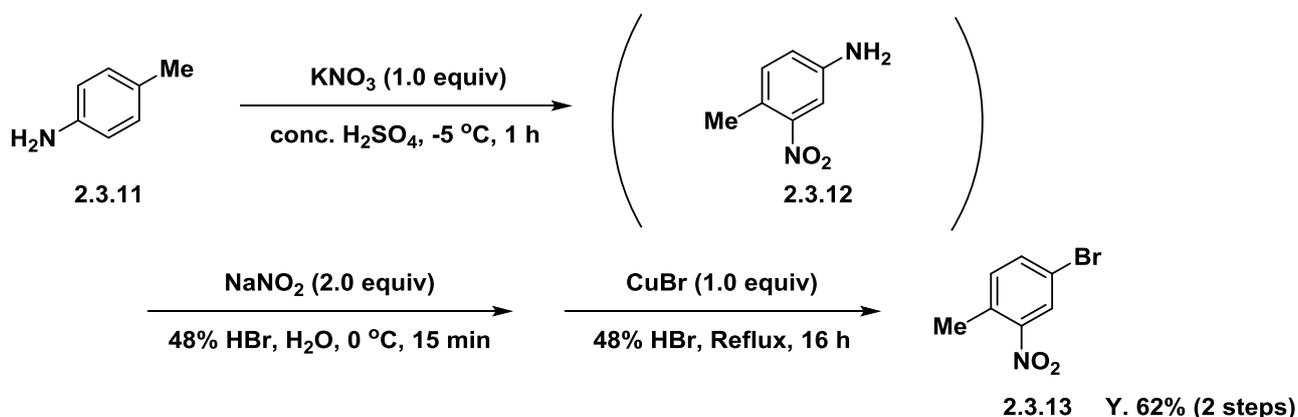


最終生成物である Matemone 2.3.1 は *N*-Boc インドリン-3-オン 2.3.2 の脱保護により得られると考え、2.3.2 は 2 位にメチルエステルを有す

る *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.4** に対する Hunsdiecker 反応及びメトキシドアニオンの付加反応により得られると考え、**2.3.4** は *N*-Boc スチリルインドリン-3-オン **2.3.5** に対するオゾン分解に続く還元により得られると考え、**2.3.5** は α -イミノエステル **2.3.7** に対する 1,2-アザ Brook 転位を活用した分子内環化反応に続く窒素原子上の保護により得られると考え、**2.3.7** はアジド **2.3.8** とケトエステル **2.3.9** を用いたアザ-Wittig 反応により得られると考え、**2.3.8** はアニリン **2.3.10** のアジド化により得られると考えた。

まずはじめに、*p*-トルイジン **2.3.11** を用いたニトロ化に続く Sandmeyer 反応による 4-ブロモ-1-メチル-2-ニトロベンゼン **2.3.13** の合成を行った (Scheme 2.3.2)。¹⁾

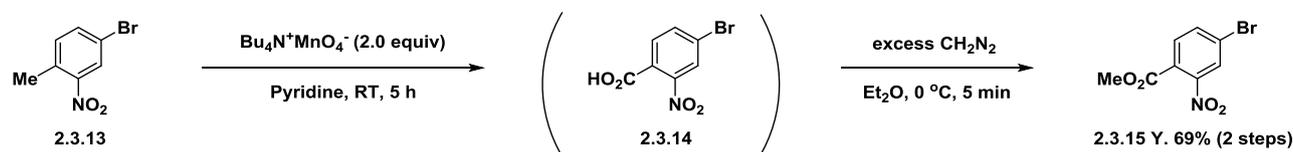
Scheme 2.3.2 4-ブロモ-1-メチル-2-ニトロベンゼン **2.3.13** の合成



p-トルイジン **2.3.11** に対し、濃硫酸に溶かした硝酸カリウムを 1.0 当量用いてニトロ化体 **2.3.12** とした。続いて亜硝酸ナトリウム 2.0 当量を用いてジアゾニウム塩を調製し、臭化水素酸に溶かした臭化銅 1.0 当量を加熱還流したところに先ほどのジアゾニウム塩を滴下し、16 時間攪拌したところ、4-ブロモ-1-メチル-2-ニトロベンゼン **2.3.13** を 2 段階収率 62% で得た。

次に、4-ブロモ-1-メチル-2-ニトロベンゼン **2.3.13** に対し、過マンガン酸アンモニウム塩²⁾を用いた酸化に続く、ジアゾメタンを用いたメチルエステル化によるメチル 4-ブロモ-2-ニトロベンゾエート **2.3.15** の合成を行った (Scheme 2.3.3)¹⁾。

Scheme 2.3.3 メチル 4-ブロモ-2-ニトロベンゾエート **2.3.15** の合成

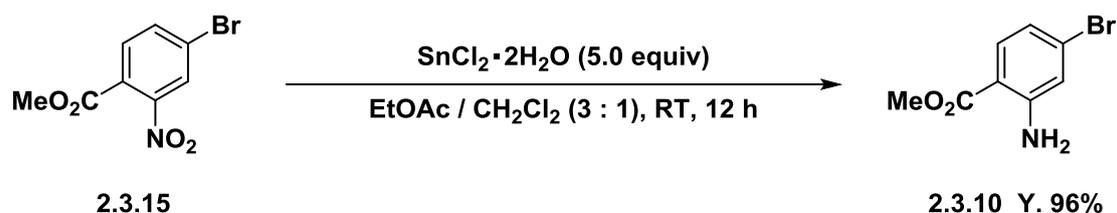


4-ブロモ-1-メチル-2-ニトロベンゼン **2.3.13** に対し、過マンガン酸カリウムを用いると、酸化が過剰に進行してしまうので、酸化力の弱いテトラブチルアンモニウム塩を用い、ピリジン溶媒中室温で5時間攪拌を行うことで安息香酸 **2.3.14** とし、調製した過剰量のジアゾメタンを加え、0 °Cで5分間攪拌することでメチル 4-ブロモ-2-ニトロベンゾエート **2.3.15** を2段階収率 69%で得た。

次に、得られたメチル 4-ブロモ-2-ニトロベンゾエート **2.3.15** に対し、塩化スズ(II)二水和物を用いたニトロ基の還元によるメチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** の合成を行った (Scheme 2.3.4)。

3)

Scheme 2.3.4 メチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** の合成

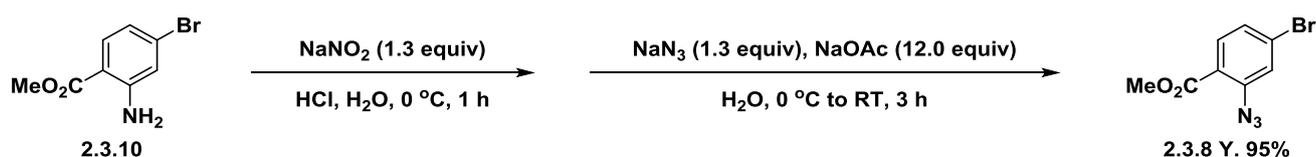


メチル 4-ブロモ-2-ニトロベンゾエート **2.3.15** に対し、酢酸エチル、ジクロロメタン混合溶媒中、塩化スズ(II)二水和物を5.0当量用い

て室温で 12 時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理を行うことで、ニトロ基の還元を行い、メチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** を収率 96% で得た。

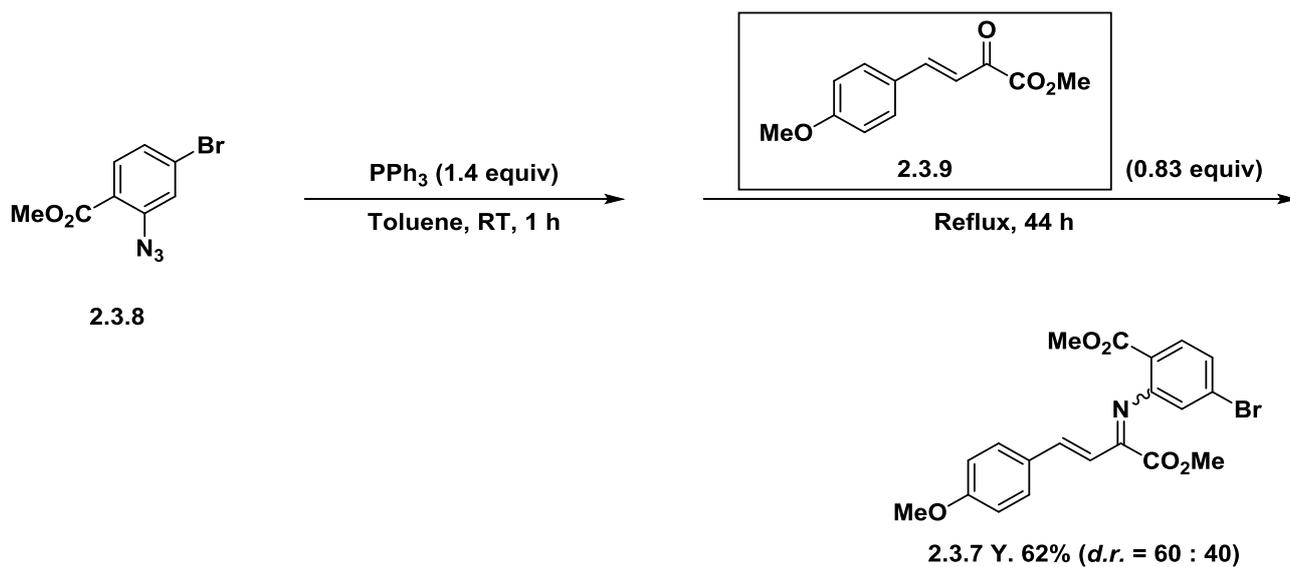
次に、得られたメチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** のアジド化による、メチル 2-アジド-4-ブロモベンゾエート **2.3.8** の合成を行った (Scheme 2.3.5)。

Scheme 2.3.5 メチル 2-アジド-4-ブロモベンゾエート **2.3.8** の合成



メチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** に対し、亜硝酸ナトリウムを用いて塩酸、水の混合溶媒中 0 °C で 1 時間攪拌することで、ジアゾニウム塩を調製した後、アジ化ナトリウム、緩衝剤として酢酸ナトリウムを用いて水溶媒中 0 °C から室温まで昇温させながら 3 時間攪拌を行い、収率 95% でメチル 2-アジド-4-ブロモベンゾエート **2.3.8** を得た。

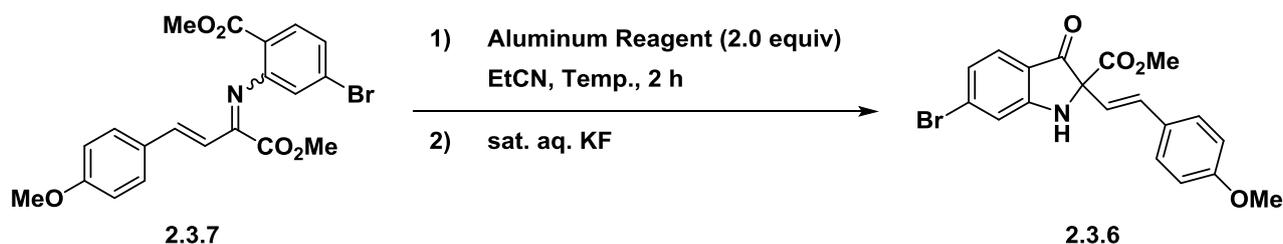
次に、得られたメチル 2-アジド-4-ブロモベンゾエート **2.3.8** に対し、アザ-Wittig 反応を行うことで α -イミノエステル **2.3.7** の合成を行った (Scheme 2.3.6)。

Scheme 2.3.6 α -イミノエステル 2.3.7 の合成

メチル 2-アジド-4-ブロモベンゾエート **2.3.8** に対し、トリフェニルホスフィンを加え、トルエン溶媒中室温で 1 時間攪拌し、リンイリドを形成した後、ケトエステル **2.3.9**⁴⁾を加え、加熱還流下 44 時間攪拌することで、 α -イミノエステル **2.3.7** を収率 62%、ジアステレオマー比 60 : 40 で得た。

次に、鍵反応である 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応によるインドリン-3-オン **2.3.6** の合成を行った (Table 2.3.1)。

Table 2.3.1 α -イミノエステル **2.3.7** を用いた鍵反応によるインドリン-3-オン **2.3.6** の合成検討



Entry	Temp.	Aluminum Reagent	Yield (%)
1	-20 °C to RT	(TMS) ₂ AlCl ^{a)}	33
2	-40 °C to RT	(TMS) ₂ AlCl ^{a)}	60
3	-78 °C to RT	(TMS) ₂ AlCl ^{a)}	64
4	-40 to 40 °C	(TMS) ₂ AlCl ^{a)}	26
5	-40 to -20 °C	(TMS) ₂ AlCl ^{a)}	51
6	-78 to -60 °C	(TMS) ₂ AlCl ^{a)}	47
7	-20 °C to RT	(TMS) ₃ Al·OEt ₂	19

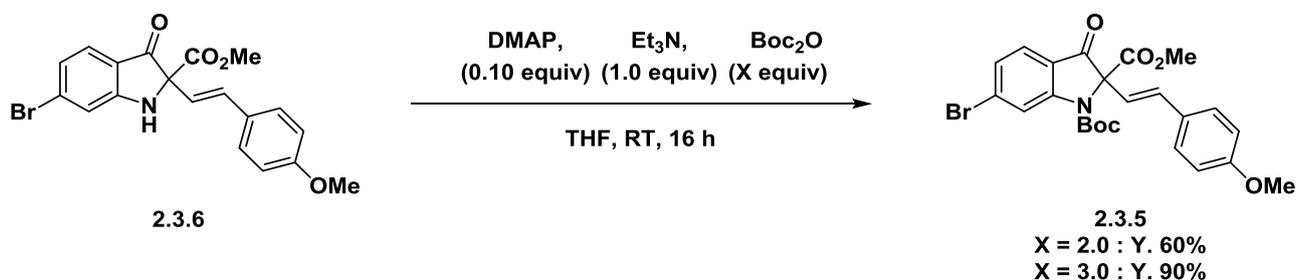
^{a)} Prepared by disproportionation of (TMS)₃Al·OEt₂ with AlCl₃.

一章二節で紹介したように、本研究室では塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムを用いた C-シリル化に続く 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応により、窒素上に置換基をもたないインドリン-3-オンを得る反応を既に見出しており、その最適条件で反応を行ったところ、低収率であり (**Entry 1**) 系内が複雑化していたため、滴下の際の温度を -20 °C から -40 °C に下げて実験を行った。その結果、目的の生成物 **2.3.6** を収率 60% で得ることができた (**Entry 2**)。さらに、-78 °C で反応を行った際には目的の生成物 **2.3.6** を収率 64% で得ることが出来た (**Entry 3**)。また、反応温度を -40 °C から 40 °C で行った際収率は低下し (**Entry 4**)、-40 °C から -20 °C で行った際収率 51% で目的物を得 (**Entry 5**)、-78 °C から -60 °C で反応を行った際収率 47% で目的化合物を得ることができた (**Entry 6**)。また、シリルアルミニウム反応剤

として反応性の低いトリス（トリメチルシリル）アルミニウムエーテル錯体を用いた際は収率の低下が見られた（**Entry 7**）。

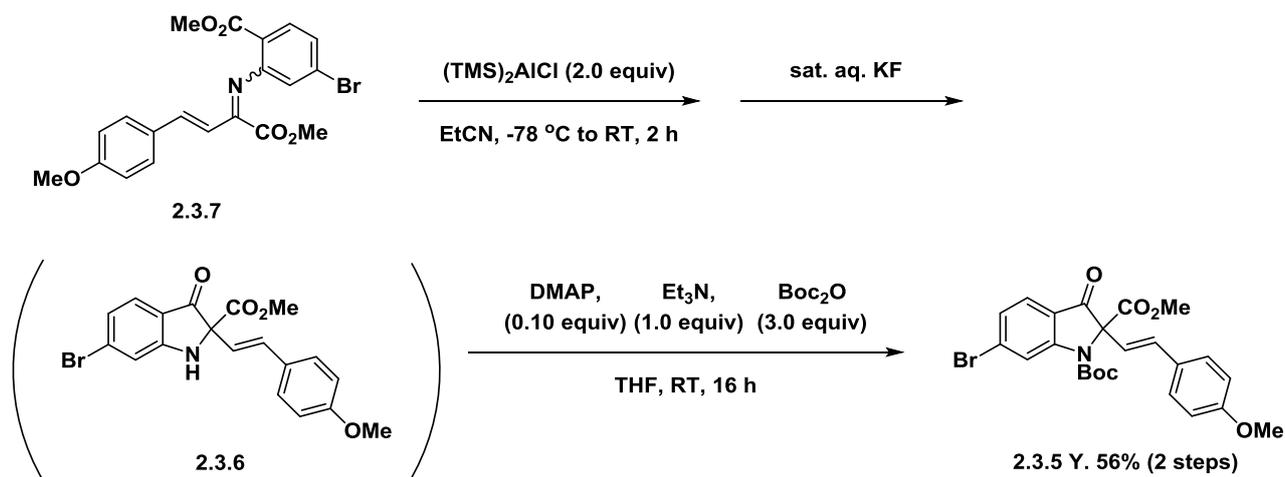
次に、得られたインドリン-3-オン **2.3.6** に対して Boc 保護を行った（**Scheme 2.3.7**）。

Scheme 2.3.7 *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** の合成



インドリン-3-オン **2.3.6** に対してジメチルアミノピリジン 0.1 当量、トリエチルアミン 1.0 当量、二炭酸ジ-*tert*-ブチル 2.0 当量を用いたテトラヒドロフラン溶媒中室温で 16 時間攪拌し、Boc 保護を行うことで *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** を収率 60% で得た。さらに、二炭酸ジ-*tert*-ブチルを 3.0 当量に増やして反応を行った際、収率は 90% まで向上した。ここで、インドリン-3-オン **2.3.6** は精製が困難であったのに対し、*N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** の精製は比較的容易であったため、次にインドリン-3-オン合成と Boc 保護を連続的に行った（**Scheme 2.3.8**）。

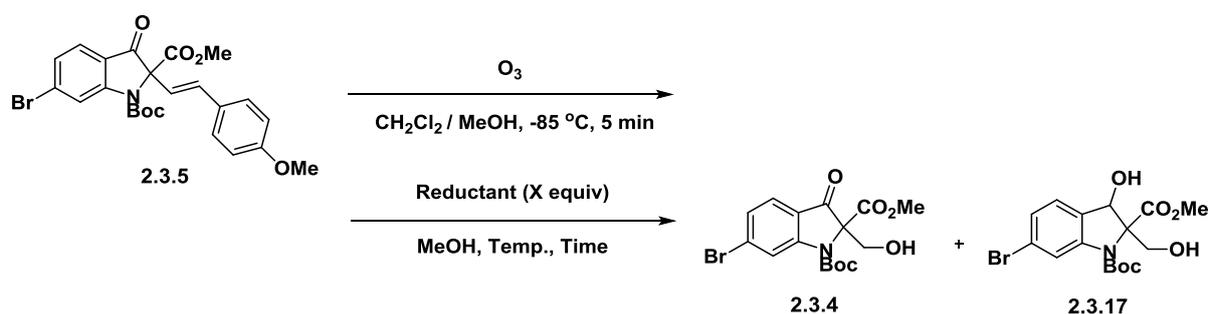
Scheme 2.3.8 α -イミノエステル **2.3.7** から *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** の連続的 2 段階合成



α -イミノエステル **2.3.7** から得られたインドリン-3-オン **2.3.6** の粗生成物に対して、Boc 保護を行ったところ、2 段階収率 56%で *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** を得た。

次に、*N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** のオゾン分解、還元によるアルコール **2.3.4** の合成を行った (Scheme 2.3.9)。

Scheme 2.3.9 アルコール **2.3.4** の合成



Entry	Reductant (equiv)	Temp.	Time	Yield of 2.3.4 (%)	2.3.17 (%)
1	NaBH_4 (0.50)	-85 to $-78\text{ }^\circ\text{C}$	30 min	3	-
2	NaBH_4 (5.0)	-85 to $-78\text{ }^\circ\text{C}$	30 min	10	-
3	NaBH_4 (5.0)	-85 to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ then RT	30 min + 10 min	10	34
4	NaBH_4 (5.0)	$-85\text{ }^\circ\text{C}$ to RT	16 h	0	59
5	NaBH_4 (5.0) / SMe_2 (1.0)	$-85\text{ }^\circ\text{C}$ to RT	16 h	0	64
6	NaBH_4 (3.0) / SMe_2 (2.0)	$-85\text{ }^\circ\text{C}$ to RT	16 h	0	61

N-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** に対して、ジクロロメタン・メタノール溶媒中 $-85\text{ }^\circ\text{C}$ でオゾン分解を行った後、メタノールに溶かした水

素化ホウ素ナトリウム（以下 NaBH_4 ）を 0.5 当量用いて $-85\text{ }^\circ\text{C}$ から $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で 30 分攪拌したところ、低収率ではあるが、アルコール **2.3.4** を得た（**Entry 1**）。また、 NaBH_4 の当量を 5.0 当量に増やして反応を行ったが収率は若干向上するだけであった（**Entry 2**）。原料回収が見られなかったことからオゾン分解は進行していると考えられる。そのため、低収率の理由として、6 位の臭素置換基の電子求引性により、3 位のカルボニル炭素の求電子性がより強くなることで、2 位の四級炭素がより置換基の少ない形式を好むため四級炭素部位が不安定になり、その結果生成したアルコールが逆アルドール反応を起こしていると考えられる。そこで、オゾン分解、還元の段階で生成するアルコールの不安定性を考慮し、ケトン部位も同時に還元しジオールとすることで、化合物を安定化できると考え、低温で 30 分間攪拌した後、室温で 10 分間攪拌した結果、ジオール体 **2.3.17** が収率 34% で得られた（**Entry 3**）。また、還元の際の条件を変更し室温で 16 時間攪拌することでジオール体 **2.3.17** を収率 59% で得た（**Entry 4**）。さらに、還元の際アルデヒドの形成を促進するためにジメチルスルフィドを 1 当量追加し反応を行うことで収率が 64% まで向上した（**Entry 5**）。次に NaBH_4 の当量を 3 当量に減らし、ジメチルスルフィドの当量を 2 当量に増やしたが効果は見られなかった（**Entry 6**）。

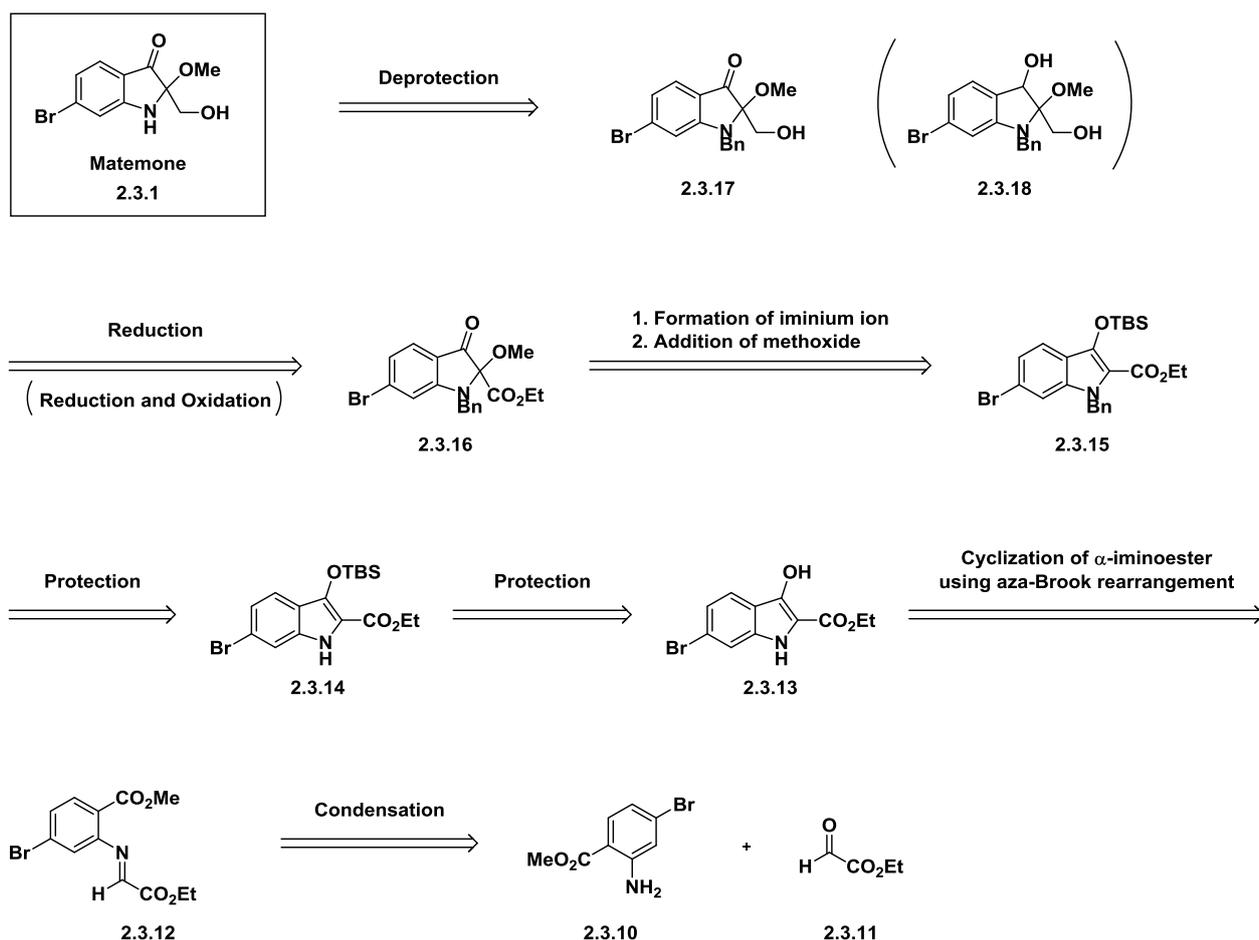
今回この経路では、**Matemone** の鍵骨格であるインドリン-3-オンの合成に成功した。今後の展望としてエステル部位の加水分解を行いカルボン酸とした後に 2 つ目の鍵反応である **Hunsdiecker** 反応を用いたタンデム反応を行うことで、2 位にアルコキシ基を持つインドリン-3-オンを合成でき、更なる官能基変換により、**Matemone** の全合成を達成できると考えている。

一方、以上述べてきた α -イミノエステル由来の経路ではオゾン分解

でスチレン部位を切断し、さらに合成に多段階を必要とする。そこで次に、 α -アミノエステル由来の、よりアトムエコノミーかつステップエコノミーな経路を目指した。

初めに、 α -イミノエステル由来の経路での Matemone の逆合成解析を示す (Scheme 2.3.10)。

Scheme 2.3.10 逆合成解析

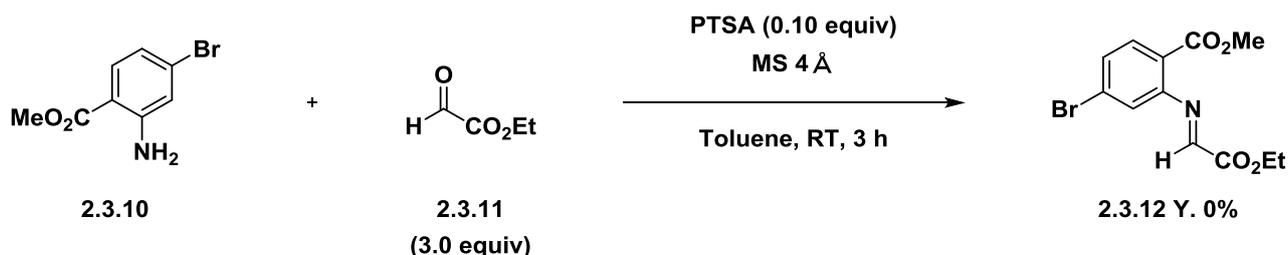


Matemone **2.3.1** は *N*-Bn インドリン-3-オン **2.3.17** に対する脱保護により得られると考え、**2.3.17** は 2 位にエチルエステル基を有する *N*-Bn インドリン-3-オン **2.3.16** に対するエステル部位の選択的還元、もしくはカルボニル部位とエステル部位の還元によって生成するジオール

2.3.18 の 2 級アルコールの選択的酸化により得られると考え、2.3.16 は 3 位を TBS 基で保護した *N*-Bn インドキシル 2.3.15 のイミニウムイオンを経由したメトキシ基の導入により得られると考え、2.3.15 は 3 位を TBS 基で保護した 2.3.14 の窒素原子を Bn 保護することで得られると考え、2.3.14 はインドキシル 2.3.13 の酸素原子を選択的に TBS 保護することで得られると考え、2.3.13 は α -アルジミノエステル 2.3.12 に対する 1,2-アザ-Brook 転位を活用した分子内環化反応により得られると考え、2.3.12 はアニリン 2.3.10 とエチルグリオキシレート 2.3.11 の縮合により得られると考えた。

まずはじめに、アニリン 2.3.10 とエチルグリオキシレート 2.3.11 の脱水縮合による α -アルジミノエステル 2.3.12 の合成を行った (Scheme 2.3.11)。

Scheme 2.3.11 脱水縮合による α -アルジミノエステル 2.3.12 の合成

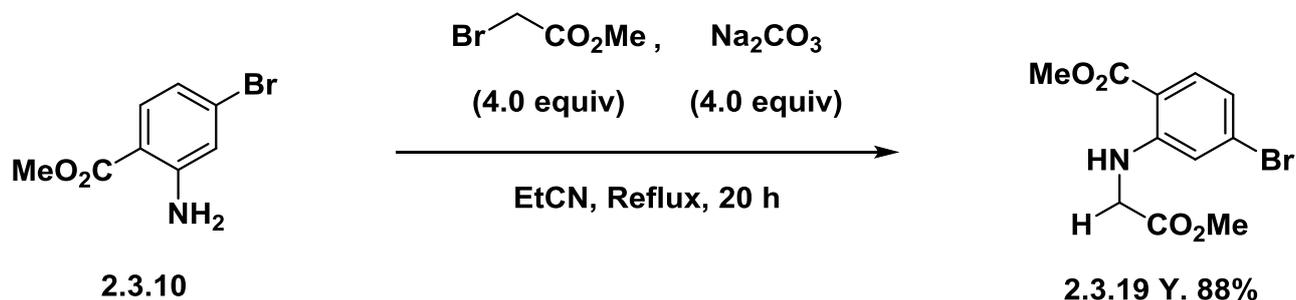


アニリン 2.3.10 に対し、エチルグリオキシレート 2.3.11 を 3.0 当量、*p*-トルエンスルホン酸を 0.1 当量、モレキュラーシーブス 4 Å (以下 MS 4 Å) を用いてトルエン溶媒中室温で 3 時間攪拌を行ったが、目的の α -アルジミノエステル 2.3.12 は得られなかった。おそらく、系内で生成した 2.3.12 が非常に不安定であるため二量化が進行したためだと思われる。

そこで次に *p*-トルエンスルホン酸を用いた脱水縮合に比べ、穏和な条件である α -アミノエステルの酸化により α -アルジミノエステル 2.3.12 を得る検討を行った。

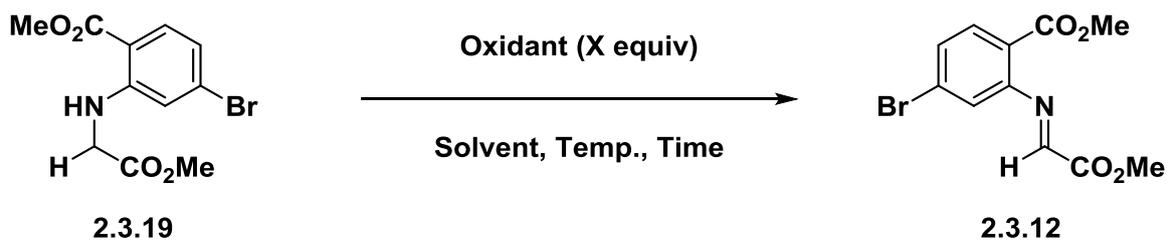
先に α -アミノエステル **2.3.19** の合成を行った (Scheme 2.3.12)。

Scheme 2.3.12 α -アミノエステル **2.3.19** の合成



アニリン **2.3.10** に対し、ブromo酢酸エチルを 4.0 当量、炭酸ナトリウムを 4.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中加熱還流下で 20 時間攪拌を行ったところ、目的の α -アミノエステル **2.3.19** を収率 88% で得た。

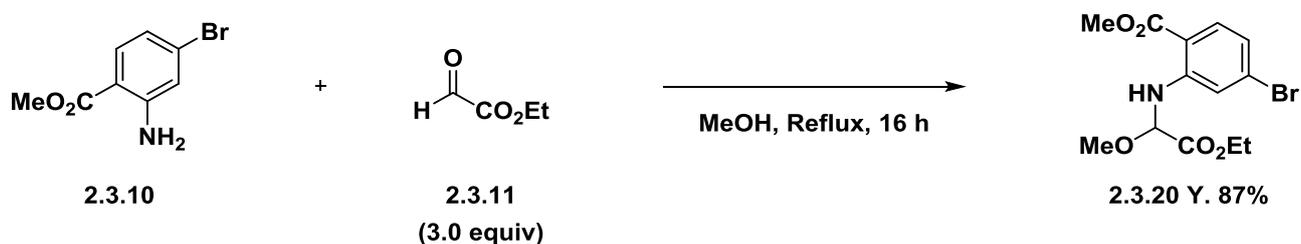
続いて、得られた **2.3.19** の酸化による α -アルジミノエステル **2.3.12** の合成を行った (Table 2.3.2)。

Table 2.3.2 酸化による α -アルジミノエステル 2.3.12 の合成

Entry	Oxidant (X equiv)	Solvent	Temp.	Time (h)	Yield of 2.3.12 (%)	SMR (%)
1	MnO ₂ (10.0 equiv)	CH ₂ Cl ₂	RT	16	0	20
2	MnO ₂ (30.0 equiv)	CH ₂ Cl ₂	RT	16	0	18
3	DDQ (1.0 equiv)	THF	RT	4	0	0
4	NBS (1.0 equiv)	CCl ₄	Reflux	1	0	0

はじめに酸化剤として二酸化マンガンを用いてジクロロメタン溶媒中室温で 16 時間反応を行ったが、原料は消費されているものの目的の **2.3.12** は得られなかった (**Entry 1**)。二酸化マンガンの当量を 30 当量に増やした際も結果は同様であった (**Entry 2**)。おそらく、精製の段階で **2.3.12** が分解し、単離できなかったためと思われる。酸化剤として、DDQ や NBS を用いた際原料は完全に消費したものの、系内が複雑化してしまい目的の **2.3.12** は得られなかった (**Entries 3 and 4**)。2.3.12 の窒素原子上の置換基は電子求引性が非常に強く不安定なため、単離は困難であると思われる。

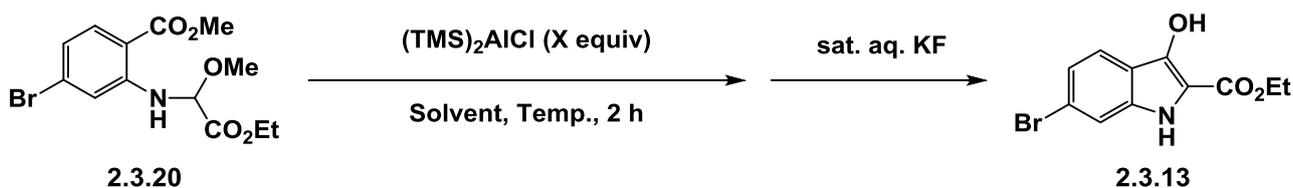
そこで、系内でアルジミノエステル **2.3.12** を形成するような前駆体を用いた検討を行うこととし、最初にアルジミノエステル前駆体として α -アミノエステル **2.3.20** の合成を行った (**Scheme 2.3.13**)。⁵⁾

Scheme 2.3.13 α -アミノエステル 2.3.20 の合成

アニリン **2.3.10** に対してエチルグリオキシレート **2.3.11** を 3.0 当量用い、メタノール溶媒中加熱還流下 16 時間攪拌を行ったところ目的の α -アミノエステル **2.3.20** を収率 87% で得た。

続いて、得られた **2.3.20** を基質に用いて 1,2-アザ-Brook 転位を活用した分子内環化反応の検討を行った (**Table 2.3.3**)。

Table 2.3.3 α -アミノエステル **2.3.20** を用いた鍵反応によるインドキシル **2.3.13** の合成検討



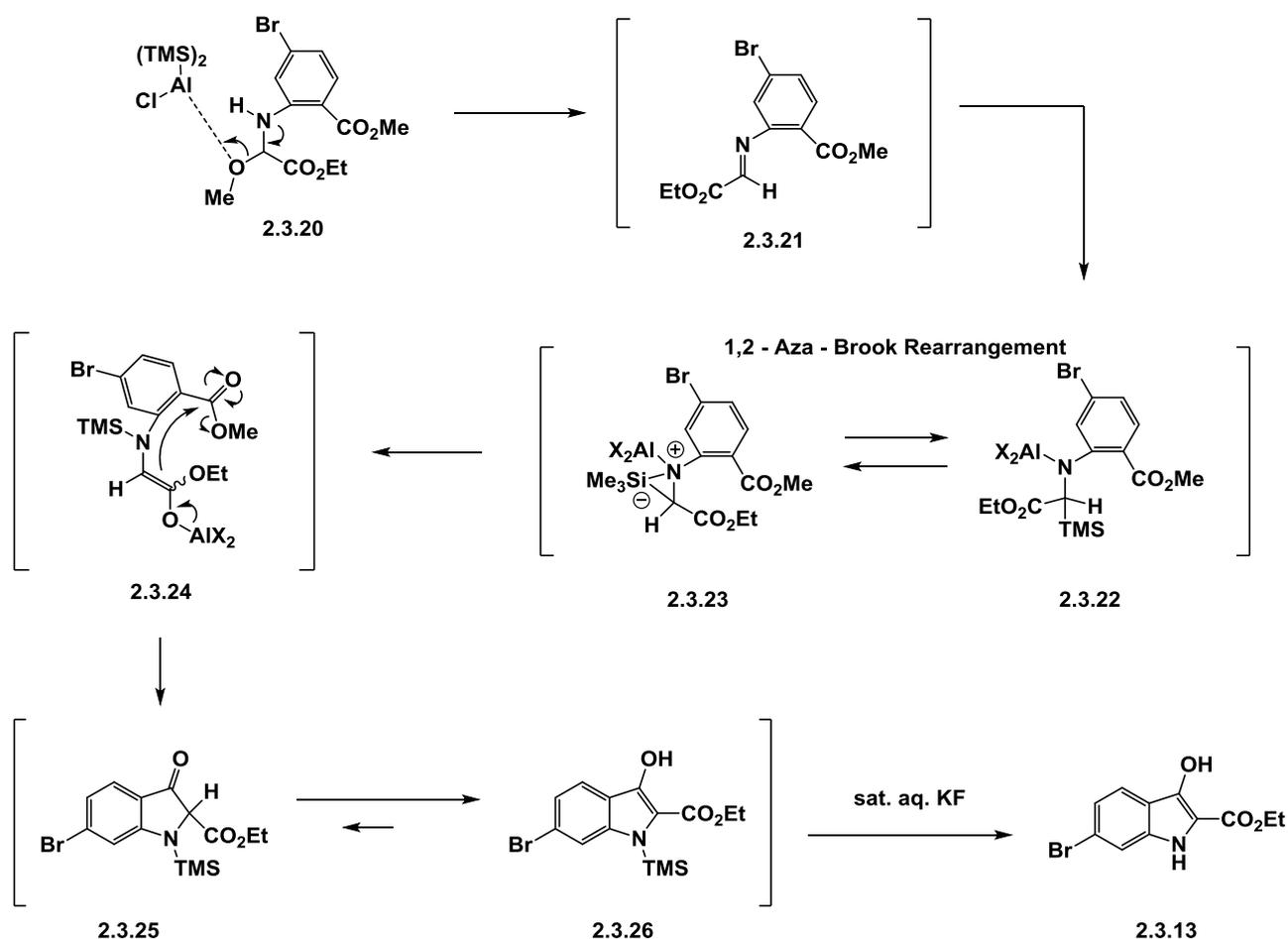
Entry	Temp.	(TMS) ₂ AlCl (X equiv)	Solvent	Yield of 2.3.13 (%)
1	-78 °C to RT	2.0	EtCN	15
2	-78 °C to RT	4.0	EtCN	56
3	-78 °C to RT	6.0	EtCN	38
4	-40 °C to RT	4.0	EtCN	37
5	-78 to 0 °C	4.0	EtCN	36
6	-78 to 50 °C	4.0	EtCN	46
7	-78 °C to RT	4.0	CH ₂ Cl ₂	6
8	-78 °C to RT	4.0	EtCN / CH ₂ Cl ₂ (1 : 1)	50

はじめに、インドリン-3-オン **2.3.6** を合成する際に用いた最適条件下で反応を行ったところ、収率 15% で目的のインドキシル **2.3.13** を得た (**Entry 1**)。系内で基質からアルジミンを形成させる際に、過剰に塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムが消費されていると考え塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムの当量を増やし反応を行ったところ、収率は 56% まで向上した (**Entry 2**)。さらに当量を増やして反応を行った際は収率の低下が見られた (**Entry 3**)。続いて温度検討を行った。-40 °C から室温の間で反応を行った場合 (**Entry 4**)、-78 °C から 0 °C の間で反応を行った場合 (**Entry 5**)、-78 °C から 50 °C の間で反応を行った場合 (**Entry 6**) の何れにおいても収率は低下する結果

となった。次に溶媒検討を行った。プロピオニトリルの代わりにジクロロメタンを用いた場合は不均化が進行しなかったため系内で $(\text{TMS})_2\text{AlCl}$ が生成せず、収率が大幅に低下し (**Entry 7**)、プロピオニトリル・ジクロロメタン混合溶媒を用いた場合 (**Entry 8**) においても収率は低下する結果となった。

インドキシル **2.3.13** は以下の反応機構により得られると考えられる (**Scheme 2.3.14**)。

Scheme 2.3.14 インドキシル **2.3.13** 合成の反応機構

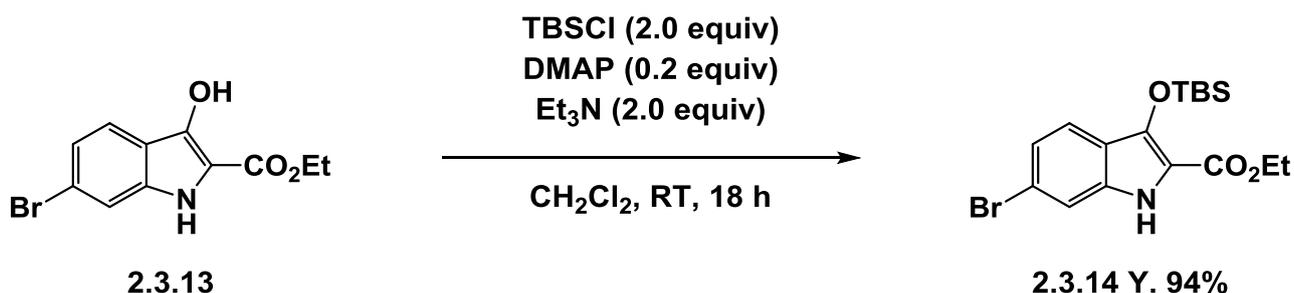


はじめに、 α -アミノエステル **2.3.20** に対し $(\text{TMS})_2\text{AlCl}$ がルイス酸として作用することでメトキシ基の脱離と共に系内でアルジミン **2.3.21** が形成し、C-シリル化により中間体 **2.3.22** とした後に三員環遷移状態 **2.3.23** を経由し 1,2-アザ-Brook 転位が進行することでアルミニ

ウムエノラート **2.3.24** となり、分子内のメトキシカルボニル部位へ求核付加することで環化が進行し、インドリン-3-オン **2.3.25** を形成した後に異性化が進行することで *N*-シリルインドキシル **2.3.26** となり、最後に飽和フッ化カリウム水溶液で脱シリル化することでインドキシル **2.3.13** が得られると考えられる。

続いて、得られたインドキシル **2.3.13** に対し酸素原子の選択的な TBS 保護を行った (Scheme 2.3.15)。

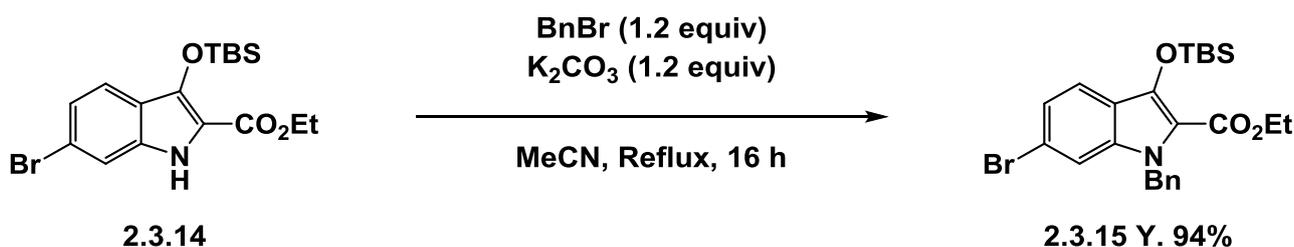
Scheme 2.3.15 インドキシル **2.3.13** の TBS 保護



基質のインドキシル **2.3.13** に対し、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライドを 2.0 当量、ジメチルアミノピリジンを 0.2 当量、トリエチルアミンを 2.0 当量用い、ジクロロメタン溶媒中室温で 18 時間攪拌を行ったところ、目的の TBS 保護されたインドキシル **2.3.14** を収率 94% で得た。

次に、上で得られた **2.3.14** に対して窒素原子の Bn 保護を行った (Scheme 2.3.16)。

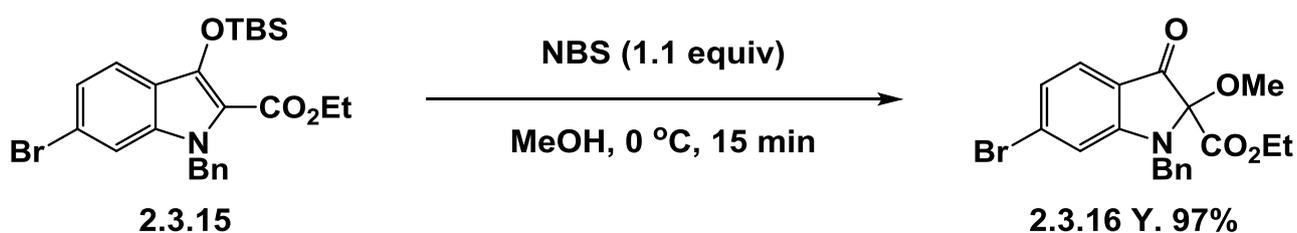
Scheme 2.3.16 TBS 保護されたインドキシル **2.3.14** の Bn 保護



基質 **2.3.14** に対し、ベンジルブロミドを 1.2 当量、炭酸カリウムを 1.2 当量用い、アセトニトリル溶媒中加熱還流下で 16 時間攪拌を行ったところ、目的の *N*-Bn インドキシル **2.3.15** を収率 94% で得た。

次に、得られた **2.3.15** に対し、イミニウム塩の形成を経由するインドキシルの 2 位へのメトキシ基の導入を行った (**Scheme 2.3.17**)。

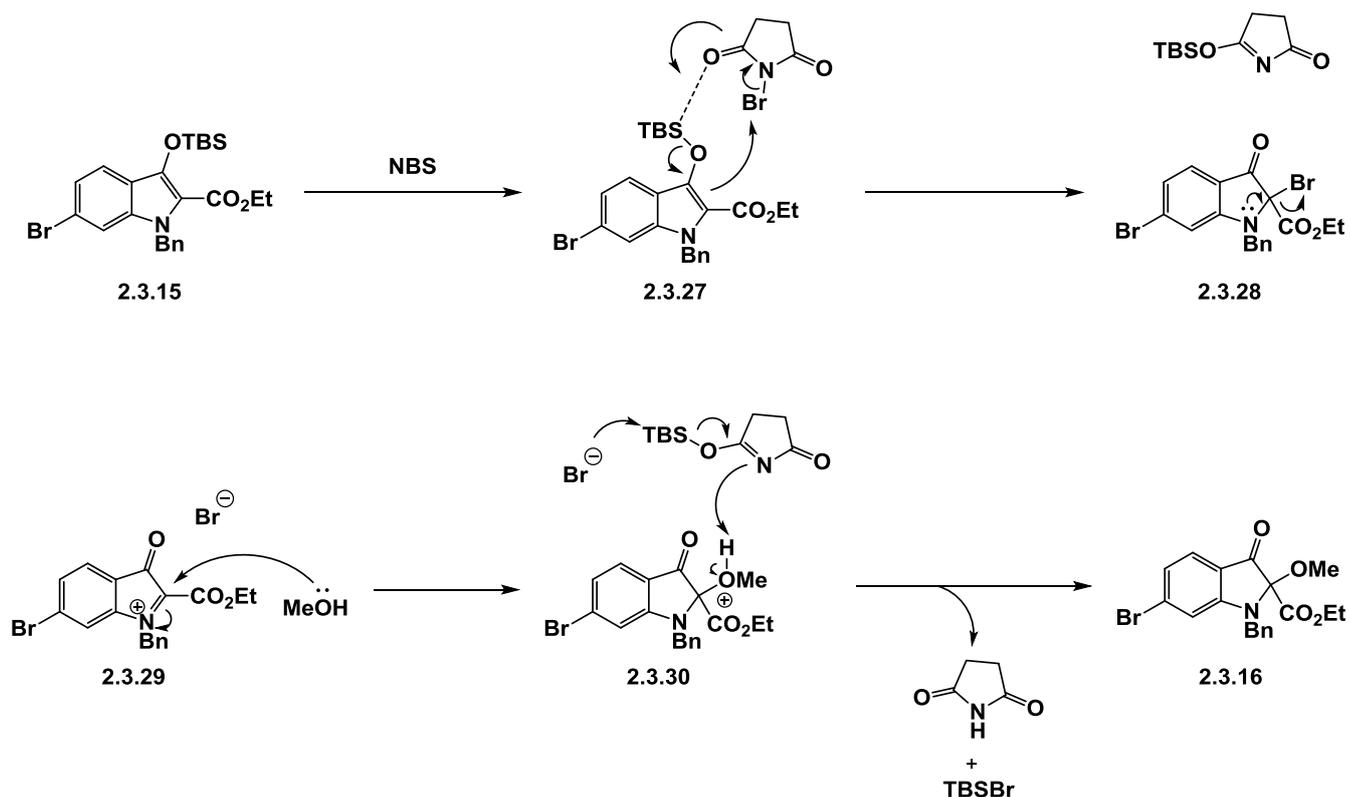
Scheme 2.3.17 **2.3.15** の 2 位へのメトキシ基の導入



基質 **2.3.15** に対し NBS を 1.1 当量用い、メタノール溶媒中 0 °C で 15 分攪拌を行ったところ、目的の 2,2-二置換インドリン-3-オン **2.3.16** を収率 97% で得た。

インドリン-3-オン **2.3.16** は以下の反応機構により得られると考えられる (**Scheme 2.3.18**)。

Scheme 2.3.18 インドリン-3-オン 2.3.16 合成の反応機構

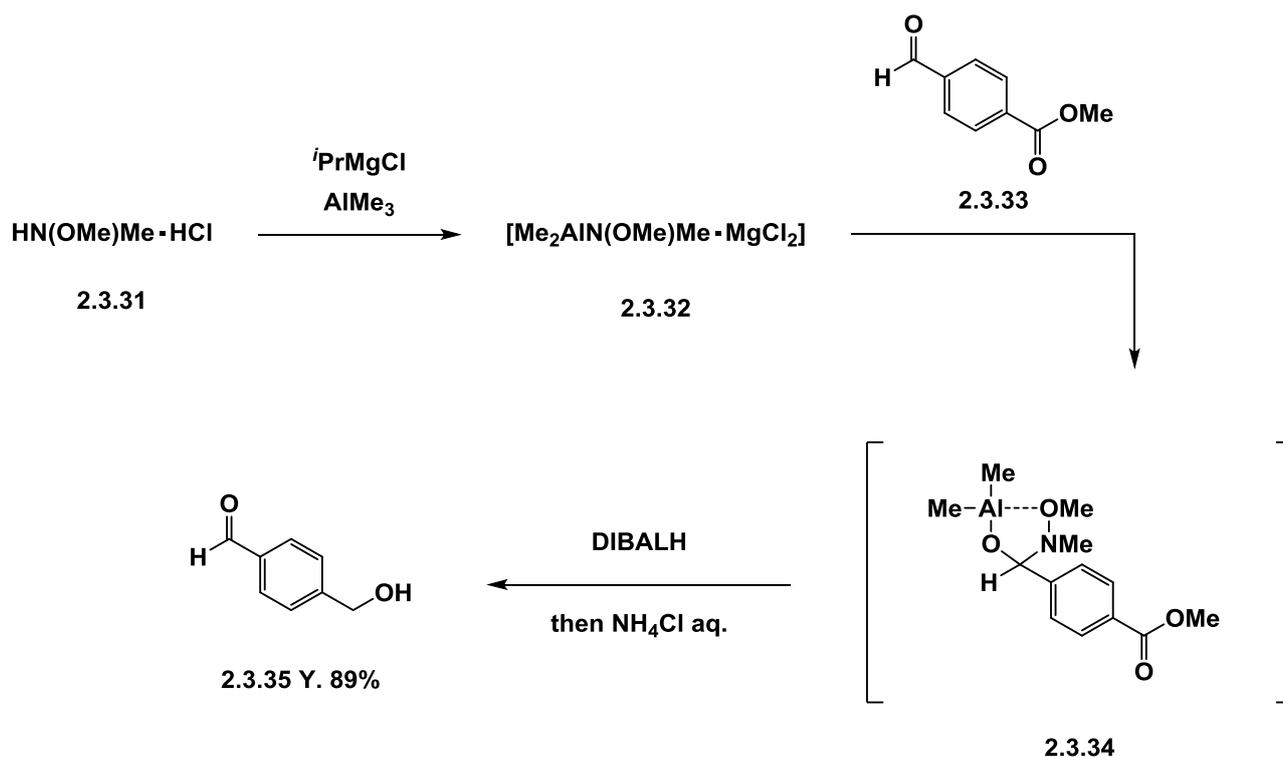


はじめに、インドキシル **2.3.15** が NBS に求核付加することで **2.3.27** を経由してブromo化体 **2.3.28** となり、窒素原子からの押し込みによりイミニウム塩 **2.3.29** を形成したのちに、イミニウム炭素にメタノール分子が求核付加し **2.3.30** となり、最後に脱離した臭化物イオンが系内で形成したシリルエーテルへと求核付加することでプロトンを捕捉するとともに 2,2-二置換インドリン-3-オン **2.3.16** が得られると考えられる。

続いて、得られた **2.3.16** のエステル部位に対する選択的な還元を検討を行った。

2013年、Colbyらにより安定なアミナル中間体を經由するエステルの選択的還元の手法が報告されている (Scheme 2.3.19)。⁶⁾

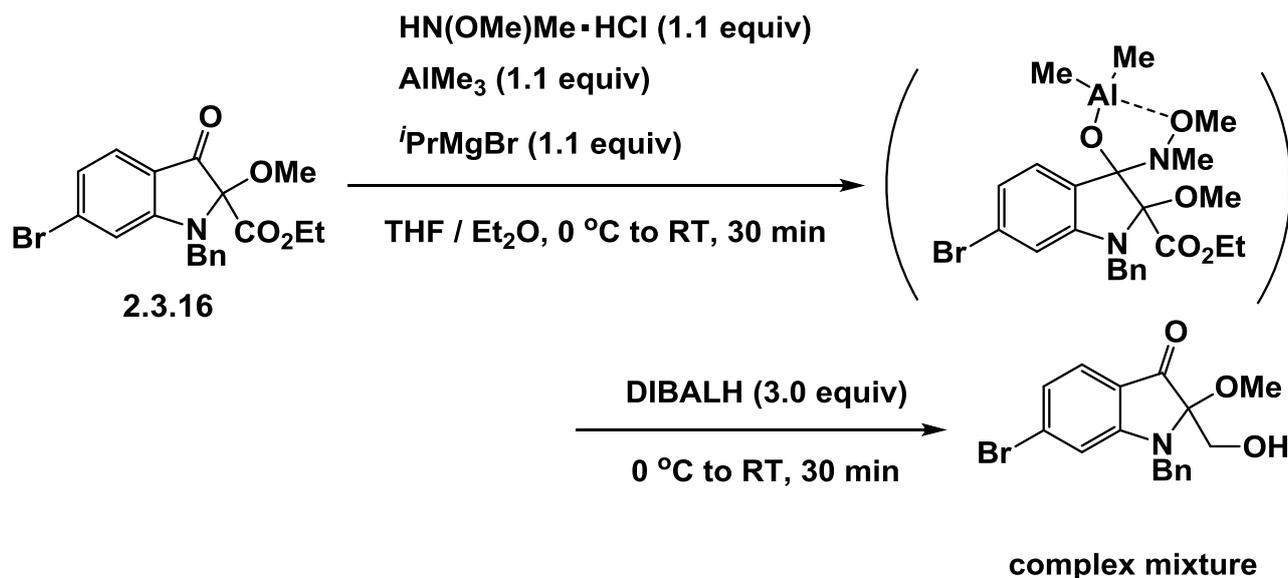
Scheme 2.3.19 エステルの選択的還元



N,O -ジメチルアミン塩酸塩 **2.3.31** に対し、イソプロピルマグネシウムクロリドとトリメチルアルミニウムを作用させることでアルミニウム反応剤 **2.3.32** とし、メチル-4-ホルミルベンゾエート **2.3.33** と反応させることでアルデヒド部位が選択的に保護されたエステル **2.3.34** を形成し、DIBALHによるエステル部位の選択的還元続く脱保護により、4-(ヒドロキシメチル)ベンズアルデヒド **2.3.35** を高収率で得ている。

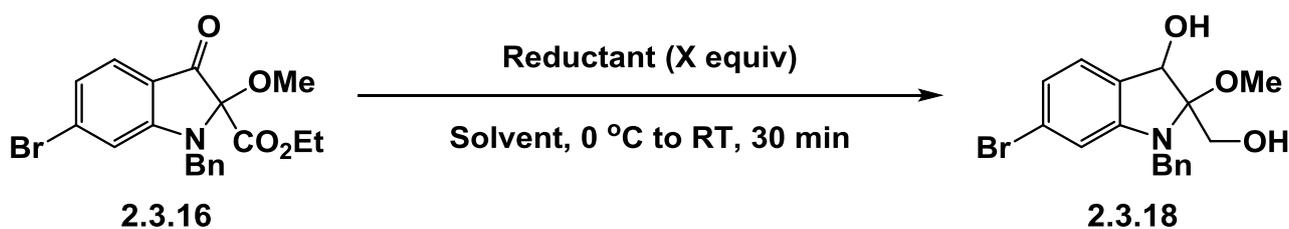
この反応を基に、**2.3.16** に対するエステル部位の選択的還元を行った。(Scheme 2.3.20)

Scheme 2.3.20 2.3.16 に対するエステル部位の選択的還元



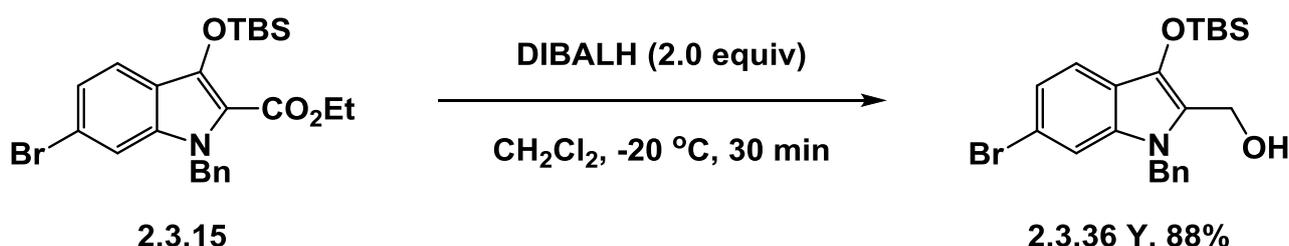
基質 **2.3.16** に対し、*N,O*-ジメチルアミン塩酸塩を 1.1 当量、トリメチルアルミニウムを 1.1 当量、イソプロピルマグネシウムブロミドを 1.1 当量用い、テトラヒドロフラン・ジエチルエーテル混合溶媒中で 0 °C から室温の間で 30 分間攪拌を行った後に、DIBALH を 3.0 当量用い 0 °C から室温で 30 分間攪拌を行ったところ、目的のアルコール **2.3.17** は得られず、系内が複雑化する結果となった。**Scheme 2.3.9** でも述べたように、2 位にヒドロキシメチル基、3 位にカルボニル基を有するインドリン骨格は不安定であるため複雑化してしまったと思われる。そのため、次にカルボニル部位とエステル部位を同時に還元しジオールとして得る検討を行った (**Scheme 2.3.21**)。

Scheme 2.3.21 2.3.16 に対する還元



Entry	Reductant (X equiv)	Solvent	Yield of 2.3.18
1	LAH (3.0 equiv)	THF	-
2	NaBH ₄ (3.0 equiv)	THF / MeOH	-
3	LiBH ₄ (3.0 equiv)	THF / MeOH	-

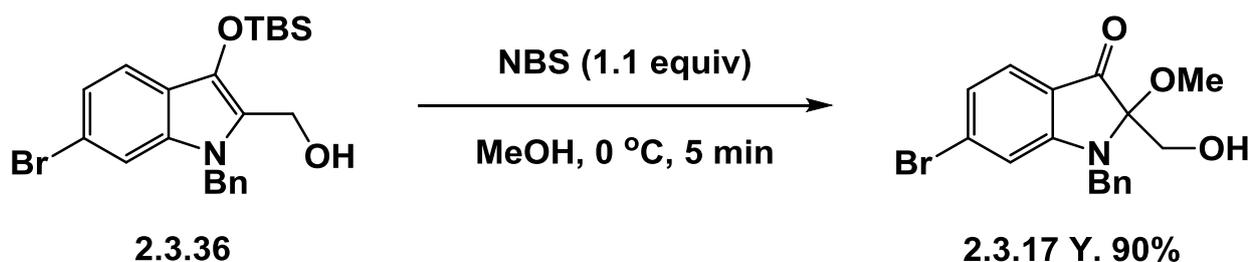
はじめに、基質 **2.3.16** に対し還元剤として水素化アルミニウムリチウム (LAH) を 3.0 当量用い、THF 溶媒中室温で 30 分間攪拌したところ系内が複雑化する結果となった (**Entry 1**)。おそらく還元剤として用いた LAH が強力であったため複雑化したと考え、次に還元剤として NaBH₄、水素化ホウ素リチウム (LiBH₄) を用いて反応を行い、原料は完全に消費されたがエチルエステル部位の還元が進行しておらず、さらに 2 位のメトキシ基の脱離も見られ、目的の **2.3.18** は得られなかった (**Entries 2 and 3**)。2 位のメトキシ基が脱離する理由として、還元剤がルイス酸として働くことで窒素原子からの押し込みによりメトキシ基が脱離していくと考えられる。そこで、次にメトキシ基を導入する前にエステル部位の還元を行った (**Scheme 2.3.22**)。

Scheme 2.3.22 N-Bn インドキシル **2.3.15** のエステル部位の還元

基質 **2.3.15** に対し、DIBALH を 2.0 当量用い、ジクロロメタン溶媒中 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 30 分間攪拌を行ったところ、目的のアルコール **2.3.36** を高収率で得た。

次に、得られたアルコール **2.3.36** に対し、先ほどと同様にイミニウム塩の形成を経由するインドキシルの 2 位へのメトキシ基の導入を行った (Scheme 2.3.23)。

Scheme 2.3.23 アルコール **2.3.36** の 2 位へのメトキシ基の導入



基質 **2.3.36** に対して NBS を 1.1 当量用い、メタノール溶媒中 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 5 分間攪拌を行ったところ、目的の 2,2-二置換インドリン-3-オン **2.3.17** を高収率で得た。

以上の結果から、今回 Matemone の全合成研究において鍵骨格の合成に成功した。今後は、窒素原子上の脱保護を行うことで、Matemone の全合成を達成できると考えている。

実験の部

NMR スペクトルは日本電子製 ECX-400P を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用し測定した。融点測定はヤマト科学製融点測定器 MP-21 を使用した。赤外吸収スペクトルは日本分光製 FT / IR-460 Plus を使用した。マススペクトルは日本電子製 JMS-700D を用いて測定を行った。

ピリジンは水酸化カリウムで前処理した後に蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いたものを使用した。ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)はナトリウムで前乾燥したのちに、使用の直前にナトリウムベンゾフェノンケチルから蒸留したもの、またはニッコー・ハンセン社製の溶媒精製装置を通したものを使用した。酢酸エチルは飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄したのちに水素化カルシウムから蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いたものを使用した。ジクロロメタンは五酸化ニリンで前乾燥したのちに、水素化カルシウムから蒸留したものを使用した。トルエンは塩化カルシウムで前乾燥したのちに蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いたものを使用した。プロピオニトリルは水素化カルシウムで前乾燥したのちに、五酸化ニリンから蒸留したものを水素化カルシウムとともに蒸留しモレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いたものを使用した。メタノールはマグネシウム、ヨウ素存在下蒸留し、モレキュラーシーブス 3 Å を乾燥剤として用いたものを使用した。四塩化炭素は、塩化カルシウムで前乾燥したのちに、水素化カルシウムから蒸留したものを使用した。アセトニトリルは、水素化カルシウムで前乾燥したのちに、五酸化ニリンから蒸留したものを水素化カルシウムとともに蒸留し、モレキュラ

ーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いたものを使用した。

試薬類は市販品を蒸留し精製したものを用いるか、又は参考文献に従って調製し使用した。

カラムクロマトグラフィーを用いた精製には充填剤に関東化学(株) シリカゲル 60 N(球状、中性)を使用し、薄層クロマトグラフィーを用いた精製には Merck Kiesel Gel GF254 またはワコーゲル B-5F を担持したものを使用した。

全ての反応は特別な場合を除き、アルゴン気流下で行い反応容器はセプタムで栓をした。また、実験で用いたガラス器具及びシリンジは全て高減圧ポンプによって前乾燥したものを使用した。

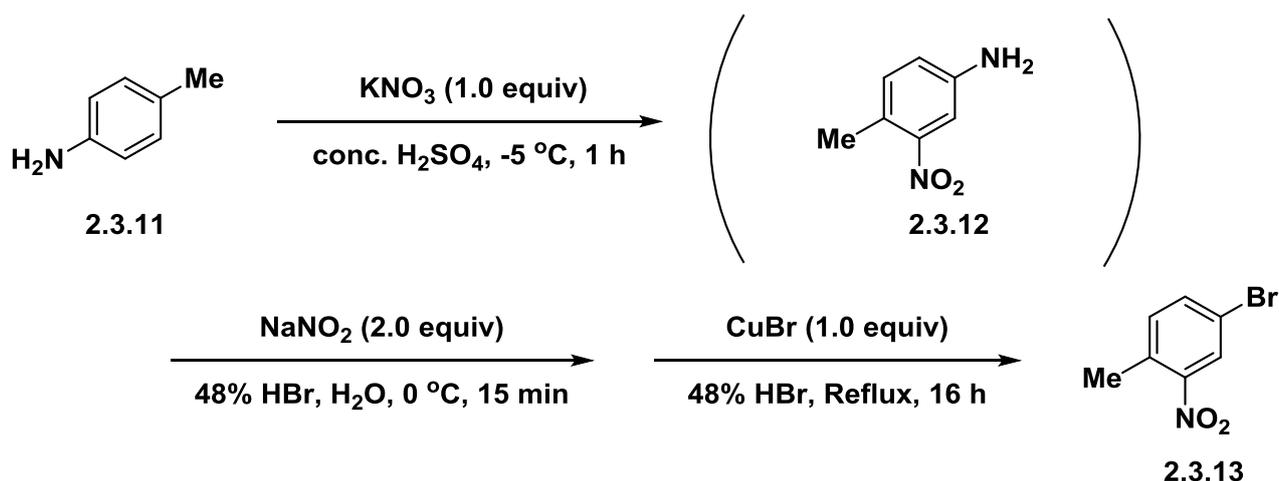
実験タイトルの後ろに実験番号を添付した。

第二章 Matemone の合成

第三節 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応を
鍵反応とする Matemone の合成

Scheme 2.3.2 4-ブロモ-1-メチル-2-ニトロベンゼン 2.3.13

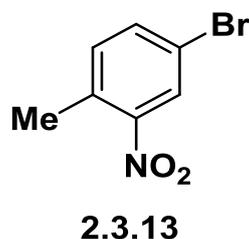
の合成 (HI-47, 51)



200 mL 一口ナスフラスコに *p*-トルイジン(100 mmol, 10.7 g)を秤量し、濃硫酸(50 mL)を加えた。別の 100 mL マイヤーフラスコ(1)に硝酸カリウム(100 mmol, 10.1 g)を秤量し、濃硫酸(33 mL)を加え、-5 °Cで先ほどの 200 mL 一口ナスフラスコに滴下し 1 時間攪拌した後、系内に氷を加えることで反応を停止させた。その後、吸引ろ過により固体の粗生成物を得た。500 mL 一口ナスフラスコ(2)に先ほどの粗生成物、水(60 mL)、48%臭化水素酸(20 mL)を加えた後、別の 100 mL マイヤーフラスコ(3)に亜硝酸ナトリウム(200 mmol, 13.8 g)を秤量し水(40 mL)を加え、0 °Cで先ほどの 500 mL 一口ナスフラスコ(2)に滴下し 15 分攪拌した。別の 500 mL 二口ナスフラスコ(4)に臭化銅(I)(100 mmol, 14.3 g)を秤量し 48%臭化水素酸(20 mL)を加えた後、加熱還流下で先ほどの 500 mL 一口ナスフラスコ(2)で調製したジアゾニウム塩を滴下し 16 時

間攪拌した。セライトろ過を行った後、ジエチルエーテル(100 mL × 3)で抽出し、5%アンモニア水(100 mL × 3)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は再結晶(エタノール溶媒中)で行い、目的の4-ブロモ-1-メチル-2-ニトロベンゼン **2.3.13** を得た。

4-ブロモ-1-メチル-2-ニトロベンゼン **2.3.13**

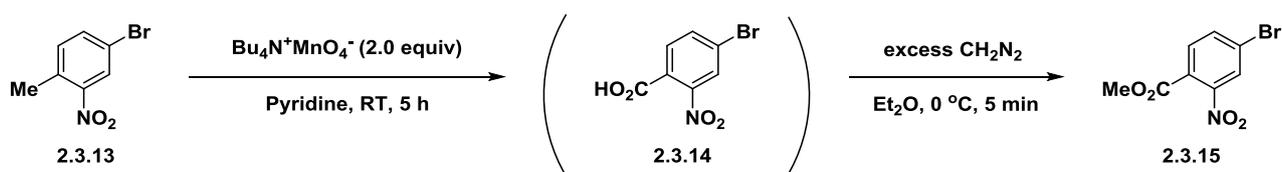


収量 13.3 g

収率 62% (2 steps)

形状、mp、Rf 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS は参考文献 ¹⁾参照

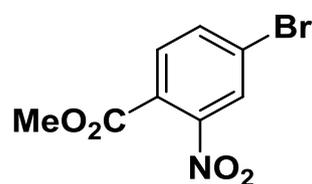
Scheme 2.3.3 メチル 4-ブロモ-2-ニトロベンゾエート **2.3.15** の合成 (HI-60)



200 mL 一口ナスフラスコに 4-ブロモ-1-メチル-2-ニトロベンゼン

2.3.13(12.2 mmol, 2.64 g)を秤量しピリジン(15 mL)を加えた。別の 100 mL マイヤーフラスコに過マンガン酸アンモニウム塩(24.2 mmol, 8.83 g)を秤量しピリジン(5 + 5 + 5 mL)で洗いながら、先ほどの 200 mL 一口ナスフラスコに滴下し室温で 5 時間攪拌した。エバポレーターで溶媒を留去した後、酢酸エチル(55 mL)と水(36 mL)を加え室温で 30 分攪拌した。ブフナーろ過で固体を取り除き、酢酸エチル(100 mL × 3)で抽出した後 5% 硫酸(100 mL × 3)、2 M 塩酸(100 mL × 3)、飽和食塩水(100 mL × 1)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。100 mL 一口ナスフラスコに先ほどの粗生成物に加え、別途調製したジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を 0 °C で滴下し、5 分間攪拌した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行い目的のメチル 4-ブロモ-2-ニトロベンゾエート **2.3.15** を得た。

メチル 4-ブロモ-2-ニトロベンゾエート **2.3.15**



2.3.15

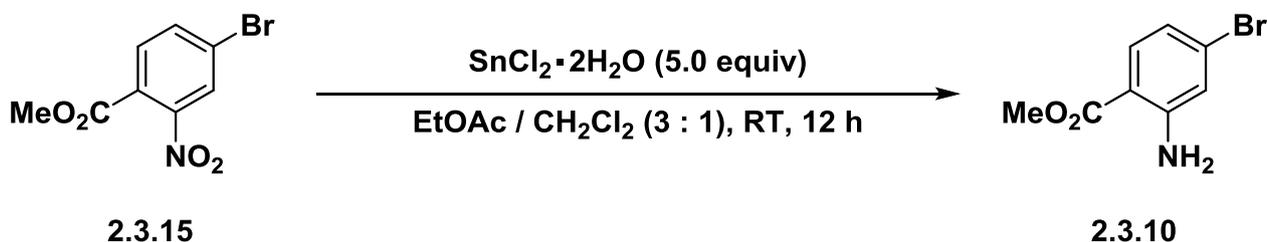
収量 2.18 g

収率 69% (2 steps)

形状、mp、Rf 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、

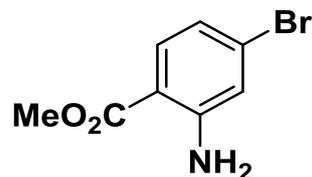
IR、HRMS は参考文献¹⁾参照

Scheme 2.3.4 メチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** の合成
(HI-63)



200 mL ニロナスフラスコに 4-ブロモ-2-ニトロベンゾエート **2.3.15** (6.70 mmol, 1.74 g) を秤量しアルゴン置換した後、酢酸エチル (50 mL)、ジクロロメタン (17 mL)、塩化スズ(II)二水和物 (33.5 mmol, 7.56 g) を加え、室温で 12 時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させた。ブフナーろ過、セライトろ過により固体を取り除いた後、ジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、目的のメチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** を得た。

メチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート 2.3.10



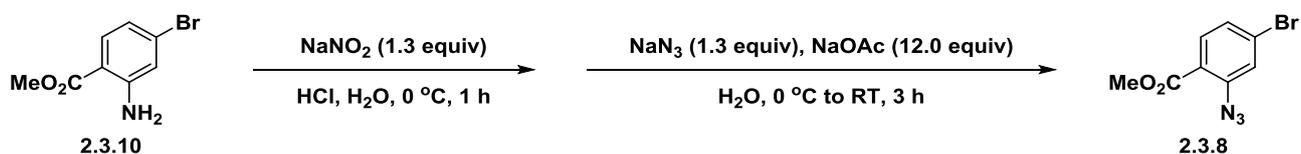
2.3.10

収量 1.51 g

収率 96%

形状、mp、Rf 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS は参考文献²⁾参照

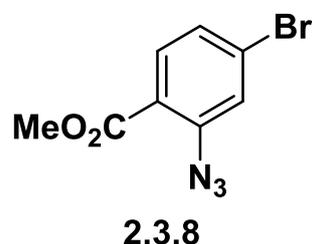
Scheme 2.3.5 メチル 2-アジド-4-ブロモベンゾエート 2.3.8 の合成 (HI-334)



100 ml 一口ナスフラスコにメチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート 2.3.10(0.43 mmol, 100.0 mg)を秤量し、蒸留水(8.0 mL)を加えそこへ 12 M 塩酸(10.0 mL)を滴下した。別の 50 ml マイヤーフラスコ(1)に亜硝酸ナトリウム(0.57 mmol, 39.3 mg)を秤量し蒸留水(4.0 mL)を加え、先ほどの 100 mL 一口ナスフラスコに 0 °C で滴下し 1 時間攪拌した。その後別の 50 mL マイヤーフラスコ(2)にアジ化ナトリウム(0.57 mmol,

37.1 mg)と酢酸ナトリウム(5.16 mmol, 423.3 mg)を秤量し蒸留水(8.0 mL)を加え、先ほどの100 mL一ロナスフラスコに0 °Cで滴下し、室温まで自然昇温させながら3時間攪拌した後、酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL × 3)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1, 一回上げ)で行い、目的のメチル 2-アジド-4-ブロモベンゾエート **2.3.8** を得た。

メチル 2-アジド-4-ブロモベンゾエート 2.3.8



収量 103.9 mg

収率 95%

形状 黄色結晶

mp 32-33 °C

Rf 値 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

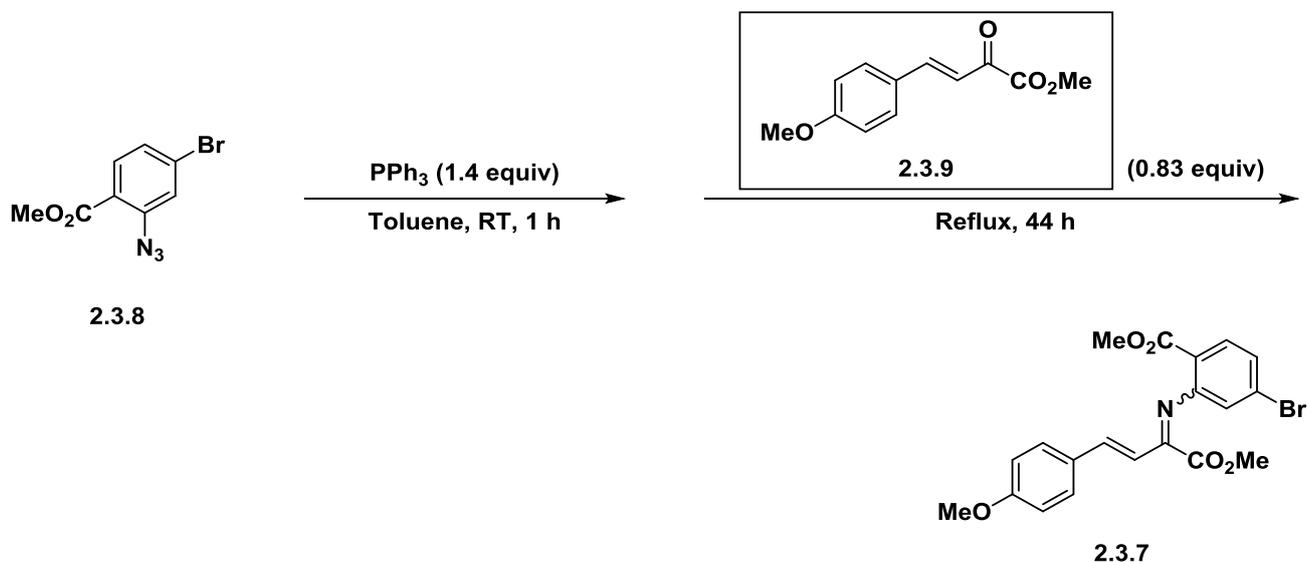
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.90 (s, 3H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 52.4, 121.2, 123.0, 127.4, 127.7, 133.0, 141.4, 164.9.

IR (neat) 2952, 2113, 1732, 1586, 1563, 1290, 1252, 1128, 1075, 866, 772 cm⁻¹.

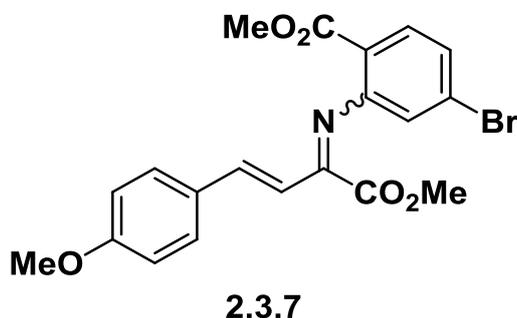
HRMS (EI) Calcd for $C_8H_6BrN_3O_2$ (M)⁺ 254.9643 found 254.9645.

Scheme 2.3.6 α -イミノエステル **2.3.7** の合成 (HI-73)



100 mL 二口ナスフラスコにメチル 2-アジド-4-ブロモベンゾエート **2.3.8** (5.28 mmol, 1.34 g)を秤量し、アルゴン置換した後にトルエン(20 mL)を加えた。別の 50 mL 一口ナスフラスコにトリフェニルホスフィン(7.20 mmol, 1.97 g)を秤量し、アルゴン置換した後にトルエン(10 mL)を加え、先ほどの 100 mL 二口ナスフラスコに滴下し室温で 1 時間攪拌した。その後、メチル(*E*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-3-ブテノン **2.3.9**³⁾を加え加熱還流下 44 時間攪拌した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。生成はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1, 1%トリエチルアミン)で行い、目的のメチル 4-ブロモ-2-[[1-メトキシ-4-(4-メトキシフェニル)-1-オキソ-3-ブテン-2-イリデン}アミノ]ベンゼン **2.3.7**を得た。

メチル 4-ブロモ-2-[{1-メトキシ-4-(-4-メトキシフェニル)-1-オキシ-3-ブテン-2-イリデン}アミノ]ベンゼン 2.3.7



収量 1.16 g

収率 62% (*d.r.* = 60 : 40)

形状 橙色油状

mp 93-95 °C

Rf 値 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

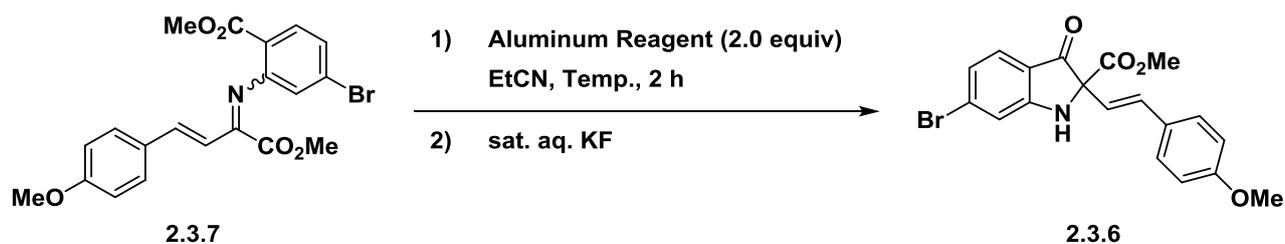
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.62 (s, 1.2H), 3.81 (s, 6H), 4.02 (s, 1.8H), 6.30 (d, *J* = 16.0 Hz, 0.6H), 6.83-7.00 (m, 3.4H), 7.29-7.50 (m, 4.0H), 7.83-7.90 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 52.0, 52.2, 53.0, 55.3, 114.3, 114.6, 118.8, 122.0, 122.4, 122.8, 126.8, 127.0, 127.5, 127.7, 129.5, 129.7, 132.3, 132.7, 142.1, 143.6, 151.1, 152.3, 158.4, 161.2, 161.5, 164.7, 165.5.

IR (neat) 2951, 2842, 1729, 1597, 1511, 1254, 1175, 1091, 1028, 971, 826 cm⁻¹.

HRMS (EI) Calcd for C₂₀H₁₈BrNO₅ (M)⁺ 431.0368 found 431.0364.

Table 2.3.1 鍵反応インドリン-3-オン合成

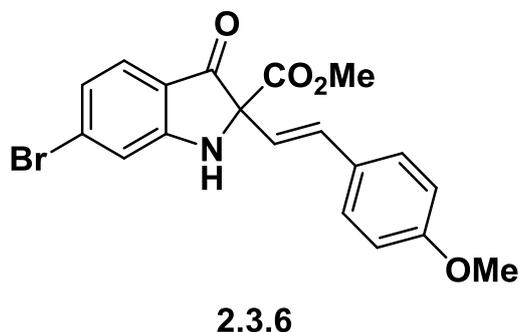


(Entry 1) 温度：-20 °C to RT

シリルアルミニウム反応剤：塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウム (HI-49)

30 mL ニロナスフラスコに α -イミノエステル **2.3.7** (0.15 mmol, 64.7 mg) を秤量し、アルゴン置換した後プロピオニトリル (4.0 mL) を加えた。別の 5 cc バイアルにドライバッグで塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量し、1.33 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム) エーテル錯体 (0.20 mmol, 0.15 mL) を加え、プロピオニトリル (0.50 + 0.25 + 0.25 mL) で洗いながら先ほどの 30 mL ニロナスフラスコに -20 °C で滴下した。室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1, 5 回上げ) で行い、目的のメチル(*E*)-6-ブromo-2-(4-メトキシシスチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6** を得た。

メチル(E)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート 2.3.6



収量 20.2 mg

収率 33%

形状 赤褐色結晶

mp 83-84 °C

Rf 値 0.27 (ヘキササン : 酢酸エチル = 3 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.42 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.68-6.77 (m, 3H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.16-7.37 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 53.9, 55.2, 75.4, 113.8, 114.0, 116.5, 121.8, 124.0, 126.6, 128.1, 128.3, 130.3, 133.1, 159.7, 161.4, 167.8, 192.6.

IR (neat) 3362, 2954, 1743, 1710, 1607, 1512, 1456, 1250, 1175, 911, 733 cm^{-1} .

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$ (M) $^+$ 401.0263 found 401.0271.

(Entry 2) 温度 : -40 °C to RT

シリルアルミニウム反応剤 : 塩化ビス(トリメチルシリル)

アルミニウム (HI-61)

30 mL 二口ナスフラスコに α -イミノエステル **2.3.7** (0.15 mmol, 64.7 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (4.0 mL) を加えた。別の 5 cc バイアルにドライバッグで塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量し、0.83 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム) エーテル錯体 (0.20 mmol, 0.15 mL) を加え、プロピオニトリル (0.50 + 0.25 + 0.25 mL) で洗いながら先ほどの 30 mL 二口ナスフラスコに -40 °C で滴下した。室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1, 4 回上げ)で行い、目的のメチル(*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシスチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6** を得た。

メチル(*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシスチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6**

収量 36.0 mg

収率 60%

形状、mp、Rf 値、¹HNMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI) は HI-49 と同じ。

(Entry 3) 温度 : -78 °C to RT

シリルアルミニウム反応剤 : 塩化ビス(トリメチルシリル)

アルミニウム (HI-158)

200 mL ニロナスフラスコに α -イミノエステル **2.3.7** (1.04 mmol, 450.0 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (60.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで塩化アルミニウム (0.69 mmol, 91.8 mg) を秤量し、0.95 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体 (1.39 mmol, 1.46 mL) を加え、プロピオニトリル (10.0 + 5.0 + 5.0 mL) で洗いながら先ほどの 200 mL ニロナスフラスコに -78 °C で滴下した。室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 4 回上げ) で行い、目的のメチル (*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシスチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6** を得た。

メチル (*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシスチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6**

収量 268.3 mg

収率 64%

形状、mp、R_f 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI) は HI-49 と同じ。

(Entry 4) 温度 : -40 to 40 °C

シリルアルミニウム反応剤 : 塩化ビス(トリメチルシリル)

アルミニウム (HI-121)

200 mL ニロナスフラスコに α -イミノエステル **2.3.7** (1.00 mmol, 432.2 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (22.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで塩化アルミニウム (0.66 mmol, 87.8 mg) を秤量し、0.87 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体 (1.33 mmol, 1.53 mL) を加え、プロピオニトリル (4.0 + 2.0 + 2.0 mL) で洗いながら先ほどの 200 mL ニロナスフラスコに -40 °C で滴下した。40 °C まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (40 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 4 回上げ) で行い、目的のメチル(*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6** を得た。

メチル(*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6**

収量 104.1 mg

収率 26%

形状、mp、R_f 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI) は HI-49 と同じ。

(Entry 5) 温度 : -40 to -20 °C

シリルアルミニウム反応剤 : 塩化ビス(トリメチルシリル)

アルミニウム (HI-128)

200 mL ニロナスフラスコに α -イミノエステル **2.3.7** (1.00 mmol, 432.3 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (80.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで塩化アルミニウム (0.66 mmol, 81.8 mg) を秤量し、0.87 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体 (1.33 mmol, 1.53 mL) を加え、プロピオニトリル (10.0 + 5.0 + 5.0 mL) で洗いながら先ほどの 200 mL ニロナスフラスコに -40 °C で滴下した。-20 °C まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 4 回上げ) で行い、目的のメチル (*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6** を得た。

メチル (*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6**

収量 206.6 mg

収率 51%

形状、mp、R_f 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI) は HI-49 と同じ。

(Entry 6) 温度 : -78 to -60 °C

シリルアルミニウム反応剤 : 塩化ビス(トリメチルシリル)

アルミニウム (HI-145)

100 mL ニロナスフラスコに α -イミノエステル **2.3.7** (0.15 mmol, 64.7 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (4.0 mL) を加えた。別の 5 cc バイアルにドライバッグで塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量し、0.95 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム) エーテル錯体 (0.20 mmol, 0.21 mL) を加え、プロピオニトリル (0.50 + 0.25 + 0.25 mL) で洗いながら先ほどの 30 mL ニロナスフラスコに -78 °C で滴下した。室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 4 回上げ)で行い、目的のメチル(*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシスチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6** を得た。

メチル(*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシスチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6**

収量 28.4 mg

収率 47%

形状、mp、R_f 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI) は HI-49 と同じ。

(Entry 7) 温度 : -20 °C to RT

シリルアルミニウム反応剤 : トリス(トリメチルシリル)

アルミニウムエーテル錯体 (HI-64)

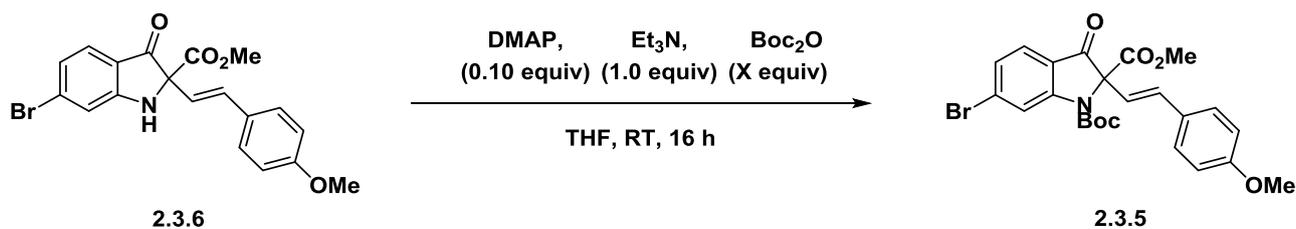
30 mL 二口ナスフラスコに α -イミノエステル **2.3.7** (0.15 mmol, 64.7 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (4.0 mL) を加えた。別の 5 cc バイアルに 0.83 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体 (0.30 mmol, 0.36 mL) を加え、プロピオニトリル (0.50 + 0.25 + 0.25 mL) で洗いながら先ほどの 30 mL 二口ナスフラスコに -20 °C で滴下した。室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 5 回上げ) で行い、目的のメチル (*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシスチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6** を得た。

メチル (*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシスチリル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.6**

収量 11.3 mg

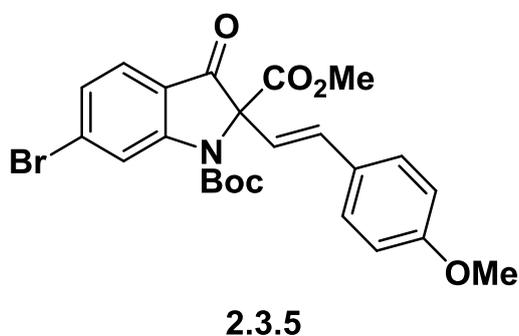
収率 19%

形状、mp、R_f 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI) は HI-49 と同じ。

Scheme 2.3.7 *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** の合成 (HI-133)

50 mL ニロナスフラスコにインドリン-3-オン **2.3.6**(0.30 mmol, 120.0 mg)を秤量しアルゴン置換した後、ジメチルアミノピリジン(0.03 mmol, 3.7 mg)、テトラヒドロフラン(15 mL)、トリエチルアミン(0.30 mmol, 0.04 mL)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル(0.90 mmol, 0.21 mL)を加え室温で16時間攪拌した。その後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で行い、目的の1-(*tert*-ブチル)2-メチル(*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシスチリル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.5**を得た。

1-(*tert*-ブチル)2-メチル(*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシスチリル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.5**



収量 135.4 mg

収率 90%

形状 赤褐色結晶

mp 64-65 °C

Rf 値 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

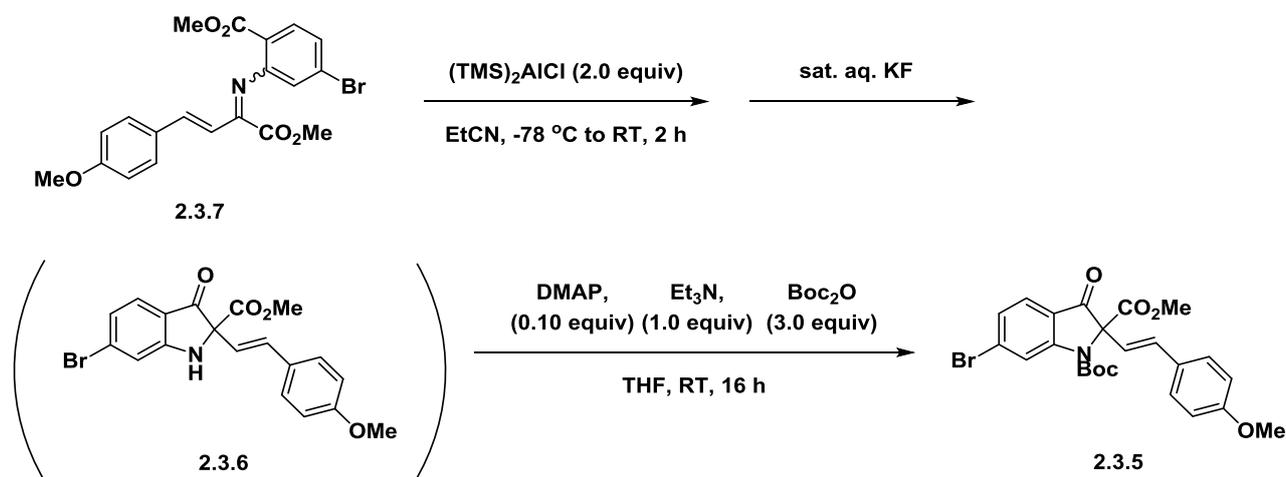
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (s, 9H), 3.70 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.26 (d, $J = 1.6$, 1H), 6.59-6.77 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.48-7.49 (m, 1H), 8.57-8.58 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 27.9, 53.2, 55.2, 76.5, 83.6, 114.0, 119.6, 119.7, 119.9, 126.2, 127.2, 128.0, 128.2, 129.6, 133.3, 149.6, 153.8, 160.0, 166.0, 190.3.

IR (neat) 2978, 1762, 1720, 1600, 1512, 1430, 1354, 1252, 1158, 769 cm^{-1} .

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrNO}_6$ (M) $^+$ 501.0787 found 501.0796.

Scheme 2.3.8 α -イミノエステル **2.3.7** から *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** の連続的 2 段階合成 (HI-174,175)



100 mL ニロナスフラスコに α -イミノエステル **2.3.7** (0.53 mmol, 230.0 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (40.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで塩化アルミニウム

(0.35 mmol, 46.6 mg)を秤量し、0.95 Mのトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体(0.70 mmol, 0.74 mL)を加え、プロピオニトリル(10.0 + 5.0 + 5.0 mL)で洗いながら先ほどの100 mL二口ナスフラスコに-78 °Cで滴下した。室温まで自然昇温させながら2時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。続いて、100 mL二口ナスフラスコに先ほどの粗生成物を加えアルゴン置換した後、ジメチルアミノピリジン(0.05 mmol, 6.5 mg)、テトラヒドロフラン(40.0 mL)、トリエチルアミン(0.53 mmol, 0.07 mL)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル(1.59 mmol, 0.36 mL)を加え室温で16時間攪拌した。その後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行い、目的の1-(*tert*-ブチル)2-メチル(*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシスチリル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.5**を得た。

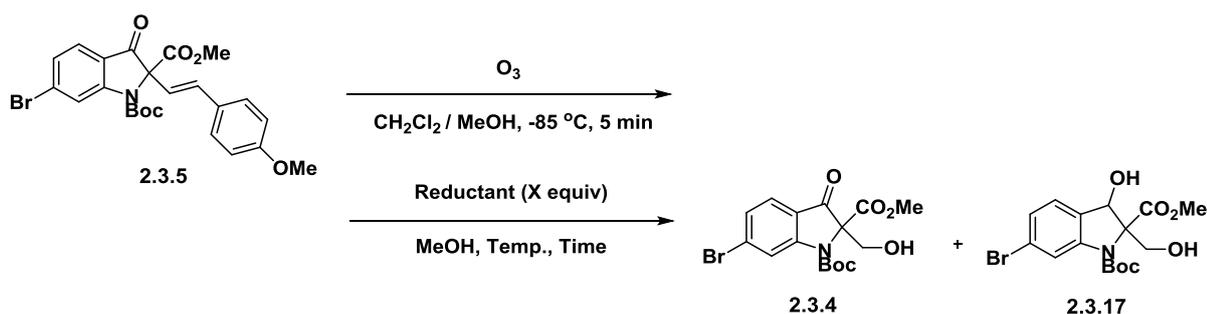
1-(*tert*-ブチル)2-メチル(*E*)-6-ブロモ-2-(4-メトキシシスチリル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.5**

収量 149.1 mg

収率 56%(2 steps)

形状、mp、R_f値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI)は HI-75 と同じ。

Scheme 2.3.9 アルコール 2.3.4 の合成



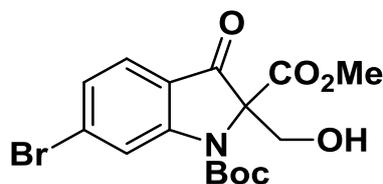
(Entry 1) 水素化ホウ素ナトリウム : 0.5 当量

温度 : -85 to -78 °C

反応時間 : 30 min(HI-86)

30 mL ニロナスフラスコに *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** (0.30 mmol, 150.8 mg) を秤量しアルゴン置換した後、ジクロロメタン (2.5 mL)、メタノール (2.5 mL) を加え、-85 °C で 5 分間オゾン分解を行った。別の 5 cc バイアルにドライバッグで水素化ホウ素ナトリウム (0.15 mmol, 5.7 mg) を秤量しメタノール (3.0 + 1.0 + 1.0 mL) で洗いながら先ほどの 30 mL ニロナスフラスコに滴下し、-85 °C から -78 °C の間で 30 分間撹拌した。その後飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させエバポレーターで溶媒を留去し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で行い、目的の 1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.4** を得た。

1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキシイン
ドリン-1,2-ジカルボキシレート 2.3.4



2.3.4

収量 4.0 mg

収率 3%

形状 白色油状

Rf 値 0.27 (ヘキササン : 酢酸エチル = 2 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ :

IR

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_6$ (M) $^+$ 399.0318 found xxxxx.

(**Entry 2**) 水素化ホウ素ナトリウム : 5.0 当量

温度 : -85 to -78 °C

反応時間 : 30 min(**HI-96**)

30 mL ニロナスフラスコに *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** (0.30 mmol, 150.8 mg) を秤量しアルゴン置換した後、ジクロロメタン (2.5 mL)、メタノール (2.5 mL) を加え、-85 °C で 5 分間オゾン分解を行った。別の 5 cc バイアルにドライバッグで水素化ホウ素ナトリウム (1.50 mmol, 57.0 mg) を秤量しメタノール (3.0 + 1.0 + 1.0 mL) で洗いながら先ほど

の 30 mL ニロナスフラスコに滴下し、-85 °C から -78 °C の間で 30 分間攪拌した。その後飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させエバポレーターで溶媒を留去し、酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で行い、目的の 1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.4** を得た。

1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.4**

収量 12.1 mg

収率 10%

形状、mp、Rf 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI)は HI-86 と同じ。

(**Entry 3**) 水素化ホウ素ナトリウム： 5.0 当量

温度： -85 to -78 °C then RT

反応時間： 30 min + 10 min(**HI-104**)

30 mL ニロナスフラスコに *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5**(0.31 mmol, 155.9 mg)を秤量しアルゴン置換した後、ジクロロメタン(5.0 mL)、メタノール(5.0 mL)を加え、-85 °C で 5 分間オゾン分解を行った。別の 5

cc バイアルにドライバッグで水素化ホウ素ナトリウム (1.55 mmol, 58.6 mg) を秤量しメタノール (3.0 + 1.0 + 1.0 mL) で洗いながら先ほどの 30 mL ニロナスフラスコに滴下し、-85 °C から -78 °C の間で 30 分間攪拌した。その後室温まで昇温させ 10 分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させエバポレーターで溶媒を留去し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で行い、目的の 1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.4**、1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)インドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.17** を得た。

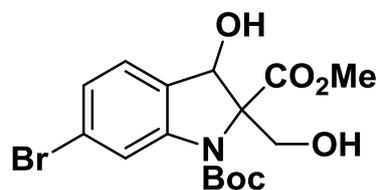
1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.4**

収量 12.4 mg

収率 10%

形状、mp、R_f 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI) は HI-86 と同じ。

1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)
インドリン-1,2-ジカルボキシレート 2.3.17



2.3.17

収量 42.4 mg

収率 34%

形状 白色油状

Rf 値 0.16 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (s, 9H), 3.77 (s, 3H), 4.47 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 8.18 (s, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 28.2, 50.8, 52.4, 60.5, 64.0, 75.1, 75.7, 83.1, 118.7, 124.3, 126.6, 128.1, 170.8

IR

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_6$ (M) $^+$ 401.0474 found xxxxx.

(**Entry 4**) 水素化ホウ素ナトリウム : 5.0 当量

温度 : -85 °C to RT

反応時間 : 16 h(**HI-148**)

30 mL ニロナスフラスコに *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5**(0.07 mmol, 30.0 mg)を秤量しアルゴン置換した後、ジクロロメタン(2.5 mL)、メタ

ノール(2.5 mL)を加え、-85 °Cで5分間オゾン分解を行った。別の5 ccバイアルにドライバッグで水素化ホウ素ナトリウム(0.3 mmol, 11.4 mg)を秤量しメタノール(2.0 + 1.0 + 1.0 mL)で洗いながら先ほどの30 mL二口ナスフラスコに滴下し、-85 °Cから室温の間で16時間攪拌した。その後飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させエバポレーターで溶媒を留去し、酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行い、目的の1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.17**を得た。

1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)インドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.17**

収量 14.4 mg

収率 59%

形状、mp、Rf値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI)は HI-104 と同じ。

(**Entry 5**) 水素化ホウ素ナトリウム : 5.0 当量

ジメチルスルフィド : 1.0 当量

温度 : -85 °C to RT

反応時間 : 16 h(**HI-176**)

30 mL ニロナスフラスコに *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5**(0.11 mmol, 55.0 mg)を秤量しアルゴン置換した後、ジクロロメタン(4.0 mL)、メタノール(4.0 mL)を加え、-85 °Cで5分間オゾン分解を行った。別の5 cc バイアルにドライバッグで水素化ホウ素ナトリウム(0.55 mmol, 20.7 mg)、ジメチルスルフィド(0.11 mmol, 0.01 mL)を秤量しメタノール(2.0 + 1.0 + 1.0 mL)で洗いながら先ほどの30 mL ニロナスフラスコに滴下し、-85 °Cから室温の間で16時間攪拌した。その後飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させエバポレーターで溶媒を留去し、酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 2:1)で行い、目的の1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.17**を得た。

1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)インドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.17**

収量 28.0 mg

収率 64%

形状、mp、Rf 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI)は HI-104 と同じ。

(Entry 6) 水素化ホウ素ナトリウム : 3.0 当量

ジメチルスルフィド : 2.0 当量

温度 : -85 °C to RT

反応時間 : 16 h(HI-215)

100 mL 二口ナスフラスコに *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** (1.05 mmol, 525.5 mg) を秤量しアルゴン置換した後、ジクロロメタン (10.0 mL)、メタノール (10.0 mL) を加え、-85 °C で 5 分間オゾン分解を行った。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで水素化ホウ素ナトリウム (3.15 mmol, 119.3 mg)、ジメチルスルフィド (2.10 mmol, 0.16 mL) を秤量しメタノール (6.0 + 2.0 + 2.0 mL) で洗いながら先ほどの 100 mL 二口ナスフラスコに滴下し、-85 °C から室温の間で 16 時間攪拌した。その後飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させエバポレーターで溶媒を留去し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で行い、目的の 1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキシインドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.17** を得た。

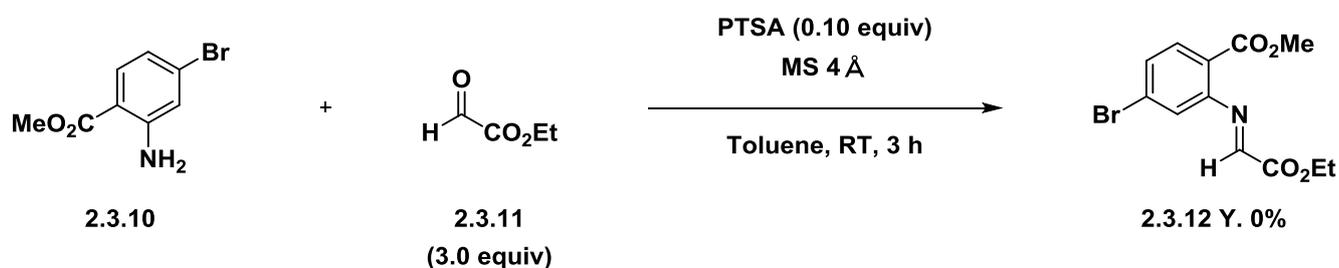
1-(*tert*-ブチル)2-メチル 6-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル) インドリン-1,2-ジカルボキシレート **2.3.17**

収量 255.7 mg

収率 61%

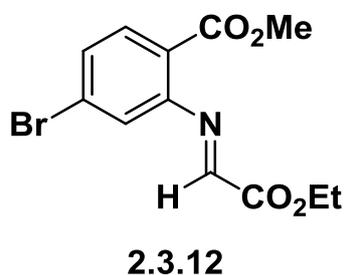
形状、mp、Rf 値、 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)、 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)、IR、HRMS (EI)は HI-104 と同じ。

Scheme 2.3.11 脱水縮合による α -アルジミノエステル **2.3.12** の合成
(HI-111)

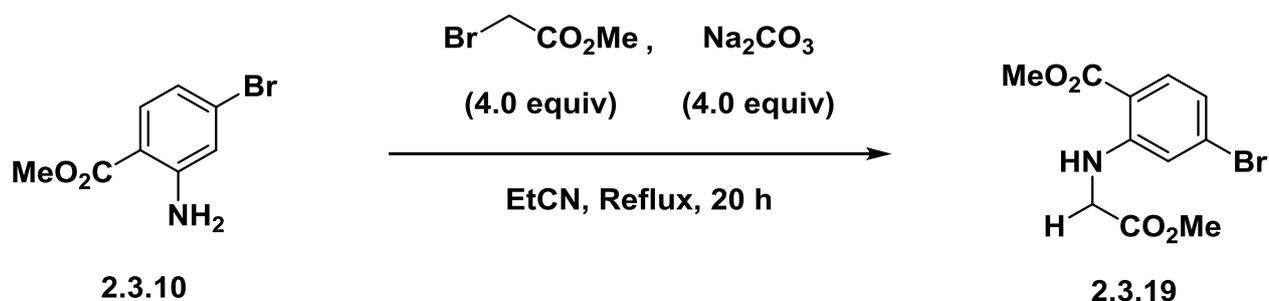


50 mL ニロナスフラスコにメチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** (3.00 mmol, 690.2 mg)を秤量しアルゴン置換した後、先ほどの 50 mL ニロナスフラスコにトルエン(20 mL)、MS4 Å、エチルグリオキシレート(50% in Toluene) **2.3.11**(3.00 mmol, 0.60 mL)を加え、室温で 1 時間攪拌し、*p*-トルエンスルホン酸塩・一水和物(0.30 mmol, 57.1 mg)を加え 2 時間攪拌した後、セライトろ過により固体を取り除き、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で行ったが、目的のメチル-4-ブロモ-2-{(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)アミノ}ベンゾエート **2.3.12** は得られなかった。

メチル-4-ブロモ-2-{{(2-エトキシ-2-オキシエチリデン) アミノ} ベン
ゾエート **2.3.12**



Scheme 2.3.13 α -アミノエステル **2.3.19** の合成 (HI-124)

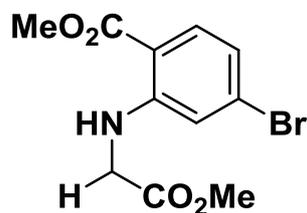


30 mL 二口ナスフラスコにメチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** (0.50 mmol, 125.0 mg)を秤量しアルゴン置換した後、先ほどの 30 mL 二口ナスフラスコにプロピオニトリル(10 mL)、炭酸ナトリウム (2.00 mmol, 212.2 mg)、ブロモ酢酸メチル(2.00 mmol, 0.40 mL)を加え、加熱還流下で 20 時間攪拌を行った後、セライトろ過により固体を取り除き、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で行い、目的のメチル-4-ブロモ-2-{{(2-エトキシ-2-オキシエチル) アミノ} ベンゾエ

ート **2.3.19** を得た。

メチル-4-ブロモ-2-{(2-エトキシ-2-オキシエチル)アミノ}ベンゾエ

ート 2.3.19



2.3.19

収量 133.5 mg

収率 88%

形状 白色結晶

mp 101-102 °C

Rf 値 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

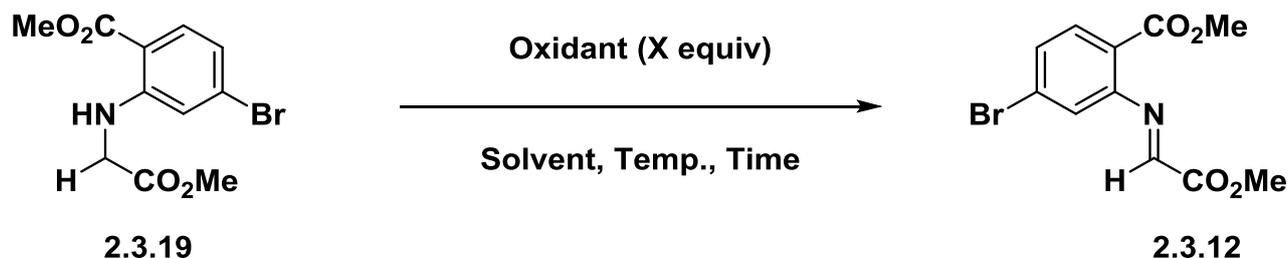
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 6.66-6.67 (m, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 8.27 (s, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 44.7, 51.8, 52.4, 109.9, 114.0, 118.8, 129.6, 133.0, 150.5, 168.2, 170.3.

IR (neat) 3333, 2361, 1757, 1695, 1567, 1507, 1437, 1216, 1095, 878 cm^{-1} .

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$ (M) $^+$ 300.9950 found 300.9952.

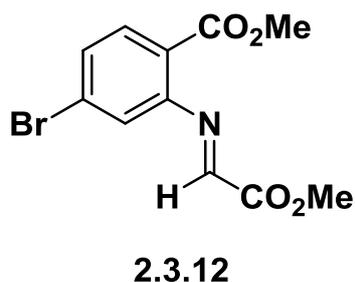
Table 2.3.2 酸化による α -アルジミノエステル **2.3.12** の合成



(Entry 1) 酸化剤：二酸化マンガン 10.0 当量(HI-117)

30 mL ニロナスフラスコにメチル-4-ブロモ-2-{(2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ}ベンゾエート **2.3.19** (0.09 mmol, 27.3 mg)を秤量しアルゴン置換した後、先ほどの 30 mL ニロナスフラスコにジクロロメタン(5.0 mL)、二酸化マンガン(0.90 mmol, 78.2 mg)を加え、室温で 16 時間攪拌を行った後、セライトろ過により固体を取り除き、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=6：1)で行ったが、目的のメチル-4-ブロモ-2-{(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)アミノ}ベンゾエート **2.3.12** は得られなかった。

メチル-4-ブロモ-2-{(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)アミノ}ベンゾエート **2.3.12**



(Entry 2) 酸化剤：二酸化マンガン 30.0 当量(HI-126)

50 mL 二口ナスフラスコにメチル-4-ブロモ-2- {(2-エトキシ-2-オキソエチル) アミノ} ベンゾエート **2.3.19** (0.30 mmol, 90.6 mg)を秤量しアルゴン置換した後、先ほどの 50 mL 二口ナスフラスコにジクロロメタン(10.0 mL)、二酸化マンガン(9.00 mmol, 782.4 mg)を加え、室温で 16 時間攪拌を行った後、セライトろ過により固体を取り除き、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=6：1)で行ったが、目的のメチル-4-ブロモ-2- {(2-エトキシ-2-オキソエチリデン) アミノ} ベンゾエート **2.3.12** は得られなかった。

メチル-4-ブロモ-2- {(2-エトキシ-2-オキソエチリデン) アミノ} ベンゾエート **2.3.12**

(Entry 3) 酸化剤：DDQ 1.0 当量(HI-127)

30 mL 二口ナスフラスコにメチル-4-ブロモ-2- {(2-エトキシ-2-オキソエチル) アミノ} ベンゾエート **2.3.19** (0.15 mmol, 44.3 mg)を秤量しアルゴン置換した後、先ほどの 30 mL 二口ナスフラスコにテトラヒドロフラン(5.0 mL)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (0.15 mmol, 34.1 mg)を加え、室温で 4 時間攪拌を行った後、セライトろ過により固体を取り除き、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=6：1)で行ったが、目的のメチル-4-ブロモ-2- {(2-エトキシ-2-オキソエチリデン) アミノ} ベンゾエート **2.3.12** は得られなかった。

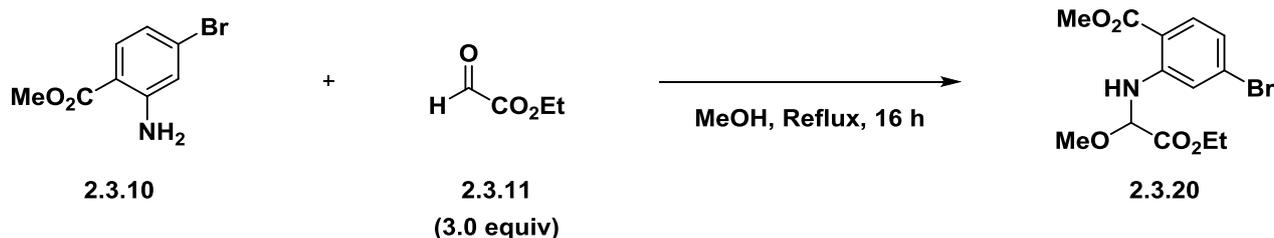
メチル-4-ブロモ-2- {(2-エトキシ-2-オキソエチリデン) アミノ} ベン
ゾエート 2.3.12

(Entry 4) 酸化剤 : NBS 1.0 当量 (HI-131)

30 mL ニロナスフラスコにメチル-4-ブロモ-2- {(2-エトキシ-2-オキソエチル) アミノ} ベンゾエート **2.3.19** (0.10 mmol, 30.2 mg) を秤量しアルゴン置換した後、先ほどの 30 mL ニロナスフラスコに四塩化炭素 (5.0 mL)、*N*-ブロモスクシンイミド (0.12 mmol, 20.4 mg) を加え、加熱還流下で 1 時間攪拌を行った後、セライトろ過により固体を取り除き、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で行ったが、目的のメチル-4-ブロモ-2- {(2-エトキシ-2-オキソエチリデン) アミノ} ベンゾエート **2.3.12** は得られなかった。

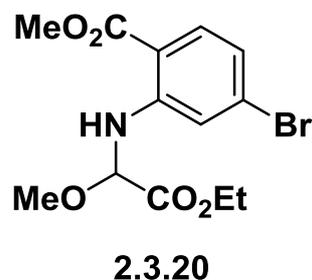
メチル-4-ブロモ-2- {(2-エトキシ-2-オキソエチリデン) アミノ} ベン
ゾエート 2.3.12

Scheme 2.3.14 α -アミノエステル **2.3.20** の合成 (HI-187)



30 mL ニロナスフラスコにメチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** (2.00 mmol, 460.0 mg)を秤量しアルゴン置換した後、先ほどの 30 mL ニロナスフラスコにメタノール(10.0 mL)、エチルグリオキシレート(50% in Toluene) **2.3.11** (6.00 mmol, 1.2 mL)を加え、加熱還流下で 16 時間攪拌を行った後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的のメチル-4-ブロモ-2-{(2-エトキシ-1-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ}ベンゾエート **2.3.20** を得た。

メチル-4-ブロモ-2-{(2-エトキシ-1-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ}ベンゾエート **2.3.20**



収量 604.6 mg

収率 87%

形状 白色固体

mp 86-88 °C

Rf 値 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.34 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.26 (d, *J* = 6.4, 1H), 6.88–6.91 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 6.4

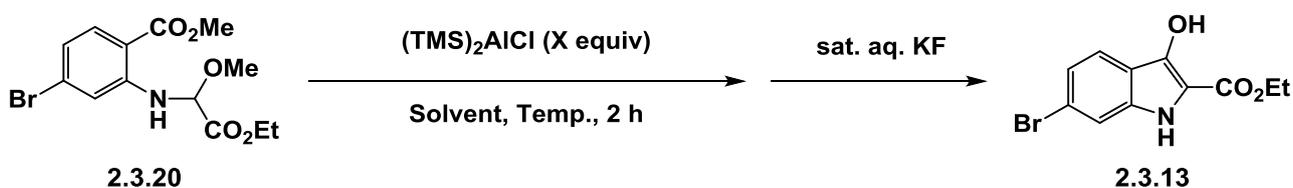
Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 51.6, 51.9, 62.2, 81.4, 110.9, 116.1, 120.7, 129.5, 132.7, 148.6, 167.9, 168.0.

IR (neat) 3329, 2952, 1743, 1693, 1571, 1505, 1240, 1095, 1064, 769 cm^{-1} .

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5$ (M) $^+$ 345.0212 found 345.01962.

Table 2.3.3 α -アミノエステル **2.3.20** を用いた鍵反応によるインドキシル **2.3.13** の合成検討



(Entry 1) $(\text{TMS})_2\text{AlCl}$: 2.0 当量

温度 : $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to RT

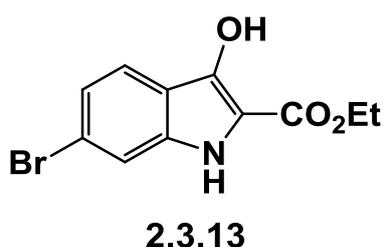
溶媒 : プロピオニトリル (**HI-168**)

50 mL 二口ナスフラスコに α -アミノエステル **2.3.20** (0.22 mmol, 75.0 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (15.0 mL) を加えた。別の 5 cc バイアルにドライバッグで塩化アルミニウム (0.15 mmol, 20.0 mg) を秤量し、0.95 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体 (0.30 mmol, 0.32 mL) を加え、プロピオニトリル (2.0 + 1.5 + 1.5 mL) で洗いながら先ほどの 50 mL 二口ナスフラスコに $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で滴下した。室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し

綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1, 1回上げ)で行い、目的のエチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.13** を得た。

エチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート

2.3.13



収量 9.3 mg

収率 15%

形状 黄色固体

mp 167-169 °C

Rf 値 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 4.39 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.2, 58.7, 108.1, 113.6, 115.5, 118.0, 119.9, 120.3, 134.2, 142.8, 160.9.

IR (neat) 3341, 1672, 1608, 1583, 1308, 1240, 1141, 1104, 1018, 770 cm⁻¹.

HRMS (EI) Calcd for C₁₁H₁₀BrNO₃ (M)⁺ 282.9844 found 282.9842.

(Entry 2) (TMS)₂AlCl : 4.0 当量

温度 : -78 °C to RT

溶媒 : プロピオニトリル (HI-221)

100 mL ニロナスフラスコに α -アミノエステル **2.3.20** (0.29 mmol, 100.0 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (30.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで塩化アルミニウム (0.39 mmol, 52.0 mg) を秤量し、1.25 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体 (0.77 mmol, 0.62 mL) を加え、プロピオニトリル (5.0 + 2.5 + 2.5 mL) で洗いながら先ほどの 100 mL ニロナスフラスコに -78 °C で滴下した。室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、目的のエチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.13** を得た。

エチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート

2.3.13

収量 44.8 mg

収率 56%

形状、mp、R_f 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、

IR、HRMS (EI)は HI-168 と同じ。

(Entry 3) (TMS)₂AlCl : 6.0 当量

温度 : -78 °C to RT

溶媒 : プロピオニトリル (HI-179)

100 mL ニロナスフラスコに α -アミノエステル **2.3.20** (0.29 mmol, 100.0 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (20.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで塩化アルミニウム (0.58 mmol, 77.3 mg) を秤量し、1.25 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体 (1.16 mmol, 0.93 mL) を加え、プロピオニトリル (2.0 + 1.0 + 1.0 mL) で洗いながら先ほどの 100 mL ニロナスフラスコに -78 °C で滴下した。室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、目的のエチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.13** を得た。

エチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート

2.3.13

収量 31.5 mg

収率 38%

形状、mp、Rf 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、

IR、HRMS (EI)は HI-168 と同じ。

(Entry 4) (TMS)₂AlCl : 4.0 当量

温度 : -40 °C to RT

溶媒 : プロピオニトリル (HI-210)

100 mL ニロナスフラスコに α -アミノエステル **2.3.20** (0.29 mmol, 100.0 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (30.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで塩化アルミニウム (0.39 mmol, 52.0 mg) を秤量し、1.25 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体 (0.77 mmol, 0.62 mL) を加え、プロピオニトリル (5.0 + 2.5 + 2.5 mL) で洗いながら先ほどの 100 mL ニロナスフラスコに -40 °C で滴下した。室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、目的のエチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.13** を得た。

エチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート

2.3.13

収量 30.1 mg

収率 37%

形状、mp、R_f 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、

IR、HRMS (EI)は HI-168 と同じ。

(Entry 5) (TMS)₂AlCl : 4.0 当量

温度 : -78 to 0 °C

溶媒 : プロピオニトリル (HI-219)

100 mL ニロナスフラスコに α -アミノエステル **2.3.20** (0.29 mmol, 100.0 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (30.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで塩化アルミニウム (0.39 mmol, 52.0 mg) を秤量し、1.25 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体 (0.77 mmol, 0.62 mL) を加え、プロピオニトリル (5.0 + 2.5 + 2.5 mL) で洗いながら先ほどの 100 mL ニロナスフラスコに -78 °C で滴下した。0 °C まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、目的のエチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.13** を得た。

エチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート

2.3.13

収量 29.7 mg

収率 36%

形状、mp、Rf 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、

IR、HRMS (EI)は HI-168 と同じ。

(Entry 6) (TMS)₂AlCl : 4.0 当量

温度 : -78 to 50 °C

溶媒 : プロピオニトリル (HI-204)

100 mL ニロナスフラスコに α -アミノエステル **2.3.20** (0.29 mmol, 100.0 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル (30.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで塩化アルミニウム (0.39 mmol, 52.0 mg) を秤量し、1.25 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体 (0.77 mmol, 0.62 mL) を加え、プロピオニトリル (5.0 + 2.5 + 2.5 mL) で洗いながら先ほどの 100 mL ニロナスフラスコに -78 °C で滴下した。50 °C まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、目的のエチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.13** を得た。

エチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート

2.3.13

収量 38.1 mg

収率 46%

形状、mp、Rf 値、 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)、 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)、IR、HRMS (EI)は HI-168 と同じ。

(Entry 7) $(\text{TMS})_2\text{AlCl}$: 4.0 当量

温度 : $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to RT

溶媒 : ジクロロメタン (HI-306)

100 mL ニロナスフラスコに α -アミノエステル **2.3.20** (0.58 mmol, 200.0 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にジクロロメタン (50.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで塩化アルミニウム (0.77 mmol, 102.7 mg) を秤量し、0.77 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体 (1.54 mmol, 2.00 mL) を加え、ジクロロメタン (5.0 + 2.5 + 2.5 mL) で洗いながら先ほどの 100 mL ニロナスフラスコに $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で滴下した。室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、目的のエチル-6-ブromo-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.13** を得た。

エチル-6-ブromo-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート

2.3.13

収量 9.8 mg

収率 6%

形状、mp、Rf 値、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR、HRMS (EI)は HI-168 と同じ。

(Entry 8) (TMS)₂AlCl : 4.0 当量

温度 : -78 °C to RT

溶媒 : プロピオニトリル / ジクロロメタン(HI-312)

100 mL ニロナスフラスコに α -アミノエステル **2.3.20**(0.29 mmol, 100.0 mg)を秤量し、アルゴン置換した後にプロピオニトリル(10.0 mL)、ジクロロメタン(15.0 mL)を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで塩化アルミニウム(0.39 mmol, 52.0 mg)を秤量し、0.77 M のトリス(トリメチルシリルアルミニウム)エーテル錯体(0.77 mmol, 1.00 mL)を加え、プロピオニトリル(2.0 + 2.0 + 1.0 mL)で洗いながら先ほどの 100 mL ニロナスフラスコに -78 °C で滴下した。室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で行い、目的のエチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.13** を得た。

エチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート

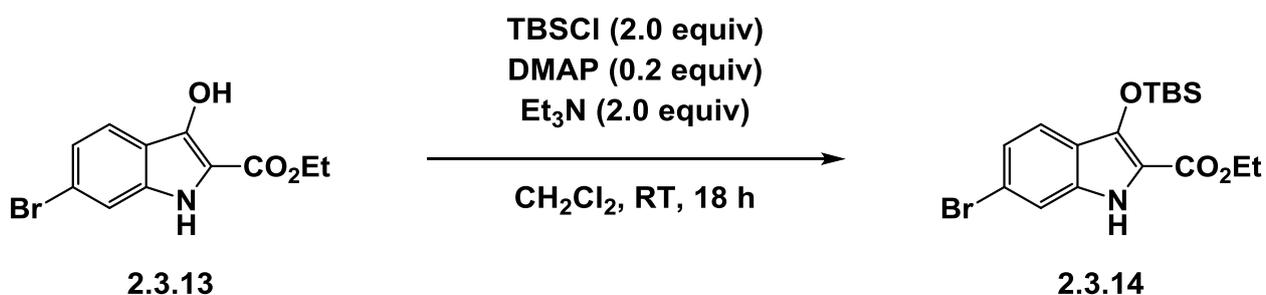
2.3.13

収量 40.0 mg

収率 50%

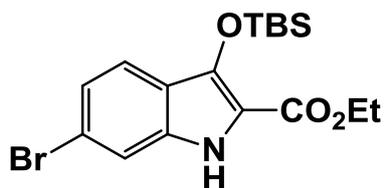
形状、mp、Rf 値、 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)、 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)、IR、HRMS (EI)は HI-168 と同じ。

Scheme 2.3.15 インドキシル **2.3.13** の TBS 保護 (HI-294)



50 mL 二口ナスフラスコにエチル-6-ブロモ-3-ヒドロキシ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.13** (0.44 mmol, 125.4 mg)を秤量し、アルゴン置換した後にジクロロメタン(10.0 mL)、ジメチルアミノピリジン(0.09 mmol, 10.8 mg)、トリエチルアミン(0.88 mmol, 0.12 mL)を加え、別の 30 mL ヘルツナスに *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (0.88 mmol, 132.6 mg)を秤量し、ジクロロメタン(2.0 + 1.0 + 1.0 mL)で洗いながら先ほどの 50 mL 二口ナスフラスコに滴下し、室温で 16 時間攪拌した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、目的のエチル-6-ブロモ-3-{(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ}-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.14**を得た。

エチル-6-ブロモ-3-{(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ}-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.14**



2.3.14

収量 165.0 mg

収率 94%

形状 白色結晶

mp 135-136 °C

Rf 値 0.54 (ヘキサソール : 酢酸エチル = 4 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.21 (s, 6H), 1.09 (s, 9H), 1.43 (t, $J = 6.9$, 3H), 4.44 (q, $J = 7.3$, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 2H), 8.65 (s, 1H).

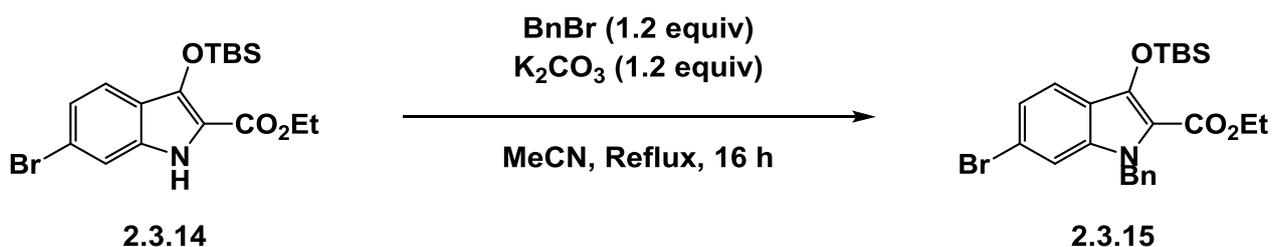
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : -4.2, 14.7, 18.3, 25.7, 60.7, 114.4, 114.7, 120.0, 120.6, 121.5, 123.0, 133.8, 139.7, 161.7.

IR (neat) 3313, 2952, 1675, 1568, 1472, 1316, 1240, 1145, 851, 783 cm^{-1} .

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3\text{Si}$ (M) $^+$ 397.0709 found 397.0707.

Scheme 2.3.16 TBS 保護されたインドキシル 2.3.14 の Bn 保護

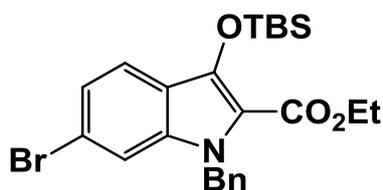
(HI-317)



30 mL ニロナスフラスコにエチル-6-ブロモ-3- $\{$ (*tert*-ブチルジメ

チルシリル) オキシ}-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.14** (0.09 mmol, 37.0 mg)を秤量し、アルゴン置換した後にアセトニトリル(15.0 mL)、炭酸カリウム(0.11 mmol, 15.2 mg)、ベンジルブロミド(0.11 mmol, 0.01 mL)を加え、加熱還流下で16時間攪拌した後、綿栓ろ過で固体をろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1, 1回上げ)で行い、目的のエチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-{(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ}-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.15** を得た。

エチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-{(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ}-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.15**



2.3.15

収量 41.1 mg

収率 94%

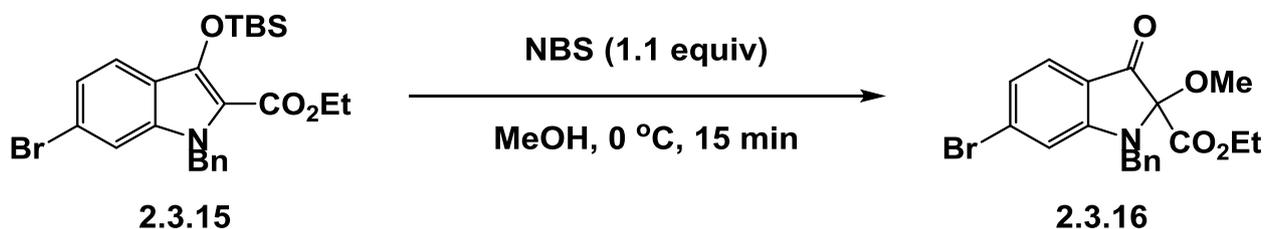
形状 無色油状

Rf 値 0.68 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.18 (s, 6H), 1.08 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.1, 3H), 4.31 (q, *J* = 7.3, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 4H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H).

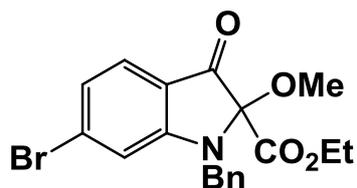
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -4.2, 14.5, 18.4, 25.8, 48.1, 60.3, 133.3, 116.0, 119.5, 120.1, 121.7, 123.1, 126.0, 127.1, 128.6, 137.4, 138.1, 141.1,

161.6.

IR (neat) 2930, 2857, 1698, 1532, 1437, 1329, 1257, 1119, 830, 781 cm^{-1} .HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BrNO}_3\text{Si}$ (M)⁺ 487.1178 found 487.1163.**Scheme 2.3.17** 2.3.15 の 2 位へのメトキシ基の導入(HI-282)

30 mL ニロナスフラスコに *N*-ブロモスクシンイミド (0.33 mmol, 59.1 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にメタノール (6.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにエチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3- $\{$ (*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ $\}$ -1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.15** (0.30 mmol, 59.1 mg) を秤量し、メタノール (2.0 + 1.0 + 1.0 mL) で洗いながら先ほどの 30 mL ニロナスフラスコに 0 °C で滴下した。15 分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行い、目的のエチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-メトキシ-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.16** を得た。

エチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-メトキシ-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.16**



2.3.16

収量 117.6 mg

収率 97%

形状 黄色油状

Rf 値 0.42 (ヘキササン : 酢酸エチル = 4 : 1)

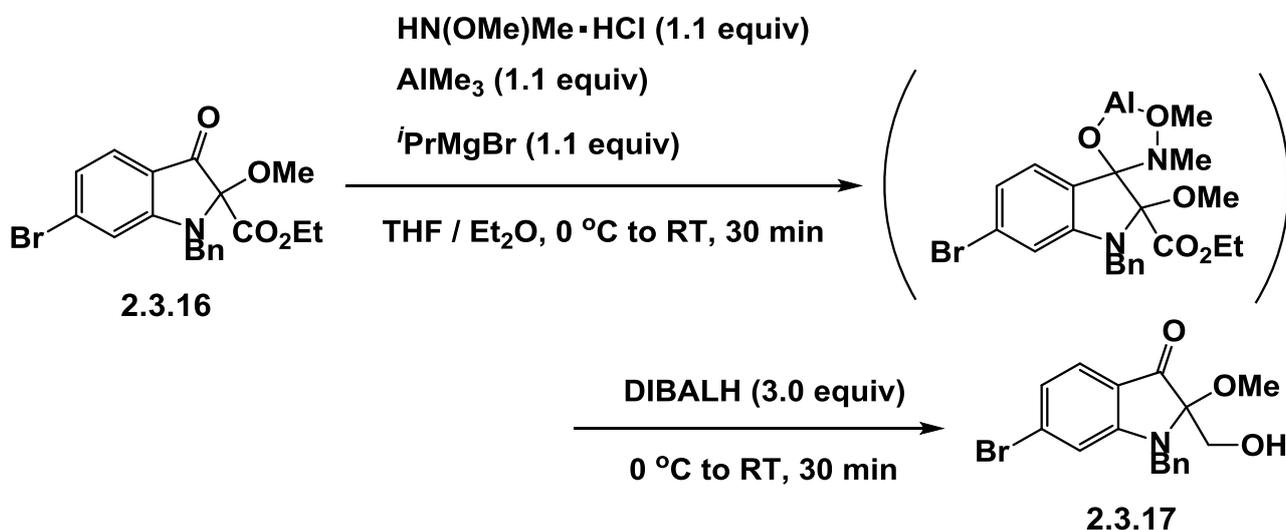
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09-1.13 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.96-4.10 (m, 2H), 4.47-4.60 (m, 2H), 6.90-7.05 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.44-7.48 (m, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 46.6, 52.1, 32.5, 93.1, 112.7, 118.0, 122.7, 126.0, 127.1, 127.7, 128.8, 134.2, 135.9, 161.4, 165.1, 193.5.

IR (neat) 2930, 1721, 1605, 1465, 1311, 1260, 1148, 1098, 906, 699 cm^{-1} .

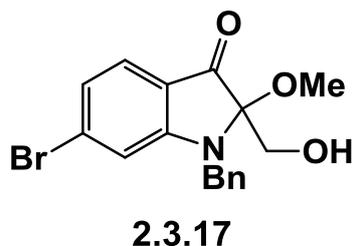
HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ (M) $^+$ 403.0419 found 403.0414.

Scheme 2.3.20 2.3.16 に対するエステル部位の選択的還元 (**HI-301**)

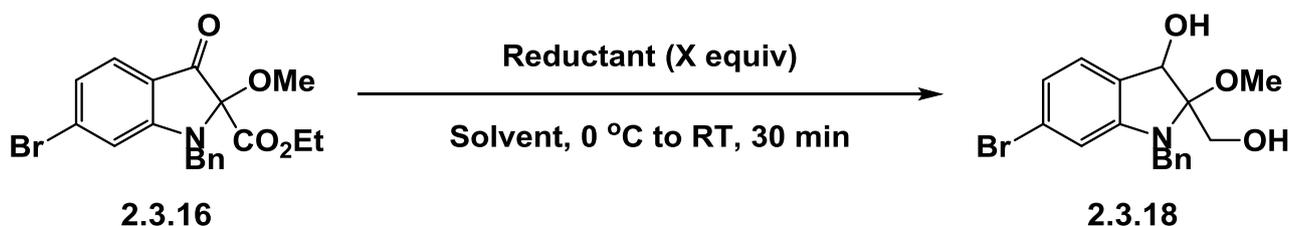


30 mL ニロナスフラスコに *N,O*-ジメチルアミン塩酸塩 (0.14 mmol, 13.7 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にテトラヒドロフラン (1.0 mL)、ジエチルエーテル (4.0 mL) を加えた後、0.76 M のイソプロピルマグネシウムブロミド (0.14 mmol, 0.18 mL) を 0 °C で加え均一になるまで攪拌を行った。均一になったらトリメチルアルミニウム (15% in Hexane) (0.14 mmol, 0.10 mL) を 0 °C で加え室温まで自然昇温させながら 30 分間攪拌した後、別の 30 mL ヘルツナスに秤量したエチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-メトキシ-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.16** (0.13 mmol, 51.7 mg) をジエチルエーテル (3.0 + 1.0 + 1.0 mL) で洗いながら 30 mL ニロナスフラスコに 0 °C で滴下し、室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌を行った。その後水素化イソブチルアルミニウム (10% in Hexane) (0.38 mmol, 0.38 mL) を先ほどの 30 mL ニロナスフラスコに 0 °C で滴下し、室温まで自然昇温させながら 30 分間攪拌を行った後塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1, 一回上げ) で行ったが、目的の 1-ベンジル-6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシインドリン-3-オン **2.3.17** は得られなかった。

1-ベンジル-6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシインドリン-3-オン **2.3.17**



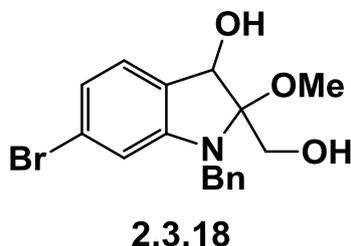
Scheme 2.3.21 2.3.16 に対する還元



(Entry 1) 還元剤 : LAH 2.0 当量 (**HI-316**)

30 mL ニロナスフラスコにドライバッグで水素化アルミニウムリチウム (0.31 mmol, 11.8 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にテトラヒドロフラン (6.0 mL) を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにエチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-メトキシ-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.16** (0.16 mmol, 63.3 mg) を秤量し、テトラヒドロフラン (2.0 + 1.0 + 1.0 mL) で洗いながら先ほどの 30 mL ニロナスフラスコに 0 °C で滴下した。室温まで自然昇温させながら 30 分間攪拌した後、蒸留水 (0.01 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.01 mL)、蒸留水 (0.03 mL) の順に加え反応を停止させ、セライトろ過で固体をろ過した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1, 一回上げ) で行ったが、目的の 1-ベンジル-6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシインドリン-3-オール **2.3.18** は得られなかった。

1-ベンジル-6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシインドリン-3-オール 2.3.18



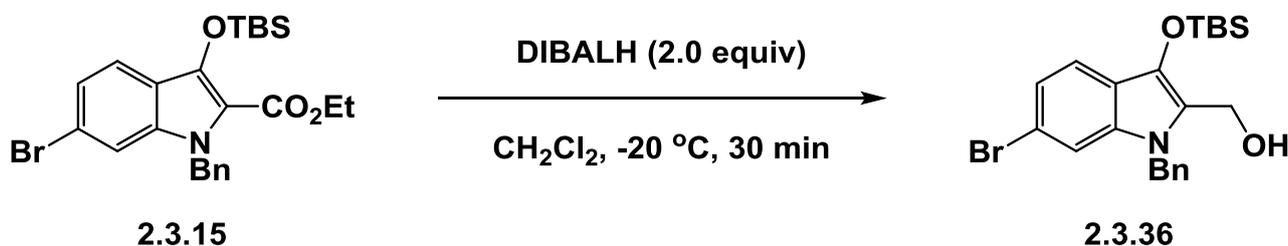
(Entry 2) 還元剤：水素化ホウ素ナトリウム 3.0 当量 (HI-329)

30 mL 二口ナスフラスコにエチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-メトキシ-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.16** (0.07 mmol, 29.2 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にテトラヒドロフラン(3.0 mL)を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにドライバッグで水素化ホウ素ナトリウム (0.22 mmol, 8.2 mg) を秤量し、テトラヒドロフラン (1.0 + 0.5 + 0.5 mL) で洗いながら先ほどの 30 mL 二口ナスフラスコに 0 °C で滴下した。室温まで自然昇温させ、メタノール(2.0 mL)を滴下しながら 30 分間撹拌した後、塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1、一回上げ)で行ったが、目的の 1-ベンジル-6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシインドリン-3-オール **2.3.18** は得られなかった。

(Entry 3) 還元剤：水素化ホウ素リチウム 2.0 当量 (HI-331)

30 mL ニロナスフラスコにエチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-メトキシ-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート **2.3.16** (0.06 mmol, 22.3 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にテトラヒドロフラン(3.0 mL)を加えた後に 2.0 M の水素化ホウ素リチウム(0.17 mmol, 0.09 mL)を 0 °C で滴下し、室温まで自然昇温させ、メタノール(1.0 mL)を滴下しながら 30 分間攪拌した。その後、塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1, 一回上げ)で行ったが、目的の 1-ベンジル-6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシインドリン-3-オール **2.3.18** は得られなかった。

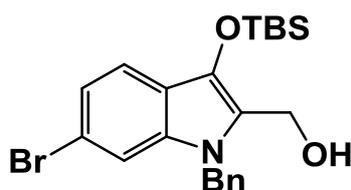
Scheme 2.3.22 N-Bn インドキシル **2.3.15** のエステル部位の還元 (HI-341)



30 mL ニロナスフラスコにエチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-{(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ}-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.15** (0.05 mmol, 23.0 mg) を秤量し、アルゴン置換した後にジクロロ

メタン(5.0 mL)を加え、-20 °Cまで温度を下げた後に、水素化イソブチルアルミニウム(10% in Hexane) (0.09 mmol, 0.09 mL)を系内に滴下し、30分間攪拌した後、飽和ロッシェル塩水溶液で反応を停止させた。セライトろ過を行った後にジクロロメタン (10 mL × 3)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1回上げ)で行い、目的のエチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-{(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ}-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.36**を得た。

エチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-{(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ}-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.36**



2.3.36

収量 19.6 mg

収率 88%

形状 黄緑色油状

Rf 値 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.18 (s, 6H), 1.08 (s, 9H), 4.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.14-7.42 (m, 6H).

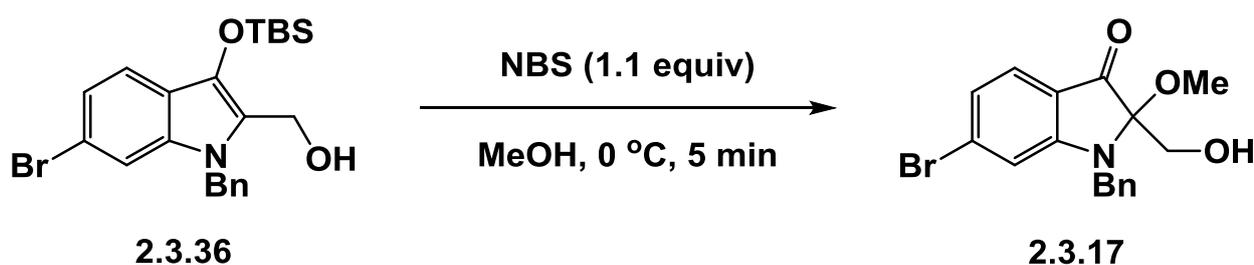
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -4.4, 18.2, 25.8, 46.8, 53.5, 112.4, 116.4,

119.8, 120.1, 122.2, 125.0, 125.7, 127.4, 128.8, 132.6, 135.3, 137.8.

IR (neat) 3413, 2931, 2858, 1584, 1468, 1364, 1253, 1189, 1008, 829, 781 cm^{-1} .

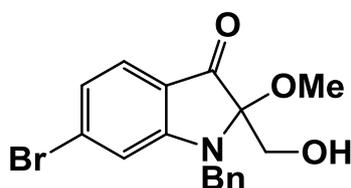
HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrNO}_2\text{Si}$ (M)⁺ 445.1073 found 445.1073.

Scheme 2.3.23 アルコール **2.3.36** の 2 位 への メトキシ基の導入



30 mL 二口ナスフラスコに *N*-ブロモスクシンイミド(0.50 mmol, 89.4 mg)を秤量し、アルゴン置換した後にメタノール(25.0 mL)を加えた。別の 30 mL ヘルツナスにエチル-1-ベンジル-6-ブロモ-3-{(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ}-1*H*-インドール-2-カルボキシレート **2.3.36** (0.46 mmol, 203.8 mg)を秤量し、メタノール (2.0 + 1.0 + 1.0 mL)で洗いながら先ほどの 30 mL 二口ナスフラスコに 0 °C で滴下した。5 分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1, 一回上げ)で行い、目的の 1-ベンジル-6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシインドリン-3-オン **2.3.17** を得た。

1-ベンジル-6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシインドリン-3-オン 2.3.17



2.3.17

収量 150.4 mg

収率 90%

形状 黄緑色油状

Rf 値 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.12 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 0.0$ Hz, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 5H), 7.42-7.44 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ :

IR (neat) 3462, 2929, 1716, 1606, 1472, 1312, 1092, 1053, 937, 755 cm^{-1} .

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ (M) $^+$ 361.0314 found 361.0297.

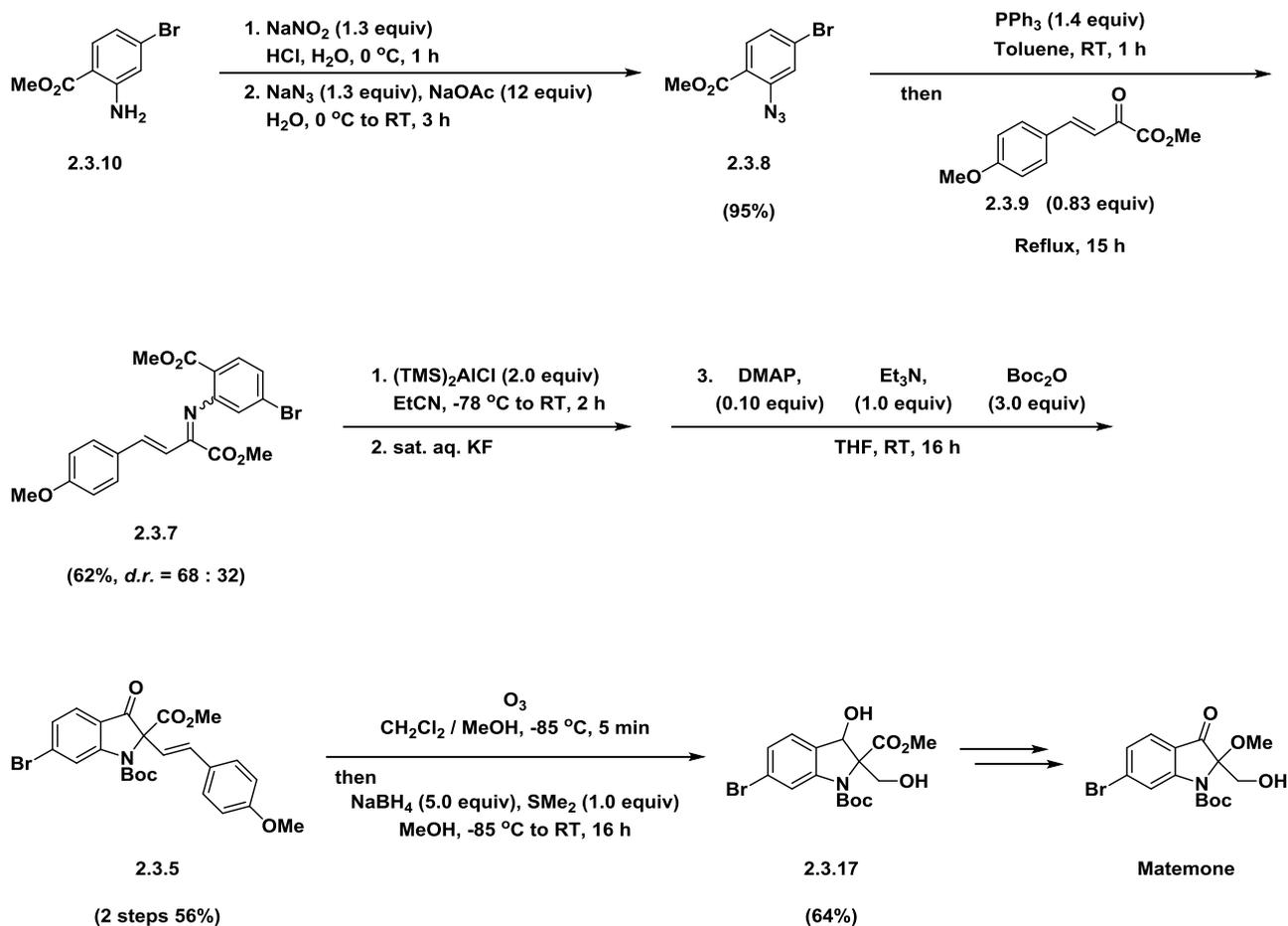
総括

本論文は「1,2-アザ-Brook 転位を活用した生理活性物質 Matemone の合成研究」と題し、 α -イミノエステルに対してシリルアルミニウム反応剤を用いることで進行するイミノ炭素上への付加に続く 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応を鍵反応とする Matemone の合成に関して述べており、全二章五節から構成される。

第一章は「アザ-Brook 転位」と題しており、第一節では従来のアザ-Brook 転位について紹介した。第二節では本研究室で見出された有機アルミニウム反応剤を用いる α -イミノエステルのイミノ炭素上への付加に続く 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応を用いたインドリン-3-オンの合成について紹介した。

第二章は「Matemone の合成」と題しており、第一節では Matemone の生理活性について紹介した。第二節では従来の 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成例を紹介した。第三節では Matemone の合成研究を行った。

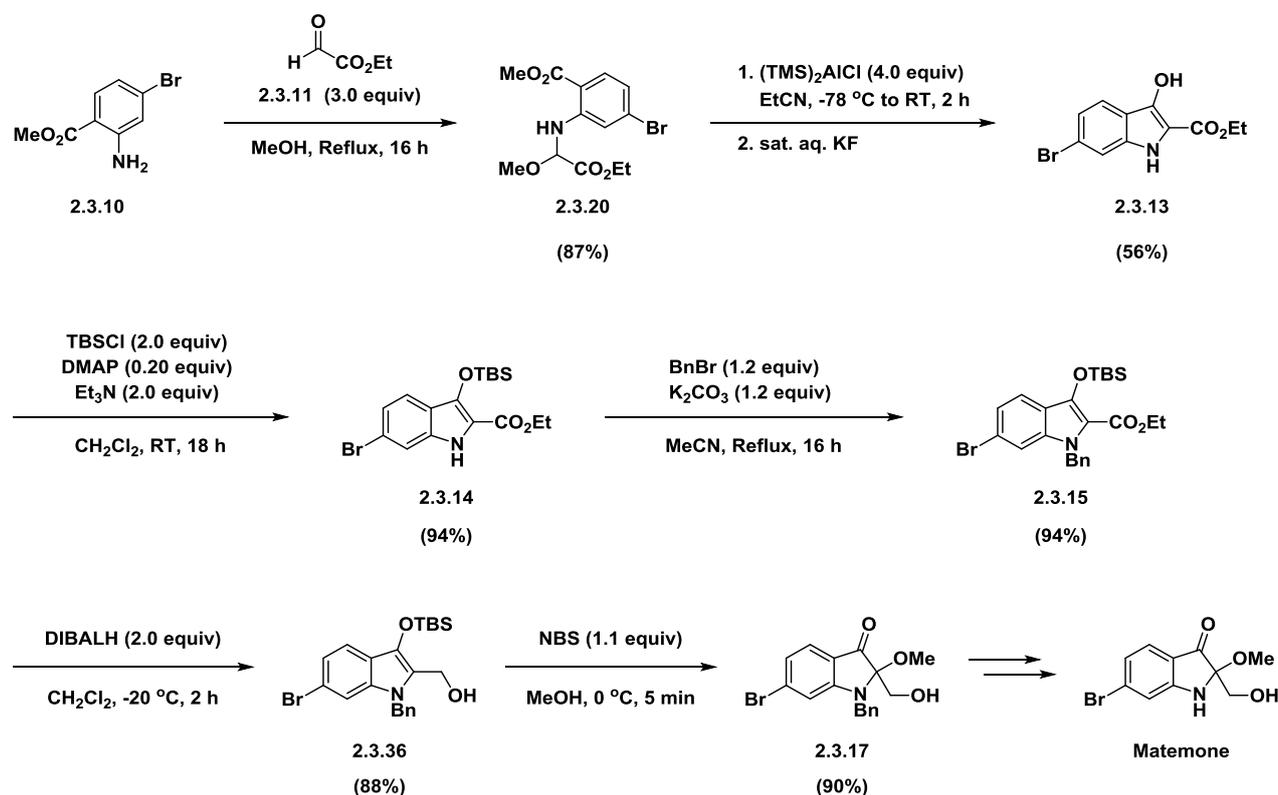
はじめに α -イミノエステル由来の経路での合成研究を行った。



メチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** に対しアジド化を行い、高収率でメチル 2-アジド-4-ブロモベンゾエート **2.3.8** を得た。次に、メチル 2-アジド-4-ブロモベンゾエート **2.3.8** に対しケトエステル **2.3.9** を用いてアザ-Wittig 反応を行い、良好な収率で α -イミノエステル **2.3.7** を得た。次に、 α -イミノエステルに対しシリルアルミニウム反応剤を用いたイミノ炭素上への付加に続く 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応を行った後、連続的に Boc 保護を行い良好な収率で *N*-Boc インドリン-3-オン **2.3.5** を得た。次に、*N*-Boc インドリン-3-オンに対しオゾン分解、還元を行い、目的のジオール **2.3.17** の合成に成功した。

以上のようにこの経路では本研究室で見出された α -イミノエステルに対し有機アルミニウム反応剤を用いた 1,2-アザ-Brook 転位を活用する環化反応を応用し、Matemone の鍵骨格であるインドリン-3-オンの合成に成功した。今後の展望として 2 つ目の鍵反応である Hunsdiecker 反応を用いたタンデム反応を行うことで、2 位にアルコキシ基を持つインドリン-3-オンを合成でき、更なる官能基変換により、Matemone の全合成を達成できると考えている。

また、もう一つの経路として、よりステップエコノミーかつアトムエコノミーな α -アミノエステル由来の経路での合成研究を行った。



メチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾエート **2.3.10** に対しメタノール溶媒中で縮合を行い、高収率で α -アミノエステル **2.3.20** を得た。次に、 α -アミノエステル **2.3.20** に対しシリルアルミニウム反応剤を用いたイミノ炭素上への付加に続く 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応

を行い、良好な収率でインドキシル **2.3.13** を得た。次に、インドキシル **2.3.13** に対し TBS 保護、Bn 保護を行い、目的の *N*-ベンジルインドキシル **2.3.15** を高収率で得た。続いて、インドキシル **2.3.15** に対し DIBALH を用いたエステル部位の還元を行い、高収率でアルコール **2.3.36** を得た。さらに、アルコール **2.3.36** に対し NBS を用いたイミニウム塩を経由するメトキシ基の導入により 2,2-二置換インドリン-3-オン **2.3.17** の合成に成功した。

以上のようにこの経路では α -アミノエステルに対し有機アルミニウム反応剤を用いた 1,2-アザ-Brook 転位を活用する環化反応を応用し、Matemone の鍵骨格である 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成に成功した。今後の展望として窒素原子上の脱保護により Matemone の全合成を達成できると考えている。

参考文献

序論

- 1) 有機化学序説 化学同人 (1980)
- 2) ソロモンの新有機化学 (上) 廣川書店 (2008)
- 3) ソロモンの新有機化学 (下) 廣川書店 (2008)
- 4) ヘテロ環化合物の化学 講談社 (1988)
- 5) 天然物化学-生合成反応の機構- 講談社 (1984)
- 6) 海洋天然物化学-新しい生物活性物質を求めて- 化学同人 (1987)

本論

第一章第一節

- 1) A. G. Brook, J. M. Duff, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4692-4693.
- 2) K. Fuji, M. Ueda, K. Sumi, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 662-666.
- 3) R. F. Cunico, C. P. Kuan, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3331-3336.
- 4) T. Honda, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1196-1197.
- 5) P. C. B. Page, M. B. V. Niel, D. Westwood, *J. Chem. Soc. Perkin., Trans. I.* **1988**, 269-275.
- 6) M. Suginome, T. Fukuda, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643*, 508-511.
- 7) K. Yagi, T. Tsuritani, K. Takami, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8618-8619.

第一章 第二節

- 1) M. Shimizu, Y. Takao, H. Katsurayama, I. Mizota, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 130-134.

第二章 第一節

- 1) I. Carletti, B. Banaigs, P. Amade, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 981-983.

第二章 第二節

- 1) C. Berti, L. Greci, L. Marchetti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II.* **1979**, 3, 233-236.
- 2) M. A. Ardakani, M. A. Alkhader, J. H. Lippiatt, D. I. Patel, R. K. Smalley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans., I.* **1986**, 1107-1111.
- 3) J. S. Schneekloth, J. J. Kim, E. J. Sorensen, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3096-3101.
- 4) A. Wetzel, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7354-7358.

第二章 第三節

- 1) P. Imming, I. Imhof, M. Zentgraf, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3721-3727.
- 2) D. S. Bose, M. Idrees, I. K. Todewale, N. M. Jakka, J. V. Rao, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 50, 27-38.
- 3) B. D. Allison, V. K. Phuong, L. C. McAtee, M. Rosen, M. Morton, C. Prendergast, T. Barrett, G. Lagaud, J. Freedman, L. Li, X. Wu, H. Venkatesan, M. Pippel, C. Woods, M. C. Rizzolio, M. Hack, K. Hoey, X. Deng, C. King, N. P. Shankley, M. H. Rabinowitz, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6371-6390.
- 4) D. Belmessieri, L. C. Morrill, C. Simal, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith,

- J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2714-2720.
- 5) G. Luo, L. Chen, R. Civiello, G. M. Dubowchik, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 296-299.
- 6) F. J. Barrios, B. C. Springer, D. A. Colby, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3082-3085.

実験の部

- 1) P. Imming, I. Imhof, M. Zentgraf, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3721-3727.
- 2) B. D. Allison, V. K. Phuong, L. C. McAtee, M. Rosen, M. Morton, C. Prendergast, T. Barrett, G. Lagaud, J. Freedman, L. Li, X. Wu, H. Venkatesan, M. Pippel, C. Woods, M. C. Rizzolio, M. Hack, K. Hoey, X. Deng, C. King, N. P. Shankley, M. H. Rabinowitz, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6371-6390.
- 3) D. Belmessieri, L. C. Morrill, C. Simal, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2714-2720.

謝辞

本修士研究を進めるにあたり、厳しくも優しく様々なご指導を頂いた清水教授、八谷准教授、溝田助教授に深く感謝いたします。三年間お世話になりました。

有機精密化学研究室に配属されて三年が経ちますが、自分の人生の中でもとても内容の濃い三年間でした。忙しい時期などもありましたが、先輩や後輩にも恵まれ不思議と辛く感じることは少なかったような気がします。

同期のみんなはそれぞれ個性が強いというか、自分を含め変わった人が多かったので話していて本当に楽しかったです。新竹さんはいつも適当な話を適当に返してくれましたね。喋るのが楽しくて帰るのが遅くなったことが何度もあったけど、あの時間が本当に大好きでした。またいつか時間を気にせず適当にゆるーく話せる日を楽しみにしています。川村は三年間同じ部屋でしたね。性格診断では真逆の結果が出てすごく納得したのを今でも覚えています。性格は合わなかったけど笑いのツボなんかは似てたかもね。コンパ委員お疲れさまでした、いろいろありがとう。小林はいつも行動が変でしたね。小林ほどじゃないけど僕も騒がしい方なのでお互い落ち着きのある大人になろうね。飲み会の幹事とかいろいろありがとう。また一緒に飲みに行きましょう。坂田はいつも寝ていましたね。この三年間でいろんな人に叱られている坂田をたくさん見たけど、それでもみんなから好かれていましたね。結局一緒にゲーセンに行けなかったのが結構心残りです。またいつか一緒に遊びに行きましょう。進藤は結構適当なやつでしたね。でもどんな過酷な状況下でもイベントにはいつも参加してて本当に凄かったですね。4年の時からくだらない話とか愚痴とかいろいろ聞いて

てくれてありがとう。またカラオケ行きましょう。福富は同じ雑誌会 A 週でしたね。いつも福富が遅くまで残ってたから雑誌で帰るのが遅くなくても話し相手になってくれたし退屈しませんでした。よく夜にエナジードリンクを買いに行ったのも今ではいい思い出です。

M1 のみんなは自分の中では後輩というより友達みたいな感覚で、毎日みんなと喋るのが結構楽しかったです。内水は頭が良くてユーモアなやつでしたね。古川さんのようなツッコミマスターになってください。只野はなんかいつも笑ってましたね。笑いのツボが最後まで分からなかったけど、笑ってる姿が面白かったです。田中はクールに見えて意外と結構熱いやつでしたね。飲み会で語ってる姿はなんだか普段からは想像できないほど頼もしかったです。辻本は本当に面白いやつでしたね。口を開けば面白い話題が出てきていつも楽しませてもらってました。これからも研究室を盛り上げて行ってください。

中村は結構ゲスいやつでしたね。でも実験とか就活とか結構真剣にやっけて、素直にいつも凄いなと思ってます。八谷先生目指して頑張れ。東野はいつも真面目でしたね。僕が会計係だったときもいつも払うのが早かったし、何かに包んでお金を渡してくれたりしてそういう気遣いが結構うれしかったです。会計係 1 年間お疲れさま。水越はとにかくよく喋ってましたね。誰とでも仲良くできるその性格は本当に羨ましかったし、いつも話しかけてくれて嬉しかったです。新しく入ってくる 4 年生にもいっぱい話しかけてあげてください。柳は天然でしたね。2 年間柳には何度も笑わせてもらいました。これからも研究室を明るくして行ってください。あと、精密カラオケを企画する係は柳に任せた！後輩たちを誘って親交を深めて行ってください。

4 年生は慣れない環境での 1 年間お疲れさま。溶媒蒸留とか板引きとかいろいろありがとう。短い間だったけど、いろいろ話せて楽しか

ったです。

部下の柿本は、本当に素直でいい部下でした。知識も少なく頼りない上司だったと思うし、たまに厳しいことを言うこともあったと思うけど、文句も言わずに1年間ついてきてくれてありがとう。いつも僕より遅くまで残って実験やデスクワークをしていたのはちゃんと知ってたよ。データが思うように出なくて落ち込んでたりしたけど、柿本は本当によく頑張ってくれたと思います。普段の研究室生活でも気さくに話しかけてくれて、この1年間上司をやっていて本当に楽しかったです。4月からはお互い新社会人として頑張りましょう。1年間お疲れさま。

最後になりましたが、本研究室の益々の発展を祈り、謝辞とかえさせていただきます。

2016年3月 今里 駿