

博士論文

C3'N1 ビスインドール骨格を有する天然物の全合成

令和8年3月

72D23002

徳重 慶祐

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

博士後期課程薬科学専攻



## 略語表

4Ns	4-nitrobenzenesulfonyl
AcOEt	ethyl acetate
aq.	aqueous
AZIHY	3-azido-2-hydroxyindoline(s)
AZIN	2-alkoxy-3-azidoindoline(s)
Bs	benzenesulfonyl
Bu	butyl
COSY	correlation spectroscopy
DCE	1,2-dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
decomp.	decomposition
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DiMeOIN	2,3-dimethoxyindoline(s)
DMSO	dimethyl sulfoxide
equiv.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
HAT	hydrogen atom transfer
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HITAB	2-hydroxyindoline-3-triethylammonium bromide(s)
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
IR	infrared
LDA	lithium diisopropylamide
Me	methyl
mp	melting point
MS	mass spectrometry
Ms	methanesulfonyl
<i>n</i> -	normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic Carbene
NMeOIN	<i>N</i> -methoxyindole(s)

NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy
rac	racemic
ROBIN	2-alkoxy-3-bromoindoline(s)
rt	room temperature
sat.	saturated
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TBAI	tetrabutylammonium iodide
<i>tert</i> -	tertiary
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMDAI	<i>N,N,N</i> -trimethyl-1-decanaminium iodide
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

# 目次

序論.....	1
本論	
第1章 C3’N1 ビスインドールオンデマンド合成法の開発	
第1節 序論.....	12
第2節 HITAB を用いた C3’N1 ビスインドール合成の検討.....	15
第3節 下部インドリンヘミアミナルの官能基許容性に関する検討.....	19
第4節 上部インドリンの官能基許容性に関する検討.....	21
第5節 下部インドリンヘミアミナルの反応性に関する検討	
第1項 下部インドリンヘミアミナルの脱水に関する検討.....	23
第2項 下部インドリンヘミアミナルを活用した反応開拓.....	26
第6節 上部インドリンの芳香族化に関する検討.....	27
第2章 喜界島ビスインドールアルカロイドの全合成	
第1節 テトラデブromo喜界島ビスインドールアルカロイドの合成.....	31
第2節 リチオ化を介した下部インドール2’位チオメチル化の検討.....	38
第3節 上部インドール3位チオメチル化の検討	
第1項 TsCl を用いた合成.....	52
第2項 TsBr を用いた合成.....	54
第3項 N-チオメチルスクシンイミドを用いた合成.....	56
第4節 上部インドール2位 Br 化の検討と喜界島ビスインドールアルカロイドの全合成.....	58
第5節 C3’N1 結合の回転束縛によるアトロプ異性の可能性.....	61
第3章 (+)-Rivularin A の合成研究	
第1節 (±)-Rivularin A の全合成.....	63
第2節 不斉合成に向けた新規 C3’N1 ビスインドール合成法の開発	
第1項 HITAB を用いた合成の試み.....	72
第2項 2-ビニルアニリンを用いた合成の試み.....	75
結論.....	78
実験の部.....	79
参考文献.....	138
謝辞.....	141

## 序論

C3'N1 ビスインドールとは、2つのインドールの1位と3位が直接結合したインドールの2量体であり、本骨格を有する天然物は4つのビスインドールアルカロイド類 **1-4** と(+)-rivularin A(**5**)の5つが報告されている(図 I-1)<sup>[1,6]</sup>。以降、ビスインドールアルカロイド類 **1-4** を喜界島ビスインドールアルカロイドと称する。本骨格は、電子密度が高いインドールの1位と3位が結合していることから、極性不一致型のインドール誘導体の中でも構築の難しい骨格(約5000件)であり、他2,3位で結合しているビスインドール構築法(C3'C3 ビスインドール 約35000件; C3'C2 ビスインドール 約62000件; C2'C2 ビスインドール 約85000件)と比較すると、合成例は少ない。一方本骨格は、窒素原子を介したビスインドール合成法(N1'N1 ビスインドール 約2400件; C2'N1 ビスインドール 約1600件)においては、盛んに研究が進められてきたビスインドール骨格と言える。\*

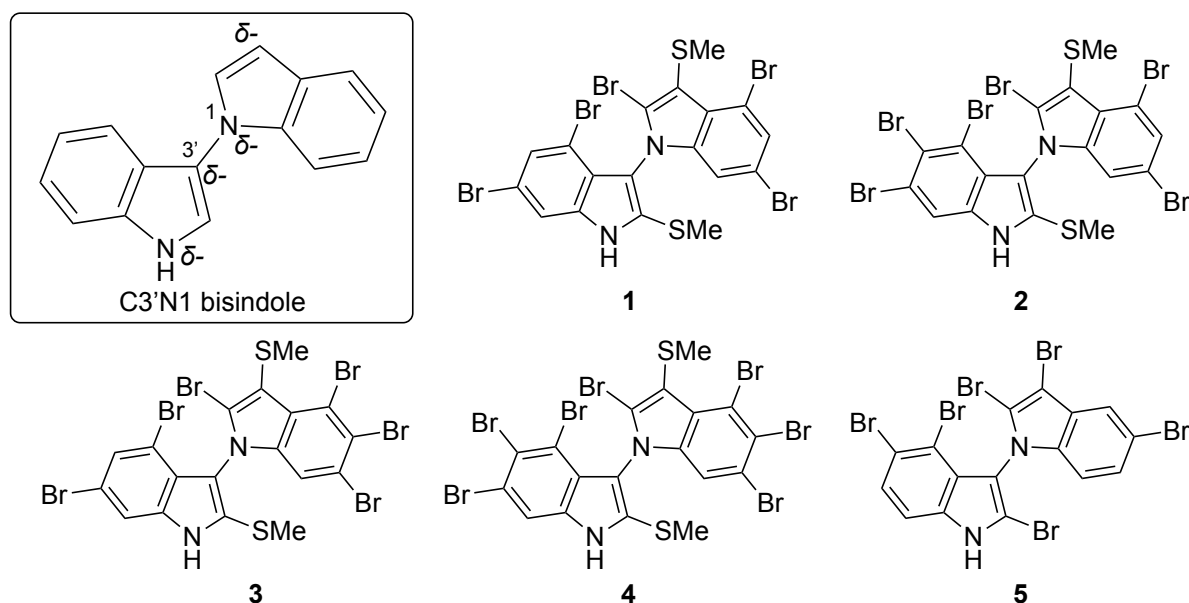
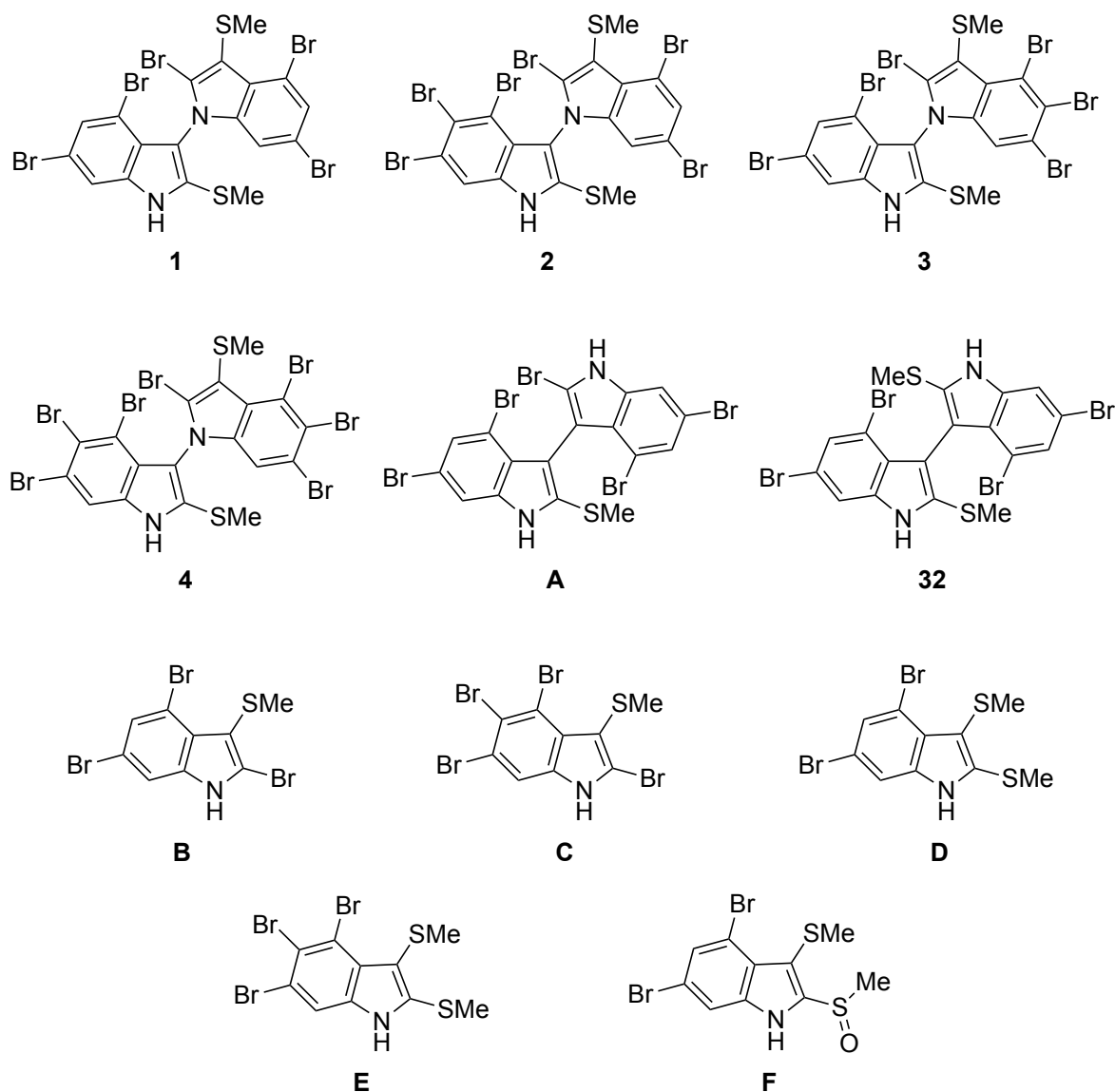


Figure I-1. Structures of alkaloids with C3'N1 bisindole skeleton.

喜界島ビスインドールアルカロイド類 **1-4** は、2005年に内尾らにより構造が決定された4種のポリブromoインドールアルカロイドである<sup>[1]</sup>。これらは、鹿児島県喜界島の沿岸から採取された紅藻類ソゾノハナ *Laurencia brongniartii* から他6つの既知化合物及び1つの新規化合物と共に単離、構造決定された(図 I-2)。喜界島ビスインドールアルカロイドの構造は、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、二次元 NMR (DEPT、COSY、NOESY、HMBC、HMQC)、X線結晶構造解析、質量分析を用いて決定されており、旋光度が0度であるためラセミ体またはアトロブ異性を持たない可能性が高い。

\*ここでの合成件数は、2026年1月時点における SciFinder にて検索した際の誘導体合成 (Structure) のヒット件数を示す。



**Figure I-2.** Structures of alkaloids which were isolated from *Laurencia brongniartii* by Uchio and co-workers.

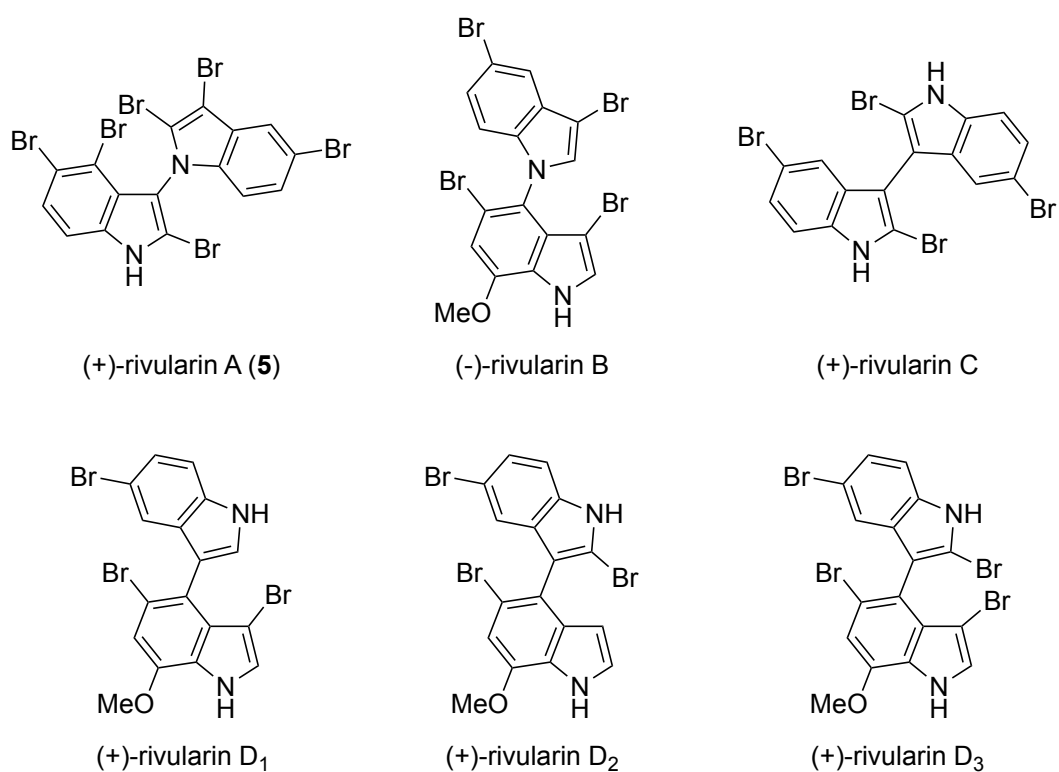
初めて構造決定された喜界島ビスインドールアルカロイド及び C3'C3 ビスインドールアルカロイド **A** の全合成は、本研究に着手する段階で未達成であった。一方、1989年に比嘉らによって構造決定された C3'C3 ビスインドールアルカロイド **32**<sup>[2]</sup>は、2023年に全合成が達成されており<sup>[3]</sup>、同様に臭素を有するビスインドールアルカロイドである喜界島ビスインドールアルカロイドについても全合成に向けた機運が高まっていた。喜界島ビスインドールアルカロイドについて詳細な薬理活性に関する研究は展開されていないものの、同時に単離されたチオメチル基を有するブロモインドールアルカロイド **B-F** は、がん細胞株に対する細胞死誘導活性、抗菌活性、抗炎症作用を有することが報告されている<sup>[4]</sup>。2015年、Denisonらは、ブロモインドールアルカロイド **F** が芳香族炭化水素受容体のリガンドとなることで、ヒト肝がん細胞株の *CYP1A1* やゼブラフィッシュ

ユの *cyp1a* の転写を促進することを報告した<sup>[5]</sup>。すなわち、これらを部分構造として有する喜界島ビスインドールアルカロイドに関しても、薬理活性を有する可能性が高く、全合成の達成による量的供給によって薬理作用の解明が期待される\*。

他の C3'N1 ビスインドール骨格を有する天然物として、(+)-rivularin A (5) が報告されている<sup>[6]</sup>。(+)-Rivularin A (5) は、1982 年に Wells らによってオーストラリア南部ウエスタンポート湾にて採取されたシアノバクテリア *Rivularia firma* から単離、構造決定されたポリプロモインドールアルカロイドである。本天然物は、1991 年に Capon らによって同じウエスタンポート湾で同種のシアノバクテリアから再度単離されている<sup>[7]</sup>。1982 年の報告において、(+)-rivularin A と同時に(-)-rivularin B、(±)-rivularin C、(+)-rivularin D<sub>1</sub>、(+)-rivularin D<sub>2</sub>、(+)-rivularin D<sub>3</sub> が単離された (図 I-3)。これらは、(±)-rivularin C を除いて、旋光度を持つことから軸不斉を有するビスインドールアルカロイドとして報告されている。また、これらの構造は、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、二次元 NMR (NOESY 及び重水添加後の NOESY の比較)、質量分析によって決定されている。1985 年に Smallheer らが、4 位にアセトアルデヒドを有するインドールとフェニルヒドラジンの環化によって、ラセミ体である(±)-rivularin D<sub>1</sub>、(±)-rivularin D<sub>3</sub> の全合成を達成している<sup>[8]</sup>。また、2017 年に Söderberg らは、2-ニトロスチレンの環化によって(±)-rivularin C の全合成を達成した<sup>[9]</sup>。以上が rivularin 類の全合成に関する報告例であり、軸不斉を有するビスインドールの不斉合成は未だ達成されていない。興味深いことに 2017 年に Mihn らは、(+)-rivularin A (5) がいくつかのがん細胞株 (A-549、Hep3B) に対して細胞毒性を有することを報告している。特に、肺がん細胞株である A-549 に対しては、既存薬であるシスプラチンやカルボプラチンよりも高い細胞毒性を有することを確認した<sup>[10]</sup>。(+)-Rivularin A (5) や喜界島ビスインドールアルカロイドと同様に C3'N1 ビスインドール骨格を有する医薬品はこれまで開発されておらず、本知見は軸不斉を有するビスインドール類においても、新たな創薬シーズとしての活路を開く可能性を示唆するものである。

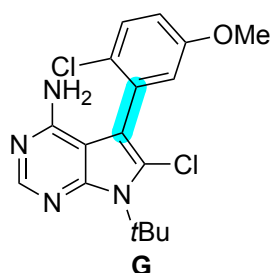
---

\*ここでは転写後の mRNA について述べているため斜体の *CYP1A1*, *cyp1a* を用いる。タンパク質については、CYP1A1, Cyp1a を用いる。



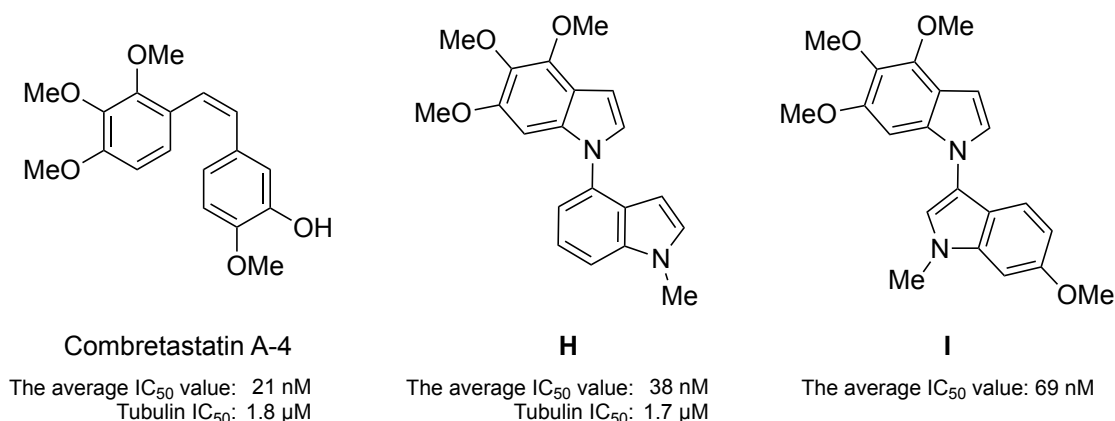
**Figure I-3.** Structures of rivularins A, B, C, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> which were isolated from *Rivularia firma* by Wells and co-workers.

近年、(+)-rivularin A (5) のようにアトロプ異性を有する化合物が、新たな創薬シーズとして注目されている<sup>[11]</sup>。Smith らは、インドールと類似のピロロピリミジン骨格を有する既存のキナーゼ阻害剤を用い、オルト位選択的な塩素原子導入反応によるアトロプ異性化により化合物 **G** へと変換した後、光学分割した *R* 体、*S* 体についてそれぞれキナーゼの阻害活性を確認した (図 I-4)<sup>[12]</sup>。その結果、*R* 体と *S* 体で阻害活性に有意な差が生じることが分かった。この解釈をドッキングシミュレーションにより明らかにしたところ、活性の低いアトロプ異性体に関して導入した塩素原子の立体反発によって結合部位の水素結合に歪みが生じていることが分かった。この知見が示すように、創薬研究においてアトロプ異性を有する化合物の合成及びラセミ化の制御は、薬理作用の向上や副作用の低減に繋がる可能性を有しており、創薬シーズを与え得ることが期待できる。



**Figure I-4.** Atropisomeric structure for medicinal chemistry.

さらに、2011年に Liou らは、がん細胞の増殖を抑制する化合物としてトリメトキシインドール誘導体に着目し、それらのスクリーニングを行った (図 I-5) [13]。そのスクリーニングの結果、(-)-rivularin B の骨格を有するビスインドール H において、Combretastatin A-4 と同様の高いチューブリン重合に関する阻害活性を有することを明らかにした。この時、C3'N1 ビスインドール骨格を有するメトキシインドール I についても、がん細胞の誘導死活性を有することを報告している。一方で、これら化合物はラセミ体または軸不斉を有さない化合物として用いられていることから、適切な官能基導入を用いたアトロプ異性体の活用により、さらなる薬理活性の向上が期待される。



**Figure I-5.** Anticancer activities of 1-substituted trimethoxyindole derivatives reported by Liou.

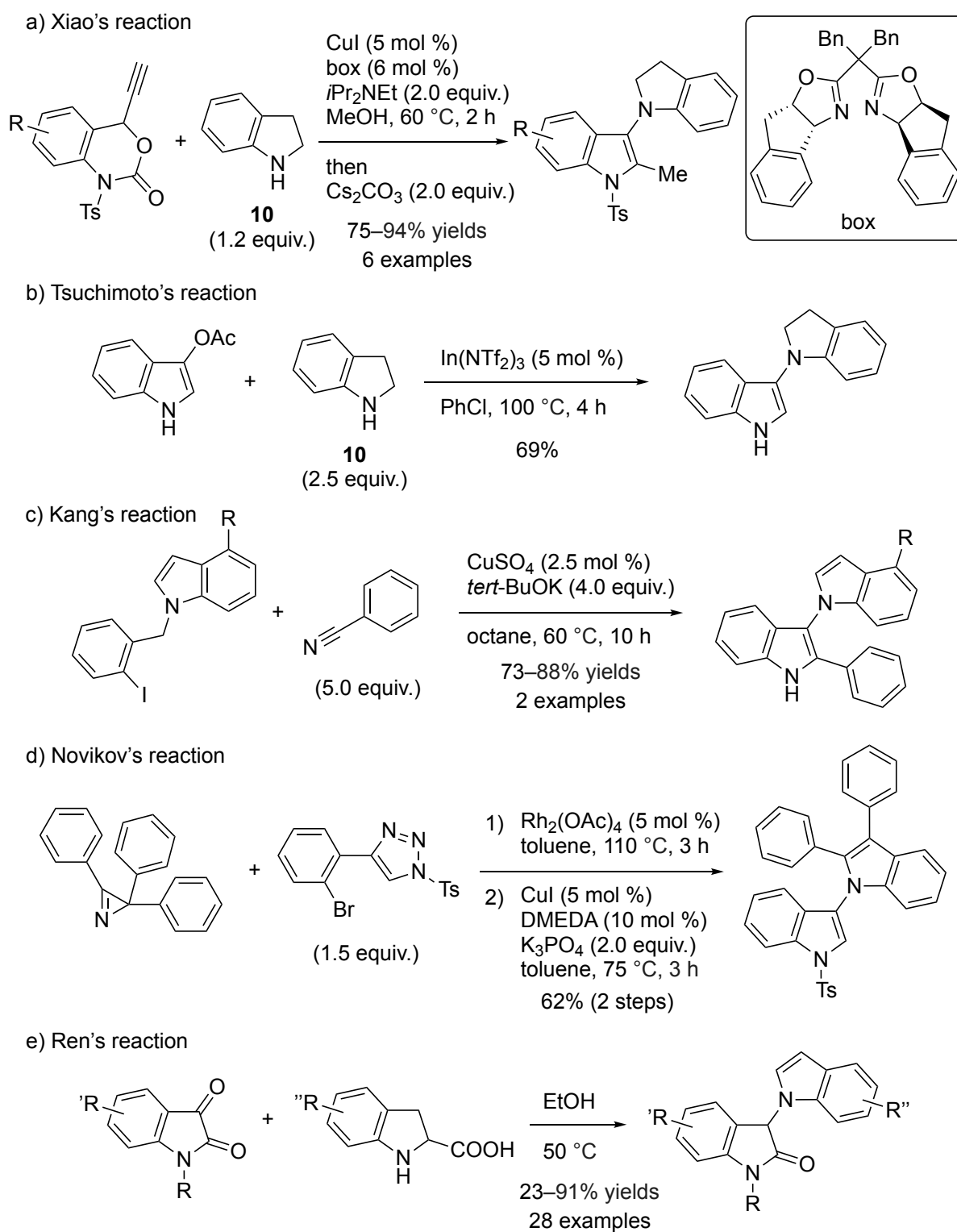
(+)-Rivularin A は高い細胞毒性が報告されており、喜界島ビスインドールアルカロイドは同様に細胞毒性の報告されている部分構造を有する。さらに、ラセミ体の C3'N1 ビスインドール誘導体においても、がん細胞に対する細胞毒性が報告されており、これらに由来するアトロプ異性体を活用することで薬理作用の向上が期待される。以上の知見から、C3'N1 ビスインドール骨格を有する天然物の全合成は、これらの量的供給を可能にすると共に、誘導体合成を含めた詳細な薬理活性の評価を実現する上で重要である。すなわち、これらの全合成は、新規抗がん剤リード化合物の創出において、創薬研究を大きく発展させる可能性を有している。また、全合成研究は、入手可能な化合物を起点に複数の反応を用いて天然物を合成する必要があるため、潜在的に多様な反応条件や変換を検討する機会を提供する。その過程で得られる予期せぬ反応結果や副生成物の詳細な解析は、新規反応の開発へと発展する可能性を秘めている。

以上を踏まえると、筆者は、同じ C3'N1 ビスインドールアルカロイド骨格を有するビスインドールアルカロイドでも、軸不斉を有する(+)-rivularin A と同様に立体障壁の高い臭素原子やチオメチル基を有する喜界島ビスインドールが軸不斉を持たないことを疑問に思った。そこで、筆者は、これら天然物の全合成によって物性の詳細な確認を行うことにより、C3'N1 ビスインドールの軸不斉を生じる要因を明らかにできるのではないかと想起した。本骨格構築法はいくつかの報告例があるものの、これら天然物の全合成はラセミ体を含めて報告例がない。そのため、本研究の遂行には、C3'N1 ビスインドールの新規合成法の開発が必要ではないかと予想し、既存の構築法に

ついて文献調査を行うこととした。

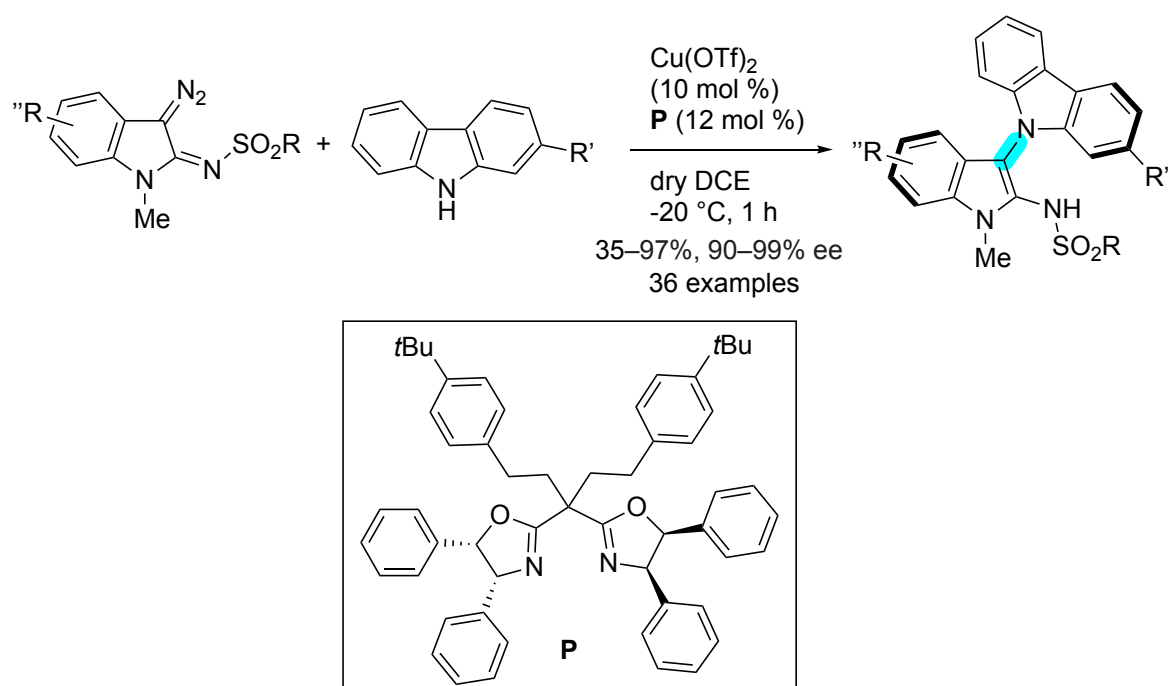
既存の C3'N1 ビスインドール合成法を示す (スキーム I-1)。2016 年に Xiao らは、ベンゾオキサジンとインドリンを基質として塩基性条件下、銅触媒を用い反応を行ったところ、脱炭酸を介して再環化が進行し、C3'N1 ビスインドール誘導体が得られることを報告している (スキーム I-1a)<sup>[14]</sup>。本反応は基質としてアルキンを用いた反応の特性上 2'位に置換基を有する C3'N1 ビスインドールを生じる。この時、4 位にフッ素原子を持つビスインドールについても合成が可能であることを示している。また、2018 年に土本らは、メトキシ基またはアセトキシ基を有する複素環式化合物とアミンが触媒量のルイス酸存在下においてカップリング反応により結合を形成することを報告している<sup>[15]</sup>。その際、3-アセトキシインドールとインドリンを基質とすることで、C3'N1 ビスインドール骨格を導いているものの、本骨格の構築は一例のみである (スキーム I-1b)。さらに 2019 年に Kang らは、オルトヨードトルエンとニトリルベンゼンの環化を用いた 2-フェニルインドール合成法についての報告している。その際、基質をオルトヨードベンジルインドールへと置き換えることによって、C3'N1 ビスインドール誘導体を合成している (スキーム I-1c)<sup>[16]</sup>。本手法はベンゾニトリルを基質として用いるため、2'位に脱離困難なフェニル基を有する C3'N1 ビスインドールを生じる。また、2019 年 Novikov らは、アジリンとトリアゾールを基質として、ロジウム触媒を用いた脱窒素導入反応によりインドール誘導体を合成している<sup>[17]</sup>。その際、2-ブロモフェニル基を有するトリアゾールにおいて、アジリンとの環化後、銅触媒を用いた更なる環化によって C3'N1 ビスインドールが得られることを報告している (スキーム I-1d)。本手法は、アジリンを基質とする性質上、2,3 位に脱離困難なフェニル基を有する C3'N1 ビスインドールを生じる。すなわち、C3'N1 ビスインドールの構築における方法論としては面白いものの、天然物の全合成には適さないことが分かった。2024 年に Ren らは、イサチンと 2 位にカルボキシ基を有するインドリンをエタノール溶媒中、50 °C で長時間加熱することでインドリン 2 位の脱炭酸を介した C3'N1 ビスインドールの構築法を報告している (スキーム I-1e)<sup>[18]</sup>。得られた C3'N1 ビスインドール誘導体は 2'位にカルボニル基を有するが、ボラン還元を行うことによって無置換の C3'N1 ビスインドールも合成可能である。本手法は、これまでの手法と異なり、金属を用いない新たな合成法として非常に興味深いものの、4'位置換基に関する検討は、言及されていなかった。

以上の知見から、2,3,2'位に置換基を有するビスインドールを生じる点、下部インドール 4'位に関する官能基許容性に関する問題が C3'N1 ビスインドール骨格を有する天然物の全合成が達成されない要因ではないかと考えた。下部インドール 4'位に関する官能基許容性についての報告は、2016 年の Xiao らの報告が示すフッ素原子に限定されており、他の原子半径の大きいハロゲン原子を用いた場合の報告例がなく、この 4 位置換基の立体障害によって収率が低下するのではないかと予想した。



Scheme I-1. Synthesis of C3'N1 bisindole derivatives.

ごく最近、Liらは、3位にジアゾ基を有するインドール誘導体とカルバゾールを銅及び不斉触媒存在下反応させることによって、C3'N1結合を有する*N*-インドリルカルバゾールの不斉合成に成功している (スキーム I-2)<sup>[19]</sup>。本知見は、カルバゾールを用いているものの、嵩高い置換基を有する C3'N1 ビスインドールが軸不斉を有することを裏付けるものであり、(+)-rivularin A や喜界島ビスインドールアルカロイドにおいても不斉合成が可能であることを示唆するものである。しかし、本知見においても、インドール 2'位にアミノ基を有する誘導体を生じ、下部インドール 4 位官能基許容性に関しては議論されていない。



**Scheme I-2.** Li's chiral synthesis of 5-5-membered atropisomers.

そこで、筆者は、これらの問題を解決したビスインドール合成法の基質として、阿部らの研究グループで開発された極性転換型インドール試薬が活用できるのではないかと考えた (図 I-6)<sup>[20-25]</sup>。極性転換とは、基質への置換基の導入、NHC 触媒などの触媒を用いた活性化、光レドックス触媒による活用などの手法によって、原子の極性をプラスからマイナスに、またはマイナスからプラスに反転させることである。当研究グループでは本性質の中でも特に臭素やアジド基などの極性を持つ官能基の導入を活用し、様々なインドール誘導体を合成してきた。当研究グループで開発した 3 位求電子的反応剤として、ROBIN<sup>[20]</sup>をはじめ、3-アジドインドール等価体である AZIN<sup>[21]</sup>や AZIH<sup>[22]</sup>、3-メトキシインドール等価体である DiMeOIN<sup>[23]</sup>、3 位がアンモニウム塩であるインドリン-2,3-エポキシド等価体の HITAB<sup>[24]</sup>の 5 つが挙げられる。また、3 位だけでなく 1 位の極性転換型試薬として窒素よりも電気陰性度の高いメトキシ基の酸素がインドール 1 位に結合した NMeOIN<sup>[25]</sup>を開発している。

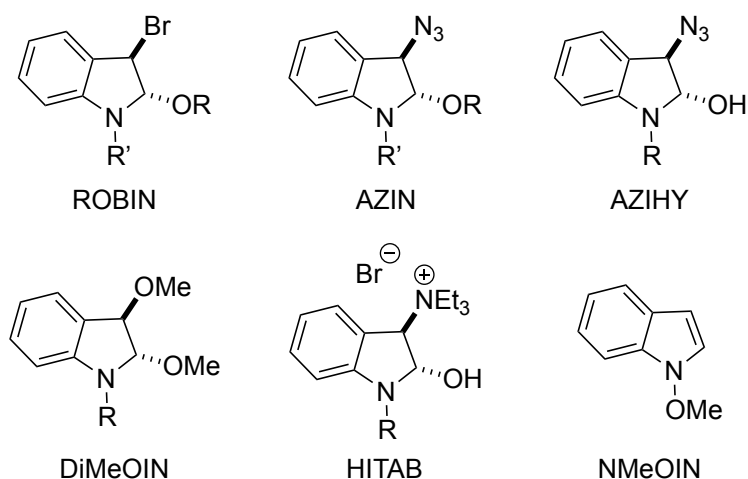
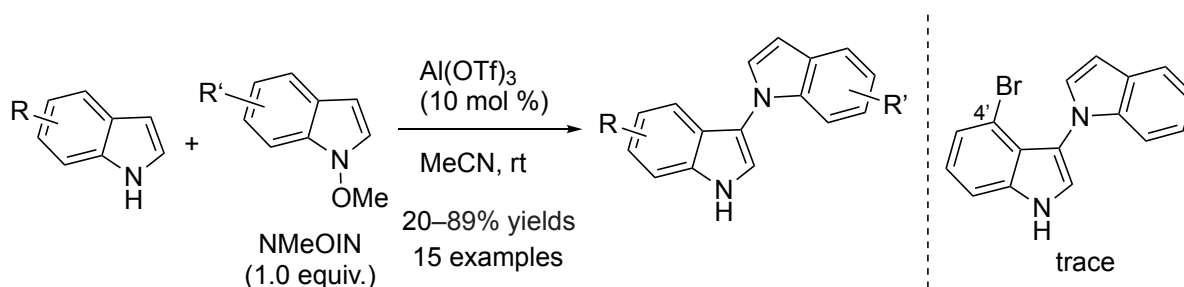


Figure I-6. Umpolung indole reagents.

筆者らは、2023年にインドール1位極性転換型試薬 NMeOIN を用い、インドールとのカップリング反応による C3'N1 ビスインドール誘導体の合成法を報告した (スキーム I-3) [25]。本手法は 3,2,2'位に置換基をもたないビスインドールの構築を単工程で構築可能とする新たな合成法である。残念ながら、本合成法には基質の供給面と安定性の観点から課題が残されており、加えて、後続の検討において 4 位置換基を有するインドールへの適用が困難であることが分かった。

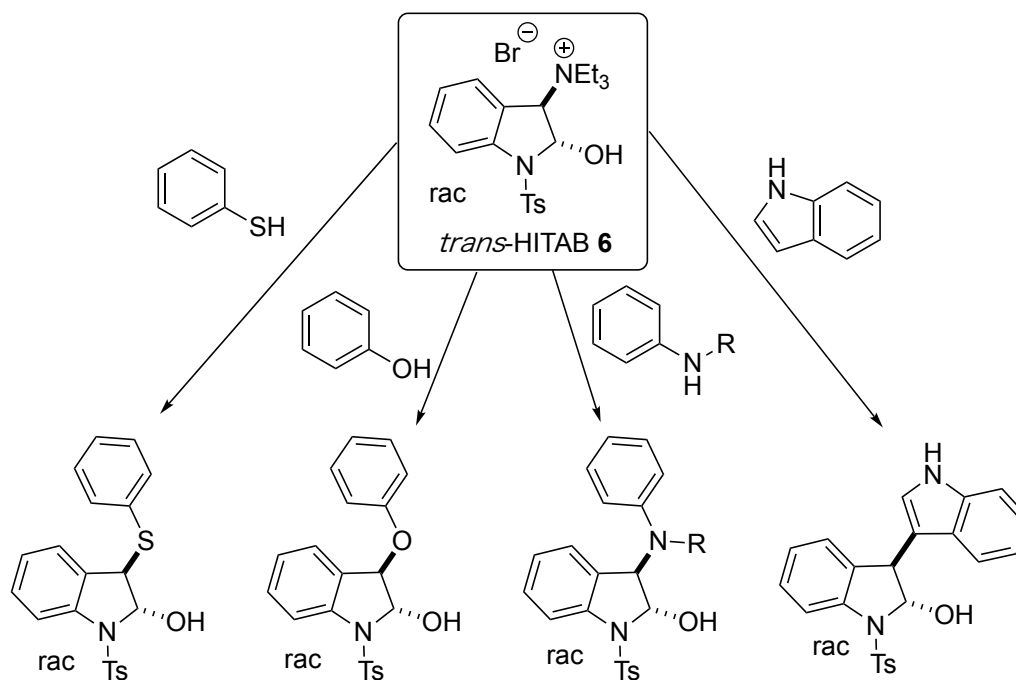


Scheme I-3. Synthesis of C3'N1 bisindole derivatives with NMeOIN.

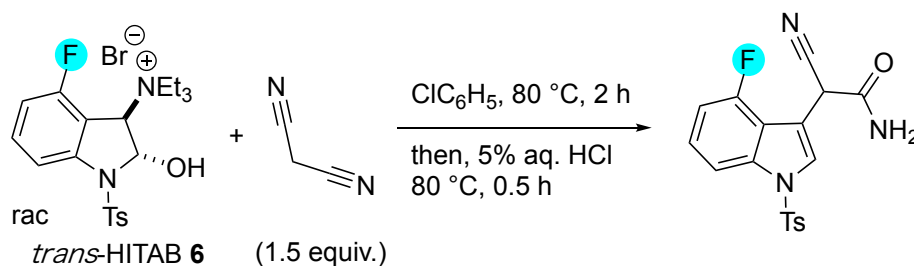
この問題の要因として、NMeOIN を用いた手法では、4 位の立体障害により  $sp^2$  の混成軌道を有するインドール 3 位及びアルミニウムの配位によって活性化した NMeOIN の 1 位が接近せず、インドールとのカップリング反応が進行しないものと考えられる。そこで本研究では、インドール1位ではなく 3 位の極性転換型インドール試薬 HITAB に着目した。HITAB は、3 位トリエチルアミンの脱離によってインドリン-2,3-エポキシドを生じる。この時、インドール 3 位の反応点が  $sp^3$  炭素原子となるため、4 位官能基による立体的な影響を受けにくく、官能基許容性の向上が期待できる。HITAB は、3 位にフェノールやチオフェノールに加えてアニリンも導入可能であるが、インドールとの反応においては 1 位ではなく 3 位と反応が進行することが分かっている (スキーム I-4a) [24]。そこで、筆者はインドールを還元したインドリンに着目した。インドリンはインドールの 2, 3 位が還元された化合物であり、インドール誘導体でありながらアニリンの環化誘導体と

しての性質が強く、1位窒素原子が求核性を有する。また、2021年に当研究グループの野田らが、マロニトリルと HITAB の反応において 4 位フッ素を有する HITAB を用いた誘導体合成に成功している (スキーム I-4b)<sup>[26]</sup>。以上の知見により、HITAB とインドリンを用いたビスインドリンの構築によって官能基許容性に関する問題を解決できるのではないかと想起した。

a) Reactions of HITAB with nucleophiles



b) Noda's reaction



**Scheme I-4.** Synthesis of 3-substituted indole derivatives with HITAB.

インドリンを用いることによって、直接、インドールとインドールを結合するのではなく、脱芳香族化したインドリンを介した骨格構築が可能となる。すなわち、不斉合成において、HITAB の 3 位不斉炭素原子を活用することができ、3 位の立体を C3'N1 結合の軸不斉へと不斉転写できる可能性を有する (図 I-7)。

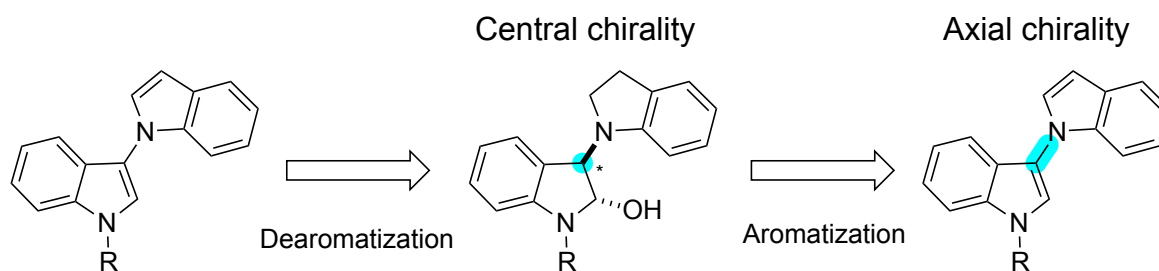


Figure I-7. Strategy of chiral synthesis of C3'N1 bisindole.

以上の想定から、まずは HITAB を用いた C3'N1 ビスインドール骨格の構築と段階的な芳香族化によるオンデマンド合成及び適切な中間体を用いた官能基化を駆使して喜界島ビスインドールアルカロイドと(+)-rivularin A の平面構造を構築することとした。

本研究では、

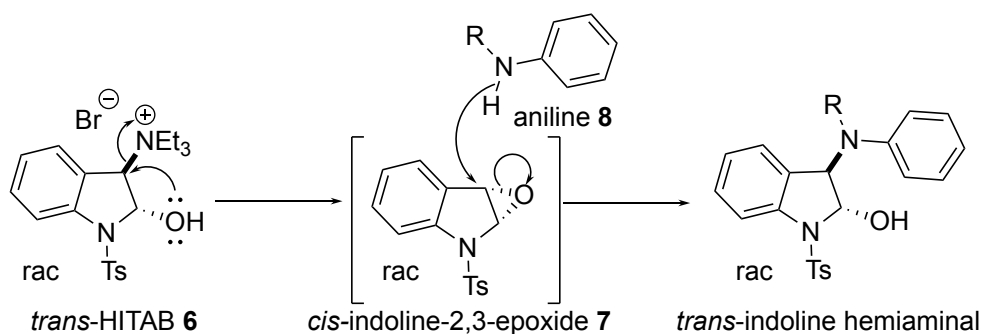
- 第1章 C3'N1 ビスインドールオンデマンド合成法の開発
- 第2章 喜界島ビスインドールアルカロイドの全合成
- 第3章 (+)-Rivularin A の合成研究

について述べる。

## 第1章 C3'N1 ビスインドールオンデマンド合成法の開発

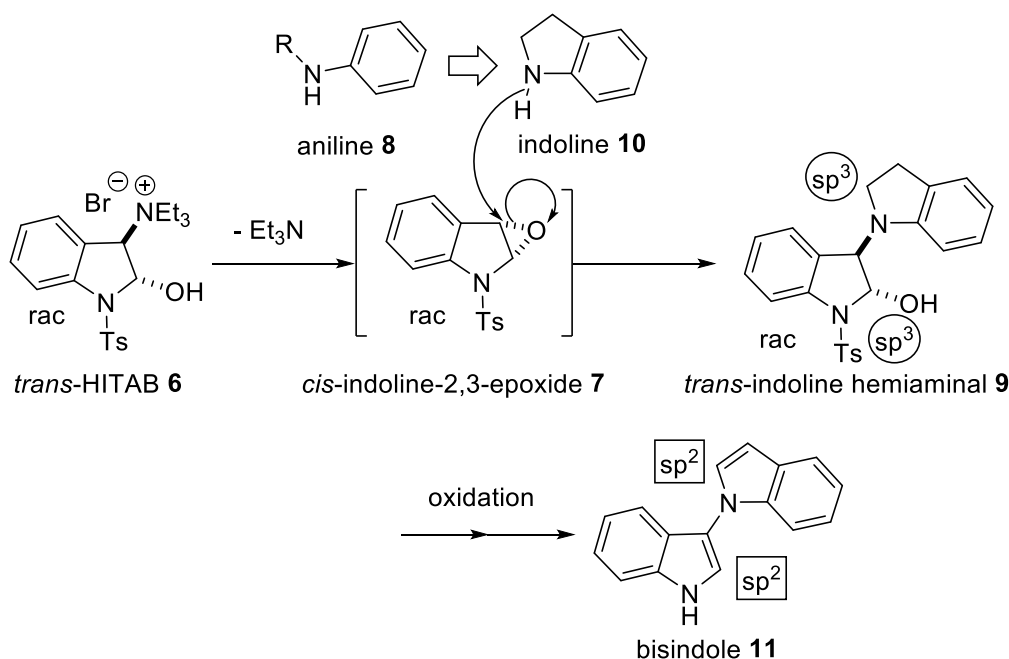
### 第1節 序論

HITAB (2-hydroxyindoline-3-triethylammonium bromide **6**) は、インドリンの2位に水酸基を有し、3位にトリエチルアミンを有する臭化物塩であり、これを用いた様々な誘導体の合成が報告されている<sup>[24]</sup>。HITAB **6** は、3位に結合したトリエチルアミンの脱離により、系中でインドリン-2,3-エポキシド **7** を形成する。インドリン-2,3-エポキシド **7** は、インドール3位に高い求電子性を有するが、不安定であり低温下でのみ利用可能であった<sup>[27]</sup>。これに対し、HITAB **6** はこれら反応条件上の制約を克服し、常温から高温でも利用可能なインドリン-2,3-エポキシドの等価体として機能することが報告されている<sup>[24]</sup>。本反応における生成物に着目すると、本来、求核性を持つインドールの3位に求核剤が導入されており、形式的にインドール3位の極性転換を達成していることが分かる。また、エポキシドの形成及びインドール3位への求核剤の導入は、いずれも  $S_N2$  反応であるため、2回の反転を経て3位の立体は保持される (スキーム 1)。



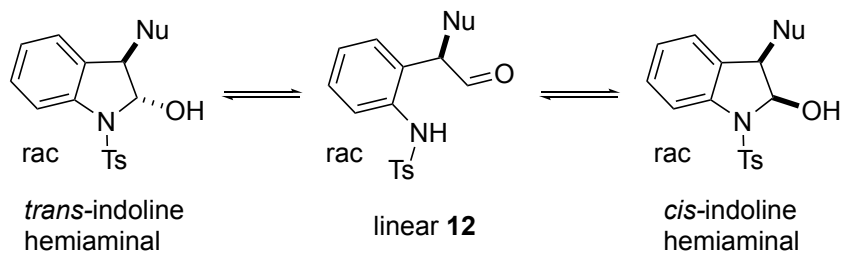
**Scheme 1.** C3-installation of an aniline via indoline-2,3-epoxide **7**.

本研究では HITAB **6** の3位に導入可能な求核剤としてアニリン **8** に着目した。過去の報告例より、HITAB **6** は、無置換のアニリンに加えて、窒素原子上に様々なアルキル基を有するアニリンと反応することが報告されている<sup>[24]</sup>。そこで、アニリンと類似の構造を有するインドリン **10** に関しても、HITAB **6** との反応に適用可能ではないかと考えた (スキーム 2)。このとき、インドールではなくインドリンを求核剤として用いることで、インドリンの1位とインドリンの3位が結合した C3'N1 ビスインドリン **9** の構築が可能となる。また、前節では C3'N1 ビスインドールの官能基許容性に関する問題を述べた。本手法では、インドール1位の  $sp^2$  窒素原子ではなくインドリン3位  $sp^3$  炭素原子の形式的な極性転換を経由することで、官能基許容性に関する問題を回避できる可能性がある。また、段階的に芳香族化することで HITAB **6** の3位の立体配置を C3'N1 結合に由来する軸不斉へ不斉転写できる可能性も期待される\*。



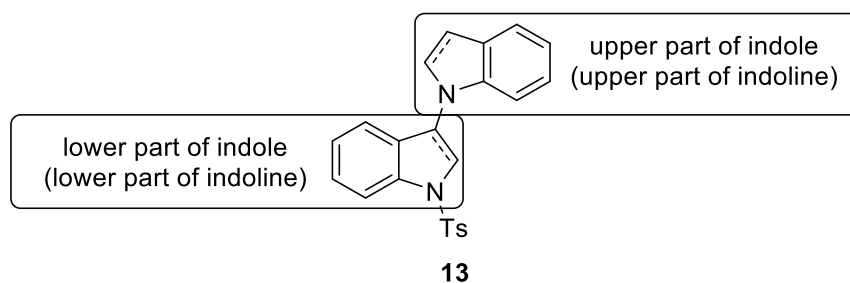
**Scheme 2.** Novel strategy for construction of the C3'N1 bisindole skeleton.

インドール-2,3-エポキシド等価体 HITAB 6 の反応性は、インドール-2,3-エポキシドが示す反応に留まらない。すなわち、インドールとは異なる誘導体への変換反応も報告されており、これらは、生成物であるインドリンヘミアミナルの性質に起因するものと後に提唱された<sup>[28]</sup>。実際、酸素同位体を用いた標識実験により、インドリンヘミアミナルは、グルコースと同じく環鎖互変異性を有することが確認された (スキーム 3)<sup>[28]</sup>。この時、形成する鎖状互変異性体 12 は、アルデヒド基を有し、これを起点とした 2 位での反応として、アミンの導入やリングスイッチ反応が開発された<sup>[28]</sup>。したがって、HITAB 6 を用いたインドール誘導体の合成においては、2 位での副反応の進行に留意する必要であり、場合によっては骨格の変換反応を伴うことから、生成物の同定には細心の注意を要する。一方で、互変異性の制御に成功すれば、これまで十分に研究が進められてこなかったインドリンヘミアミナルを用いた新規反応の開拓が可能となり、インドリンヘミアミナルを新たな反応剤へと昇華できる可能性がある。また、これらを活用することで (+)-rivularin A (5) の不斉合成に向けた新たな展開が期待される。以上の背景から、HITAB 6 を用いた C3'N1 ビスインドール骨格の構築のみならず、ヘミアミナルの反応制御を本研究における研究課題として種々の検討に着手した。



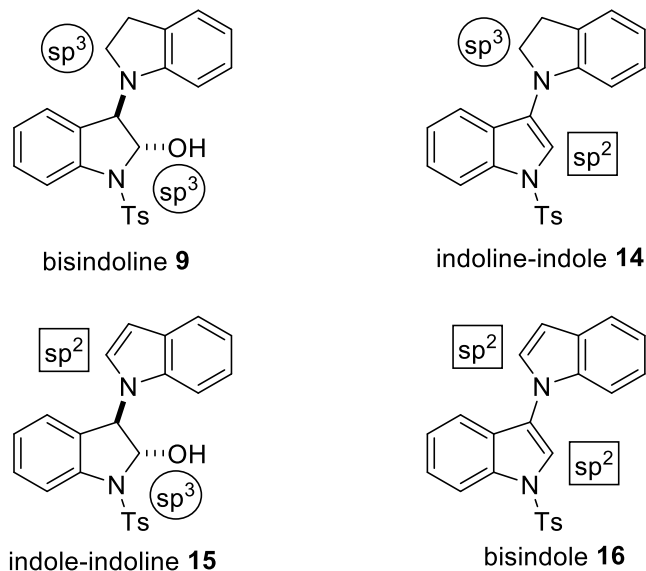
**Scheme 3.** Ring-chain tautomerism of indoline hemiaminal.

\*以下、本論及び結論においては、それぞれのインドール骨格を、上部インドール (上部インドリン)、下部インドール (下部インドリン) と呼称する (図 S-1)。



**Figure S-1.** Substructures of C3'N1 bisindole.

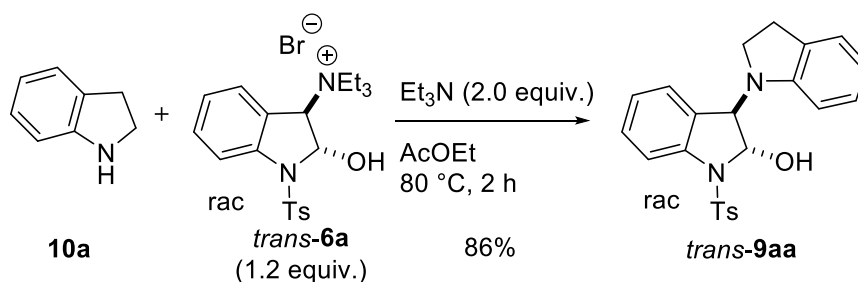
また、C3'N1 ビスインドール誘導体に関して、上部-下部の順に呼称する (図 S-2)。すなわち、ビスインドリン **9** (左上)、インドリン-インドール **14** (右上)、インドール-インドリン **15** (左下)、ビスインドール **16** (右下) と呼称する。



**Figure S-2.** All types of C3'N1 bisindole derivatives.

## 第2節 HITAB を用いた C3'N1 ビスインドール合成の検討

第1節ではインドリンと HITAB を利用した C3'N1 ビスインドールのオンデマンド合成法の計画について述べた。そこで、本節では実際にインドリンと HITAB の反応について検討を行った。インドリン (**10**) と無置換の HITAB (**6a**) 1.2 当量を酢酸エチル溶媒中、トリエチルアミン存在下、80 °C で加熱したところ、ビスインドリン **9aa** を 86% の収率で得た (スキーム 4)。



**Scheme 4.** Reaction of HITAB **6a** with indoline **10a**.

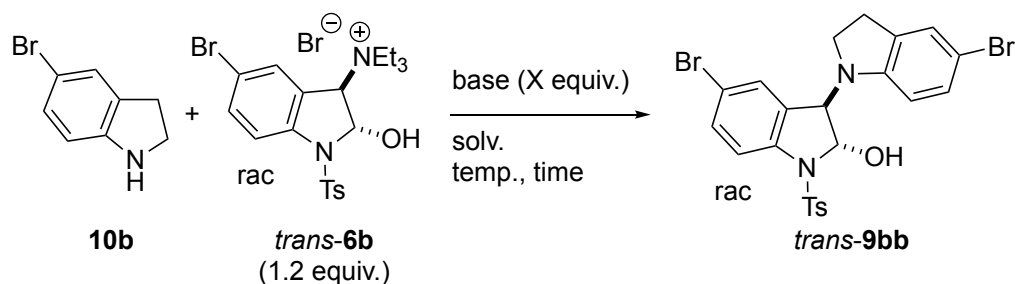
一方で、(±)-rivularin A や喜界島ビスインドールアルカロイドは臭素原子を複数有することから、これらの構築において、電子密度の変化により反応性が低下する恐れがある。この観点から、臭素原子を持つ 5-ブロモ HITAB (**6b**) と 5-ブロモインドリン (**10b**) を基質として用い、ビスインドリン **9bb** の収率向上を目指して条件の最適化を行った。

まず、塩基の当量について検討を実施した (表 1)。トリエチルアミンを 2 当量、1 当量用いてそれぞれ反応を行ったところ、塩基の当量数の減少によって収率の低下が見られた (entries 1 and 2)。続けて、溶媒の効果について検討した。その際、プロトン性溶媒であるメタノールを溶媒として用いた場合、HITAB とメタノールの反応が進行したことから、非プロトン性極性溶媒を中心に検討を行った\*。酢酸エチル (entry 1) に加え、1,4-ジオキサン (entry 3)、ベンゼン (entry 4)、ジクロロエタン (entry 6)、クロロホルム (entry 7) 及びアセトニトリル (entry 8) を用いた場合に、いずれも高い収率で目的物を得た。一方で、クロロベンゼン溶媒中では、60%と収率が低下した (entry 5)。以上の検討より、溶媒と収率に関する相関は認められなかったものの、多くの溶媒が本手法に適用可能であることが分かった。次に温度を 40 °C に低下させて反応を行った場合、反応は完結したものの、反応終了までに 24 時間を要した (entry 9)。更に塩基について検討を行ったところ、ジイソプロピルエチルアミンでは 85%と高い収率で目的物を得たが、ピリジンを用いた手法では痕跡量の目的物を得るのみだった (entries 10 and 11)。すなわち、反応の進行には比較的強い塩基性度を持つ有機アミンが必要であることが分かった。インドリンと同等の pKa を示すピリジンでは反応がほとんど進行しなかったものの、インドリンよりも高い pKa を持つ有機アミンでは進行が認められたことから、塩基はインドリン 1 位の脱プロトン化に作用していると考えられる。また、塩基の作用を確認するため、塩基を添加せずに検討を行ったところ、ヘミアミナールの収率は 9%と低く留まり、ほとんど原料を回収する結果となった (entry 12)。

以上の検討から、2 当量のトリエチルアミン、溶媒として酢酸エチル、80 °C を本手法における


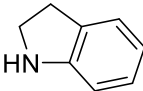
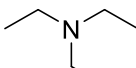
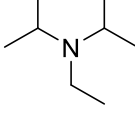
最適条件とした。

**Table 1.** Optimization of the reaction at 5-bromoHITAB **6b** with 5-bromoindoline (**10b**)



entry	base	X (equiv.)	solv.	time (h)	temp. (°C)	yield (%) <sup>a</sup>
1	Et <sub>3</sub> N	2	AcOEt	2	80	92
2	Et <sub>3</sub> N	1	AcOEt	2	80	87
3	Et <sub>3</sub> N	2	1,4-dioxane	2	80	87
4	Et <sub>3</sub> N	2	benzene	2	80	85
5	Et <sub>3</sub> N	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	80	60
6	Et <sub>3</sub> N	2	DCE	2	80	85
7	Et <sub>3</sub> N	2	CHCl <sub>3</sub>	2	80	91
8	Et <sub>3</sub> N	2	MeCN	2	80	89
9	Et <sub>3</sub> N	2	AcOEt	24	40	85
10	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	2	AcOEt	2	80	85
11	pyridine	2	AcOEt	2	80	trace
12	-	-	AcOEt	2	80	9

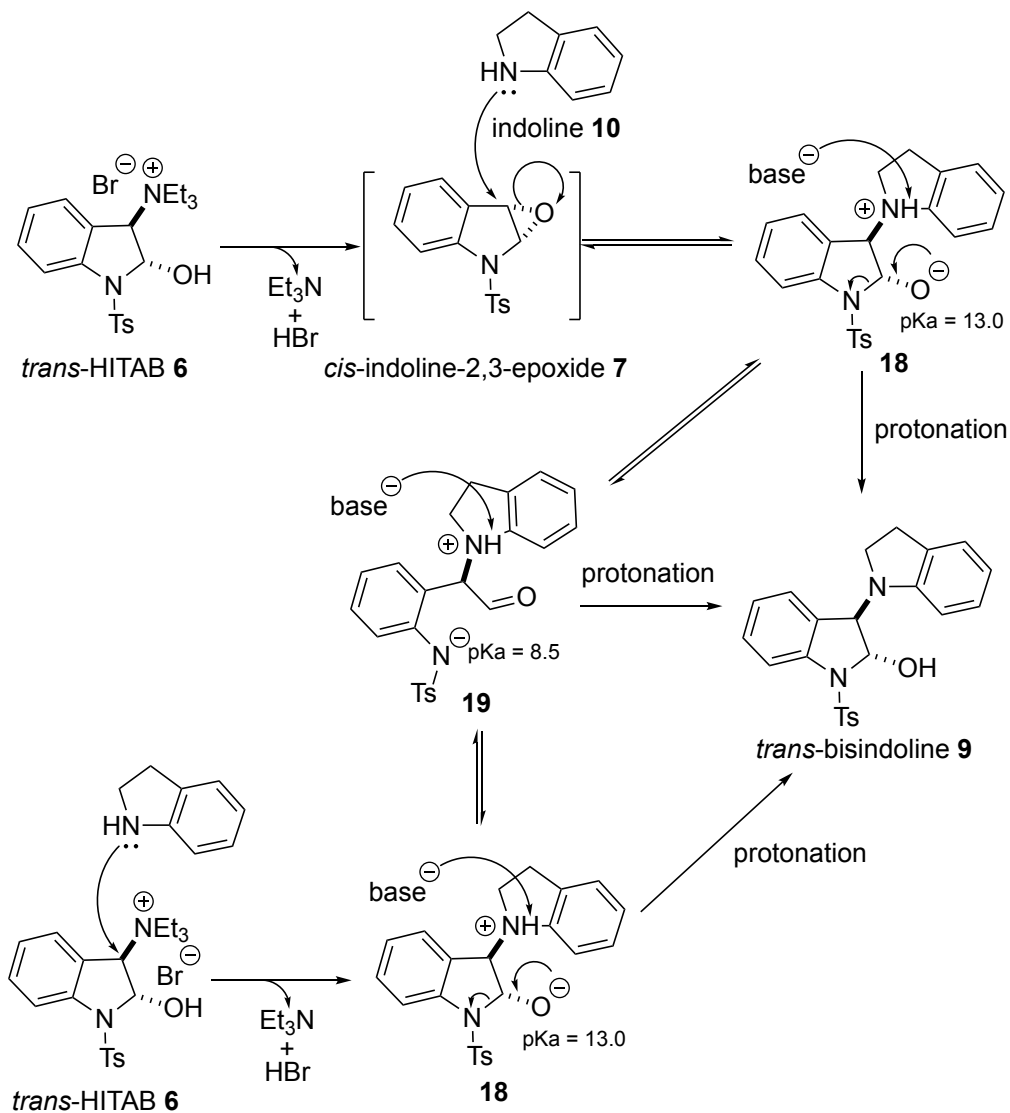
<sup>a</sup> Isolated yields.

base				
	pyridine	indoline	Et <sub>3</sub> N	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt
pKa	5.2	5.2	< 10.7	10.7

**Figure 1.** pKa values of amines.

以上の検討結果より想定される反応機構を示す (スキーム 5)。まず、HITAB (**6a**) の 3 位トリエチルアミンが脱離し、インドリン-2,3-エポキシド **7** が発生する。続けて、インドリン 1 位窒素原子のローンペアからインドリン-2,3-エポキシド **7** の 3 位選択的に求核攻撃が発生し、C3'-N1 結合を形成する。また、インドリン-2,3-エポキシド **7** を経由しない場合、HITAB の 3 位にインドリン 1 位の窒素原子からの求核攻撃が発生し、同時に 3 位トリエチルアミンが脱離することで C3'-N1

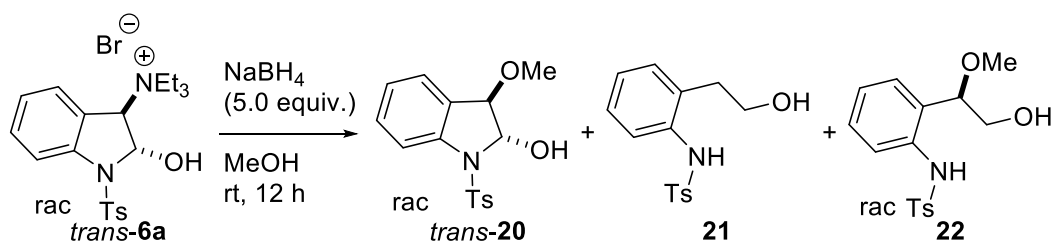
結合が生成する。このとき、1) インドリンよりも塩基性度の低い塩基を用いた条件や、2) 塩基を添加しない条件においてはインドリン 1 位のプロトンが脱離せず、逆反応によってエポキシド **7** へ戻り、反応が進行しないものと考えられる。また、インドリンヘミアミナール **18** は、環鎖互変異性により、鎖状互変異性体 **19** を形成する。この環状互変異性体または、鎖状互変異性体のどちらか、または両方から塩基によるプロトンの引き抜きが進行し、目的とするビスインドリン **9** が得られる。



**Scheme 5.** Proposed mechanism of the reaction between HITAB **6** and indoline **10**.

\* HITAB を用いた反応においてメタノールを溶媒として用いた場合、メタノールと HITAB の反応によって生じた副生成物を確認している。その一例として、水素化ホウ素ナトリウムを用いた HITAB の還元に関する実験結果を次に示す (スキーム S1)。

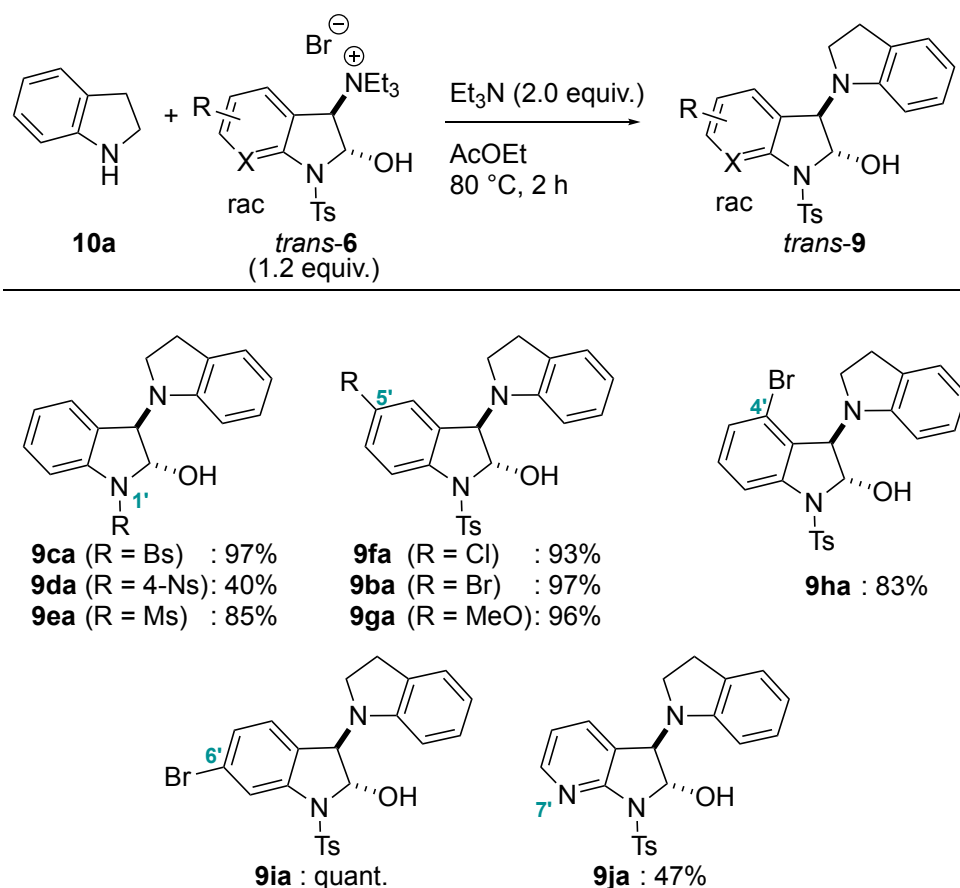
この時、溶媒であるメタノールが求核剤として HITAB と反応することにより、インドリンヘミアミナル **20** が生成する。また、HITAB の 3 位にヒドリドが作用し、続く鎖状互変異性体の還元によってアルコール **21** が生成するものと考えられる。同様にアルコール **22** は、ヘミアミナル **20** の鎖状互変異性体の還元によって得られる。



**Scheme S1.** The reduction of HITAB **6a** using  $\text{NaBH}_4$ .

## 第3節 下部インドリンヘミアミナールの官能基許容性に関する検討

第2節では、インドリンと HITAB に関する反応条件を最適化した。続く本節では、最適化した条件を用い、ビスインドリン構築における官能基許容性を確認した。まず、下部インドリンに関して官能基許容性を確認すべく、様々な置換基を有する HITAB **6** と無置換のインドリン (**10a**) の反応を検討した (スキーム 6)。



**Scheme 6.** Substrate scope of HITABs **6**.

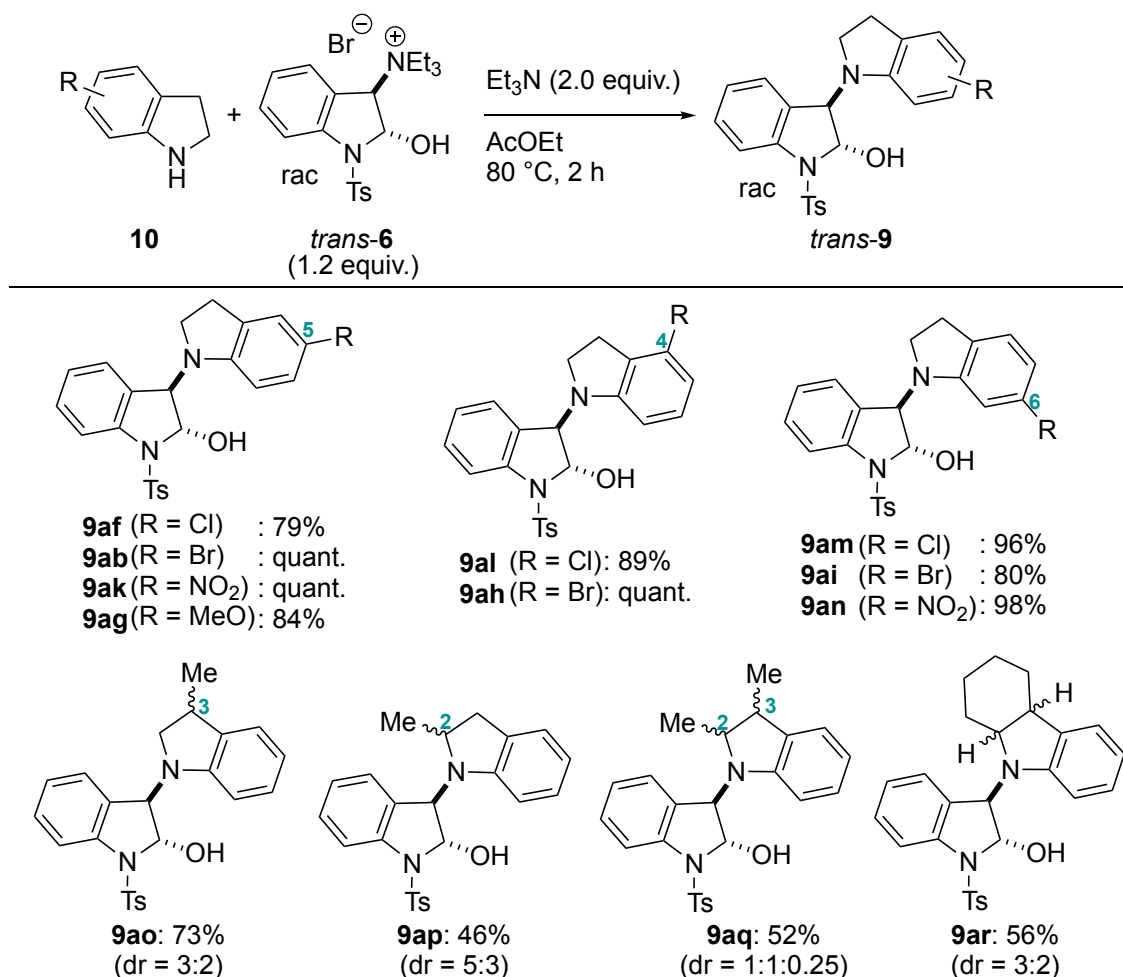
まず、インドール 1'位置換基について検討を行った。ベンゼンスルホニル基 (**9ca**)、メシル基 (**9ea**) を有するビスインドリンは高い収率で得られたが、4-ノシル基 (**9da**) を有するビスインドリンでは収率の低下が認められた。ビスインドリン **9da** の合成においては、構造未定の副生成物が複数生成しており、データ取得時に一部分解が見られたことから、生成物の安定性の低さが収率低下の一因と考えられる。続けて、HITAB のベンゼン環上における置換基の影響を確認した。5'位置換基として、電子吸引性の塩素原子 (**9fa**)、臭素原子 (**9ba**) を有するビスインドリンに加えて、電子供与性のメトキシ基 (**9ga**) を有するビスインドリンに関しても高い収率で目的物を得た。また、下部インドリンの置換基の位置が本手法に与える影響を確かめるべく、臭素を 4'位 (**9ha**)、6'位 (**9ia**) に持つビスインドリンの合成を行ったところ、どちらも高い収率で目的物を得た。更

に、7'位炭素原子が窒素原子に置き換わった 7'-アザビスインドリン (**9ja**) についても検討を行ったところ、47%と収率の低下が見られた。これは、7'-アザ HITAB がインドリンの脱プロトン化を競合的に阻害したものと考えられる。

以上の検討から、本手法はビスインドリン骨格の構築において、様々な置換基を有する HITAB が本手法に適用可能であり、中程度から高い収率で所望のビスインドリン **9** を得た。

## 第4節 上部インドリンの官能基許容性に関する検討

第3節では、HITABとインドリンの反応におけるHITABの官能基許容性を確認した。続く本節では、上部インドリンの官能基許容性を確認すべく様々な官能基を有するインドリン**10**と無置換のHITAB(**6a**)の反応を検討した(スキーム7)。

Scheme 7. Substrate scope of indolines **10**.

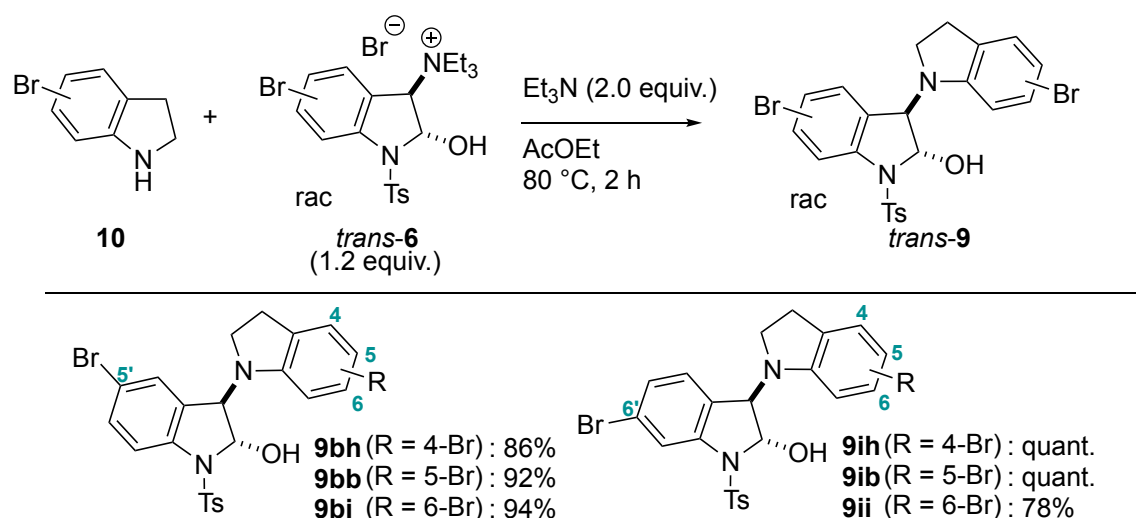
まず、5位に置換基を有するインドリンを用いて検討を行った。電子吸引基である塩素(**9af**)、臭素(**9ab**)、ニトロ基(**9ak**)を有するインドリンに加え、電子供与基であるメトキシ基(**9ag**)を有するインドリンを用いた場合においても高い収率で目的物を得た。続けて、置換基の位置が本手法に与える影響を確かめるべく、4位および6位に置換基を持つインドリンを基質に検討を行った。その結果、4位に塩素原子(**9al**)、臭素原子(**9ah**)を有するビスインドリンや6位に塩素原子(**9am**)、臭素原子(**9ai**)、ニトロ基(**9an**)を有するビスインドリンを高い収率で得た。また、2, 3位の置換基の影響についても確認したところ、3位にメチル基を有するインドリン(**9ao**)に関しては高い収率のジアステレオマー混合物として目的物を得たものの、2位に置換基を有する

2-メチルインドリン (**9ap**)、2,3-ジメチルインドリン (**9aq**)、カルバゾール (**9ar**) では中程度の収率でジアステレオマー混合物を得た。なお、これらビスインドリンのジアステレオマーの相対立体配置については決定していない。また、収率の低下については、インドリン 2 位の置換基により、立体障害が生じたためと考えられる。

以上の検討より、本手法は立体障害による収率の低下は見られるものの、多様な置換基を有するインドリンに対して適用可能であることが分かった。

最後に、上部、下部にそれぞれ臭素原子を有するビスインドリンの構築を行った (スキーム 8)。上部、下部の 5 位にそれぞれ臭素を持つビスインドリンに関しては前節にて検討を行った。下部インドリンの 5'位に臭素を持ち、上部の 4 位に臭素原子 (**9bh**)、6 位に臭素原子 (**9bi**) をそれぞれ有するビスインドリンに関しても高い収率で目的物を得た。さらに、下部インドリンの 6 位に臭素原子を持ち、上部インドリンの 4 位 (**9ih**)、5 位 (**9ib**)、6 位 (**9ii**) に臭素原子を持つビスインドリンに関してもいずれも高収率で目的物を得た。

以上の検討より、本手法は複数の臭素原子を有するビスインドリンの構築においても有用であることが分かった。

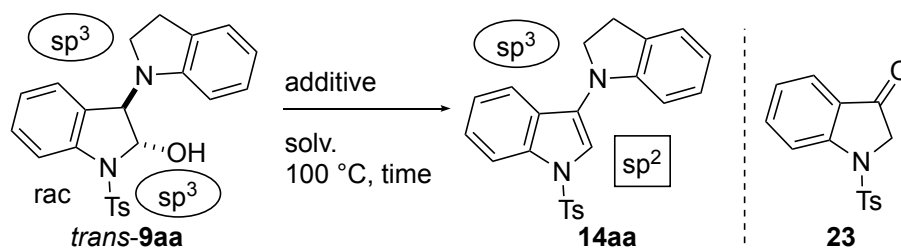


**Scheme 8.** Construction of bisindoles with two bromine atoms.

## 第5節 下部インドリンヘミアミナルの反応性に関する検討

## 第1項 下部インドリンヘミアミナルの脱水に関する検討

第3節と第4節において HITAB **6** とインドリン **10** の反応が様々なビスインドリン **9** の構築に有効であることを確認した。続けて、段階的な芳香族化による C3'N1 ビスインドールのオンデマンド合成を達成するべく、ビスインドリンの脱水について検討を行った (表2)。

Table 2. Optimization of dehydration of indoline hemiaminal **9aa**

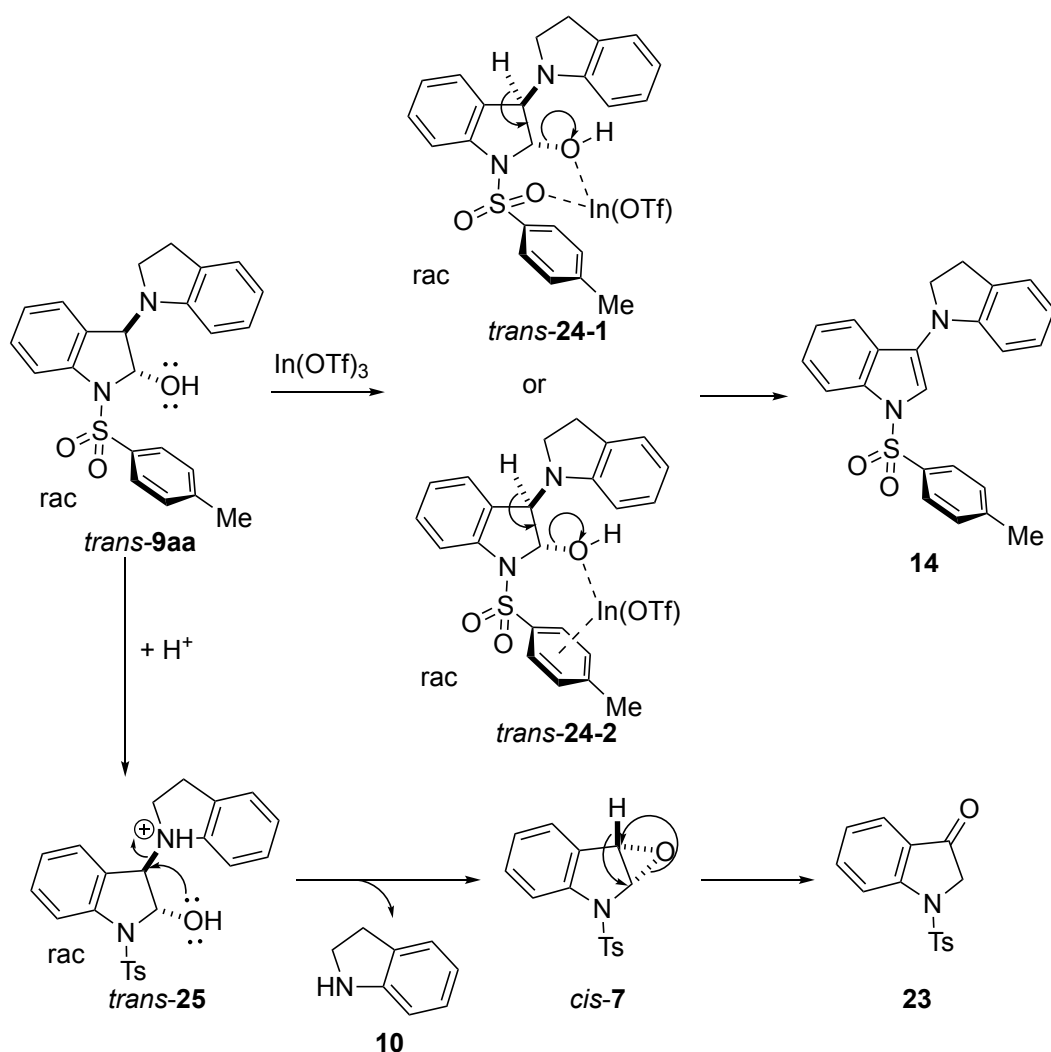
entry	additive (equiv.)	time (h)	solv.	yield (%) <sup>a</sup>
1	<i>p</i> TsOH•H <sub>2</sub> O (0.2)	1	DCE	13
2	10% aq. HCl (5.0)	5	DMSO	19
3	BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub> (2.0)	2	DMSO	69
4	<b>In(OTf)<sub>3</sub></b> (0.2)	1	<b>DCE</b>	<b>87</b>
5	<i>tert</i> -BuOK (3.0)	2	DMSO	0

<sup>a</sup> Isolated yields.

まず、HITAB を用いたインドール誘導体の合成を参考に、ブレンステッド酸について検討を行った<sup>[24]</sup>。目的物であるインドリン-インドール **14** は得られたもののそれぞれ、触媒量のトシル酸一水和物、量論量の 10%塩酸では低収率であった (entries 1 and 2)。そこで、ブレンステッド酸を用いた脱水が困難であると判断し、ルイス酸である三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を量論量用いたところ、69%と収率の向上が見られた (entry 3)。このとき、それぞれの副生成物としてインドリンが脱離した 3-ケトインドリン **23** を得た。これらの検討により、ルイス酸を用いた脱水が有効であると判断し、序論で述べた N-MeOIN のメトキシ基の脱離の条件を参考に、触媒量のインジウムトリフラートをを用いる条件において検討を行ったところ、高い収率で目的物を得た (entry 4)<sup>[25]</sup>。さらに、塩基についても検討を行ったところ、副反応が進行し、目的物は得られなかった (entry 5)。この時の生成物に関しては、次項にて述べる。

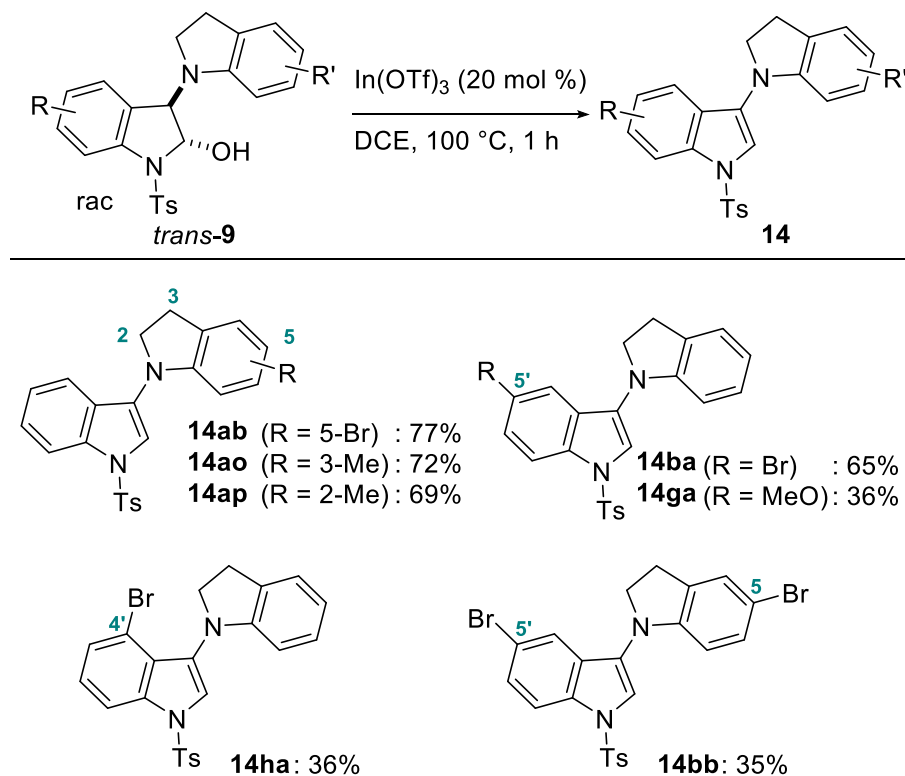
以上の検討より、ジクロロエタン溶媒中、20 mol %のインジウムトリフラートを添加し、加熱する条件を本手法における最適条件とした。

ビスインドリンの脱水について反応機構の考察を行った (スキーム 9)。ブレンステッド酸を用いた場合、他の置換基を 3 位に持つインドリンヘミアミナルならば、2 位水酸基がプロトン化された後、水の脱離が進行する。しかし、インドリンを 3 位に有するインドリンヘミアミナル **9** の場合、原因は不明ながら、インドリン 1 位窒素原子がプロトン化されることにより、インドリン (**10a**) が脱離する。この時、2 位の水酸基から 3 位へ求核攻撃が発生し、インドリン-2,3-エポキシド **7** を形成する。続けて、3 位から 2 位へ Meinwald 転位によるヒドリド転位によって 3-ケトインドリン **23** が生成するものと考えられる<sup>[29]</sup>。一方、ルイス酸であるインジウムトリフラートを用いた場合、インジウム錯体が、トシル基の  $\pi$  結合またはスルホニル基の酸素原子、2 位水酸基の酸素原子のローンペアと配位結合し、水酸基の脱離能が上昇することで、脱水が進行したものと考えられる<sup>[30]</sup>。



**Scheme 9.** Proposed mechanism of dehydration reaction.

以上の検討より、ビスインドリンの脱水に関する条件を確立した。続けて、インジウムトリフラートをを用いた脱水の適用範囲を精査した (スキーム 10)。



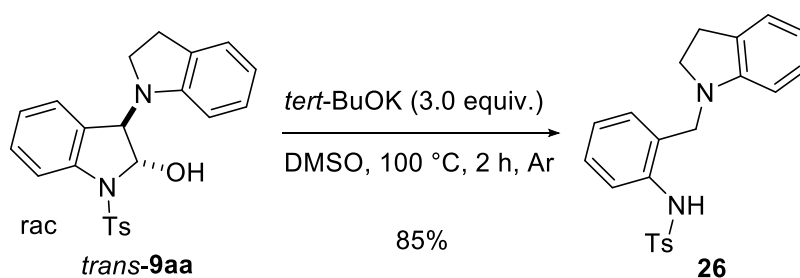
**Scheme 10.** Substrate scope of the dehydration reaction of bisindoline **9**.

まず、上部インドリンの官能基許容性について確認した。上部インドリンの 5 位に臭素原子 (**14ab**)、3 位にメチル基 (**14ao**)、2 位にメチル基 (**14ap**) を有するインドリン-インドールをそれぞれ 77%、72%、69%の収率で得た。続いて、下部 5 位に臭素原子 (**14ba**) を有するインドリン-インドールでは 65%、メトキシ基 (**14ga**) を有するインドリン-インドールでは 36%と収率の低下が確認された。この時、構造未定かつ高極性の副生成物が得られたことから、メトキシ基にインジウムが作用し、想定外の反応が進行したものと考えられる。また、下部 4 位に臭素原子を有するインドリン-インドール (**14ha**) 及び上部、下部の 5 位にそれぞれ臭素原子を有するインドリン-インドール (**14bb**) に関しても、目的物は得られたが、35%、36%と低収率であった。この際、副生成物として、高極性のポリマーを確認した。臭素原子によって立体障害を持つ基質、及び複数の臭素原子をもつ基質においては、臭素原子とインジウムによる副反応が進行するものと考えられる<sup>[31]</sup>。

以上の検討より、インジウムを用いたビスインドリンの脱水は、様々な基質に適用可能であるものの、置換基によっては収率の低下を伴う場合があることが示唆された。特に複数の臭素原子を有する基質において収率の低下が確認されたため、喜界島ビスインドールアルカロイドや ( $\pm$ )-rivularin A の合成においては更なる検討が必要であると考えられる。

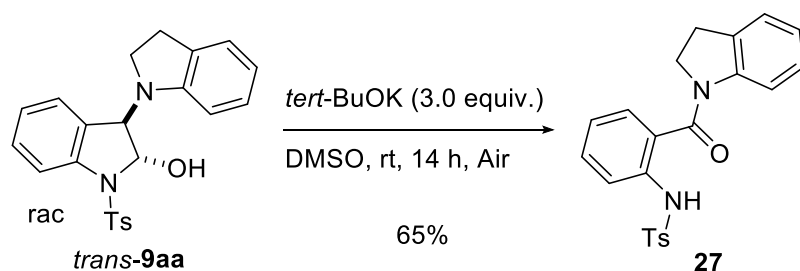
## 第2項 下部インドリンヘミアミナルを活用した反応開拓

塩基を用いた検討において、目的とする脱水は進行しなかったものの、インドリンヘミアミナルの脱ホルミル化が進行し、2-アミノベンジル誘導体 **26** が生成した。本手法について更なる検討を行ったところ、インドリンヘミアミナルを用いた 2-アミノベンジル誘導体の効率的な合成法を確立した (スキーム 11)<sup>[32]</sup>。



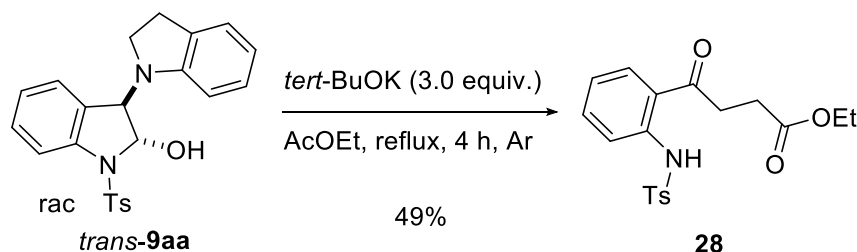
**Scheme 11.** The synthesis of 2-aminobenzyl derivative **26** from indoline hemiaminal **9aa**.

また、2-アミノベンジル誘導体の条件を精査する過程において、条件をアルゴン下、高温から空気下、室温へと変更することのみで、インドリンヘミアミナルの 2,3 位の酸化的な開環によって 2-アミノベンゾイル誘導体 **27** が作り分けられることを見出した (スキーム 12)<sup>[33]</sup>。



**Scheme 12.** The synthesis of 2-aminobenzoyl derivative **27** from indoline hemiaminal **9aa**.

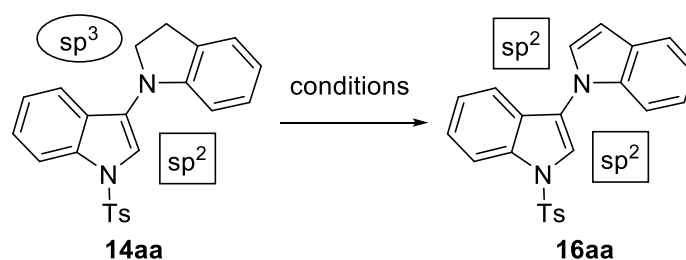
さらに、2-アミノベンジル誘導体の合成の際、溶媒をジメチルスルホキドから酢酸エチルなどのエステル系溶媒に置き替えることで、インドリンヘミアミナルとエノラートが反応し、続く、3位：インドリンの脱離によって 2-アミノフェニル-1,4-ジオン誘導体 **28** が生成することを見出した (スキーム 13)<sup>[34]</sup>。



**Scheme 13.** The synthesis of 2-aminophenyl-1,4-dione derivative **28** from indoline hemiaminal **9aa**.

## 第6節 上部インドリンの芳香族化に関する検討

前節ではビスインドリン **9** の脱水について検討を述べた。続けて、C3'N1 ビスインドールのオンデマンド合成を達成するべく、上部インドリンの酸化によるインドールへの変換反応について検討を行った。まず、インドリン-インドール **14** の芳香族化について様々な酸化剤を用いて検討を行った (表 3)。

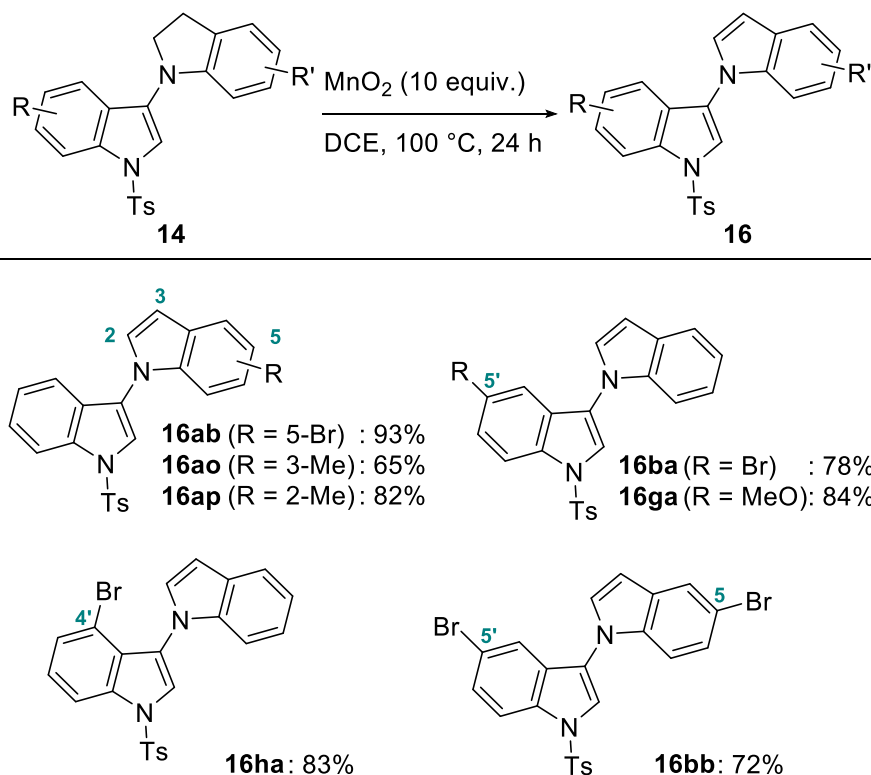
Table 3. Optimization of oxidation of **14aa**

entry	oxidant (equiv.)	additive (mol %)	solv.	temp.	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>MnO<sub>2</sub> (10)</b>	-	<b>DCE</b>	<b>reflux</b>	<b>24</b>	<b>82</b>
2	DDQ (1)	-	benzene	rt	2	55
3	<i>tert</i> -BuOOH (3)	KI (20)	MeCN	rt	24	68
4	34% aq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (10)	Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> (20)	MeOH	rt	2	0 (NR)
5	<i>tert</i> -BuOK (2)	-	DMSO	rt	2	0

<sup>a</sup> Isolated yield.

酸化剤として、二酸化マンガンをも 10 当量用いて検討を行ったところ、82%と高い収率でビスインドール **16aa** を得た (entry 1)。次に DDQ を用いて酸化を行ったところ、55%と中程度の収率で目的物を得た (entry 2)。この時、副生成物の解析の結果、上部インドールの 3 位と DDQ の反応が認められた。さらに、*tert*-ブチルヒドロペルオキシドを用いた場合、穏やかに反応が進行した (entry 3)。この時、24 時間経過時にも反応の終了が認められず、収率は 68%であった。また、過酸化水素水、*tert*-ブトキシカリウムを用いた場合には反応の進行は認められなかった (entries 4 and 5)。

以上の検討より、二酸化マンガンをも 10 当量用いる手法をインドリン-インドール **14** の酸化における最適な条件とした。続けて、様々な置換基を有する基質を用い、本手法の官能基許容性を確認することとした (スキーム 14)。

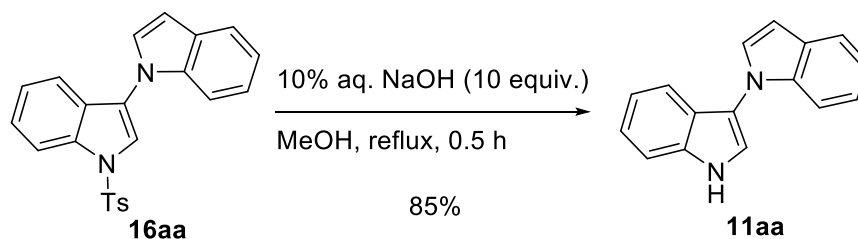


**Scheme 14.** Substrate scope of oxidation of indoline-indole **14**.

まず、上部インドリンの官能基許容性を確認することとした。上部インドリンの5位に臭素原子 (**16ab**)、3位にメチル基 (**16ao**)、2位メチル基 (**16ap**) を有するインドリン-インドールを用いて検討を行ったところ、それぞれ、93%、65%、82%の収率で目的物を得た。この時3位にメチル基を有する基質で収率が低下した原因は、副生成物として3-メチルインドリンが得られたことから、C3'N1結合の切断によるものと考えられる。次に下部インドールに置換基を有する基質についても検討を行ったところ、5位に臭素原子 (**16ba**)、メトキシ基 (**16ga**) を有するビスインドール、及び4位に臭素原子 (**16ha**) を有するビスインドールのそれぞれを高い収率で得た。さらに、上部、下部インドールの5位にそれぞれ臭素原子を有するビスインドール (**16bb**) に関しても72%の収率で得た。

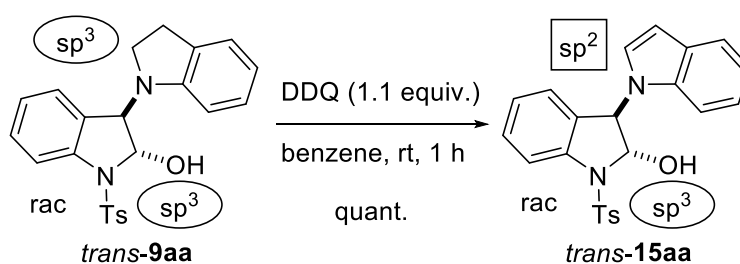
以上の検討より、二酸化マンガンを用いたビスインドール **16** の合成法を確立した。

続けて、得られたビスインドールの1位トシル基の除去についても検討を行った (スキーム15)。当研究グループの中島らの条件を参考に、メタノール溶媒中、10%水酸化ナトリウム水溶液を用いて検討を行ったところ、85%と高い収率で目的物が得られた<sup>[35]</sup>。



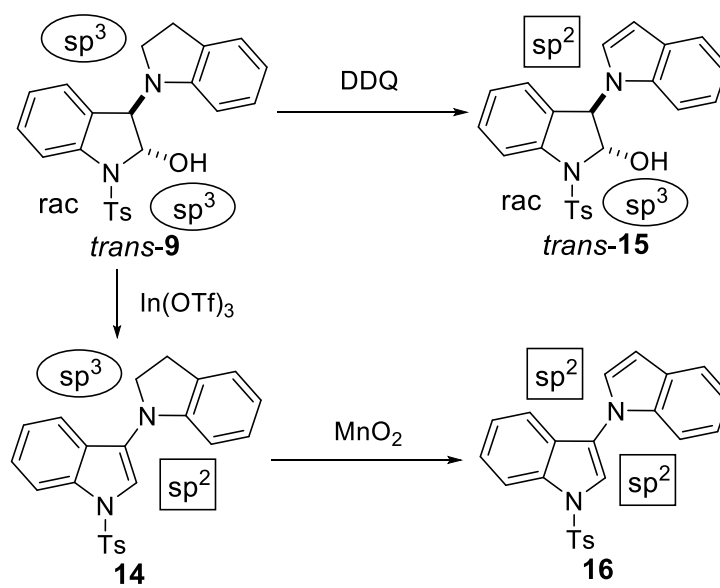
**Scheme 15.** Removal of the 1'-tosyl group.

最後に、ビスインドリン (**9aa**) を用いた上部インドリンの芳香族化について検討を行った (スキーム 16)。ベンゼン溶媒中、DDQ を 1.1 当量用いて検討を行ったところ、定量的に反応が進行し、インドール-インドリン (**15aa**) を得た<sup>[36]</sup>。この時、インドリン-インドール (**14aa**) を基質とした酸化の際に確認された副反応は確認されなかった。



**Scheme 16.** Oxidation of bisindoline **9aa**.

以上の検討より、HITAB とインドリンの反応により得られたビスインドリンを段階的に芳香族化するオンデマンド合成法の開発に成功した (スキーム 17)<sup>[37]</sup>。このオンデマンド合成法は、置換基の種類、位置に依存せず、高い官能基許容性を有することを確認した。本手法は、2, 3 位および 2', 3' 位の混成軌道を制御可能であることから、3, 2, 2' 位に異なる置換基を有するビスインドールの合成に活用可能である。そこで、本手法を活用し、3, 2' 位にチオメチル基を有し、2, 4, 6, 4', 6' 位に臭素を有する喜界島ビスインドールアルカロイド (**1**) の全合成に着手することとした。



**Scheme 17.** On demand synthesis of C3'N1 bisindole.

## 第2章 喜界島ビスインドールアルカロイドの全合成

### 第1節 テトラデブロモ喜界島ビスインドールアルカロイドの合成

本節では、前章で確立したオンデマンド合成法を基盤として、ベンゼン環上に臭素を持たないテトラデブロモ喜界島ビスインドールアルカロイドの合成について述べる。喜界島ビスインドールアルカロイド **1** は、3位および2'位にチオメチル基、2,4,6,4',6'位に臭素を有する C3'N1 ビスインドールである (図2)。

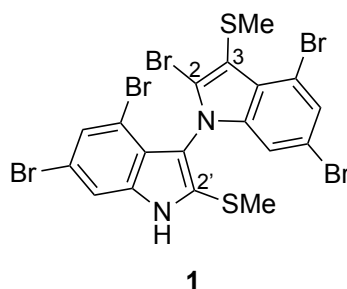
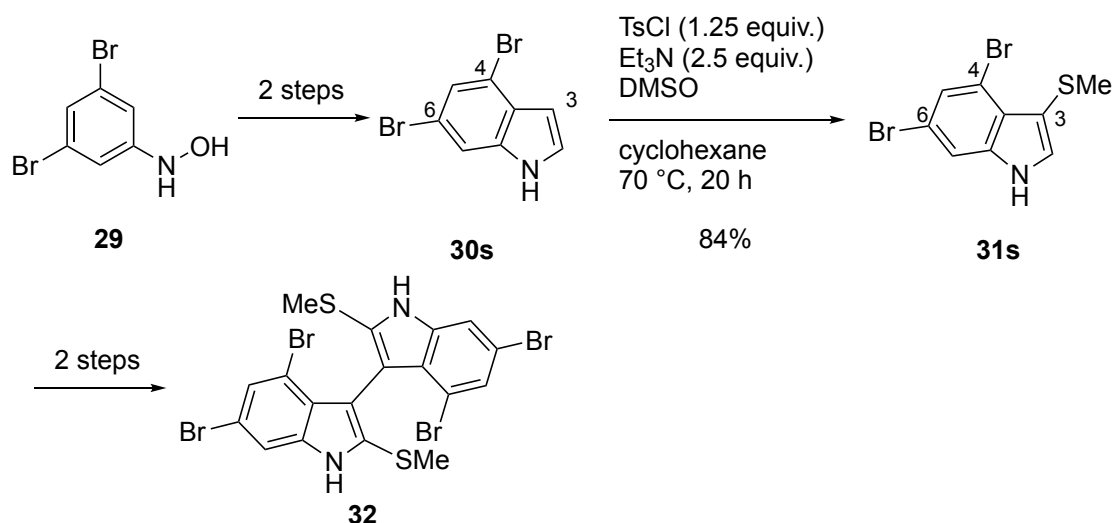


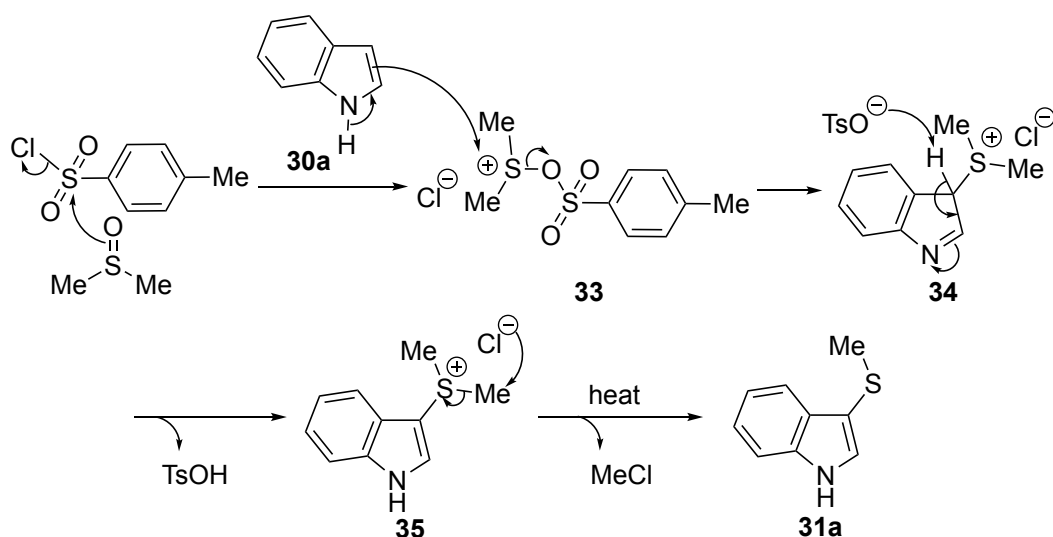
Figure 2. Structure of Kikai-island bisindole alkaloid **1**.

まず、アルカロイド **1** の合成に先立ち、ビスインドールへのチオメチル基の導入法について考察した。インドール3位へのチオメチル基の導入法は複数の報告例がある<sup>[38]</sup>。2023年に Sperryらは、*N*-ヒドロキシ-3,5-ジブロモアニリン (**29**) を用い、2工程で4,6-ジブロモインドール (**30s**) を合成した後、シクロヘキサン溶媒中、トシルクロライド、トリエチルアミン及びDMSOを作用させることで、3位にチオメチル基が導入可能であることを明らかにした。続く、2工程を経てC3'C3'ビスインドールアルカロイド **32** の全合成を達成した (スキーム18)<sup>[3]</sup>。このアルカロイド **32** は、4,6位に臭素、2位にチオメチル基を有するインドールを部分構造とするため、喜界島ビスインドールアルカロイドの部分構造と類似性があり、筆者らが取り組むアルカロイド合成においても本手法が適用可能であると判断した。



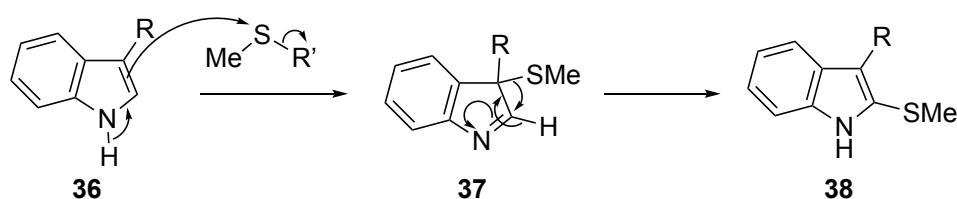
Scheme 18. Sperry's total synthesis of C3'C3' bisindole alkaloid **32**.

Sperry らの用いているインドール 3 位チオメチル化は、塩基性条件下にて DMSO がトシルクロライドに作用することで、反応系中に発生したジメチルスルフィドを利用するものである。この生成したジメチルスルフィドとインドールの 3 位が反応し、続く塩化物イオンのメチル基への攻撃によるメチルクロライドの脱離を経て 3 位へチオメチル基の導入が進行すると提唱されている (スキーム 19)<sup>[39]</sup>。本手法の特徴は、悪臭を伴う試薬を直接取り扱わずに、秤量可能な固体であるトシルクロライドと DMSO 溶媒からスルホニウム塩 **33** を経由してインドール 3 位へのチオメチル基が導入可能な点である。すなわち、DMSO とトシルクロライドが反応しスルホニウム塩 **33** が発生する。その中間体に対し、インドール (**30a**) が反応し、ジメチルスルフィド中間体 **34** を与える。続く、トシル酸の脱離によってインドリルスルホニウム塩 **35** が生じ、加熱条件によって塩化物イオンがメチル基を攻撃することにより 3 位チオメチルインドール (**31a**) を与えるものである。



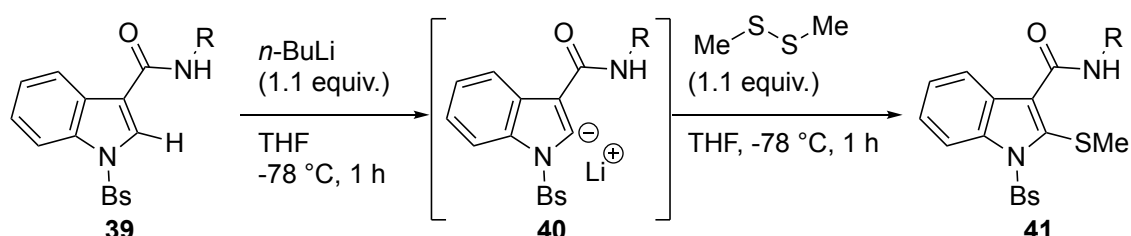
**Scheme 19.** Proposed mechanism of C3-thiomethylation using TsCl.

また、インドール 2 位へのチオメチル基の導入法も、いくつかの報告例がある<sup>[40]</sup>。その多くの手法は、インドール 3 位へのチオメチル基の導入後、転位によって 2 位へと導くものである (スキーム 20)。本手法に関しては、TFA などの酸を溶媒として用いる場合が多い<sup>[40]</sup>。しかし、第 1 章第 5 節にて、ビスインドリンにおける上部インドリンは酸性条件下にて脱離することを確認している。この知見を踏まえると、インドリン-インドールを基質とした場合においても、酸性条件下ではインドリンの脱離が進行する可能性が高い。



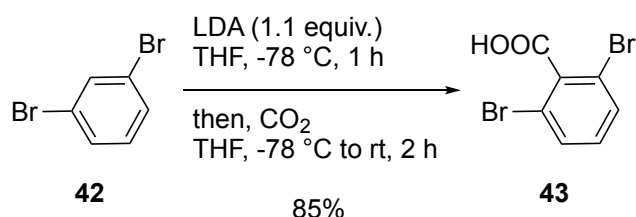
**Scheme 20.** C2-Thiomethylation via 3,2-migration.

一方、インドール3位から2位への転位を介さないチオメチル基導入法として、1995年に Denny らは、インドール3位にカルボニル基を有するインドール誘導体 **39** を用い、*n*-BuLi によってインドール2位をリチオ化した中間体 **40** を介して、ジメチルジスルフィドを添加することで2位にチオメチル基を導入する手法を報告している (スキーム 21)<sup>[41]</sup>。



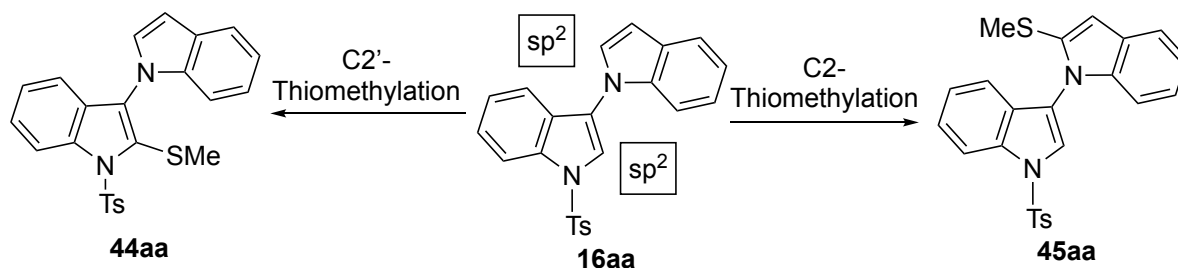
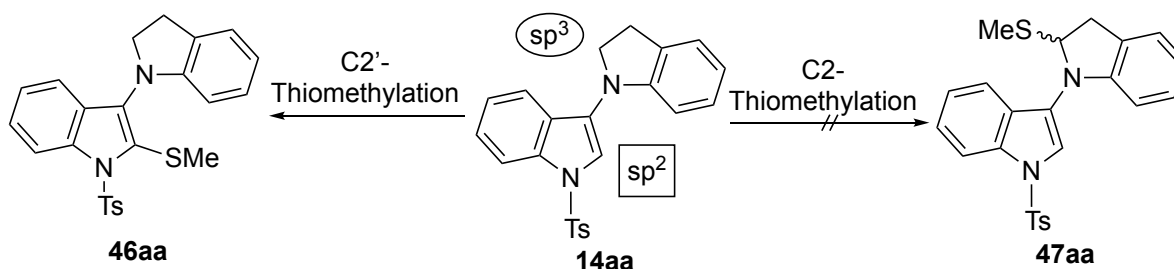
**Scheme 21.** Denny's C2-thiomethylation via lithiation.

臭素を有するアルカロイド合成に関して、このようなリチオ化を介する手法はハロゲン-リチウム交換反応などの副反応が進行するため、合成法として適用例は少ない。2009年 Pratt らは、1,3-ジブロモベンゼン (**42**) を用いて、THF 溶媒中、-78 °C で LDA を作用させた後、二酸化炭素を添加し、室温に昇温することで2位へカルボキシ基の導入が可能であることを報告している (スキーム 22)<sup>[42]</sup>。すなわち、低温下において適切な塩基を用いることで、基質によっては臭素原子を保持したままリチオ化することも可能であることが示された。同様に4,6位に臭素原子を有するビスインドール2'位へのチオメチル基の導入も問題なく進行するものと考えた。



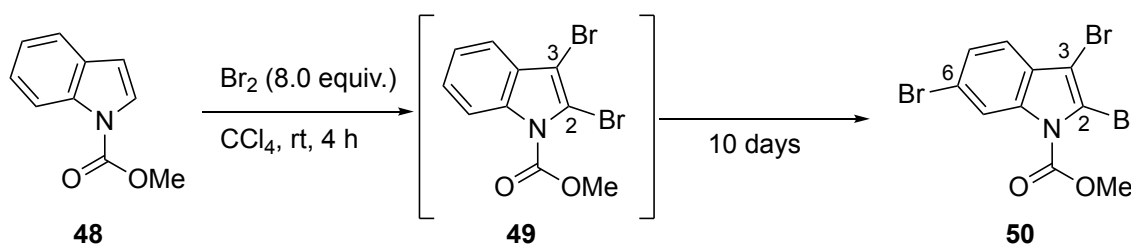
**Scheme 22.** Pratt's carboxylation via lithiation of 1,3-dibromobenzene **42**.

2位へのチオメチル基の導入において、基質となるビスインドールは、リチオ化が進行する反応点として、上部インドールの2位と下部インドールの2'位の二箇所を有する (スキーム 23)。すなわち、ビスインドール **16aa** を用いてチオメチル基を導入した場合、目的とする下部インドールのチオメチル化により **44aa** が生成するだけでなく、上部インドールの2位のチオメチル化により **45aa** が生成する可能性がある (スキーム 23a)。一方で、基質としてインドリン-インドール **14aa** を用いた場合、上部インドリン2位が  $sp^3$  炭素原子であるため、下部インドール2'位のチオメチル化のみが進行し、所望のインドリン-インドール **46aa** を得られるのではないかと考えた (スキーム 23b)。

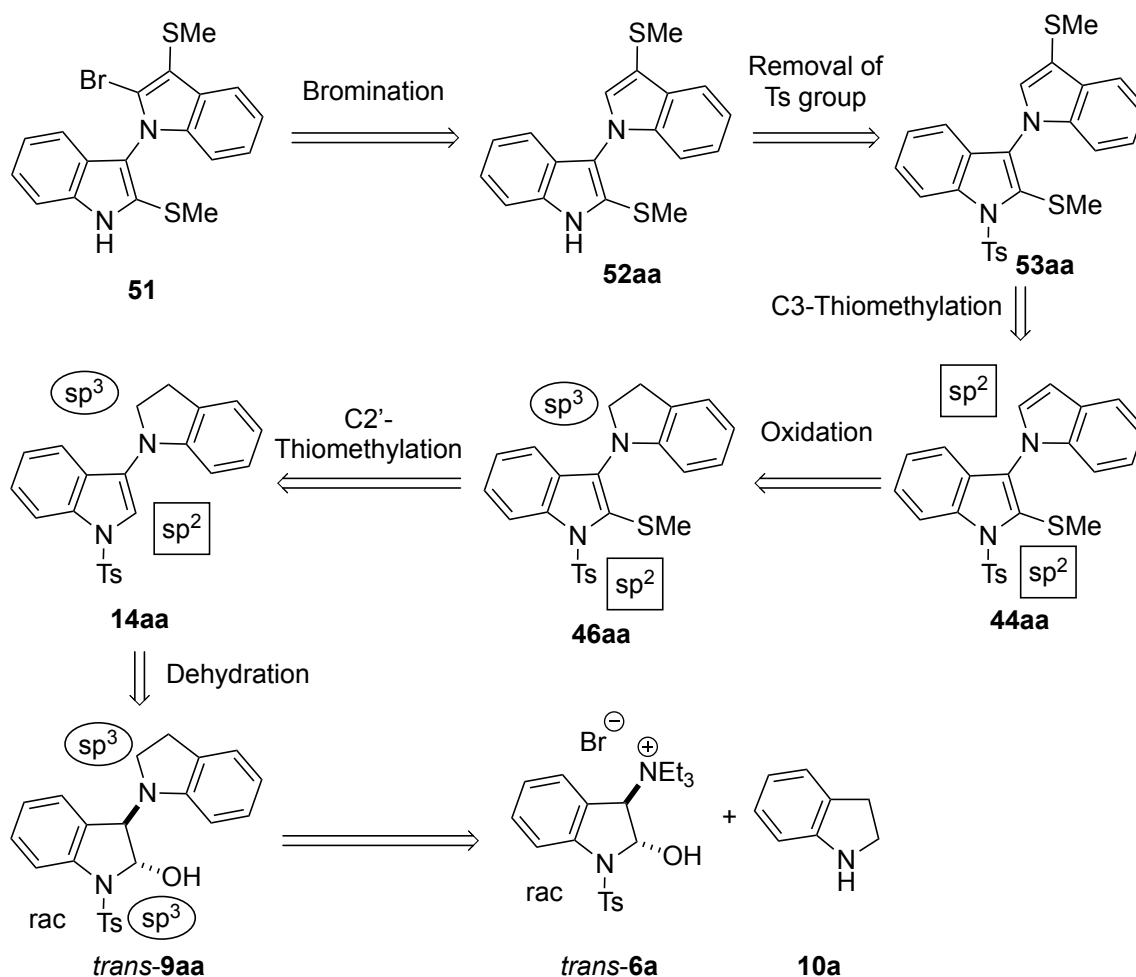
a) Thiomethylation of bisindole **16aa**b) Thiomethylation of indoline-indole **14aa**

Scheme 23. Two pathways of thiomethylation via lithiation of C3'N1 bisindole derivatives.

また、ビスインドール 2 位選択的な臭素化に関して考察した。2006 年に Joseph-Nathan らは、1 位メチルカルバメートを有するインドール **48** を基質として、四塩化炭素溶媒中、8 当量の臭素を作用させることで 2,3-ジブromoインドール誘導体 **49** が得られることを報告している (スキーム 24)<sup>[43]</sup>。特筆すべき点として、本手法はインドールの 3,5 位ではなく、2,3 位選択的に反応が進行している点が挙げられる。また、Joseph-Nathan らは、反応時間を伸ばすことによって 2,3 位に加えて 6 位選択的に臭素を導入可能であることも明らかにしている。このように臭素化において反応溶媒を置き換えることによって臭素化の位置選択性を制御できる点で、本手法は非常に興味深い。

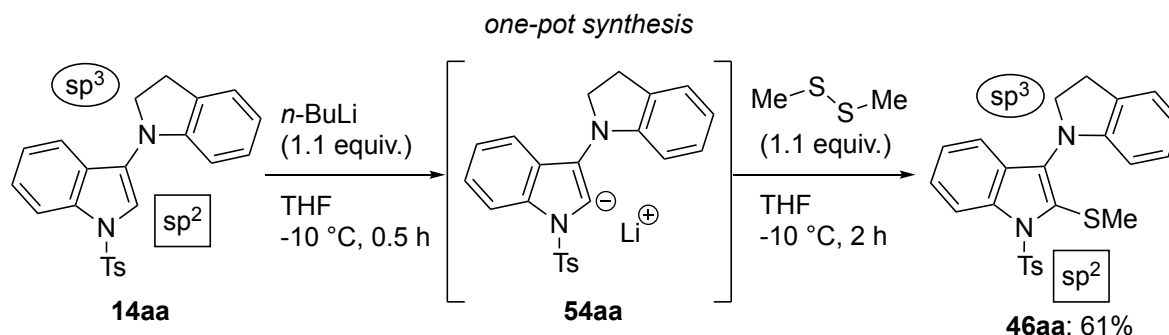
Scheme 24. Joseph-Nathan's bromination of indole derivative in  $CCl_4$ .

以上の知見を参考に、ベンゼン環上に臭素を持たないテトラデブromo喜界島ビスインドールアルカロイド (**51**) を標的化合物とした (スキーム 25)。逆合成解析の結果、ビスインドール **51** の2位への臭素の導入は、合成の最終段階において Joseph-Nathan らの条件を参考に、ビスインドール **52aa** を基質として行うこととした。この臭素化の前駆体 **52aa** は、**53aa** の1位トシル基の除去によって得る。**3,2'**位にチオメチル基を有するビスインドール **53aa** は、**2'**位にチオメチル基を有するビスインドール **44aa** の3位チオメチル化によって得るものとする。また、ビスインドール **44aa** は、オンデマンド合成法に従い、インドリン-インドール **46aa** の酸化によって合成することとした。**2'**位にチオメチル基を有するインドリン-インドール **46aa** の合成は、インドリン-インドール **14aa** に対するチオメチル基の導入によって **2'**位選択的な官能基化が可能であると予想した。インドリン-インドール **14aa** はオンデマンド合成法に従い、インドリン **10a** と HITAB **6a** から2段階の反応を経て、ビスインドリン **9aa** から合成可能である。



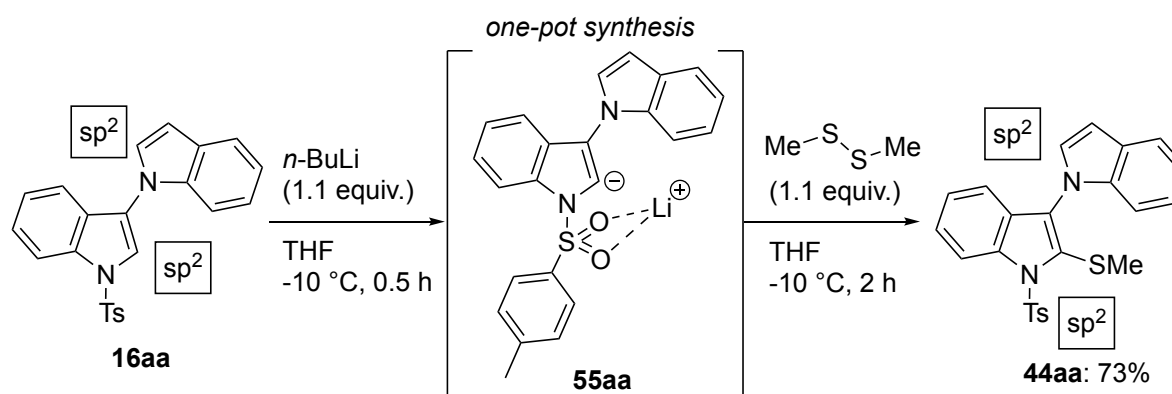
Scheme 25. Retrosynthetic analysis of tetradebromo-Kikai-island bisindole alkaloid **51**.

逆合成解析に従い、インドリン-インドール **14aa** を基質とした 2'位のチオメチル基の導入に関して検討を行った。まず、Denny らの条件を参考に、インドリン-インドール **14aa** を基質として、THF 溶媒中、*n*-BuLi を添加することで 2'位のリチオ化を行い、ジメチルジスルフィドを添加したところ、想定中間体 **54aa** への 2'位へチオメチル基の導入が進行し、61%の収率で目的物 **46aa** を得た (スキーム 26)。この時、副生成物の解析を行った結果、1位のトシル基が脱離したと推定される生成物を確認した。



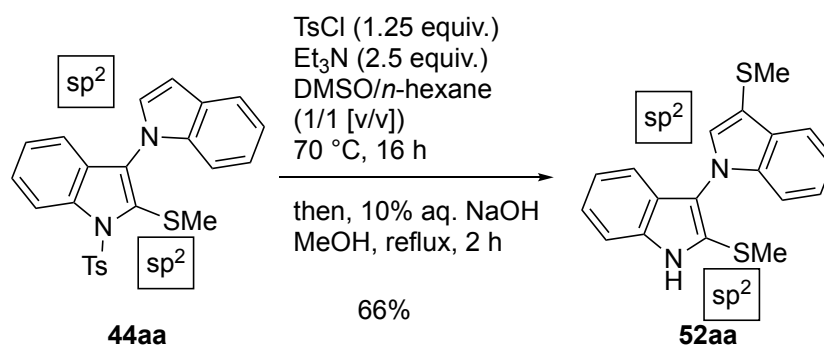
**Scheme 26.** C2'-Thiomethylation via lithiation of indoline-indole **14aa**.

次に、ビスインドール **16aa** を基質とした場合についても同様の検討を行った (スキーム 27)。先述した通り、ビスインドール **16aa** は上部および下部のインドール部位にそれぞれ反応点を有するため、下部インドールに選択的な反応が進行するかが不明であり、収率の低下が懸念された。しかしながら、検討の結果、ビスインドール **16aa** を基質として用いた場合においても、2'位選択的なチオメチル基の導入が進行することが明らかとなった。すなわち、1位トシル基がメタル化配向基としてリチオ化後の中間体の安定化に寄与し、位置選択性の制御に重要な役割を果たしていることが示唆された<sup>[44]</sup>。



**Scheme 27.** C2'-Thiomethylation via lithiation of bisindole **16aa**.

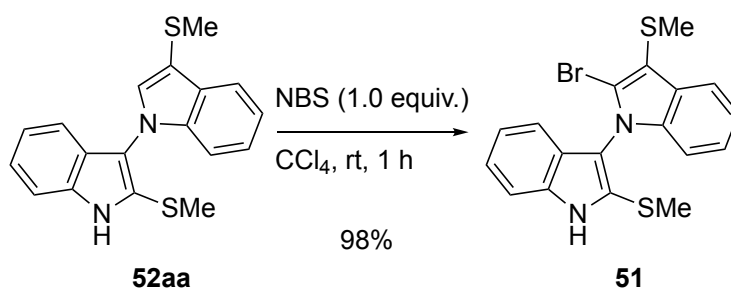
ビスインドール **44aa** を基質として、DMSO、*n*-ヘキサンの混合溶媒中、トシルクロライドとトリエチルアミンを作用させ、3位へチオメチル基を導入した。この時、溶媒をシクロヘキサンから *n*-ヘキサンに置き換えても所望の反応が進行することを確認した。続けて、メタノール溶媒中、10%水酸化ナトリウム水溶液を作用させることで1位トシル基を除去したところ、66%の収率で目的のビスインドール **52aa** を得た (スキーム 28)。この時、反応終了後の粗生成物の NMR 及び TLC 解析において未知の副生成物を複数確認したことから、副反応の進行によって収率が低下したものと考えられる。



**Scheme 28.** C3-Thiomethylation and removal of tosyl group of bisindole **44aa**.

最後に、得られたビスインドール **52aa** を基質として、四塩化炭素溶媒中、NBS 1 当量を用いて2位を臭素化したところ、98%の収率で目的とするテトラデブロモ喜界島ビスインドールアルカロイド **51** を得ることに成功した (スキーム 29)。この時、臭素化剤として臭素ではなく NBS を用いているが、Joseph-Nathan らの条件と同様にインドールのベンゼン環上への臭素化は見られなかった。すなわち、四塩化炭素と臭素化剤を用いた場合、C3'N1 ビスインドールにおいてもエナミン部位への臭素化が進行することを確認した。また、本手法は C3'N1 ビスインドールの 2, 3, 2'位選択的な臭素化に適用可能であることが示唆された。

以上の検討結果より、テトラデブロモ喜界島ビスインドールアルカロイドの合成手法を確立するに至った。そこで、本手法を次節において、ベンゼン環上に臭素原子を有する基質に適用し、喜界島ビスインドールアルカロイドを合成することとした。



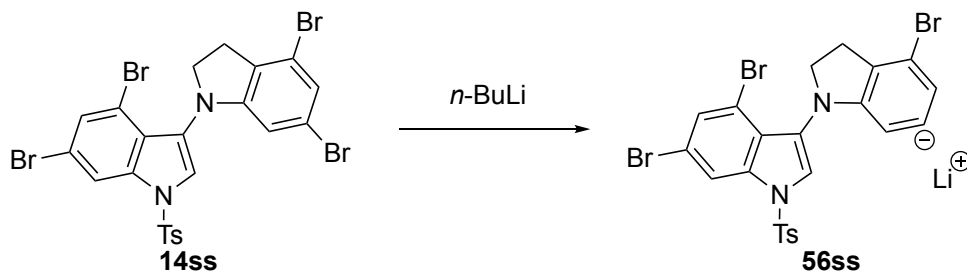
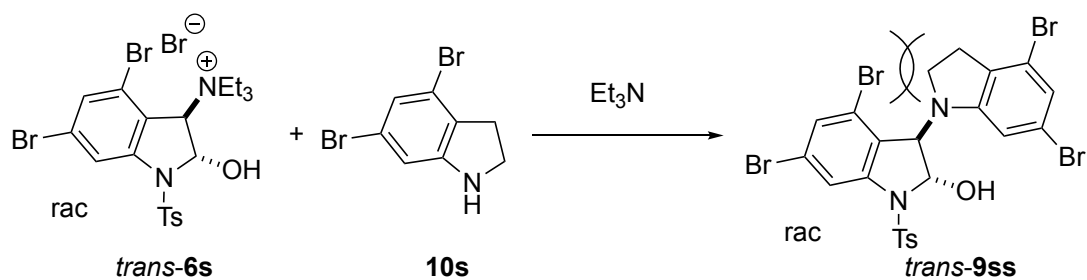
**Scheme 29.** C2-Bromination of bisindole **52aa** in  $\text{CCl}_4$ .

## 第2節 リチオ化を介した下部インドール2'位チオメチル化の検討

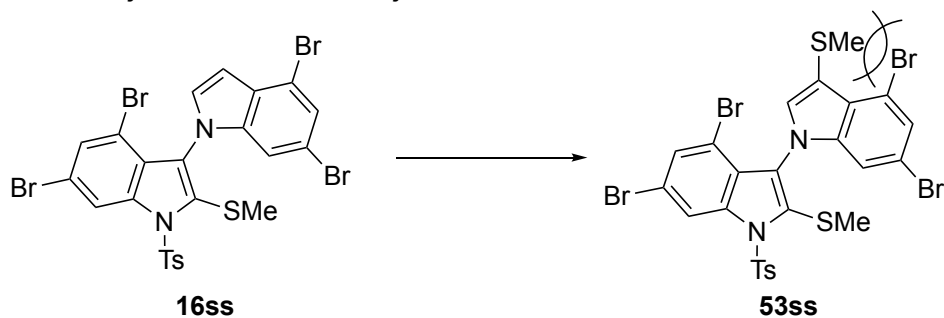
前節では、ベンゼン環に臭素を持たない基質を用いてテトラデブロモ喜界島ビスインドールアルカロイドの合成ルートを確認した。続く本説では、臭素を持つ基質を用いて、インドリン-インドールの2'位選択的なチオメチル基の導入までの検討について述べる。

前節で確立した合成ルートをベンゼン環上に臭素を有する基質へ適用するにあたり、いくつかの課題が想定される (スキーム 30)。まず、臭素を含むビスインドール誘導体に有機リチウム試薬を用いる条件を適用した例がないことから、ハロゲン-リチウム交換反応が進行し、副反応による収率の低下を招く可能性がある (スキーム 30a)。また、4,6-ジブロモインドール誘導体をオンデマンド合成法に適用した例がなく、ビスインドリンの構築において収率が低下することが懸念される (スキーム 30b)。さらに、Sperry らの手法では4,6-ジブロモインドールを用いた3位チオメチル基の導入を達成しているものの、臭素原子を有するビスインドールを基質とした例は報告されておらず、本反応においても収率が低下する可能性がある (スキーム 30c)。加えて、本合成経路では複数の反応条件を段階的に適用することため、反応終了後の後処理において、飽和食塩水による洗浄などの操作によって臭素原子と塩化物イオンの交換反応が進行し、所望の生成物が得られない事態も想定される (スキーム 30d)<sup>[45]</sup>。以上の点を踏まえ、各段階での生成物の同定及び反応条件の選定に十分留意しつつ、喜界島ビスインドールアルカロイドの合成を進めることとした。

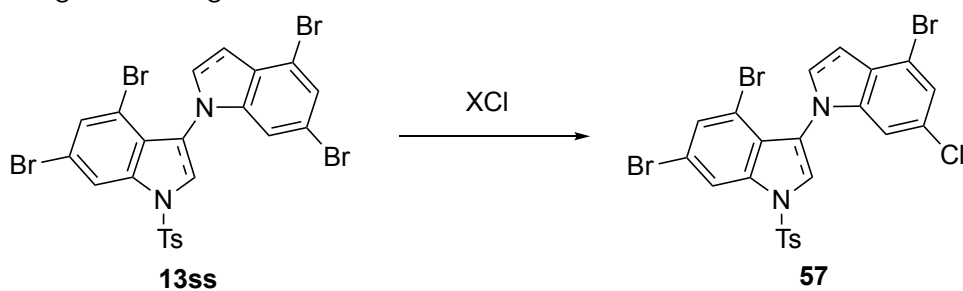
a) Lithium halogen exchange reaction

b) Reduced yield in the synthesis of bisindoline **9ss**

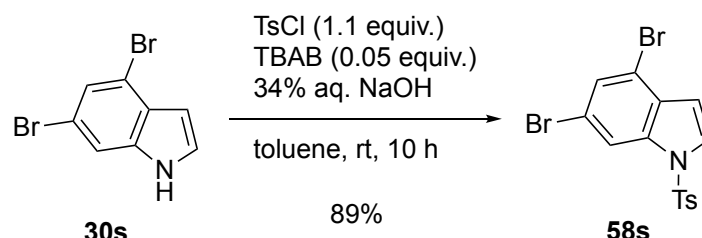
c) Reduced yield in C3-thiomethylation



d) Halogen exchange

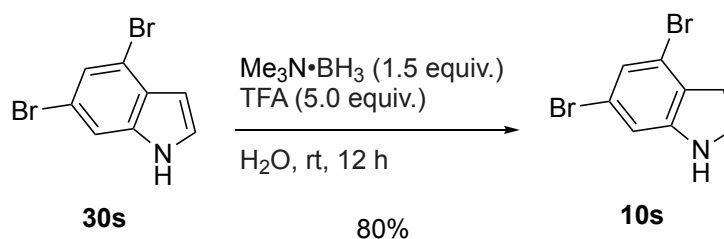
**Scheme 30.** Problems when using substrates containing bromine.

まず、ビスインドリンの合成を行うべく、その原料である 4,6-ジブロモ-1-トシルインドール (**58s**) を Starks 反応により合成した (スキーム 31)<sup>[46]</sup>。4,6-ジブロモインドール (**30s**) とトシルクロライドをトルエン溶媒中、34%水酸化ナトリウム水溶液とテトラブチルアンモニウムブロマイド存在下、反応させたところ、89%の収率で目的のトシルインドール **58s** を得た。



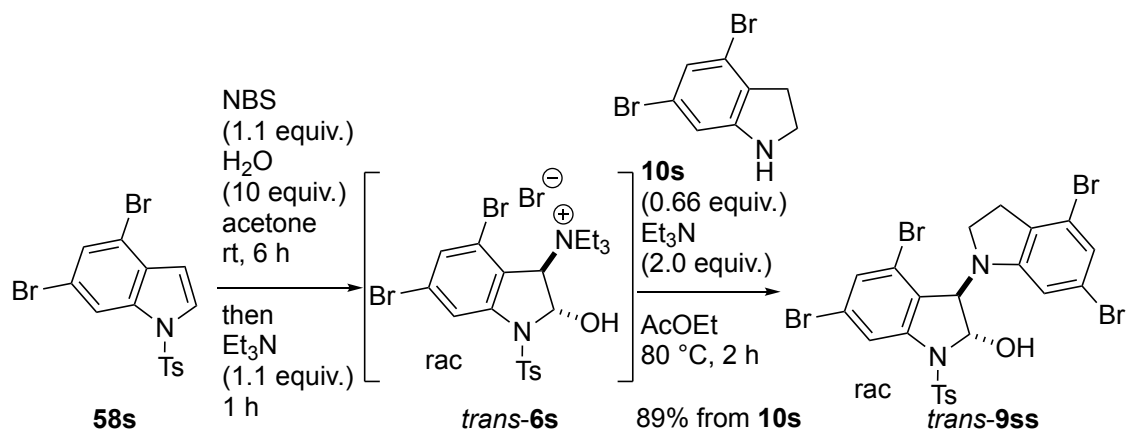
**Scheme 31.** Synthesis of 4,6-dibromo-1-tosylindole (**58s**).

次に、4,6-ジブロモインドール (**30s**) を用いて、TFA 存在下、トリメチルアミンボラン錯体によるヒドリド還元により、4,6-ジブロモインドリン (**10s**) を合成した (スキーム 32)<sup>[47]</sup>。



**Scheme 32.** Synthesis of 4,6-dibromoindoline (**10s**).

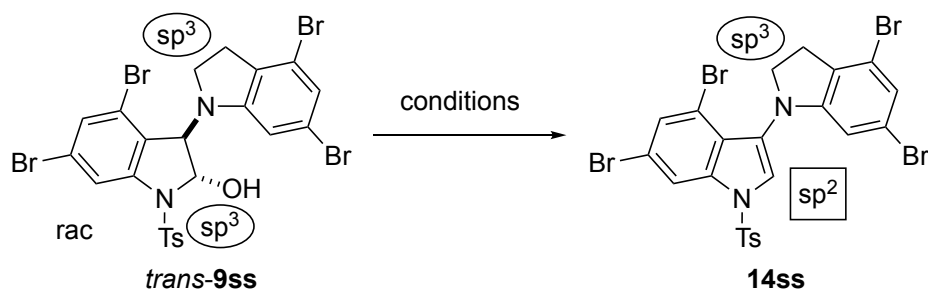
以上の検討より、ビスインドリン合成における原料 **58s** と **10s** を調製できた。そこで、これらを用いた C3'N1 結合の形成に関して検討を行った (スキーム 33)。トシルインドール **58s** を基質として、アセトン溶媒中、水存在下、1.1 当量の NBS を作用させた。TLC における原料の消失を確認後、トリエチルアミンを添加し、1 時間攪拌した。この時、HITAB **6s** の塩が生成しなかったため、反応液の溶媒留去を行い、残渣を酢酸エチルに溶解させた。その溶液に、4,5-ジブロモインドリン (**10s**)、トリエチルアミンを添加して 80°C に加熱したところ、インドリン **10s** に対して 89%の収率で目的のビスインドリン **9ss** を得た。本条件において、当初懸念していた 4,6-ジブロモインドール誘導体を用いることによる収率の低下は見られなかった。



**Scheme 33.** The reaction between 4,6-dibromoHITAB **6s** and 4,6-dibromoindoline (**10s**).

次に、ビスインドリン **9ss** の脱水について検討を行った (表 4)。第 1 章第 5 節で述べた手法を参考に、ジクロロエタン溶媒中、インジウムトリフラートを用いてビスインドリン **9ss** の脱水を行ったところ、臭素を複数含むビスインドリンを基質とした際と同様に中程度の収率で目的物を得た (entry 1)。また、2025 年に当研究グループの浅井らが、極性転換型インドール試薬 AZIHY (3-azido-2-hydroxyindoline) の脱水による AZIND (3-azidoindole) の合成に関して、トリエチルアミンおよびメシルクロライドを用いている<sup>[48]</sup>。そこで、本手法を参考に、検討を行なったところ、THF 溶媒中、トリエチルアミン存在下、メシルクロライドを作用させたところ、78%の収率でインドリン-インドール **14ss** を得た (entry 2)。

**Table 4.** Optimization of dehydration reaction of **9ss**

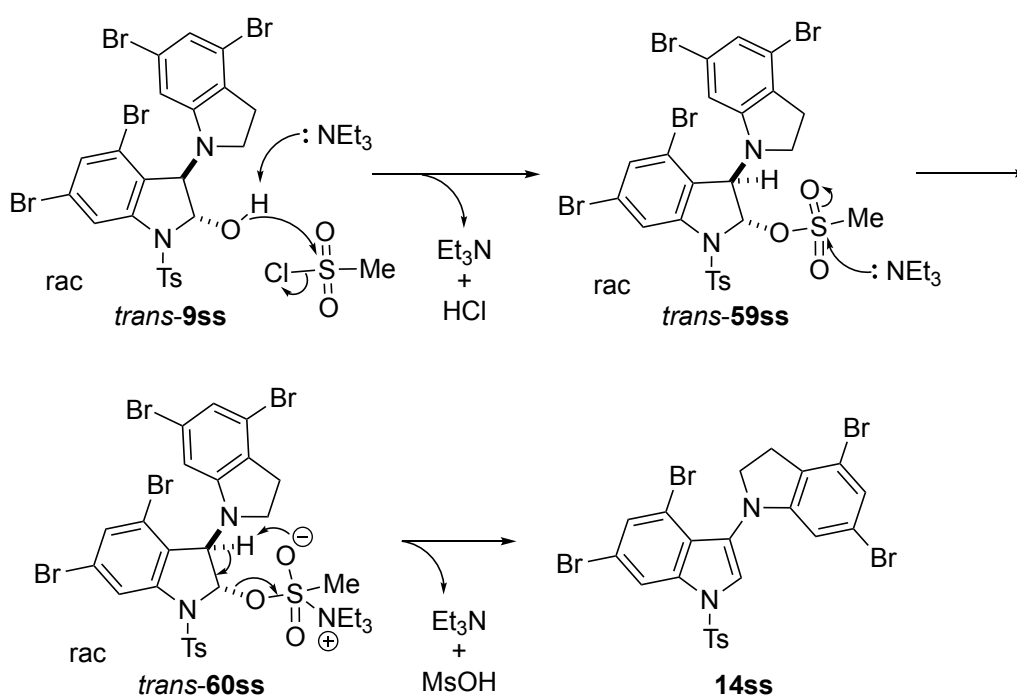


entry	reagents (equiv.)	solv.	temp.	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>
1	In(OTf) <sub>3</sub> (0.2)	DCE	reflux	1	58
2	MsCl (1.1) and Et <sub>3</sub> N (2.0)	THF	rt	0.5	78

<sup>a</sup> Isolated yield.

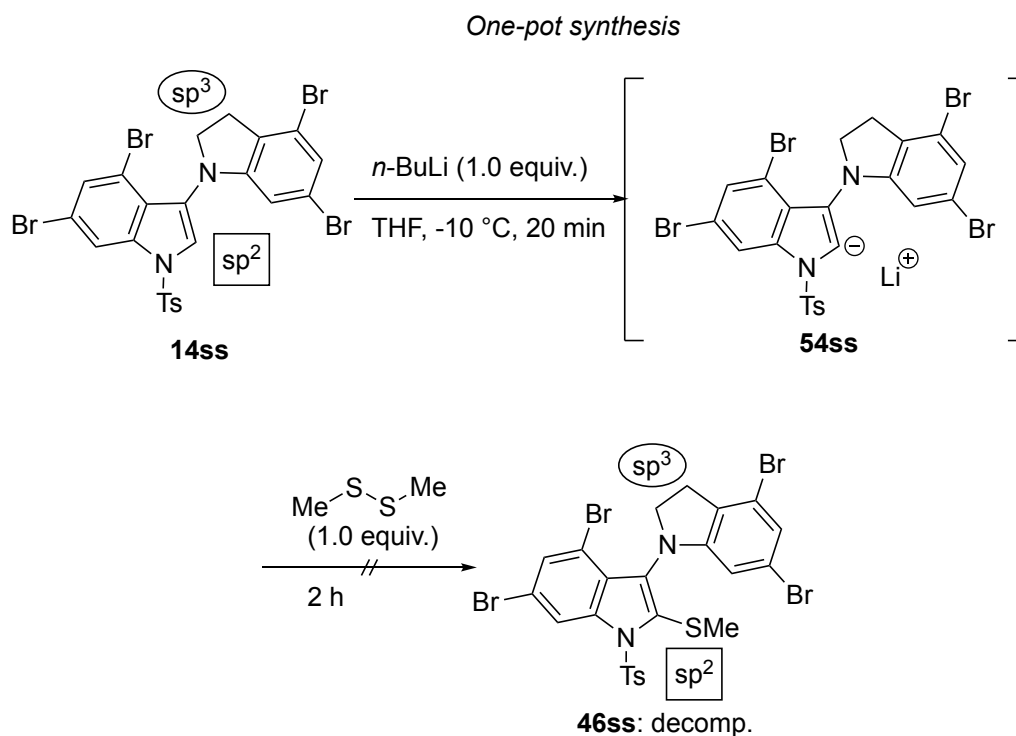
メシルクロライド及びトリエチルアミンを用いたインドリンヘミアミナルの脱水における反応機構に関して考察した。浅井らは、メシルクロライド、トリエチルアミンのみではそれぞれ脱水反応が進行せず、DABCO などの嵩高いアミンを用いた場合、収率が低下することを報告している<sup>[48]</sup>。また、本手法において副生成物は確認されず、メシルクロライドの添加後、即座に反応が進行し、THF に難溶の塩を生成する。

以上の知見を基にインドリンヘミアミナルの脱水における推定反応機構の一つを示す (スキーム 34) [49]。まず、塩基性条件下においてメシルクロライドと 2 位水酸基の反応が進行する。続けて、スルホニル基の硫黄原子に対し、トリエチルアミンからの求核攻撃が進行し、硫黄のオキソアニオン **60ss** を形成する。その際、ビスインドリンはトランス体が優先して得られるため、負の極性を有するメシル基の酸素原子とインドリンヘミアミナル 3 位の水素原子が接近することで、下部インドリン 3 位の脱プロトン化が進行する。同時に、2 位スルホニウム塩が脱離し、下部インドリンの芳香族化が進行すると考えられる。この時脱離したスルホニウム-アンモニウム塩またはトリエチルアミンの塩酸塩によって反応液が白濁すると想定される。なお、中間体の単離や詳細な反応メカニズムを裏付けるために、本手法における更なる知見が必要である。



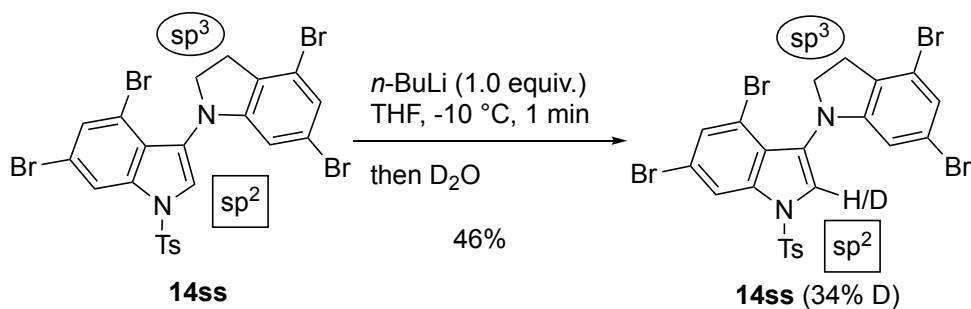
**Scheme 34.** Proposed mechanism of dehydration of bisindoline **9** using MsCl.

続いて、インドリン-インドール 2'位のチオメチル化に関して検討を行った。まず、テトラデブプロモ喜界島インドールアルカロイドの合成時の手法を参考に、4,6,4',6'位に臭素を有するインドリン-インドール **14ss** を用いてリチオ化を介したチオメチル基の導入を行ったところ、目的物は得られなかった (スキーム 35)。この時、TLC 解析において生成物のスポットのテーリングが見られたことから、反応途中で臭素原子が関与する分解が進行している可能性が示唆された。ところが、後処理後の反応液の残渣について質量分析を行ったところ、生成物は臭素を保持していることが確認され、少なくとも臭素原子の完全な脱離は生じていないことが明らかとなった。



**Scheme 35.** Attempted C2'-thiomethylation via lithiation of indoline-indole **14ss**.

これらの結果を受けて、所望のリチオ化が進行しているものと予想し、重水を用いた標識実験を行った (スキーム 36)。インドリン-インドール **14ss** のリチオ化の後、重水を添加し、得られた生成物の  $^1\text{H}$  NMR を解析したところ、**14ss** の下部インドール 2'位が 34%の割合で重水素化されていることを確認した (表 3)。すなわち、本手法に関して目的とする 2'位のチオメチル化が進行しない要因は、ハロゲン-リチウム交換反応によるものではないと分かった。原料の回収率が低い原因は、分解反応の進行によるものであり、これを抑制するため、1分間という極めて短時間でリチオ化を行った。D化率が34%に留まった要因は、この短時間のリチオ化によるものと考えている。



**Scheme 36.** Deuterium labeling experiment of indoline-indole **14ss**.

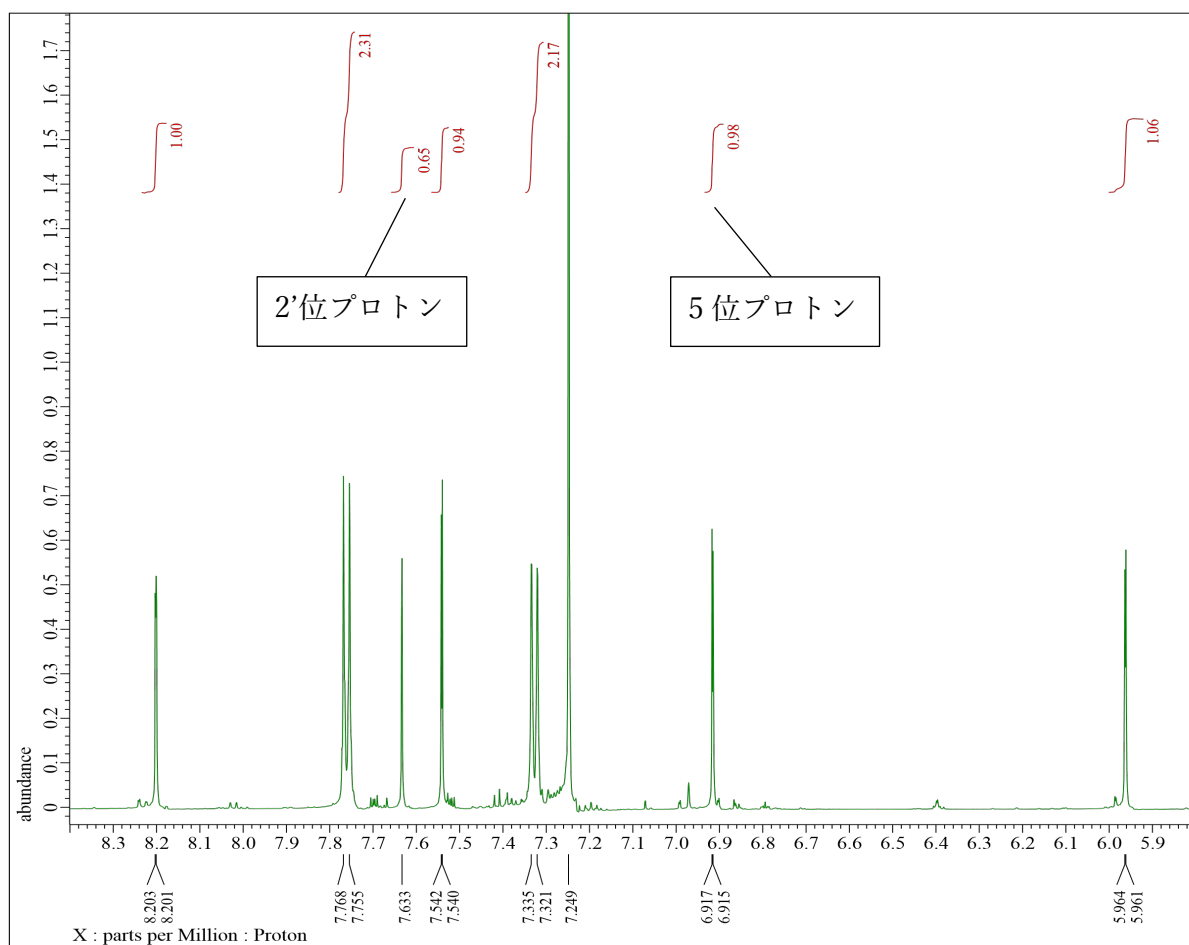
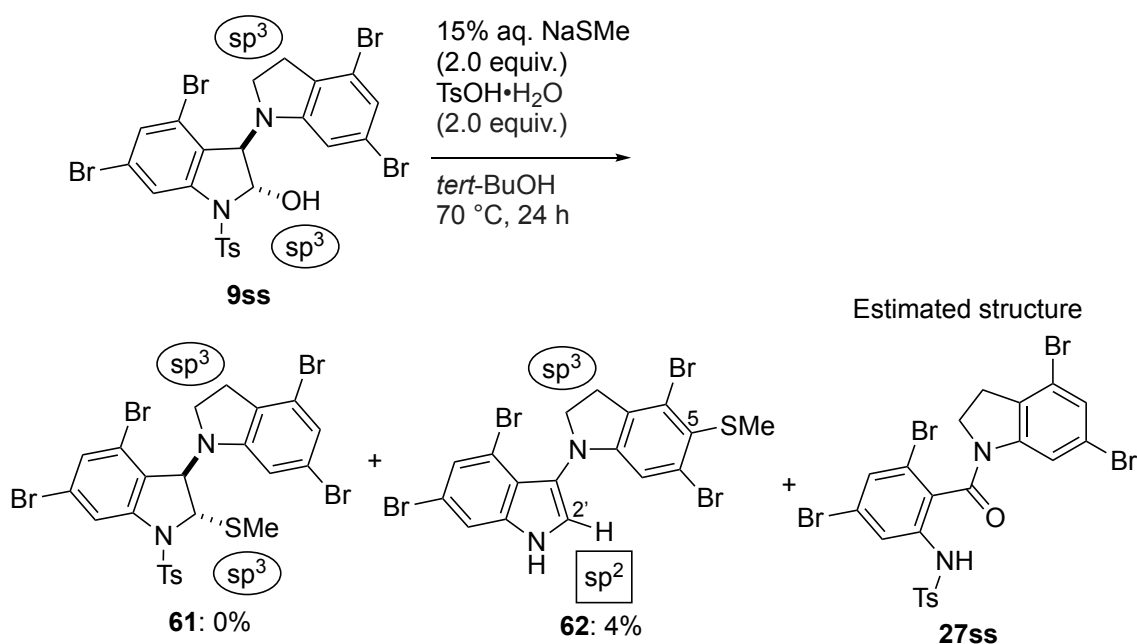


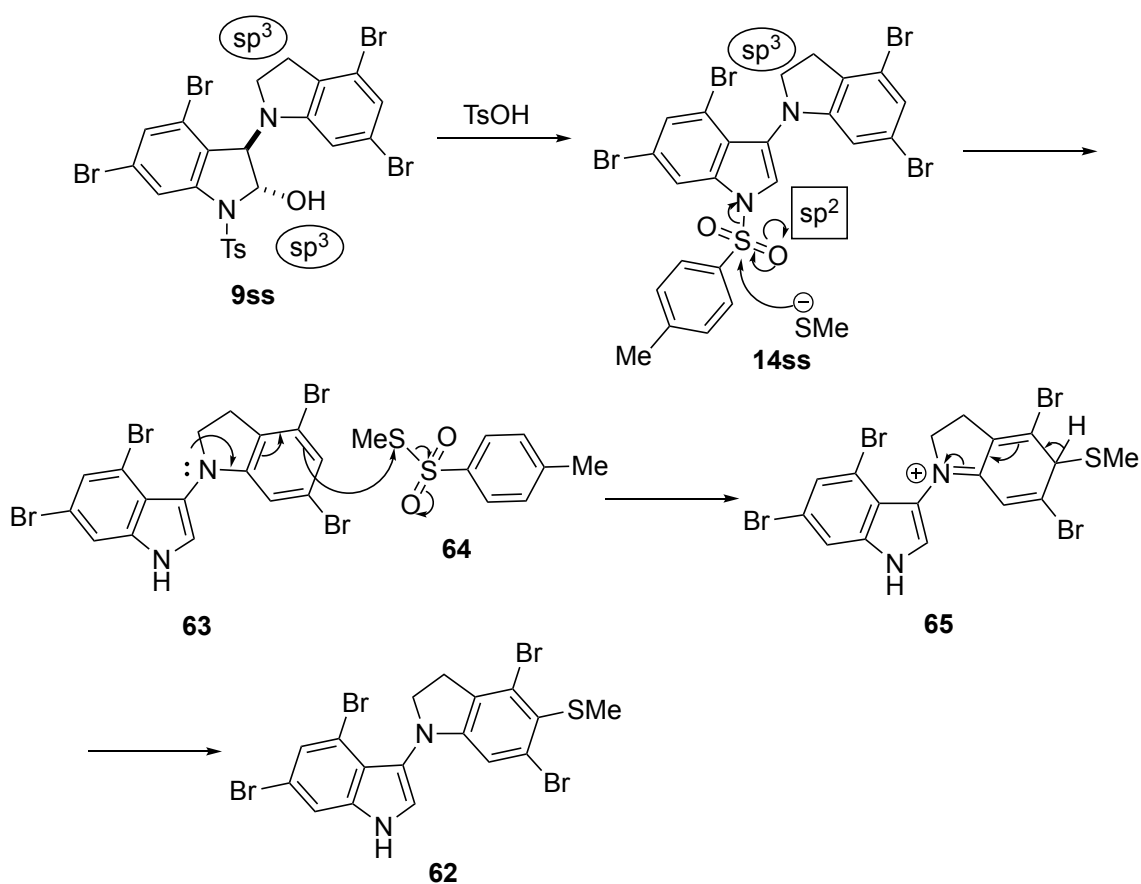
Figure 3.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of deuterium labeling experiment.

スキーム 35, 36 においてリチオ化が進行しているにも関わらず、チオメチル基が導入されていないことから、ビスインドリン **9ss** を基質としたヘミアминаールの 2 位チオメチル化について検討した (スキーム 37)。ビスインドリン **9ss** を *tert*-ブタノール溶媒中、トシル酸一水和物存在下、15%メチルメルカプタンナトリウム水溶液を添加し、70 °C に加熱したところ、目的の生成物 **61** は得られなかったものの、5 位にチオメチル基が置換したインドリン-インドール **62** を低収率で得た。この際、主生成物は、NMR の類似性より 2-アミノベンゾイル誘導体 **27ss** と推定されるものの、明確な構造決定には至っていない。



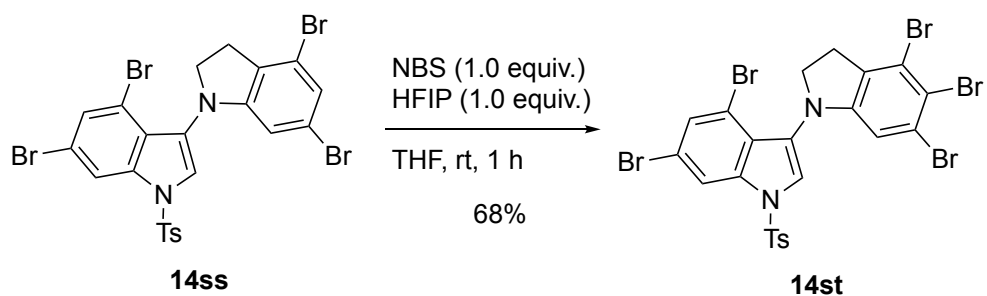
**Scheme 37.** C2'-Thiomethylation of bisindoline **9ss** using 15% aq. NaSMe.

得られた副生成物インドリン-インドール **62** の生成機構は以下のように考えられる (スキーム 38)。まず、ビスインドリン **9ss** の水酸基がプロトン化され、脱水が進行し、インドリン-インドール **14ss** が生成する。続くトシル基の除去がメタンチオラートによって進行する。このトシル基の脱離によって生じた化合物 **64** はチオメチル化剤として報告されており、これが上部インドリン 5 位に対して作用することによってインドリン-インドール **62** が得られたものと考えられる<sup>[40b]</sup>。すなわち、インドリン-インドールの 4 位及び 6 位の臭素の電子求引性によって上部インドリン 5 位の反応性が上昇し、目的とする下部インドール 2' 位のリチオ化及びその後の反応の進行が妨げられている可能性が示唆された。



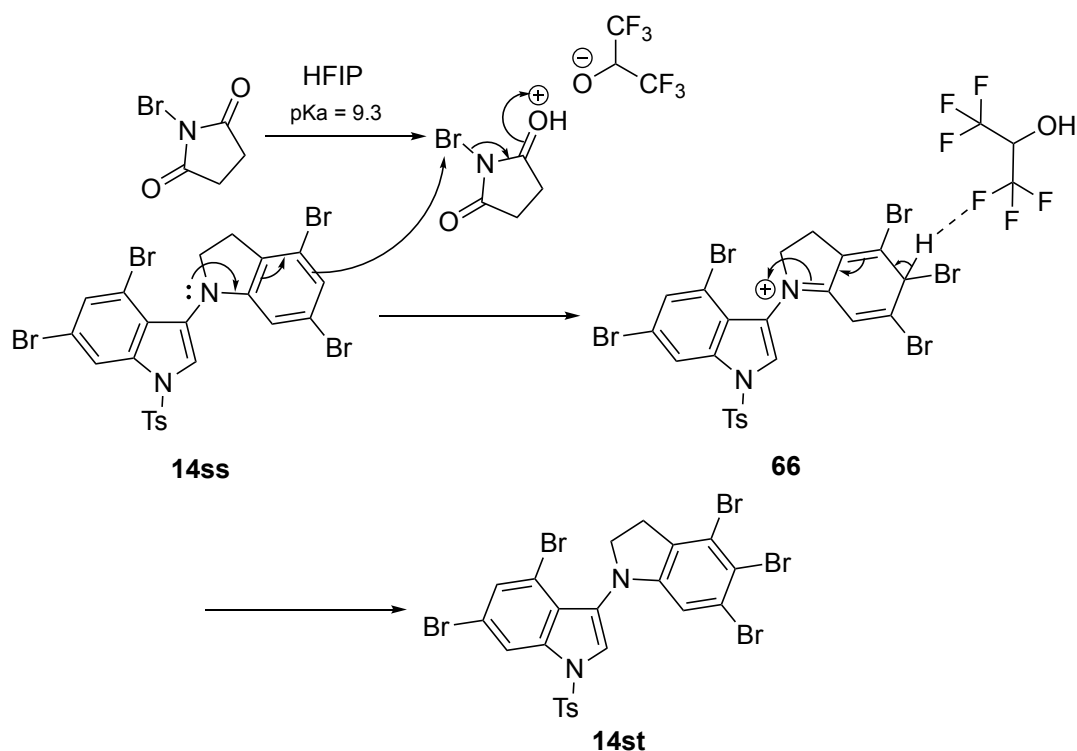
**Scheme 38.** Proposed mechanism of synthesis of indoline-indole **62**.

以上の検討より、上部インドリンの5位水素原子がプロトン、または水素ラジカルとして脱離しやすい状態にあることが示唆された。そこで、上部インドリンの5位を異なる原子に置換することで下部インドールの2'位選択的ナリチオ化が進行するのではないかと着想し、インドリン-インドール **14ss** の上部インドリン5位の臭素化を行った (スキーム 39)。インドリン-インドール **14ss** に THF 溶媒中、HFIP 存在下、NBS を作用させたところ、目的の上部インドリンの5位が臭素化されたインドリン-インドール **14st** を得た<sup>[50]</sup>。



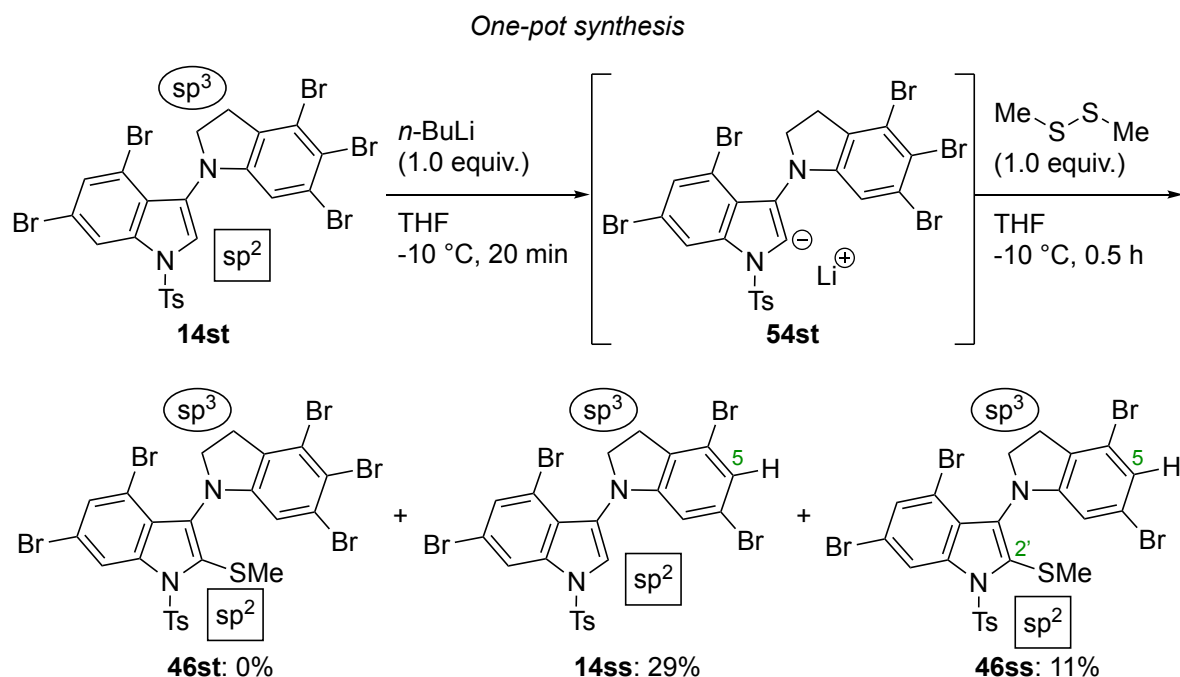
**Scheme 39.** Bromination of indoline-indole **14ss** using HFIP.

以下、臭素化における HFIP の作用について考察する (スキーム 40)。HFIP は、アルコールであるものの、6つのフッ素原子の電子求引性により、弱い酸として機能する<sup>[51]</sup>。また、近年、フッ素-水素原子間の相互作用についても報告されている<sup>[52]</sup>。これら性質の活用により、HFIP の添加は、NBS のカルボニル基の活性化を介した臭素カチオンの発生を促進するとともに、フッ素-水素原子間の相互作用によって上部インドリン 5 位プロトンの脱離を促進しているものと考えられる。



**Scheme 40.** Proposed mechanism of bromination of indoline-indole **14ss**.

5位を臭素化したインドリン-インドール **14st** を用いて、再度下部インドール 2'位にチオメチル基の導入を試みた (スキーム 41)。その結果、目的とする生成物 **46st** は得られなかったものの、上部インドリン 5位臭素原子が脱離したインドリン-インドール **14ss** と、上部インドリン 5位臭素原子が脱離し下部インドール 2'位がチオメチル化したインドリン-インドール **46ss** をそれぞれ 29%、11%の収率で得た。すなわち、上部インドリン 5位を適切なハロゲン原子で封鎖することにより、2'位のチオメチル基への導入と 5位封鎖基の脱離が連続的に進行することが分かった。

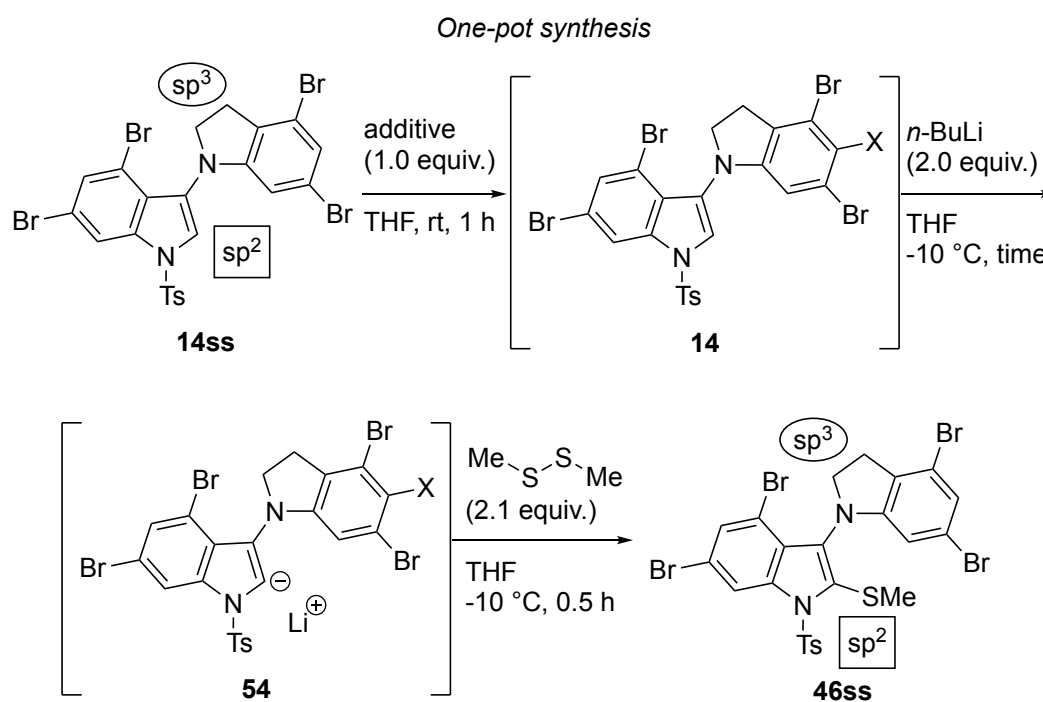


**Scheme 41.** C2'-Thiomethylation via lithiation of indoline-indole **14st**.

次に、5位を置換していないインドリン-インドール **14ss** を用い、5位封鎖基の導入/2'位へのチオメチル基の導入/5位封鎖基の脱離からなる反応を1ポットで進行できるのではないかと検討を試みた (表 5)。インドリン-インドール **14ss** を基質として、1当量のハロゲン化剤を添加後、2当量の *n*-BuLi を用いて下部インドール 2'位をリチオ化し、2.1当量のジメチルジスルフィドを添加した。まず、ハロゲン化剤として NBS を用いて検討を行ったところ、目的の生成物は得られなかった (entry 2)。この時、生成物として上部インドリン 5位が臭素化したインドリン-インドール **14st** を得た。すなわち、NBS を添加した条件においては 5位の臭素化とその脱離のみが進行することが示唆された。次に、ヨウ素を添加して反応を行ったところ、36%の収率で下部インドール 2'位がチオメチル化したインドリン-インドール **46ss** を得た (entry 3)。さらに、リチオ化の時間を伸ばして検討を行ったところ、30分で 46%、60分で 21%の収率で目的物 **46ss** を得た (entries 4 and 5)。反応時間を伸ばすことにより収率向上が見られたものの、分解反応の進行も確認されたことから、適切な時間でのリチオ化が必要であることが分かった。

以上の検討より、1当量のヨウ素を添加後、2当量の *n*-BuLi を用いて 30分間リチオ化し、2.1当量のジメチルジスルフィドを添加する手法を本手法における最適な条件とした。

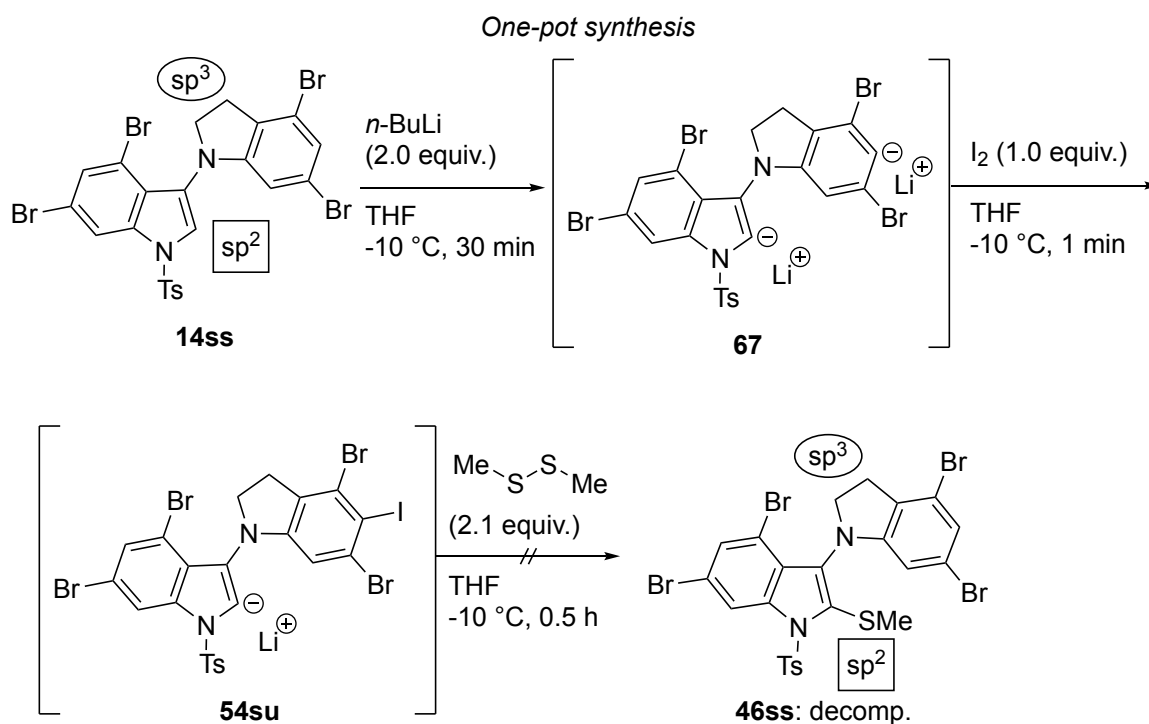
Table 5. Optimization of reagent using 5-halogenation



entry	additive	time (min)	yield (%) <sup>a</sup>
1	-	20	decomp.
2	NBS	20	0
3	I <sub>2</sub>	20	36
4	I <sub>2</sub>	30	46
5	I <sub>2</sub>	60	21

<sup>a</sup> Isolated yields.

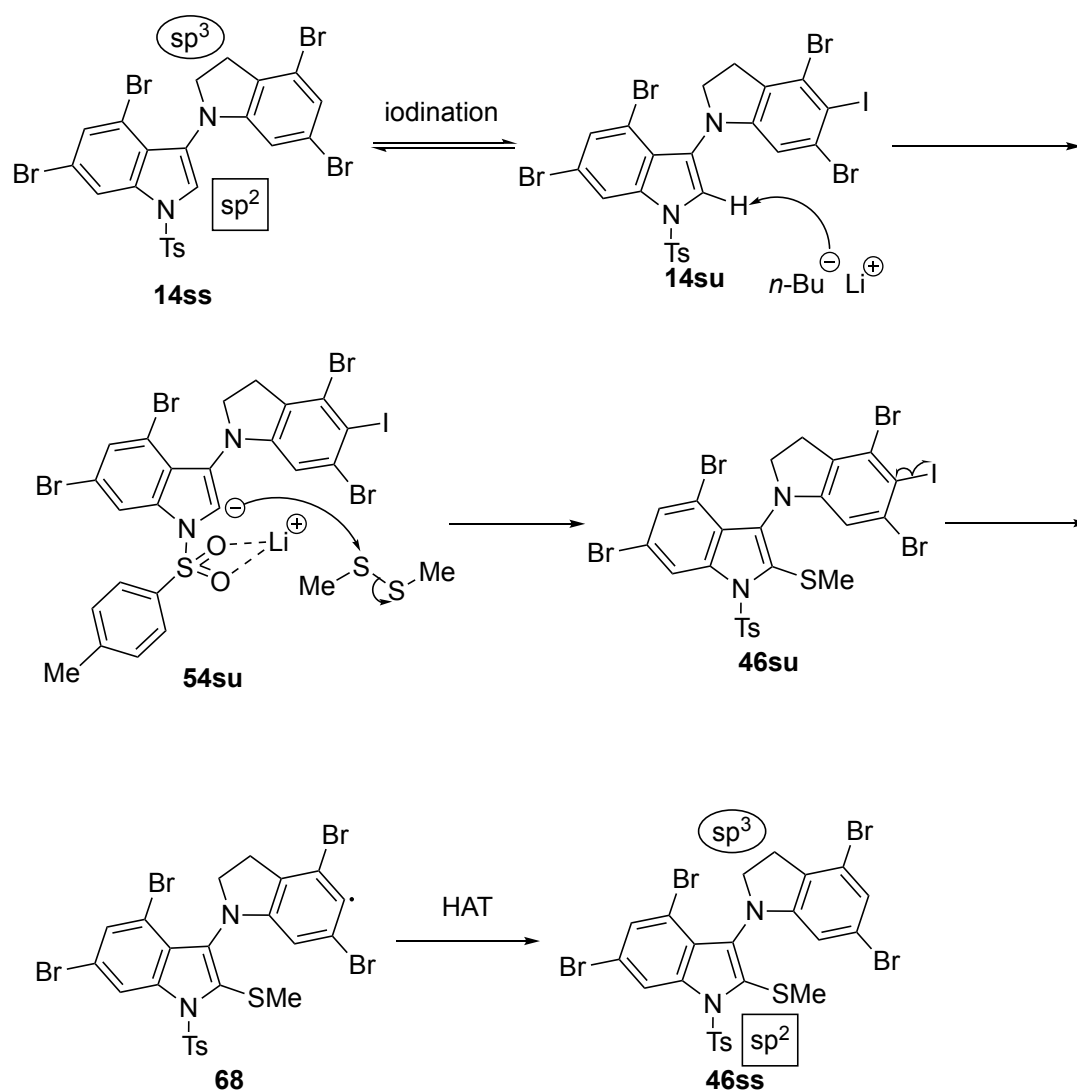
今回、筆者らが最適化したリチオ化の条件は、5位封鎖後にリチオ化を行うものであり、もう一つの可能性としてリチオ化後にヨウ素を入れる順番が考えられる。そこで、*n*-BuLiを2当量に増加して、2位及び5位を同時にリチオ化し、ヨウ素の添加による上部インドリンの5位封鎖の後に下部インドール2位選択的なチオメチル基の導入が可能ではないかと想定した(スキーム42)<sup>[53]</sup>。インドリン-インドール**14ss**のリチオ化後に、1当量のヨウ素、ジメチルジスルフィドを連続的に添加したが、本条件下では目的の反応は進行せず、構造未定の複数の生成物が得られた。



**Scheme 42.** Attempted C2'-thiomethylation by changing the order of adding reagents.

以上のリチオ化の順番を入れ替えた反応の結果を基に、ヨウ素を用いるチオメチル化反応の解析を行うと、5位を優先して封鎖することで反応が円滑に進行したことになる。はじめから封鎖基を持つ基質を用いた反応と比較すると、選択性は向上し、望みとする2位チオメチル化体46%を主生成物として得られている(スキーム41 vs 表5)。このことからより良い脱離基のヨウ素原子は臭素原子と比べて封鎖基として本反応の収率に望ましい影響を与えていることが分かった。また、今回用いた4,6位に臭素を有する基質においては、事前に導入する(-Br)系中で導入する(-I)の如何に関わらず、後処理までの過程において、自発的に封鎖基が脱離することが分かった。すなわち、ヨウ素原子を一時的な封鎖基として活用できる斬新かつ新規なリチオ化反応を開発できた。なお、未だ十分な収率とは言えないが、全合成を進めるには十分であると判断し、続く反応を行うこととした。

以上の検討より、リチオ化を介した下部インドール 2'位選択的なチオメチル化における反応機構を考察した (スキーム 43)。まず、インドリン-インドール **14ss** にヨウ素が作用し、上部インドリン 5 位のヨウ素化が進行する。続けて、生じたインドリン-インドール **14su** の 2'位のプロトンに *n*-BuLi が作用し、リチオ化が進行する。この時、2'位のカウンターカチオンであるリチウムイオンはトシル基の酸素によって安定化される。その後、リチオ化されたインドリン-インドール **54su** の下部インドール 2'位からジメチルジスルフィドへの求核攻撃によりチオメチル基が導入される。最後に 5 位のヨウ素がラジカル機構で開裂し、水素ラジカルとの反応によって目的物が得られると推測される<sup>[54]</sup>。

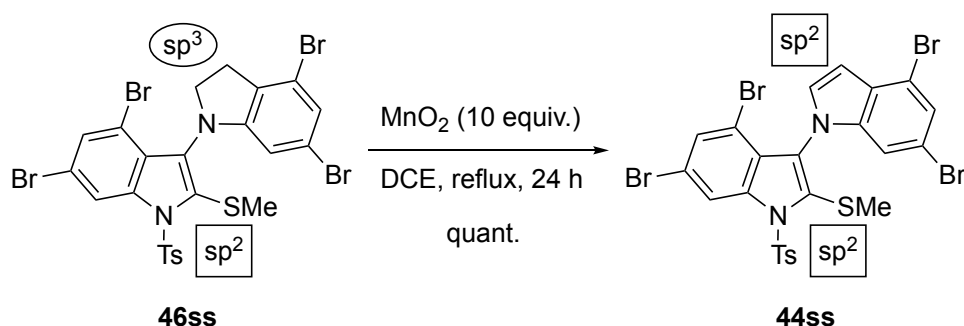


**Scheme 43.** Proposed mechanism of C2'-thiomethylation of indoline-indole **14ss**.

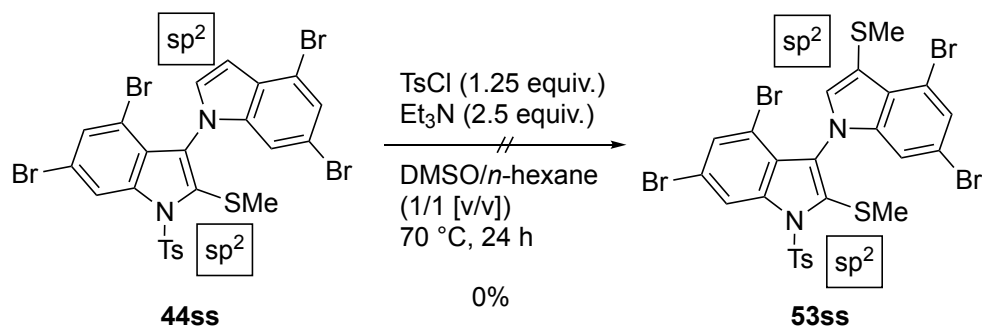
## 第3節 上部インドール3位チオメチル化の検討

## 第1項 TsClを用いた合成

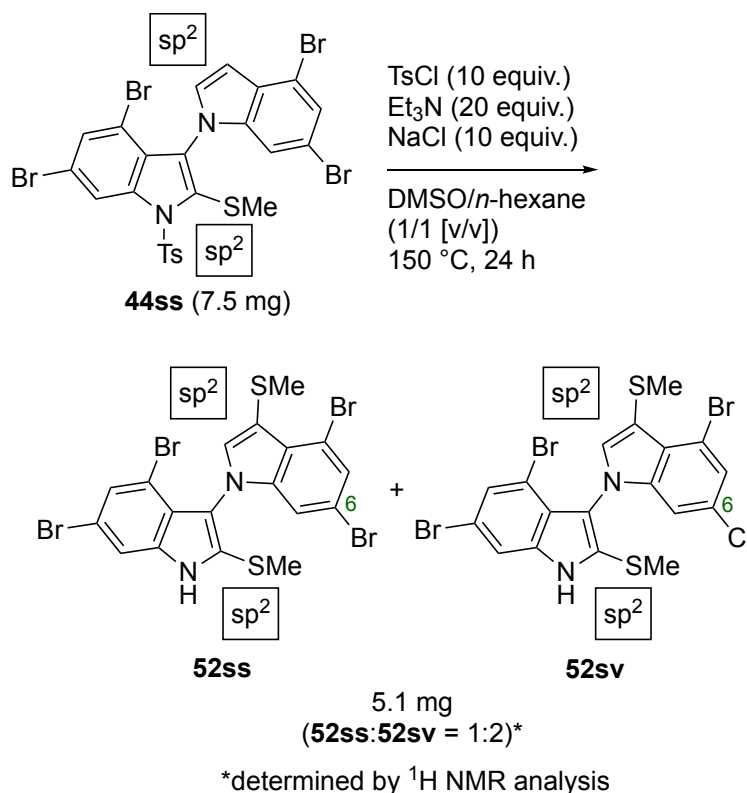
前節までで2'位のチオメチル基の導入法を確立した。次に本節ではビスインドール3位へのチオメチル化を検討した。まず、芳香族化によるビスインドールの合成を行った(スキーム44)。第1章6節の条件を参考に二酸化マンガンによる酸化を行ったところ、定量的に目的のビスインドール**44ss**を得た。驚くべきことに、副反応として想定される酸化条件下でのチオメチル基の酸化は全く進行しないことが分かった。

Scheme 44. Oxidation of indoline-indole **46ss**.

続けて、第2章第1節で確立したテトラデブロモ喜界島ビスインドールアルカロイドの合成法を参考に、3位チオメチル基の導入を試みた(スキーム45)。しかし、同様の条件でチオメチル化を試みたものの、目的のビスインドール**53ss**は得られなかった。第2章第1節で述べたように4,6-ジブロモインドールを基質に本手法が適用可能であったことから、ビスインドール3位の求核性が通常のインドール3位よりも低くなっていることが示唆される。また、無置換のビスインドールに対しては反応が進行したことから、4位臭素原子の立体障害も関与していることが考えられる。目的の反応が進行しなかった原因として、これら2つの要因が挙げられる。

Scheme 45. Attempted C3-thiomethylation of bisindole **44s**.

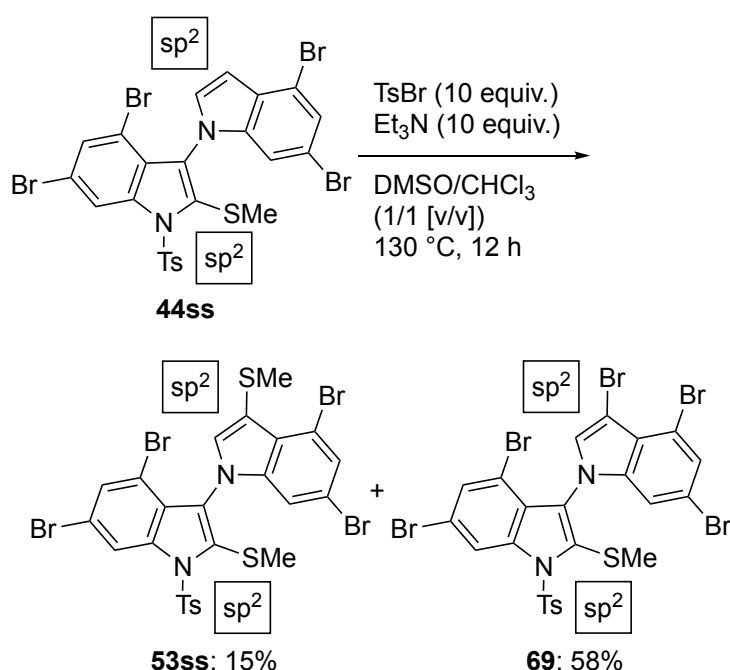
そこで、3位への反応性の向上を目指し、試薬を過剰量用い、再度3位チオメチル化を試みた(スキーム46)。この時、メチル基の脱離反応が進行していないのではないかと予想し、10当量の塩化ナトリウムを添加した。その結果、1位トシル基の脱離が進行し、目的とする3位にチオメチル化が進行した生成物 **52ss** と6位臭素が塩素へと置き換わった生成物 **52sv** の分離不能な混合物を得た。以上の検討より、トシルクロライドを用いた検討は、目的の生成物を得られるものの、塩化物イオンの作用により6位でのハロゲン交換反応が進行するため、臭素を有するビスインドールを用いた3位チオメチル化には適さないことが分かった。



**Scheme 46.** Attempted to increase the equivalent weight of reagents.

## 第2項 TsBr を用いた合成

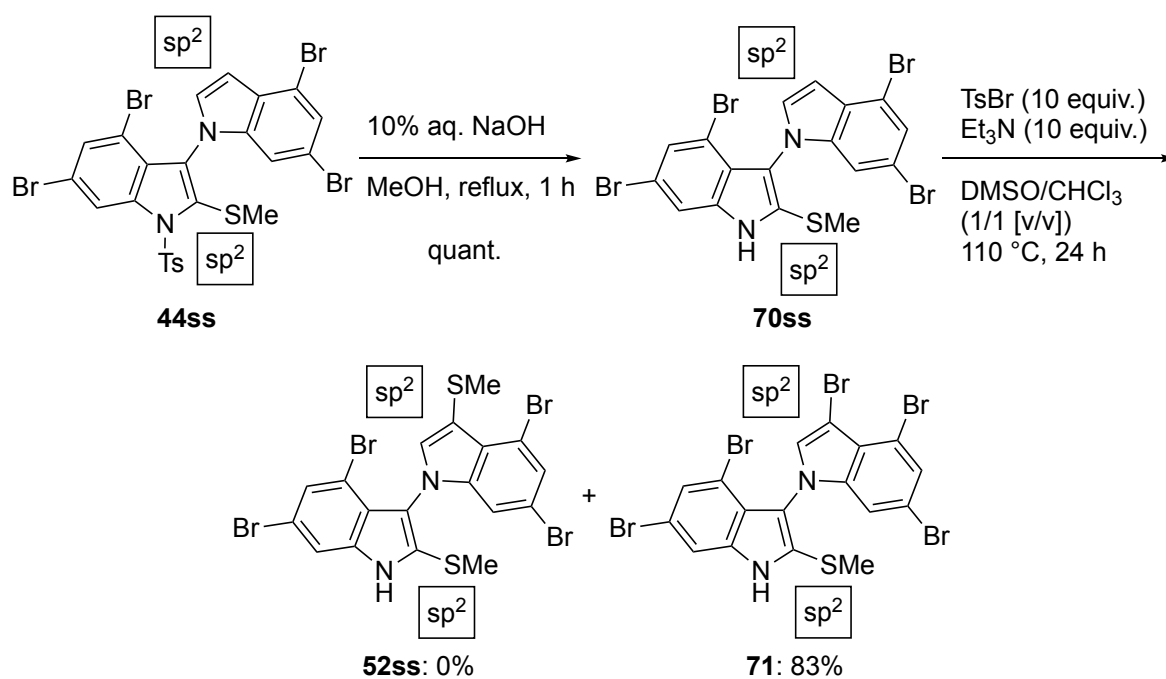
前項の検討において、ハロゲン交換反応が観測されたことから、トシルクロライドの塩素原子を臭素原子に置き換えたトシルブロマイドを用いて検討を行った (スキーム 47)。この時、トシルブロマイドを DMSO とヘキサンの混合溶媒に溶解させたところ、即座に分解することが分かった。そこで、分解反応の進行しにくい溶媒として、DMSO とクロロホルムの混合溶媒を用い、ビスインドリン **44ss** を基質として、10 当量のトリエチルアミン存在下、10 当量のトシルブロマイドを作用させた。その結果、目的とする生成物 **53ss** を 15% の収率で得たものの、3 位の臭素化が進行したビスインドール **69** を主生成物として得た。反応終了後の反応液の pH を確認したところ、酸性に偏っていたことから、3 位チオメチル基の導入は、酸性条件において進行するものと予想した。



**Scheme 47.** Attempted C3-thiomethylation of bisindole **44ss** using TsBr.

また、1 位トシル基の除去によって 4,6-ジブロモインドールを基質として用いた場合と同様に 3 位の求核性が向上するのではないかと予想し、トシル基を除いたビスインドールについても同様の手法で検討を行った (スキーム 48)。第 1 章第 6 節の条件を参考にメタノール溶媒中水酸化ナトリウム水溶液を作用させて 1 位トシル基を除去した。続けて、ビスインドール **44ss** のトシルブロマイドを用いた 3 位チオメチル化と同様の条件に付したところ、目的とする生成物は得られず、3 位臭素化されたビスインドール **71** を高い収率で得た。

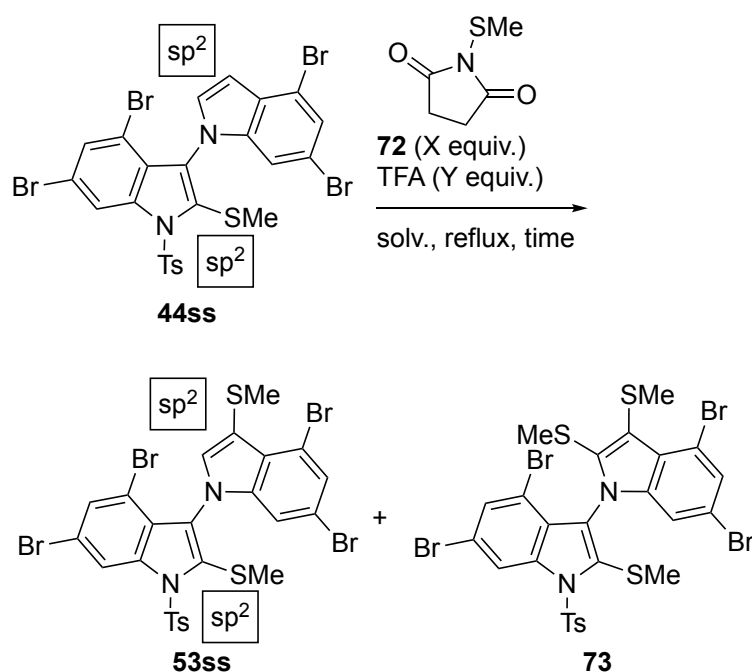
以上の検討より、トシルブロマイドを過剰量用いた場合、臭素化が進行することが分かった。また、これら手法に関しては、反応を複数回行ったものの、生成物に関して再現性を得られなかったため、トシルブロマイドを用いた 3 位チオメチル化を断念した。以上より、異なるチオメチル基の導入試薬を用いた手法で 3 位をチオメチル化することとした。



**Scheme 48.** Attempted C3-thiomethylation of bisindole **70ss** using TsBr.

第3項 *N*-チオメチルスクシンイミドを用いた合成

異なるチオメチル基の導入試薬として *N*-チオメチルスクシンイミド (**72**) を用い、ビスインドール3位チオメチル化の検討を行った (表6)<sup>[40b]</sup>。まず、ビスインドール **44ss** と3当量のスクシンイミド **72** をクロロホルム溶媒中、加熱したところ、反応は全く進行しなかった (entry 1)。そこで、前項で酸性条件下にて反応が進行していたことから、2当量の TFA を添加して反応を行った。その結果、穏やかに反応が進行し、54%の収率で目的物 **53ss** を得た (entry 2)。続けて、溶媒をジクロロエタンに変更して検討を行ったところ、61%の収率で目的物 **53ss** を得た (entry 3)。また、溶媒として TFA を用いた場合、目的物は得られず、2, 3位にチオメチル基を有するビスインドール **73** を主生成物として得た (entry 4)。

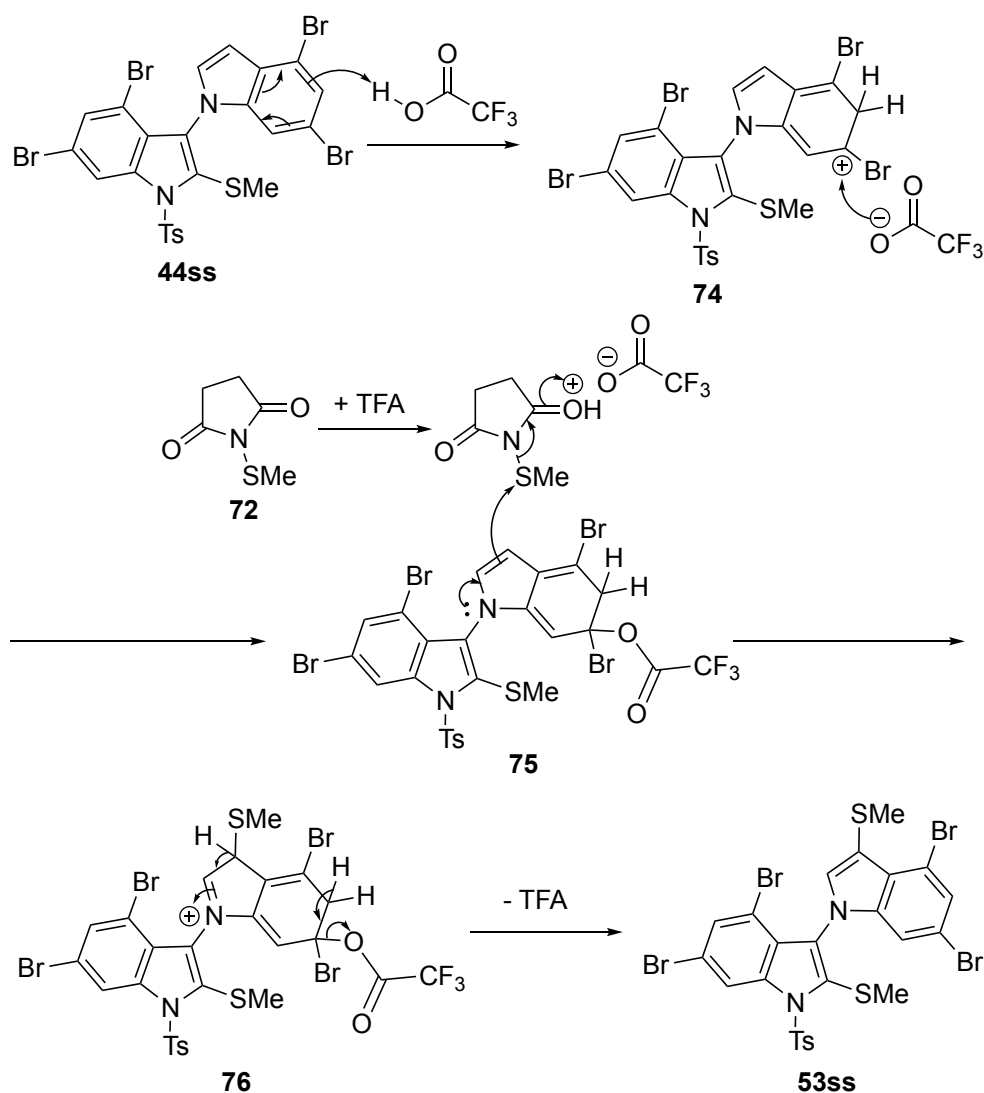
Table 6. Optimization of C3-thiomethylation of bisindole **44ss** using succinimide **72**

entry	<b>45</b> (equiv.)	TFA (equiv.)	solv.	time (h)	yield of <b>53ss</b> (%) <sup>a</sup>
1	3	0	CHCl <sub>3</sub>	48	0
2	3	2	CHCl <sub>3</sub>	48	54
<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>DCE</b>	<b>6</b>	<b>61</b>
4	3	-	TFA	48	0

<sup>a</sup> Isolated yields.

本節より得られた知見を参考に、3位チオメトシキ基の導入における反応機構を考察した (スキーム49)。まず、基質 **44ss** に TFA が作用し、インドール5位がプロトン化されることで正の電荷を有する6位と TFA の酸素原子が結合する<sup>[55]</sup>。一方、トシルクロライドを用いた条件に関しては、5位プロトン化されたビスインドール **74** の6位に塩化物イオンが作用し、ハロゲン交換反応

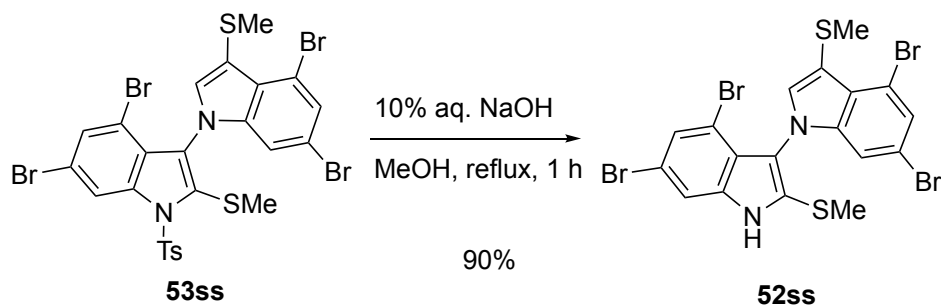
が進行する。すなわち、トリフルオロ酢酸イオンによって6位を封鎖したビスインドール75を介することで6位のハロゲン交換反応を抑制しているものと考えられる。ところで、スクシンイミドのカルボニル基に対してもTFAが作用し、チオメチル基の脱離を促進する。この活性化したスクシンイミドとビスインドールの3位が反応し、3位にチオメチル基が導入された76が得られる。続けて、インドリニウムからインドールへと変換される際に3位の脱プロトン化が進行する。最後に、6位トリフルオロ酢酸の脱離と5位の脱プロトン化により目的物53ssが得られると示唆される。



**Scheme 49.** Proposed mechanism of C3-thiomethylation using succinimide **72**.

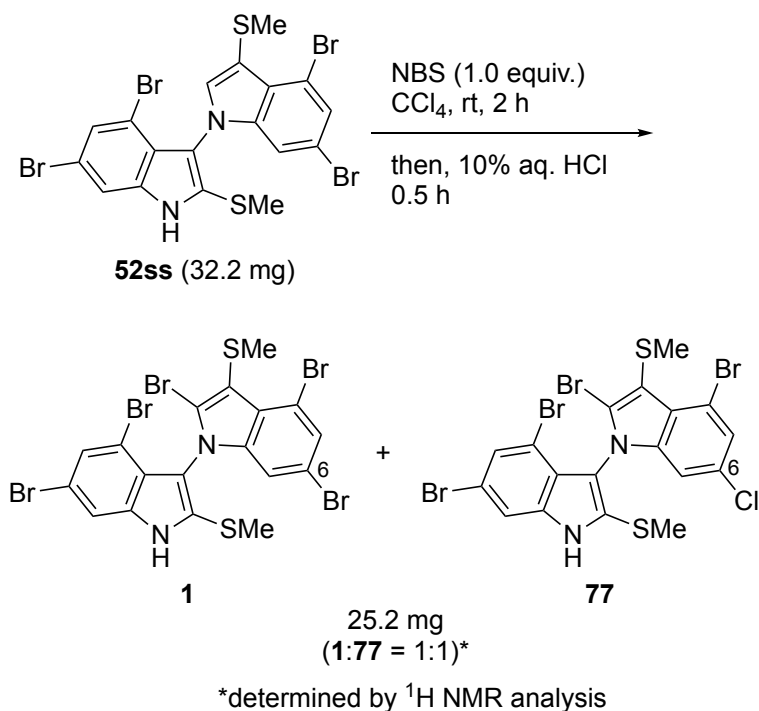
#### 第4節 上部インドール2位 Br化の検討と喜界島ビスインドールアルカロイドの全合成

喜界島ビスインドールアルカロイドの全合成を達成するべく、1位トシル基の除去を行った (スキーム 50)。第1章6節の条件を参考に、メタノール溶媒中、10%水酸化ナトリウム水溶液を作用させたところ、90%の収率で目的のビスインドール **52ss** を得た。



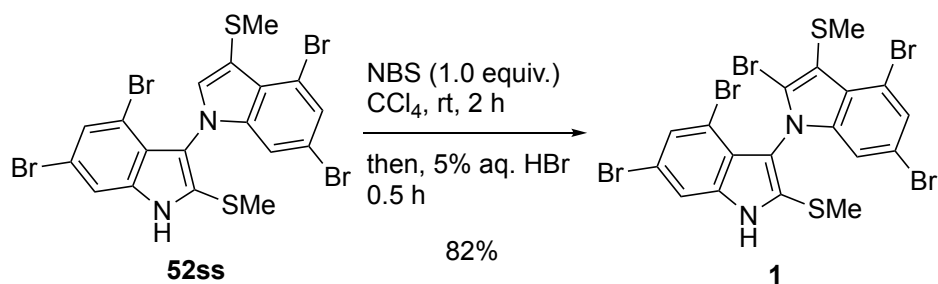
**Scheme 50.** Removal of Ts group of bisindole **53ss**.

得られたビスインドール **52ss** を基質として上部インドール2位の臭素化を検討した (スキーム 51)。四塩化炭素溶媒中、1当量の NBS を用いて臭素化を行ったところ、TLC にて複数の生成物のスポットが確認された。そこで、10%塩酸を添加してさらに30分間攪拌したところ、生成物のスポットは1つに収束した。得られた反応溶液を抽出、洗浄後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。その結果、喜界島ビスインドールアルカロイド **1** と6位が塩素に置き換わったビスインドール **77** の混合物を得た。これは、後処理時の10%塩酸の添加によって、6位の臭素の置換反応が進行したためと思われる。



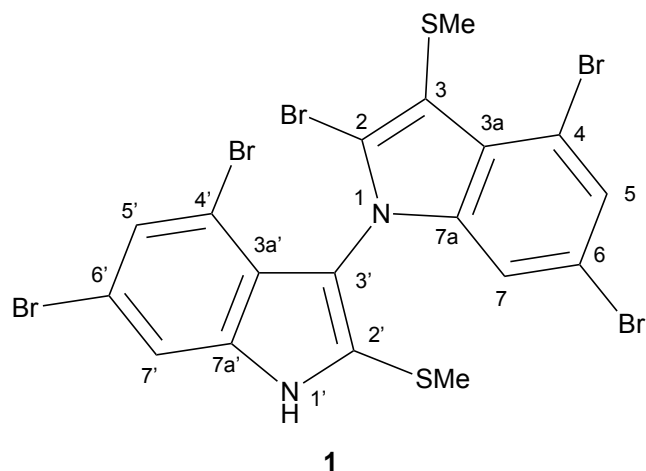
**Scheme 51.** Bromination of bisindole **52ss** using 10% aq. HCl.

そこで、望みとしないハロゲン交換反応を回避するため、臭素化後の後処理を塩酸から5%臭化水素水溶液へと変更し、再度検討を行った (スキーム 52)。その結果、ハロゲン交換反応を抑えることができ、82%と高い収率で喜界島ビスインドールアルカロイド **1** を得た。



**Scheme 52.** Bromination of bisindole **52ss** using 5% aq. HBr.

合成品と天然物の各種機器データを比較したところ、良好な一致を示した (表 7)。以上の検討より、C3'N1 ビスインドール骨格を有する天然物の1つである喜界島ビスインドールアルカロイド **1** の初全合成を達成した<sup>[55]</sup>。

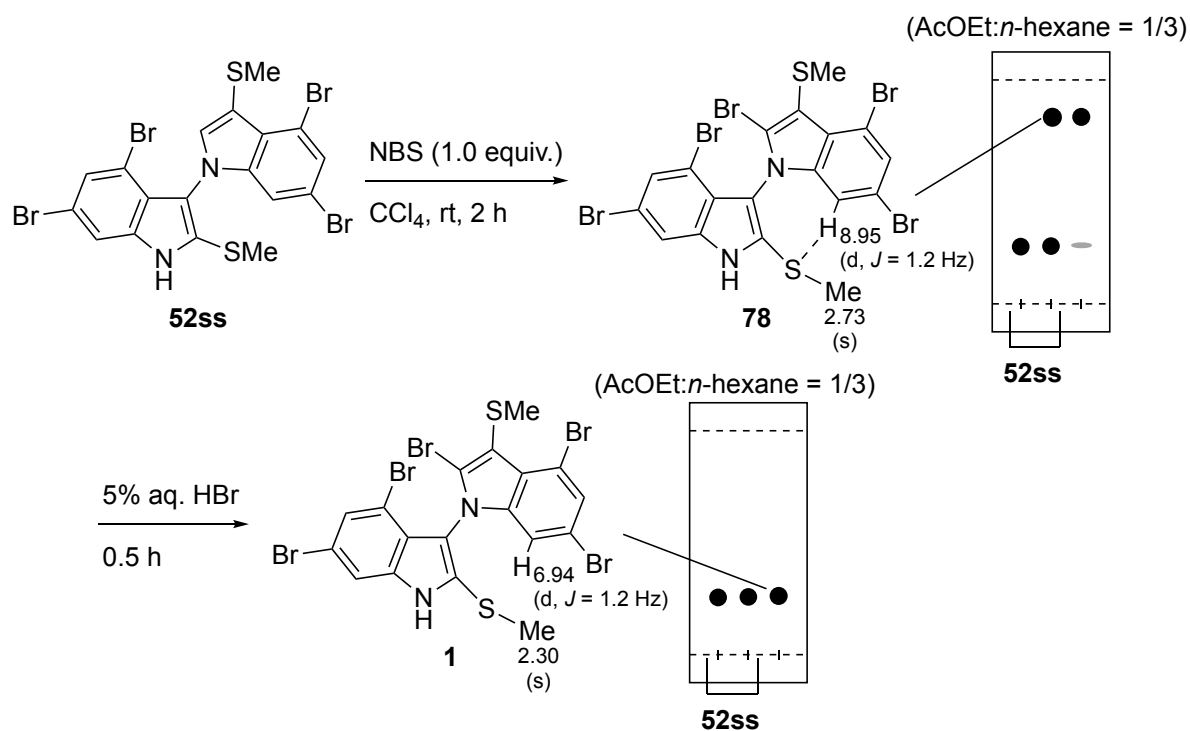
**Table 7.** Comparison of NMR data for synthetic **1** and the natural Kikai-island bisindole alkaloid

position	Natural <b>1</b> (CDCl <sub>3</sub> )		Synthetic <b>1</b> (CDCl <sub>3</sub> )		delta*	
	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz)	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz)	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz)	<sup>13</sup> C NMR (151 MHz)	<sup>1</sup> H NMR	<sup>13</sup> C NMR
1	-	-	-	-	-	-
2	-	128.7	-	128.9	-	-0.02
3	-	110.9	-	110.9	-	0.00
3a	-	125.8	-	125.9	-	-0.01
4	-	114.4	-	114.6	-	-0.02
5	7.53 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz)	128.9	7.53 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz)	129.0	0.00	-0.01
6	-	116.3	-	116.5	-	-0.02
7	6.95 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz)	113.4	6.94 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz)	113.6	-0.01	-0.02
7a	-	141.1	-	141.2	-	-0.01
1'	8.63 (br s)	-	8.62 (br s)	-	+0.01	-
2'	-	133.0	-	133.1	-	-0.01
3'	-	115.5	-	115.6	-	-0.01
3a'	-	122.7	-	122.8	-	-0.01
4'	-	111.9	-	112.0	-	-0.01
5'	7.44 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz)	128.3	7.45 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz)	128.4	-0.01	-0.01
6'	-	117.3	-	117.4	-	-0.01
7'	7.55 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz)	113.7	7.56 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz)	113.7	-0.01	0.00
7a'	-	136.2	-	136.2	-	0.00
3-SMe	2.41 (s)	21.9	2.41 (s)	22.1	0.00	-0.02
2'-SMe	2.30 (s)	18.1	2.30 (s)	18.3	0.00	-0.02

\* delta = Natural - Synthetic

## 第5節 C3'N1 結合の回転束縛によるアトロプ異性体の可能性

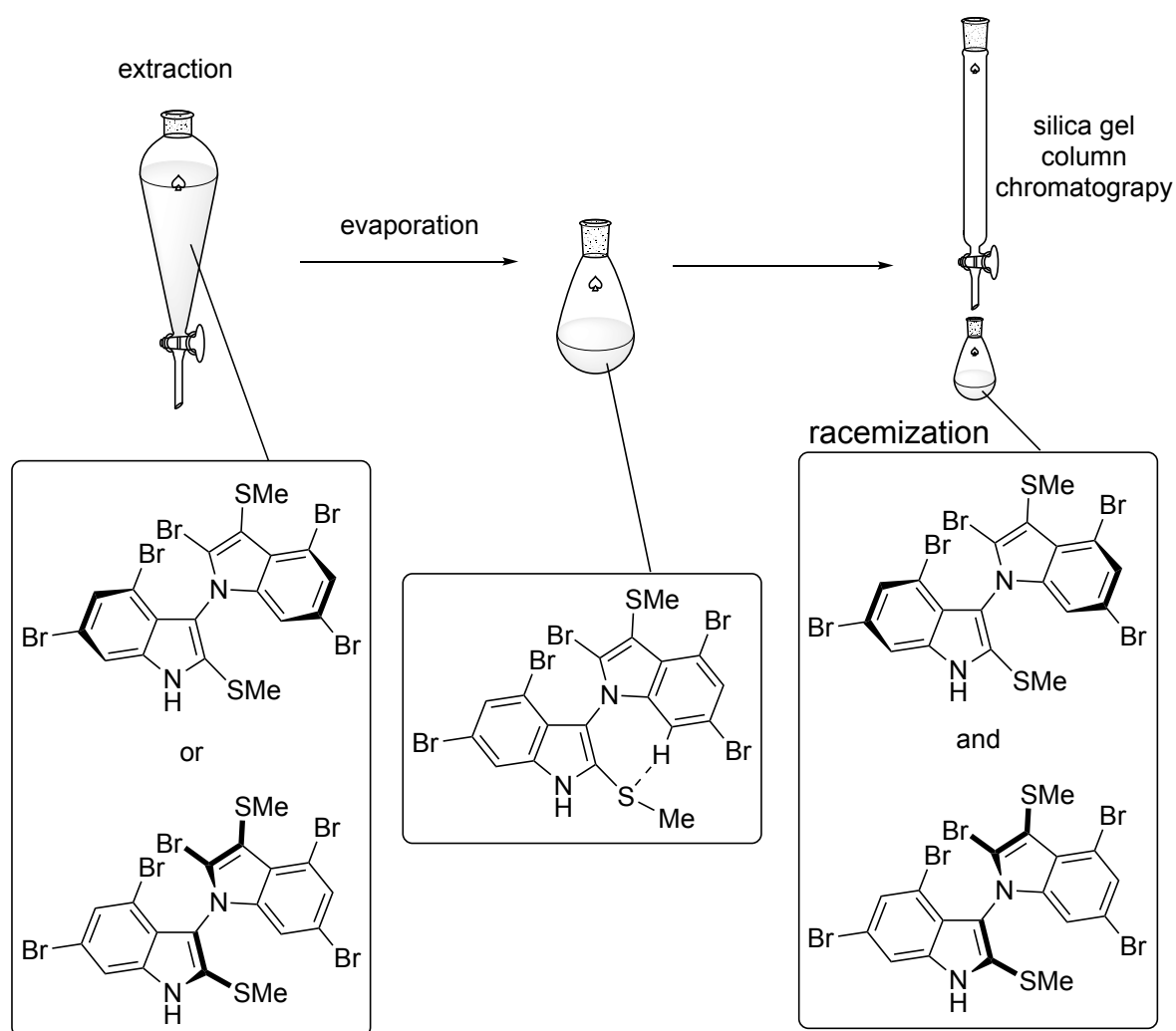
最終工程の臭素化1段階目の反応において TLC が変化した要因の解析を行った (スキーム 53)。そこで、再度、ビスインドール **52ss** に四塩化炭素溶媒中、NBS を作用させた。この時、臭化水素水溶液による後処理を行わず、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。その結果、喜界島ビスインドールアルカロイド **1** とは一部 NMR データの異なるビスインドール **78** を得た。特に、7 位プロトンと 2' 位のチオメチル基のピークがそれぞれ低磁場側にシフトしていたことから、分子内、分子間のどちらの相互作用かは不明なものの、ビスインドールの 7 位と 2' 位で水素結合を形成していることが示唆された。得られた相互作用を有するビスインドールは、①再度シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行う、また、②臭化水素水溶液で処理することで、喜界島ビスインドールアルカロイド **1** が得られることを確認した。



**Scheme 53.** The possibility for formation and cleavage of hydrogen bonds.

以上の検討結果から、天然物は本来(+)または(-)のどちらかのエナンチオマーとして存在するものの、その精製過程においてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりラセミ化した可能性が示唆された (スキーム 54)。すなわち、天然に存在する喜界島ビスインドールアルカロイドは、報告されているようなラセミ体ではなくシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどによる精製過程においてラセミ化したのであって、本来、天然物は(+)体または(-)体である可能性が浮上した。

そこで、筆者は C3'N1 ビスインドールの中で唯一軸不斉を有する(+)-rivularin A がこの問題の解決への糸口になるのではないかと予想し、喜界島ビスインドールアルカロイドのラセミの謎について知見を得ようと思った。



**Scheme 54.** The hypothesis for racemization due to experimental manipulation.

## 第3章 (+)-Rivularin A の合成研究

### 第1節 (±)-Rivularin A の全合成

第2章まででオンデマンド合成法を活用した喜界島ビスインドールアルカロイドの全合成を達成した。続く本節では、軸不斉を有する C3'N1 ビスインドールアルカロイド(+)-rivularin A の全合成を達成すべく、ラセミ体である (±)-rivularin A の合成について述べる。

本天然物の全合成に先立ち、単離論文の各種機器データを解析したところ、<sup>1</sup>H NMR において本来ダブルレットとなるビスインドール 6', 7'位のプロトンがシングレットとして帰属されていた(図4)<sup>6)</sup>。さらに、4,5-ジブロモインドールの部分構造を有する天然物が(+)-rivularin A の他に無いことから、不斉合成に先立ちラセミ体の合成によって平面構造の確認を行う必要があると判断した。

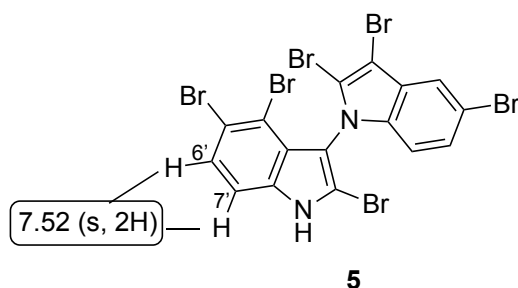
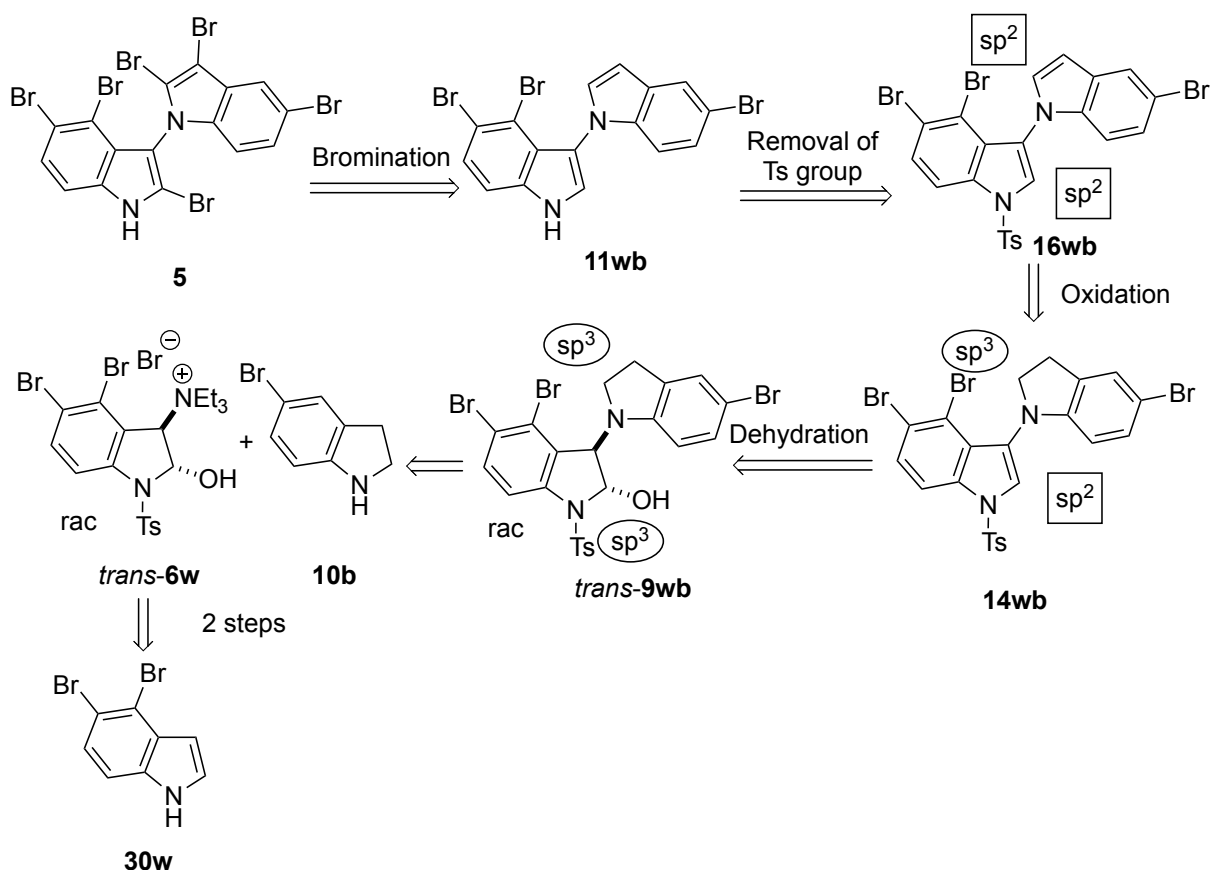


Figure 4. Structure of (+)-rivularin A (5).

オンデマンド合成法を活用した(±)-rivularin A (5) の逆合成解析を行った(スキーム 55)。(±)-rivularin A (5) は、第2章第1節及び第2章第4節で活用した Joseph-Nathan らの手法を参考に、ビスインドール 11wb の 3, 2, 2'位選択的な臭素化によって得られるものと予想した。ビスインドール 11wb は第1章のオンデマンド合成法を参考に、4,5-ジブロモ HITAB (6w) と 5-ブロモインドリン (10b) からビスインドリン 9wb、インドリン-インドール 14wb、トシル基を有するビスインドール 16wb、ビスインドール 11wb を介して4工程で合成可能である。4,5-ジブロモ HITAB (6w) は、2工程で4,5-ジブロモインドール (30w) から合成できる。

一方、4,5-ジブロモインドール (30w) の合成法について文献調査を行ったところ、4,5-ジブロモインドール誘導体の合成例はあるものの、2,3位無置換の4,5-ジブロモインドールは合成例がないことが分かった。

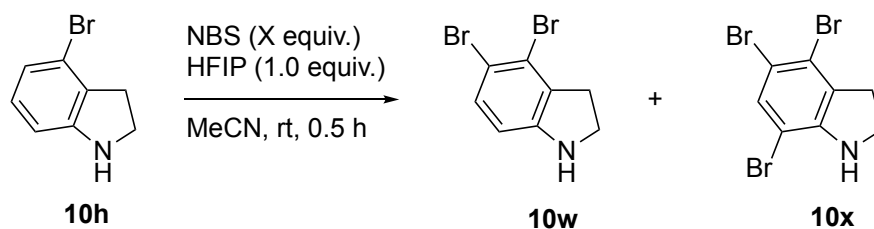
以上の知見から、4,5-ジブロモインドール (30w) の合成について検討を行うこととした。



**Scheme 55.** Retrosynthetic analysis of (±)-rivularin A (5).

まず、4-ブロモインドリン (10b) を基質とした臭素化について検討した (表 8)。第 2 章第 2 節で用いた 5 位臭素化の条件を参考に、4-ブロモインドリン (10b) にアセトニトリル溶媒中、HFIP 存在下、NBS を作用させた。この時、0.5 当量、1 当量の NBS を用いる条件においては、所望の 4,5-ジブロモインドリン (10w) が生成したものの、4,5,7-トリブロモインドリン (10x) の生成が優先し、50%以上の原料を回収した (entries 1 and 2)。また、2 当量の NBS を用いる条件においては、原料回収は 15%と低下が見られたものの、4,5,7-トリブロモインドリン (10x) の生成が優先した。

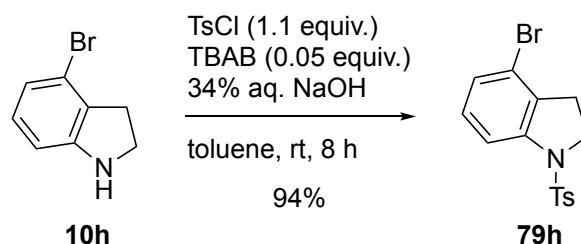
以上の検討結果より、インドリンの臭素化は臭素化剤の当量での制御が困難であることが分かった。一方で、4,5,7-トリブロモインドリン (10x) の生成が優先したため、7位の臭素化を防ぐことができれば、目的とする 4,5-ジブロモインドール誘導体を選択的に合成できるのではないかと着想を得た。すなわち、7位隣接の 1位または 6位に脱離可能な置換基を有するインドリンを用いることで、立体障害により効率的に 4,5-ジブロモインドール誘導体を得られるのではないかと考えた。

**Table 8.** Bromination of 4-bromoindoline (**10h**) using HFIP

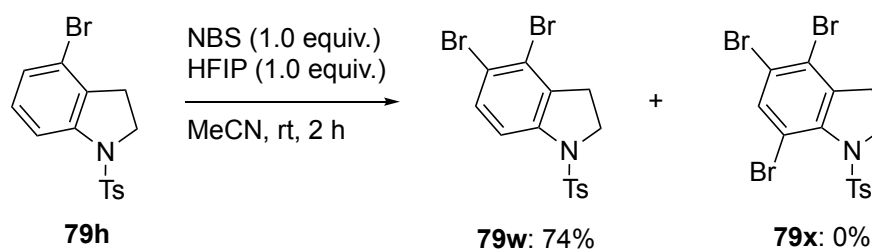
entry	NBS (equiv.)	yield of <b>10w</b> (%) <sup>a</sup>	yield of <b>10x</b> (%) <sup>a</sup>	yield of <b>10h</b> (%) <sup>a</sup>
1	0.5	5	7	64
2	1.0	13	18	56
3	2.0	16	35	15

<sup>a</sup> Isolated yields.

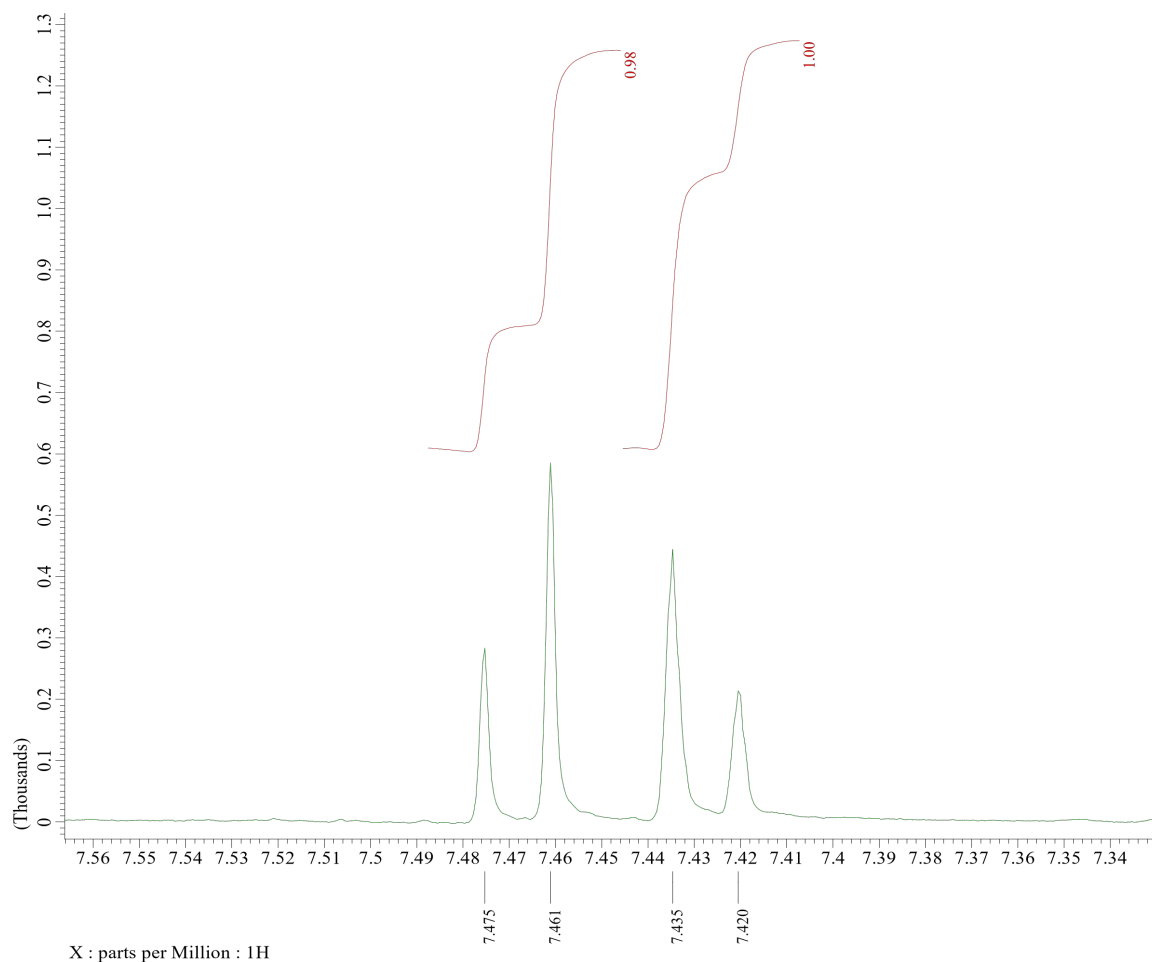
そこで、1位にトシル基を有するインドリンを基質として臭素化を行うこととした。まず、第2章第2節で用いた Starks 反応により、原料となるトシルインドリン **79** を合成した (スキーム 56)。その結果、インドリン **10h** を基質とした場合においても反応が進行し、94%の収率で目的物 **79h** を得た。

**Scheme 56.** Introduction of a tosyl group at the N1 position.

得られたトシルインドリン **79h** を用い、HFIP を用いたインドール 5 位選択的な臭素化を行った (スキーム 57)。1 当量の NBS 及び HFIP を用いて臭素化を行ったところ、所望の反応が進行し、4,5-ジブロモトシルインドリン (**79w**) を 74%の収率で得た。この時、4,5,7-トリブロモトシルインドリン (**79x**) の生成は認められなかった。すなわち、インドリン 1 位にトシル基を導入することによって、7 位への臭素化を抑え、5 位選択的に臭素原子を導入することに成功した。

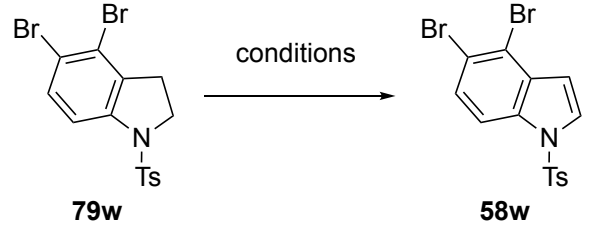
**Scheme 57.** Bromination of 4-bromo-1-tosylindoline (**79h**) using HFIP.

また、4,5-ジブロモインドール誘導体 **79w** の  $^1\text{H}$  NMR 解析を行ったところ、6, 7 位のプロトンが AB 型のカップリングを示すことを確認した (図 5)。これらのピークが NMR において極めて接近した場合、6, 7 位のプロトンがシングレットのように見える可能性が示唆された。



**Figure 5.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 4,5-dibromo-1-tosylindoline (**79w**).

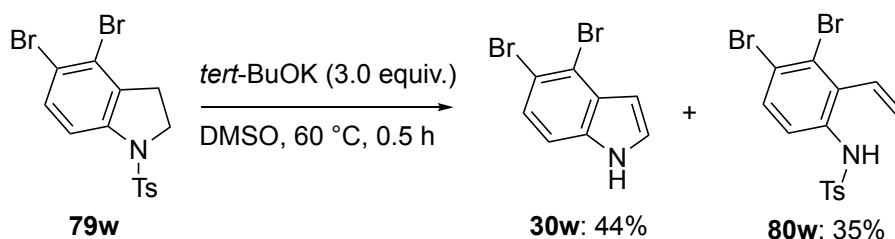
次に、トシルインドリンをインドールへと導くべく、酸化及びトシル基の除去に関して検討を行った (表 9)。まず、酸化について検討を行った。第 1 章第 6 節での条件を参考に、二酸化マンガ、及び DDQ を用いて検討を行ったものの、目的物は得られなかった (entries 1 and 2)。また、無置換のトシルインドリンを用いた二酸化マンガによる酸化は報告例がある事から、今回の反応が進行しなかった原因は 4,5 位臭素原子の置換基効果と考えられる。

**Table 9.** Attempted oxidation of 4,5-dibromo-1-tosylindoline (**79w**)


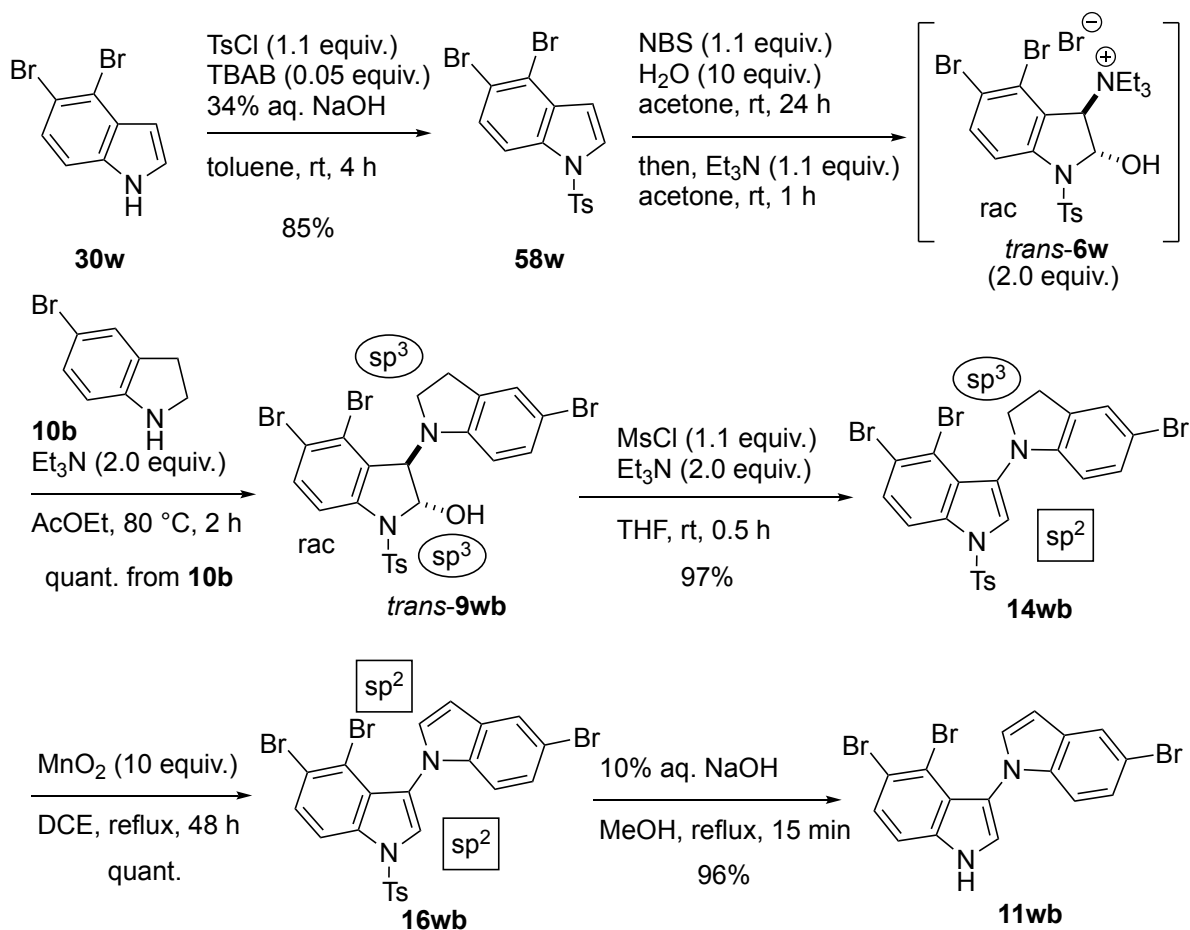
entry	oxidant (equiv.)	solv.	temp. (°C)	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>
1	MnO <sub>2</sub> (10)	DCE	reflux	24	NR
2	DDQ (1)	benzene	rt	2	NR

<sup>a</sup> Isolated yields.

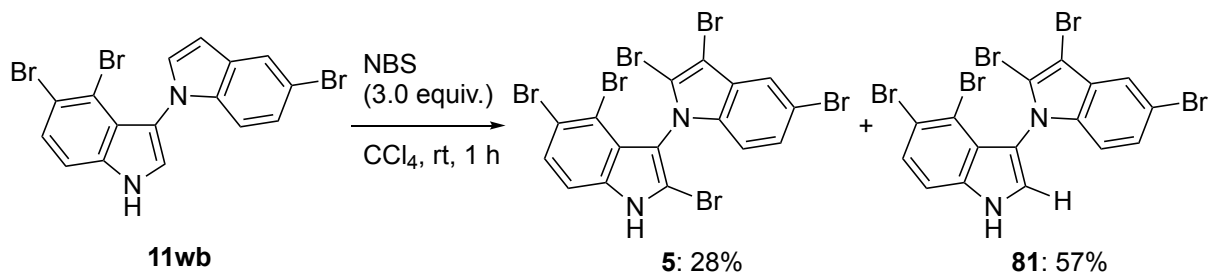
残念ながら反応が全く進行しなかったことから、インドリンの酸化によるインドールへの変換反応についての変換反応の検討を一時保留とし、先に1位トシル基の除去について検討を行った(スキーム58)。Budénらの条件を参考に、DMSO溶媒中、3当量の*tert*-ブトキシカリウムを用いて検討を行ったところ、予想外にもトシル基の除去のみならず、インドリンの酸化も進行し、所望の4,5-ジブロモインドール(**30w**)を44%の収率で得た<sup>[57]</sup>。その際、副生成物としてインドリンのE2脱離によって生じたビニルアニリン誘導体**80w**を得た<sup>[58]</sup>。

**Scheme 58.** Removal of tosyl group of 4,5-dibromoindoline (**79w**) using *tert*-BuOK.

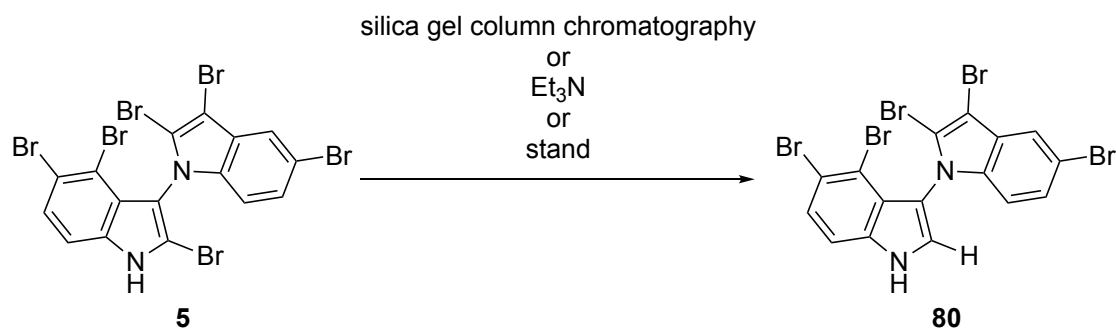
得られた4,5-ジブロモインドールを用い、逆合成解析の手法に従って4', 5', 5位に臭素を有するビスインドール**11wb**の合成を行った(スキーム59)。第1章第6節及び第2章第2節での条件を参考に、1位トシル基の導入、HITABの合成、ビスインドリンの構築、臭素を複数含むビスインドリンの脱水、インドリン-インドールの酸化、トシル基の除去に関して検討を行ったところ、それぞれ良好な収率で反応が進行し、4,5-ジブロモインドールから6工程79%でビスインドール**11wb**を得た。

Scheme 59. Synthesis of tridebromo-(±)-rivularin A **11wb**.

第2章第1節及び第4節の条件を参考に3, 2, 2'位選択的な臭素化について検討を行った (スキーム 60)。ビスインドール **11wb** を用い、四塩化炭素溶媒中、3当量の NBS を用いて臭素化を行ったところ、28%の収率で目的の(±)-rivularin A (**5**)を得た。この時、主成生物として上部インドール 2,3 位の臭素化が進行したビスインドール **81** を 57%の収率で得た。また、本反応は複数回検討を行ったが、再現性に問題があることが分かった。

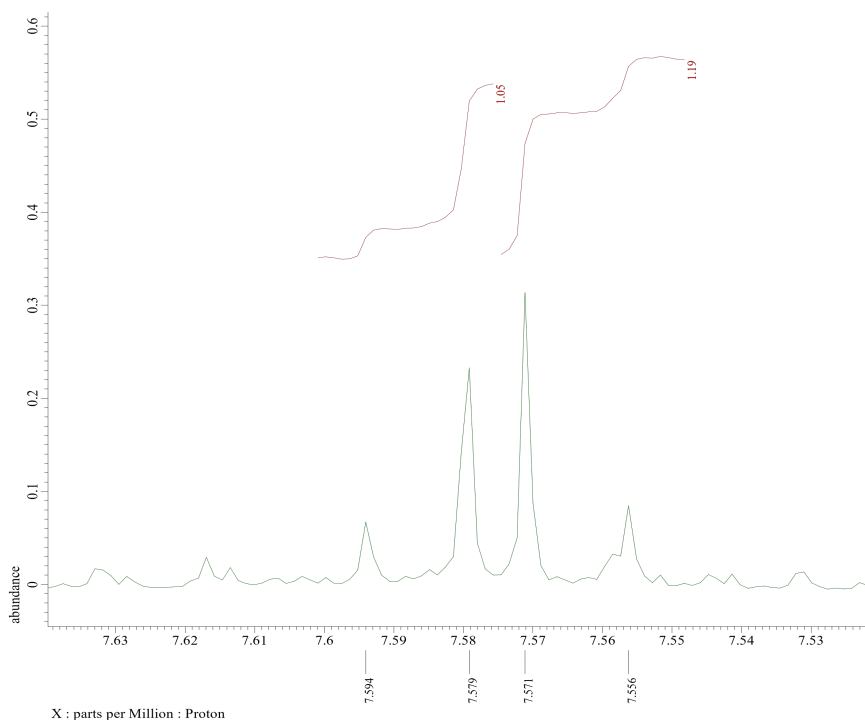
Scheme 60. Bromination of bisindole **11wb** in  $\text{CCl}_4$ .

(±)-Rivularin A (**5**) が主生成物として得られなかった要因を確かめるべく、(±)-rivularin A (**5**) の物性を確認した (スキーム 61)。その結果、(±)-rivularin A (**5**) は、①シリカゲルカラムクロマトグラフィー、②トリエチルアミンなどの添加、③空気下における一定時間の放置によって分解することが分かった。これらの知見より、合成した(±)-rivularin A (**5**) のキラル HPLC を用いた光学分割による光学活性体の精製は、上述の分解を無視できないため極めて難しいと思われる。



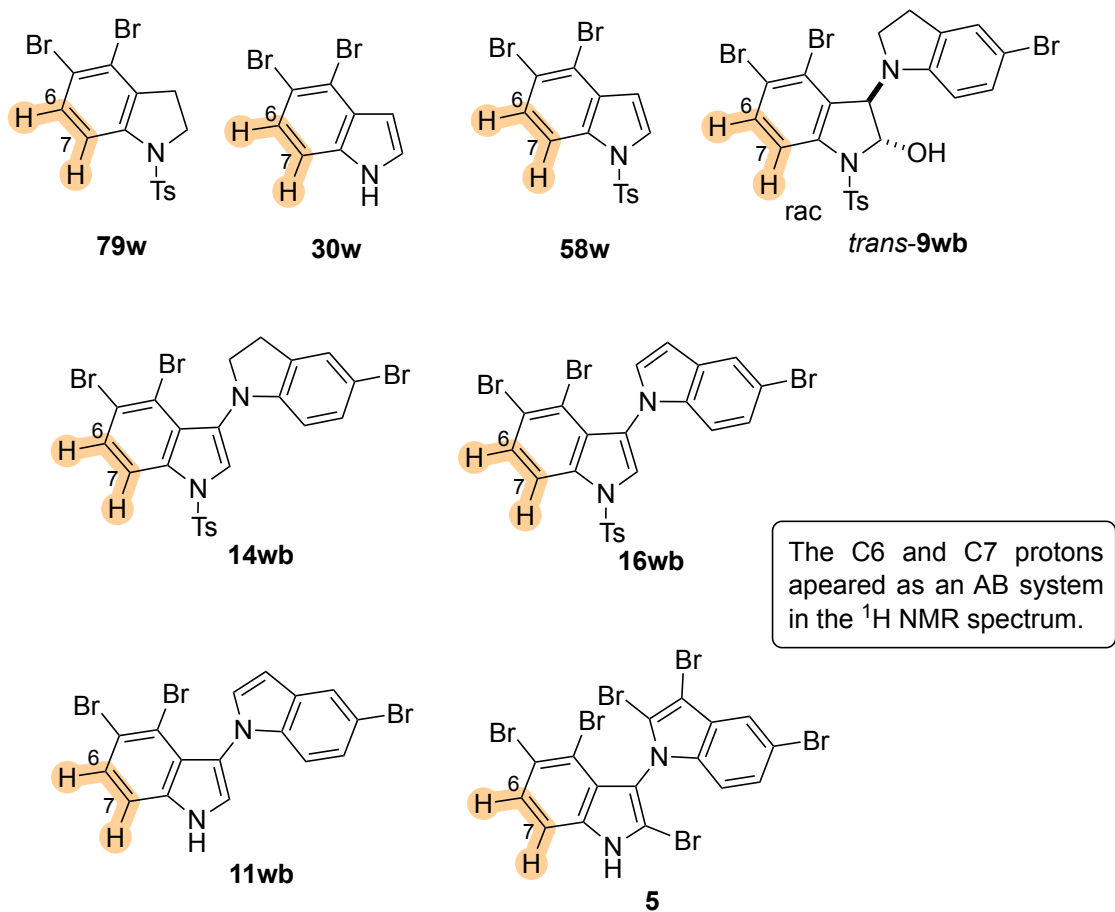
**Scheme 61.** Instability of (±)-rivularin A (**5**).

得られた各種機器データに関して天然物との比較を行った (表 10)。その結果、ほとんどのデータが良い一致を示した。また、懐疑的であった 6'位及び 7'位の <sup>1</sup>H NMR は、4,5-ジブロモトシルインドリンと同様に AB 型のカップリングを示し、7.56 と 7.59 のダブルレットとして観測された (図 6)。天然物の <sup>1</sup>H NMR が 100 MHz で取得されたことを考慮すると、これらが重なってシングレットのように見えたのではないかと推察する。ただし、NMR の画像データについて、サポートインフォメーションでの添付がないため、詳細は不明である。



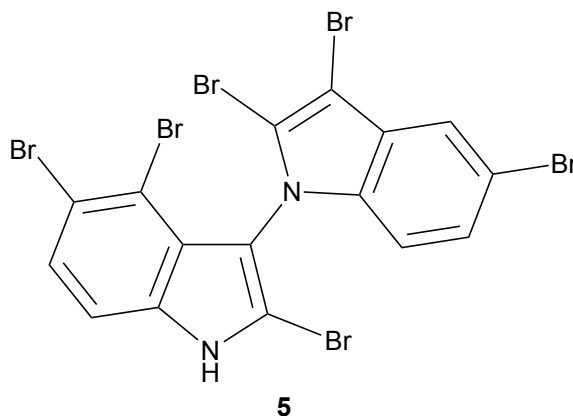
**Figure 6.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of (±)-rivularin A at 6',7'-position.

無置換のインドール誘導体において、6、7位はAA型のカップリングを示すが、今回合成した4,5-ジブロモインドール誘導体は全てAB型のカップリングを示した (図7)。



**Figure 7.** Compounds exhibiting an AB coupling between the C6 and C7 protons of indole.

以上の検討より、rivularin A の構造は、提唱構造と相違ないことが分かった。

**Table 10.**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data of synthetic ( $\pm$ )-rivularin A and natural (+)-rivularin A

$^1\text{H}$ NMR (acetone $d_6$ )		
Natural product (100 MHz)	Synthetic structure (600 MHz)	delta*
10.80 (br s, 1H)	12.06 (br s, 1H)	-1.74
7.68 (d, $J = 2$ Hz, 1H)	7.72 (d, $J = 1.8$ MHz, 1H)	-0.04
7.52 (s, 2H)	7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)	-0.07
	7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)	-0.04
7.30 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H)	7.37 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H)	-0.07
6.92 (d, $J = 9$ Hz, 1H)	7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)	-0.09

\* delta = Natural - Synthetic

$^{13}\text{C}$ NMR (acetone $d_6$ )		
Natural product (15 MHz)	Synthetic structure (151 MHz)	delta*
138.5	138.7	-0.2
135.6	135.8	-0.2
129.5	129.7	-0.2
128.3	128.5	-0.2
127.4	127.6	-0.2
125.9	126.1	-0.2
121.6	121.7	-0.1
120.3	120.4	-0.1
118.5	118.7	-0.2
115.4	115.6	-0.2
115.4	115.5	-0.1
114.0	114.2	-0.2
113.7	113.9	-0.2
112.8	112.9	-0.1
112.7	112.9	-0.2
94.2	94.3	-0.1

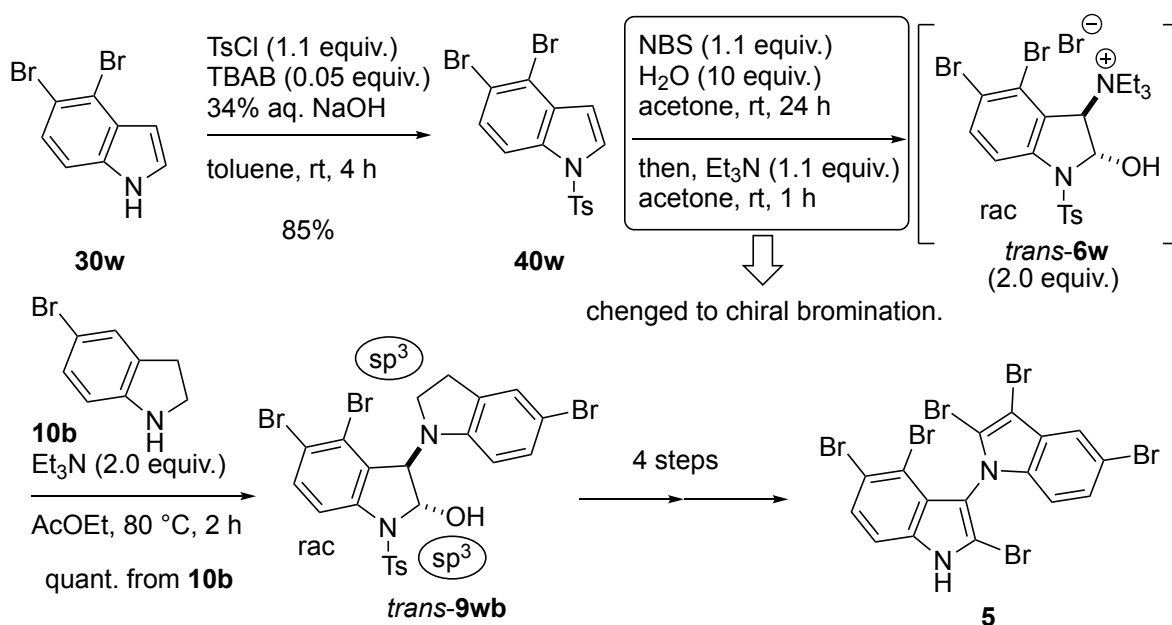
\* delta = Natural - Synthetic

## 第2節 不斉合成に向けた新規 C3'N1 ビスインドール合成法の開発

## 第1項 HITAB を用いた合成の試み

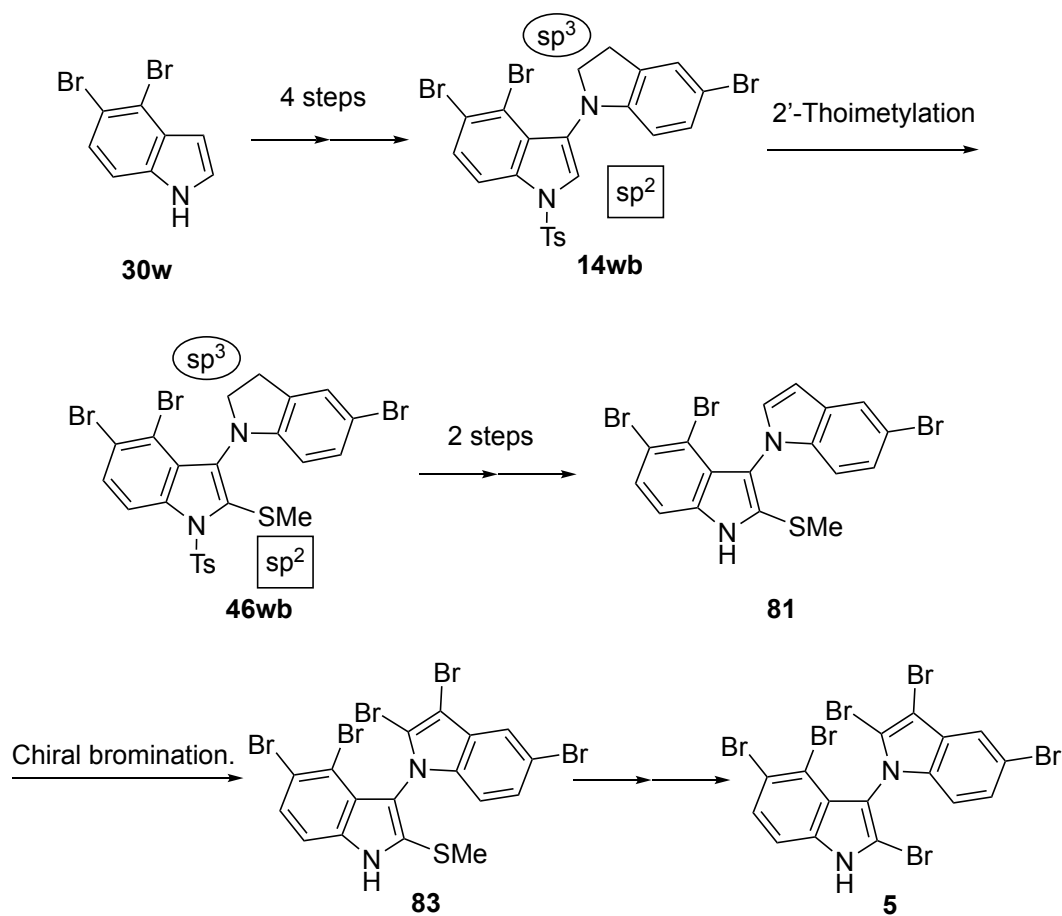
前節までで、rivularin A の平面構造が提唱された構造と相違ないことを確認した。続く本節では、rivularin A の不斉合成を達成すべく、幾つかの合成ルートを立案した。これらの合成に成功した場合、臭素を含むビスインドールの X 線結晶構造解析により、絶対立体配置を決定することができる。

オンデマンド合成法を活用した合成ルートとして、HITAB 合成時に不斉臭素化触媒を添加することによってインドール 3 位のキラル臭素化後、S<sub>N</sub>2 反応による立体反転を経てキラルなビスインドリンを得る。続けて、前節で確立した合成法を活用し、段階的に芳香族化することで、3 位の立体を C3'N1 結合による軸不斉へと不斉転写できるのではないかと考えた (スキーム 62)。この時、3 位の立体に関して、インドール 3 位臭素化後、3 度の立体反転を経てビスインドリンが得られる場合、HITAB はインドリン-2,3-エポキシドを介して反応が進行するが、2 度の立体反転を経てビスインドリンが得られる場合、エポキシド経由ではなく、直接 3 位の置換反応が進行するものと推測される。すなわち、キラルなビスインドリンの構築は、HITAB を用いた誘導体合成における反応機構をより明確にするものであると考えられる。



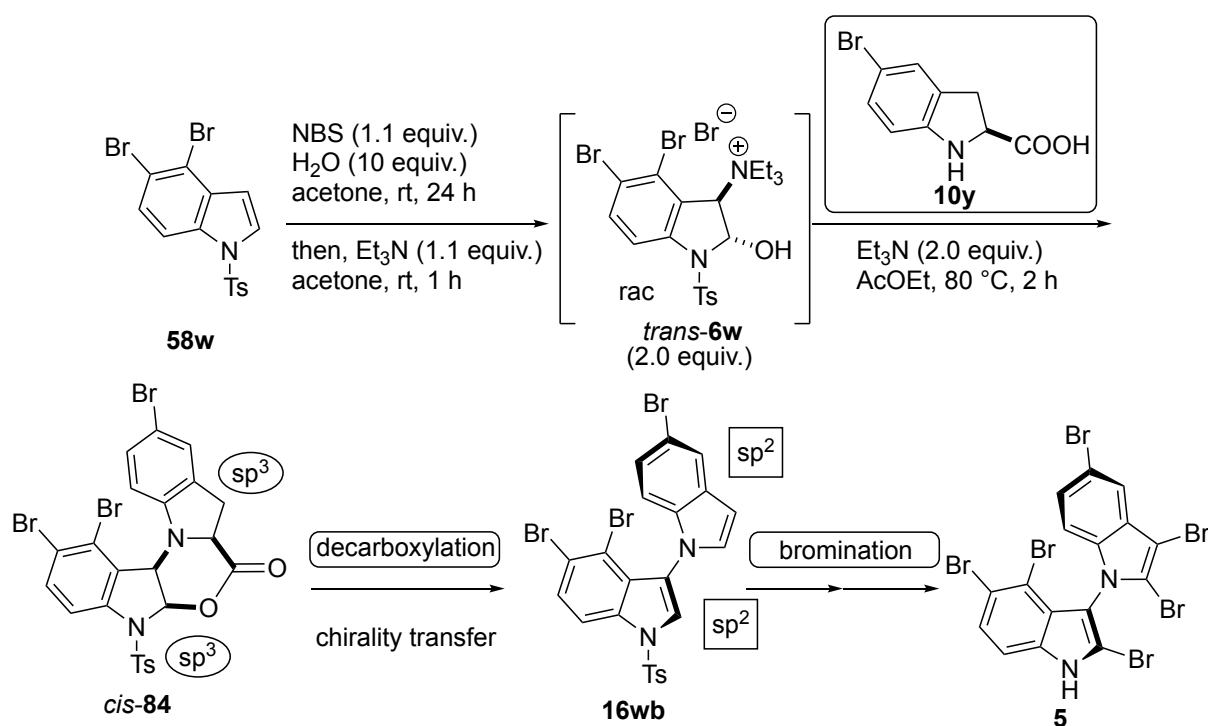
Scheme 62. Design of chiral bromination of HITAB 6.

また、段階的な芳香族化後のビスインドール **11wb** が軸不斉を持たない場合、軸不斉は 3,2,2'位の臭素に起因する立体障害が原因で発生しているため、最終段階における不斉臭素化によって目的物が得られるのではないかと推測している (スキーム 63)。この時、喜界島ビスインドールアルカロイドの全合成において活用したチオメチル基を配向基として活用可能ではないかと想定している。すなわち、2'位にチオメチル基を有する rivularin A の臭素化前駆体を合成した後、不斉触媒を用いた臭素化の後、2'位を臭素へと置き換えることで目的の軸不斉を有する rivularin A を構築できるのではないかと考えている。



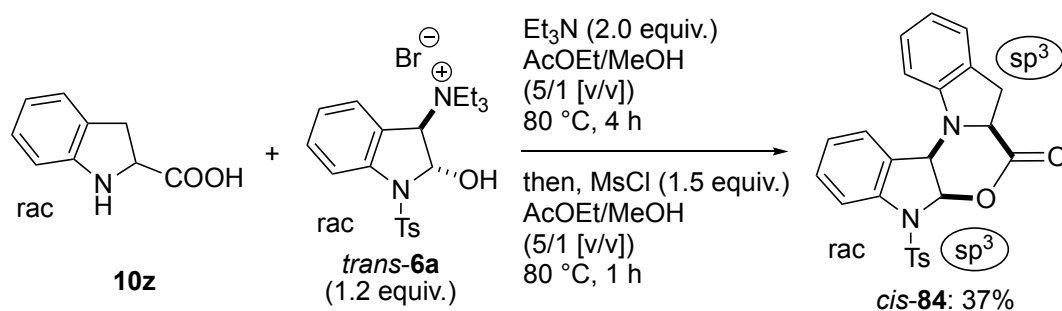
**Scheme 63.** Design of chiral bromination of (±)-rivularin A (5).

不斉触媒を用いない不斉合成法に関しても、合成ルートを立案した (スキーム 64)。オンデマンド合成法において、2 位に中心不斉を有するインドリンを基質とし、これを用いたビスインドリンの構築が可能な場合、上部インドリン 2 位の中心不斉を用いた軸不斉を有する C3'N1 ビスインドールの合成が可能ではないかと想起した。そこで、2 位に脱離可能な置換基を有するインドリンとして、2 位カルボキシ基を有するインドリンに着目した。



**Scheme 64.** Design of synthesis of (+)-rivularin A or (-)-rivularin A (**5**) with 5-bromoindoline-2-carboxylic acid (**10y**).

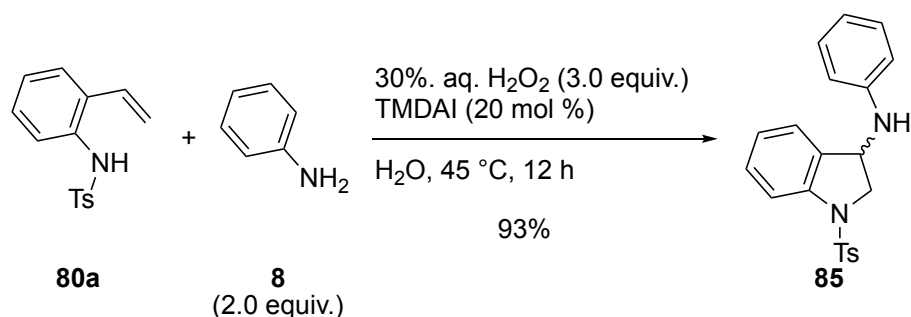
本手法がオンデマンド合成法に適用可能であることを確かめるべく、2位にカルボキシ基を有するインドリンのラセミ体を用いて検討を行った (スキーム 65)。この時、2位カルボキシ基を有するインドリンの溶解性が悪かったため、酢酸エチル、メタノールの混合溶媒を用い、HITAB と 2位にカルボキシ基を有するインドリン **10z** をトリエチルアミン存在下、加熱した。インドリンへミアミナルの脱水を期待し、メシルクロライドを添加してさらに1時間加熱したところ、C3'N1'ビスインドール骨格を有し、上部インドリン2位のカルボキシ基と下部インドリンの水酸基が反応した生成物 **84** を37%の収率で得た。すなわち、3位にキラルなインドリンの導入は可能であることが分かった。本手法を用いた不斉合成を達成するべく、現在、インドリン2位の脱炭酸について検討を進めている。



**Scheme 65.** The reaction of HITAB **6a** and indoline-2-carboxylic acid (**10z**).

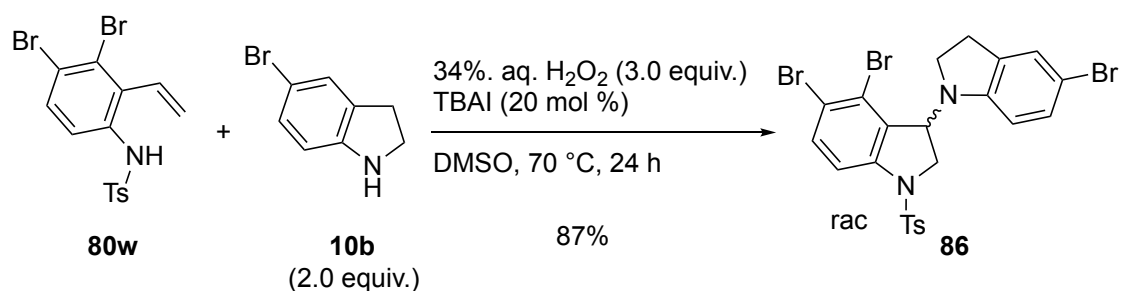
## 第2項 2-ビニルアニリンを用いた合成の試み

オンデマンド合成を用いない不斉合成法についても開発を進めている。本合成ルートの確立にあたって、4,5-ジブロモインドール合成時の副生成物として得られたビニルアニリンに着目した。ビニルアニリンは様々な窒素含有複素環の合成に用いられており、インドリンやインドールへ導く例が報告されている<sup>[59]</sup>。2018年に Wang らは、ビニルアニリンとアニリンを用い、水溶媒中、アンモニウムヨウ化物塩存在下、過酸化水素を添加することで、3位にアニリンを有するインドリンの構築が可能であることを報告している (スキーム 66)<sup>[60]</sup>。



**Scheme 66.** Wang's reaction between 2-vinylaniline **80a** and aniline using TMDAI.

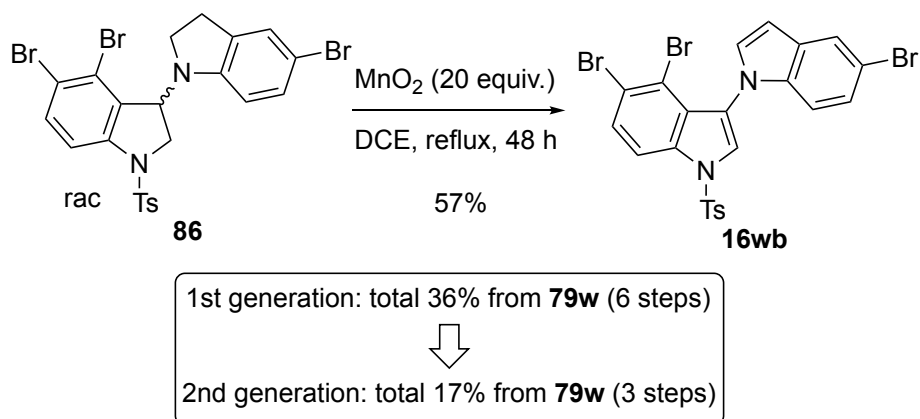
そこで、本手法を参考に、アニリンをインドリンへ置き換えることで、新たなビスインドリン合成法を確立できないかと想定した (スキーム 67)。種々検討した結果、3,4-ジブロモ-2-ビニルアニリン **80w** と 5-ブロモインドリン (**10b**) を DMSO 溶媒中、テトラブチルアンモニウムヨウ化物存在下、34%過酸化水素水を作用させることで 87%の収率で所望のビスインドリン **86** を得た。



**Scheme 67.** The reaction between 2-vinylaniline **80w** and indoline **10b** using TBAI.

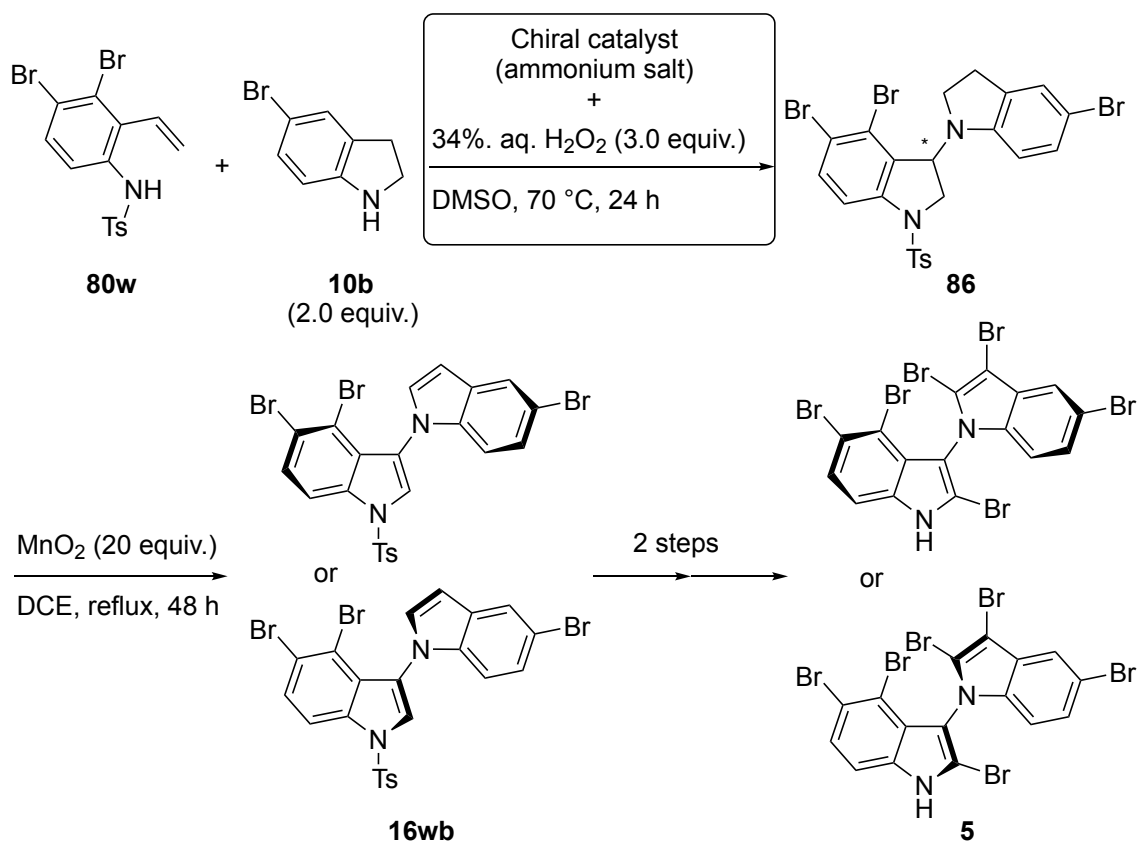
続けて、得られたビスインドリン **86** の酸化を行った (スキーム 68)。第1章第6節の条件を参考に検討を行ったところ、穏やかに反応が進行し、(±)-rivularin A 全合成時の中間体 **16wb** を 57% の収率で得た。すなわち、ビニルアニリンを鍵中間体とした (±)-rivularin A の第2世代合成の開発に成功したと言える。

本手法は、トシルインドリンを出発物質としたビスインドール **16** のオンデマンド合成法を用いた合成と比べ、総収率は 36% から 17% に低下したものの、工程数を 6 工程から 3 工程の短縮に成功している。



**Scheme 68.** Oxidation of bisindoline **86**.

本手法を用いた (+)-rivularin A の合成法を思案した (スキーム 69)。ビスインドールへの変換後の反応に関しては、前節で用いた手法を活用することとした。ビスインドリンの構築において、TBAI を丸岡触媒などのキラルなアンモニウム触媒またはキラルな酸化条件を用いて、3位の中心不斉から軸不斉への不斉転写によって変換することで合成が可能ではないかと考えている<sup>[61]</sup>。



**Scheme 69.** Design of chiral synthesis of (±)-rivularin A (5) with 2-vinylaniline 80w.

以上の検討より、軸不斉を有する C3'N1 ビスインドールの合成法に関して、いくつかの合成戦略を思案した。今後、これら手法を活用した C3'N1 ビスインドールのキラル合成法により、(+)-rivularin A 及び喜界島ビスインドールアルカロイドの不斉全合成が達成されることを期待している。

## 結論

筆者は、インドール-2,3-エポキシド等価体 HITAB およびインドリンを基盤とする新規 C3'N1 ビスインドール骨格のオンデマンド合成法を開発した。本手法を中核として、適切な官能基化戦略を組み合わせることにより、喜界島ビスインドールアルカロイドの全合成ならびに(+)-rivularin A のラセミ体である(±)-rivularin A の全合成を達成した。得られた研究成果を以下に総括する。

1. HITAB とインドリンを用いた C3'N1 ビスインドール構築法は、高い官能基許容性を示し、上下インドールの 2,3 位における酸化状態が異なる多様なビスインドール骨格の構築を可能とした。
2. C3'N1 ビスインドール誘導体のリチオ化において、1 位のスルホニル基が配向基として作用することを明らかにした。本手法を 4,6 位に臭素有する基質へ適用したところ、位置選択性に変化が認められた。これに対し、ヨウ素を封鎖基として活用することで、位置選択性は当初の結果と同様となった。
3. これらの手法を統合的に用いることで、喜界島ビスインドールアルカロイドの全合成を達成した。本合成過程において、本天然物が分子内あるいは分子間で水素結合を形成し、ラセミ化する可能性を示唆した。
4. また、HFIP を用いた 4,5-ジブロモインドールの新規合成法を開発し、得られた基質を用いたオンデマンド合成法を活用して(±)-rivularin A の全合成に成功した。加えて、4,5-ジブロモインドール合成時に得られた副生成物に着目し、ビニルアニリンを用いた新規ビスインドリン合成法を見出した。

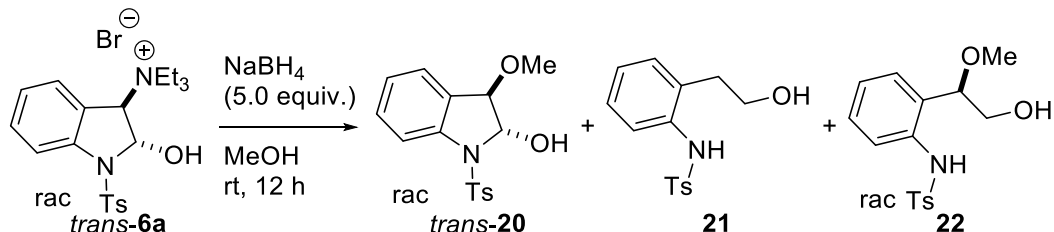
以上の成果は、ヘテロジアリール化合物の合成に新たな方法論と概念を提供するとともに、当該天然物の立体構造および分子認識に関する理解を深める知見である。今後、これら手法を基盤とした医薬品の開発の更なる発展を期待する。

## 実験の部

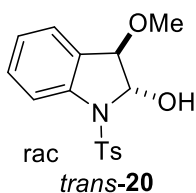
**General methods.** Column chromatography was carried out using silica gel (WAKO Gel 75–150 mesh, FUJIFILM WAKO Pure Chemical Co., Osaka, Japan). Preparative tin-layer chromatography was performed with silica gel plates (0.25 mm, silica gel, 60F<sub>254</sub>, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA). Melting points (mp) were recorded with a Yamato melting point apparatus model MP-21 (Yamato Scientific Co., Ltd., Tokyo, Japan) and are uncorrected. IR spectra were measured with a HORIBA fourier transform infrared spectrometer FT-720 (HORIBA Ltd., Kyoto, Japan), and absorbance frequencies are reported in reciprocal centimeters (cm<sup>-1</sup>). NMR experiments were performed with JEOL JNM-ECZ600R (JEOL Ltd., Tokyo, Japan) (<sup>1</sup>H NMR: 600 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 151 MHz) spectrometer, Varian NMR system 400b (Agilent Technologies Japan, Ltd., Tokyo, Japan) (<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 101 MHz) spectrometer and Varian NMR system 600 (Agilent Technologies Japan, Ltd., Tokyo, Japan) (<sup>1</sup>H NMR: 600 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 151 MHz) spectrometer. Chemical shifts are expressed in  $\delta$  [parts per million, ppm] values and coupling constants are expressed in hertz [Hz]. <sup>1</sup>H NMR spectra were referenced to a solvent signal (CDCl<sub>3</sub>: 7.26 ppm, acetone-*d*<sub>6</sub>: 2.05 ppm). <sup>13</sup>C NMR spectra were referenced to a solvent signal (CDCl<sub>3</sub>: 77.1 ppm, acetone-*d*<sub>6</sub>: 29.8 ppm). Signal multiplicities are abbreviated as follows: singlet (s), doublet (d), triplet (t), multiplet (m), doublet of doublets (dd), doublet of doublet of doublets (ddd), broad (br). High-resolution MS spectra were recorded with a Bruker microTOF mass spectrometers (ESI-TOF-MS) (Bruker Co., Billerica, MA, USA). Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) and carried out on a silica gel plates (60F<sub>254</sub>) and visualized under UV illumination at 254 or 365 nm, depending on the compounds. All substrates were used as received from commercial suppliers [Sigma-Aldrich (Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA), Kanto Chemical (Kanto Chemical Co. Int., Tokyo, Japan), TCI (Tokyo Chemical Industry Co. Ltd., Tokyo, Japan), Wako (FUJIFILM WAKO Pure Chemical Co., Osaka, Japan), Ambeed (Ambeed, Inc., IL, USA) and Nacalai Tesque (Nacalai Tesque, Inc., Kyoto, Japan)] and all reagents were weighed and handled in air at room temperature.

## 第1章に関する実験

The reduction of HITAB **6a** using NaBH<sub>4</sub>



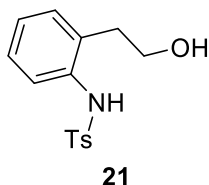
NaBH<sub>4</sub> (189 mg, 5.0 equiv., 5.0 mmol) was added to **6a** (469 mg, 1.0 mmol) in MeOH under air. The mixture was stirred at room temperature for 12 h. After the addition of H<sub>2</sub>O (20 mL), the whole was extracted by AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (2:1–1:1 [v/v]) to give **20**, **21** and **22**.

**trans-3-Methoxy-1-tosylindolin-2-ol (20)**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.5, 141.5, 135.0, 132.7, 130.9, 129.8, 127.5, 126.3, 125.4, 117.8, 99.6, 75.9, 56.2, 21.7.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>SNa, 342.0778; found, 342.0772.

**N-(2-(2-Hydroxyethyl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (21)**

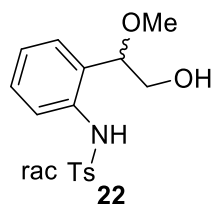
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (br s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (br s, 1H), 2.43 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H), 2.37 (s,

3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.6, 137.4, 135.9, 134.0, 130.9, 129.7, 127.7, 127.1, 126.2, 124.9, 64.6, 34.7, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{SNa}$ , 314.0827; found, 314.0830.

***N*-(2-(2-Hydroxy-1-methoxyethyl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (22)**

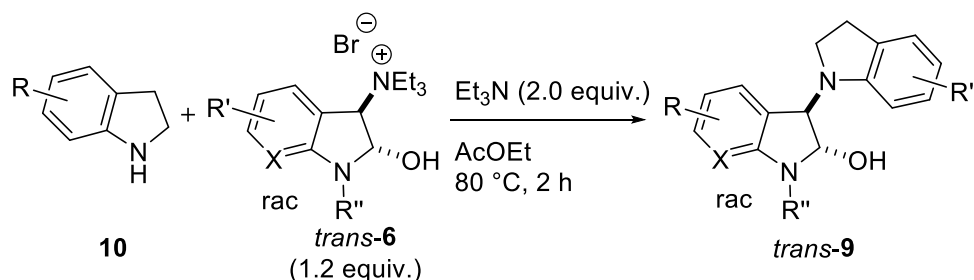


$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (br s, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 8.4, 4.8$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 12.0, 8.4$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 12.0, 5.4$  Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (br s, 1H).

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SNa}$ , 344.0932; found, 344.0933.

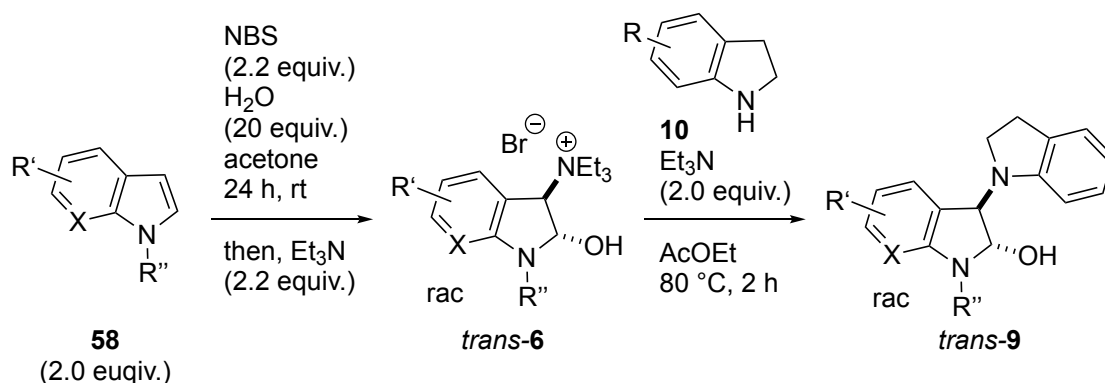
## Synthesis of bisindoline **9**

### General procedure A

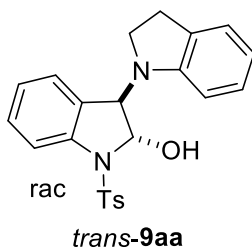


A solution of triethylamine (2.0 equiv.) in AcOEt (0.1 M) was added to HITAB **6** (1.2 equiv.) and indoline **10** under air. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath for 1.5 hours. After the whole was cooled to room temperature, H<sub>2</sub>O (20 mL) was added to the mixture. Then, the whole was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt solvent mixture as the eluent.

### General procedure B



A solution of NBS (1.1 mmol, 2.2 equiv.) in acetone (10 mmol, 0.1 M) was added to **58** (1.0 mmol, 2.0 equiv.) and H<sub>2</sub>O (10 mmol, 20 equiv.) under air. The mixture was stirred at room temperature for 24 h. Then triethylamine was added to the mixture and stirred further 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt (0.5 mL, 0.1 M) and added indoline **10** (0.5 mmol) and triethylamine (1.0 mmol, 2.0 equiv.). The mixture was stirred at 80 °C in oil bath for 1.5 hours. After the whole was cooled to room temperature, H<sub>2</sub>O (20 mL) was added to the mixture. Then, the whole was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt solvent mixture as the eluent.

***trans*-1'-Tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9aa)**

The reaction was performed according to the general procedure A using 563 mg (1.2 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 118 mg (1.0 mmol) of **10a**. The residue was purified by silica gel column chromatograph using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **9aa** as a white solid (350 mg, 0.86 mmol, 86% yield).

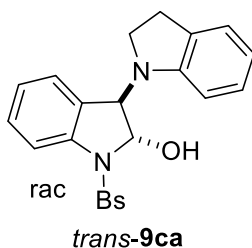
Mp 148–150 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3068, 3043, 2956, 2923, 2850, 2811  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.03 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.79 (br s, 1H), 2.85–2.82 (m, 1H), 2.75–2.69 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.41 (br s, 1H), 2.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.8, 144.8, 140.8, 135.3, 130.6, 130.02, 130.02, 127.4, 127.3, 127.2, 126.5, 124.9, 124.2, 118.6, 114.1, 108.3, 88.5, 64.8, 49.1, 28.2, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 429.1249; found, 429.1246.

***trans*-1'-(Phenylsulfonyl)-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9ca)**

The reaction was performed according to the general procedure A using 273 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6c** and 60 mg (0.5 mmol) of **2a**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **9ca** as a white solid (190 mg, 0.49 mmol, 97% yield).

Mp 171 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3064, 3043, 3014, 2956, 2913, 2836, 1334, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

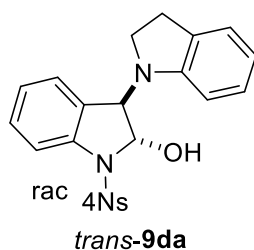
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J =$

7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 2H), 7.35 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.4, 7.8$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 5.68 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 2.73–2.67 (m, 2H), 2.58–2.57 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.8, 138.3, 133.7, 130.7, 130.2, 129.5, 127.6, 127.2, 127.0, 126.6, 124.9, 124.3, 119.2, 114.1, 108.7, 88.4, 65.1, 48.9, 28.2.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 415.1092; found, 415.1094.

### ***trans*-1'-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9da)**



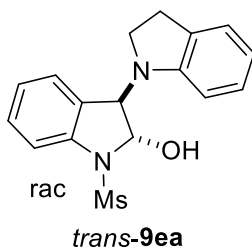
The reaction was performed according to the general procedure B using 303 mg (1.0 mmol, 2.0 equiv) of **58d** and 60 mg (0.5 mmol) of **10a**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **9da** as a brown oil (87 mg, 0.2 mmol, 40% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3112, 3037, 2979, 2948, 2848, 1349, 1160  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.06 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.12 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 0.6$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 7.2, 0.6$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.74 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.84 (br s, 1H), 2.90–2.88 (m, 1H), 2.80–2.75 (m, 1H), 2.64–2.59 (m, 1H), 2.42–2.39 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.7, 149.7, 144.1, 140.0, 130.6, 130.3, 128.5, 127.5, 127.4, 127.0, 125.1, 124.9, 124.6, 119.0, 113.9, 108.2, 88.8, 65.2, 49.6, 28.2.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ , 460.0943; found, 460.0943.

***trans*-1'- (Methylsulfonyl)-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9ea)**

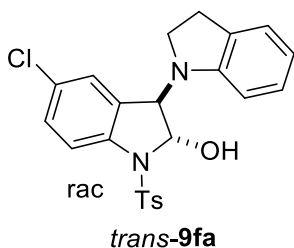
The reaction was performed according to the general procedure B using 195 mg of **58e** (1.0 mmol, 2.0 equiv.) and 60 mg of **10a**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **9ea** as a red oil (140 mg, 0.43 mmol, 85% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3023, 2956, 2927, 2846, 1348, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40–7.35 (m, 3H), 7.13–7.10 (m, 2H), 7.06 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.83 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.12 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.90 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.1, 141.0, 130.9, 130.3, 127.5, 127.1, 126.9, 125.1, 124.1, 119.1, 112.9, 108.4, 88.4, 65.2, 49.7, 39.6, 28.3.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 353.0936; found, 353.0938.

***trans*-5'-Chloro-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9fa)**

The reaction was performed according to the general procedure A using 302 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6f** and 60mg (0.5 mmol) of **10a**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **9fa** as a gray solid (206 mg, 0.47 mmol, 93% yield).

Mp 144–145  $^{\circ}\text{C}$ .

IR (KBr)  $\nu$ : 3114, 3048, 2948, 2925, 2840, 1332, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

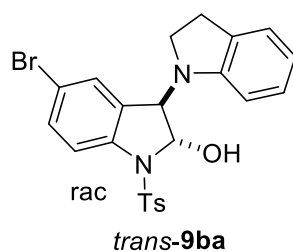
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.30 (ddd,  $J = 9.0, 1.8, 0.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.21 (dd,  $J = 1.2, 0.6$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.68 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.65 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.73 (br s, 1H), 2.82–2.73 (m, 2H), 2.63–2.58 (m, 1H), 2.40 (s, 3H),

2.24 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.4, 145.1, 139.4, 135.0, 130.5, 130.15, 130.15, 129.6, 129.4, 127.4, 127.2, 126.5, 125.0, 118.8, 115.2, 108.2, 88.7, 64.6, 49.3, 28.2, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 463.0859, 465.0830; found, 463.0859, 465.0831.

***trans*-5'-Bromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9ba)**



The reaction was performed according to the general procedure A using 329 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6b** and 60 mg (0.5 mmol) of **10a**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **9fa** as a pale-orange solid (234 mg, 0.49 mmol, 97% yield).

Mp 152–154 °C.

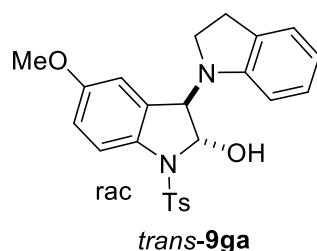
IR (KBr)  $\nu$ : 3029, 2991, 2954, 2911, 2848, 1342, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.68 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.64 (dd,  $J = 3.0, 3.0$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.77 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 2.83–2.73 (m, 2H), 2.63–2.58 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.4, 145.1, 139.9, 135.0, 133.0, 130.5, 130.2, 129.7, 129.4, 127.4, 127.2, 125.0, 118.8, 116.9, 115.6, 108.2, 88.5, 65.6, 49.3, 28.2, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 507.0354, 509.0334; found, 507.0355, 509.0334.

***trans*-5'-Methoxy-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9ga)**



The reaction was performed according to the general procedure A using 300 mg (0.5 mmol) of **6g** and 59 mg (0.5 mmol) of **10a**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **9ga** as a white solid (210 mg, 0.46 mmol, 96% yield). Mp 148–149 °C.

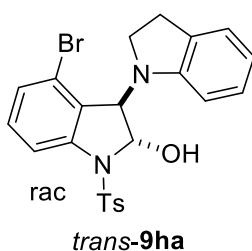
IR (KBr)  $\nu$ : 3046, 3012, 2944, 2921, 2840, 1334, 1166  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 6.38 (br s, 1H), 5.60 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.82 (br s, 1H), 2.76–2.71 (m, 1H), 2.59–2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (br s, 1H) (OH proton was disappeared.).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.0, 149.1, 144.6, 135.0, 134.3, 130.8, 130.0, 128.5, 127.5, 127.3, 124.9, 119.2, 116.1, 115.3, 111.3, 108.8, 88.7, 65.4, 55.8, 49.0, 28.2, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ , 459.1355; found, 459.1354.

#### ***trans*-4'-Bromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9ha)**



The reaction was performed according to the general procedure B using 1.57 g (4.5 mmol, 1.1 equiv.) of **58h** and 477 mg (4.0 mmol) of **10a**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **9ha** as a blue solid (1.30 g, 2.68 mmol, 67% yield).

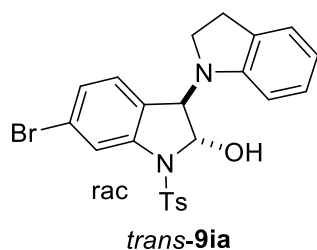
Mp 137–138 °C

IR (KBr)  $\nu$ : 3041, 2921, 2865, 1336, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.59–7.56 (m, 1H), 7.26–7.22 (m, 4H), 7.03–7.00 (m, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 6.47 (br s, 1H), 5.63 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 3.54 (br s, 1H), 2.78–2.74 (m, 2H), 2.54–2.51 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.4, 145.0, 142.2, 135.6, 131.7, 130.1, 129.8, 127.7, 127.5, 127.1, 127.0, 124.7, 121.6, 117.9, 113.1, 107.0, 88.9, 64.7, 47.9, 28.2, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 507.0354, 509.0334; found, 507.0354, 509.0334.

***trans*-6'-Bromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (3ia)**

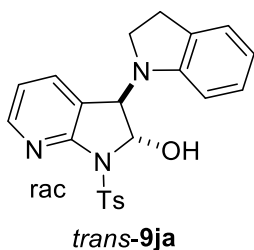
The reaction was performed according to the general procedure A using 328 mg (0.6 mmol) of **6i** and 60 mg (0.5 mmol) of **10a**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **9ia** as a white solid (201 mg, 0.42 mmol, 83% yield). Mp 162–164 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3104, 3046, 2960, 2923, 2834, 1334, 1157  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.18 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.66 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.85 (br s, 1H), 2.78–2.72 (m, 2H), 2.62–2.57 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.5, 145.1, 142.0, 135.1, 130.5, 130.2, 127.6, 127.5, 127.3, 127.2, 126.4, 125.0, 123.7, 118.8, 117.2, 108.3, 88.7, 64.5, 49.2, 28.2, 21.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 507.0354, 509.0334; found, 507.0353, 509.0333.

***trans*-3-(Indolin-1-yl)-1-tosyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-ol (3ja)**

The reaction was performed according to the general procedure B using 273 mg (1.0 mmol, 2.0 equiv.) of **58j** and 60 mg (0.5 mmol) of **10a**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (1/1 [v/v]) to give **9ja** as a brown solid (96 mg, 0.28 mmol, 47% yield).

Mp 159–160 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3056, 2962, 2925, 2846, 1421, 1353, 1168  $\text{cm}^{-1}$ .

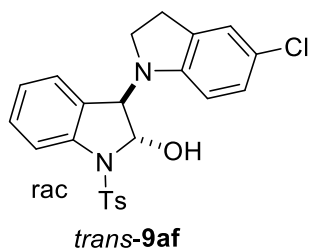
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (ddd,  $J = 4.8, 2.8, 0.6$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.54

(ddd,  $J = 7.2, 1.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.93–6.90 (m, 2H), 6.70 (ddd,  $J = 7.2, 7.2, 0.6$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.09 (br s, 1H), 2.97–2.94 (m, 1H), 2.88–2.81 (m, 3H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.5, 149.5, 149.4, 144.7, 136.2, 134.8, 130.8, 129.7, 128.1, 127.4, 125.1, 120.5, 119.1, 118.8, 108.5, 87.0, 62.9, 49.7, 28.3, 21.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{SNa}$ , 430.1201; found, 430.1203.

### ***trans*-5-Chloro-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9af)**



The reaction was performed according to the general procedure A using 281 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 77 mg (0.5 mmol) of **10f**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **9af** as a pale-pink solid (175 mg, 0.40 mmol, 79% yield).

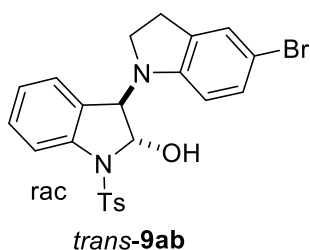
Mp 160 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3068, 2959, 2921, 2819  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 5.61 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.71 (br s, 1H), 2.91–2.84 (m, 1H), 2.77–2.69 (m, 1H), 2.62–2.54 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.1, 145.0, 140.9, 135.3, 132.7, 130.3, 130.1, 127.3, 127.2, 126.8, 126.5, 125.1, 124.3, 123.5, 114.2, 109.2, 88.3, 65.4, 49.7, 28.1, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 463.0859, 465.0830; found, 463.0859, 465.0830.

***trans*-5-Bromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9ab)**

The reaction was performed according to the general procedure A using 282 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 99 mg (0.5 mmol) of **10c**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **9ac** as a pale-orange solid (244 mg, 0.50 mmol, quant.).

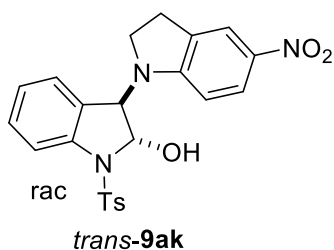
Mp 145 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3102, 3073, 3031, 2989, 2948, 2919, 2850  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 6.87 (br d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.60 (dd,  $J = 2.8, 2.8$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.87–2.83 (m, 1H), 2.77–2.69 (m, 1H), 2.62–2.54 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.9, 144.9, 140.8, 135.2, 133.0, 130.2, 130.1, 130.0, 127.8, 127.2, 126.9, 126.4, 124.3, 114.2, 110.1, 109.4, 88.4, 65.1, 49.6, 28.0, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 507.0354, 509.0334; found, 507.0354, 509.0334.

***trans*-5-Nitro-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9ak)**

The reaction was performed according to the general procedure A using 282 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 82 mg (0.5 mmol) of **10k**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **9ak** as a yellow solid (240 mg, 0.50 mmol, quant.).

Mp 156–159 °C.

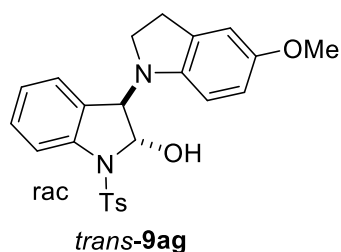
IR (KBr)  $\nu$ : 3050, 2960, 2923, 2873, 1504, 1353, 1319, 1166  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.09 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 5.99 (br s, 1H), 5.59 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.92–2.84 (m, 1H), 2.77–2.69 (m, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.42 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.1, 145.3, 141.1, 139.6, 135.4, 130.79, 130.75, 130.2, 127.4, 126.3, 126.0, 125.8, 124.6, 121.0, 114.6, 105.5, 89.3, 64.8, 50.1, 27.2, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ , 474.1100; found, 474.1103.

### ***trans*-5-Methoxy-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (**9ag**)**



The reaction was performed according to the general procedure A using 282 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 74 mg (0.5 mmol) of **10g**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **9ag** as a white solid (183 mg, 0.42 mmol, 84% yield).

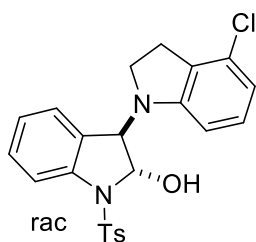
Mp 153–154 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3075, 3008, 2958, 2884, 2848, 2829, 1349, 1241, 1162, 1031  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.05 (ddd,  $J = 7.2, 7.2, 0.8$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.46 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.65 (dd,  $J = 2.8, 2.8$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (br s, 1H), 2.74–2.65 (m, 2H), 2.58–2.50 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.18–2.16 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.4, 144.7, 143.8, 140.8, 135.4, 132.3, 129.99, 129.97, 127.5, 127.2, 126.5, 124.2, 114.0, 112.3, 111.7, 108.9, 88.1, 65.5, 56.0, 49.5, 28.5, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ , 459.1355; found, 459.1356.

***trans*-4-Chloro-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9aI)*****trans*-9aI**

The reaction was performed according to the general procedure A using 281 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 77 mg (0.5 mmol) of **10I**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **10aI** as a white solid (197 mg, 0.45 mmol, 89% yield).

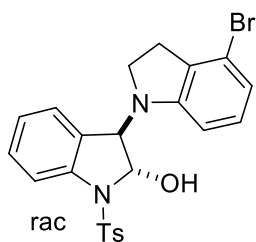
Mp 163–164 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3064, 3050, 2956, 2921, 2857, 1338, 1160  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 5.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.65 (br s, 1H), 2.86–2.85 (m, 1H), 2.78–2.73 (m, 1H), 2.64–2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.7, 144.9, 140.9, 135.3, 130.9, 130.3, 130.1, 129.0, 128.8, 127.2, 126.5, 124.3, 119.0, 114.3, 106.7, 88.5, 65.1, 48.7, 27.5, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 463.0859, 465.0830; found, 463.0859, 465.0830.

***trans*-4-Bromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9aH)*****trans*-9aH**

The reaction was performed according to the general procedure A using 283 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 99 mg (0.5 mmol) of **10h**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **9aH** as a white solid (248 mg, 0.50 mmol, quant.).

Mp 161–162 °C.

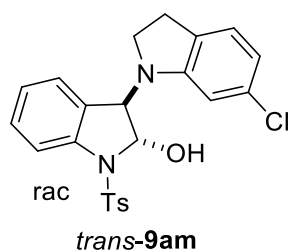
IR (KBr)  $\nu$ : 3046, 2952, 2921, 2857, 1361, 1157  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.80–6.78 (m, 2H), 6.27 (br s, 1H), 5.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.79 (br s, 1H), 2.82 (br s, 1H), 2.75–2.70 (m, 1H), 2.60–2.57 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.8, 144.9, 140.8, 135.2, 130.8, 130.2, 130.1, 129.2, 127.2, 126.7, 126.5, 124.3, 121.4, 119.9, 114.3, 106.8, 88.5, 65.0, 48.2, 29.4, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 507.0354, 509.0334; found, 507.0353, 509.0333.

***trans*-6-Chloro-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9am)**



The reaction was performed according to the general procedure A using 282 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 77 mg (0.5 mmol) of **10m**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **9am** as a white solid (218 mg, 0.48 mmol, 96% yield).

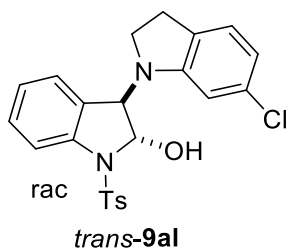
Mp 170–171 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3070, 3050, 2954, 2846, 2821, 1319, 1149  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.07 (ddd,  $J = 7.2, 7.2, 0.6$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.61 (dd,  $J = 2.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.76 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 2.78–2.74 (m, 1H), 2.71–2.65 (m, 1H), 2.54–2.48 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14–2.13 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.2, 144.9, 140.9, 135.3, 133.2, 130.2, 130.1, 128.9, 127.2, 126.6, 126.5, 125.4, 124.3, 118.3, 114.2, 108.3, 88.7, 64.5, 49.0, 27.6, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 463.0859, 465.0830; found, 463.0858, 465.0830.

***trans*-6-Bromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9aI)**

The reaction was performed according to the general procedure A using 282 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 99 mg (0.5 mmol) of **10I**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **9aI** as a white solid (194 mg, 0.40 mmol, 80% yield).

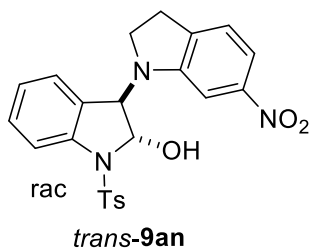
Mp 158 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3066, 3050, 2954, 2925, 2869, 2823, 1332, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 5.61 (dd,  $J = 3.0, 3.0$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.76 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.72–2.63 (m, 2H), 2.50–2.45 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.07–2.05 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.4, 144.8, 140.9, 135.3, 130.3, 130.1, 129.4, 127.2, 126.6, 126.5, 125.9, 124.2, 121.22, 121.17, 114.2, 111.1, 88.7, 64.3, 48.7, 27.6, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 507.0354, 509.0334; found, 507.0354, 509.0334.

***trans*-6-Nitro-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9aN)**

The reaction was performed according to the general procedure A using 57 mg (0.12 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 17 mg (0.1 mmol) of **10n**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **9aN** as a yellow solid (44 mg, 0.49 mmol, 98% yield).

Mp 175–176 °C.

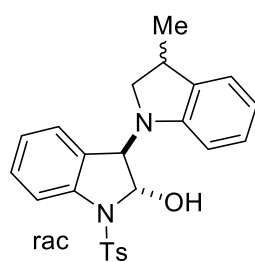
IR (KBr)  $\nu$ : 3070, 2946, 2925, 2871, 1336, 1155  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.24–7.21 (m, 3H), 7.10–7.06 (m, 3H), 5.64 (dd,  $J = 2.8, 2.8$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 2.97–2.93 (m, 1H), 2.89–2.80 (m, 1H), 2.73–2.69 (m, 1H), 2.43–2.42 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.9, 148.5, 145.0, 140.9, 138.1, 135.3, 130.5, 130.0, 127.2, 126.4, 126.0, 124.5, 124.4, 114.5, 114.3, 102.0, 88.7, 64.6, 49.2, 28.1, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ , 474.1100; found, 474.1104.

### ***trans*-3-Methyl-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9ao)**



*trans*-**9ao** (dr = 3:2)

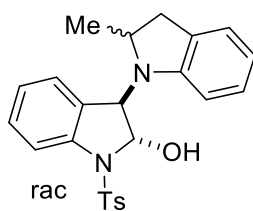
The reaction was performed according to the general procedure A using 282 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 67 mg (0.5 mmol) of **10o**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **9ao** as a white solid (153 mg, 0.37 mmol, 73% yield).

Mp 166–168 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3066, 3041, 2960, 2923, 2867, 2813  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74, 7.71 (2d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.69, 7.62 (2d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.37, 7.33 (2dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.29–7.16 (m, 3H), 7.10, 6.88 (2dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.73, 6.68 (2dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.60, 6.31 (2br d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.68, 5.51 (2dd,  $J = 2.4, 2.4$  Hz, 1H), 5.06, 4.96 (2s, 1H), 3.73, 3.66 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.04–2.91 (m, 1H), 2.73–2.32 (m, 2H), 2.39, 2.36 (2s, 3H), 1.10, 0.95 (2d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.5, 149.4, 144.8, 144.7, 140.9, 140.8, 135.50, 135.47, 135.35, 135.26, 130.13, 130.07, 130.0, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 127.0, 126.6, 126.5, 124.3, 124.2, 123.5, 123.4, 118.8, 118.5, 114.2, 114.1, 108.3, 108.0, 89.1, 87.8, 64.8, 64.2, 57.0, 56.4, 34.9, 34.6, 21.7, 18.5, 17.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 443.1405; found, 443.1407.

***trans*-2-Methyl-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9ap).*****trans*-9ap** (dr = 5:3)

The reaction was performed according to the general procedure A using 281 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 66 mg (0.5 mmol) of **10p**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **9ap** as a pale-brown solid (97 mg, 0.37 mmol, 73% yield).

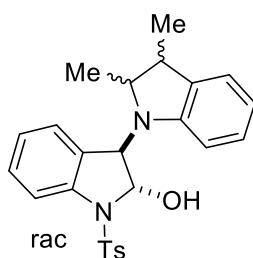
Mp 115–119 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3048, 3025, 2965, 2925, 2842, 1338, 1166  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82, 7.76 (2d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.63, 7.60 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.35–7.26 (m, 1H), 7.28, 7.22 (2d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (br s, 1H), 7.04–6.96 (m, 2H), 6.53 (br dd,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.86, 5.71 (2d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.95, 4.88 (2d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.00–3.92 (m, 1H), 3.80, 3.56 (2br s, 1H), 3.14–3.08 (m, 1H), 2.61–2.51 (m, 1H), 2.42, 2.41 (2s, 3H), 1.17, 1.02 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.8, 148.2, 144.9, 144.8, 140.6, 140.3, 134.9, 134.7, 130.3, 130.2, 130.1, 130.0, 129.9, 129.82, 129.78, 129.2, 127.6, 127.4, 127.3, 127.1, 126.9, 126.3, 125.8, 124.8, 124.7, 124.02, 123.99, 118.1, 113.8, 113.5, 108.5, 108.2, 88.9, 88.7, 65.3, 65.2, 60.4, 60.1, 58.8, 37.6, 37.1, 21.7, 21.6, 20.3.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 443.1405; found, 474.1407.

***trans*-2,3-Dimethyl-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9aq)*****trans*-9aq** (dr = 1:1:0.25)

The reaction was performed according to the general procedure A using 283 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 74 mg (0.5 mmol) of **10q**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **9aq** as a pale-brown oil (113 mg, 0.26 mmol, 52% yield).

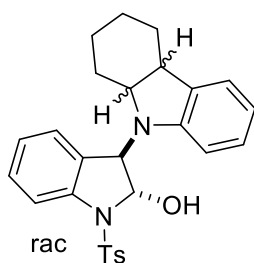
IR (KBr)  $\nu$ : 3046, 3025, 2960, 2925, 2869  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84–7.75 (m, 2H), 7.69–7.59 (m, 1H), 7.34–7.19 (m, 4H), 7.05–6.96 (m, 2H), 6.60–6.54 (m, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.89–5.67 (m, 1H), 5.01–4.88 (m, 1H), 4.02–3.85 (m, 1H), 3.40–3.20 (m, 1H), 2.79–2.39 (m, 2H), 2.44–2.42 (m, 3H), 1.33–1.03 (m, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.8, 144.9, 144.8, 140.7, 140.1, 134.9, 134.6, 134.5, 134.0, 130.2, 130.1, 129.8, 129.6, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 127.1, 125.8, 125.7, 124.01, 123.97, 123.8, 123.5, 123.2, 123.1, 117.9, 113.8, 113.5, 108.2, 88.9, 88.5, 67.2, 65.0, 64.7, 64.2, 61.1, 43.8, 43.3, 39.3, 38.9, 21.7, 20.1, 18.5, 17.3, 14.8, 14.6, 13.9, 13.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 457.1562; found, 457.1561.

***trans*-3-(1,2,3,4,4a,9a-Hexahydro-9H-carbazol-9-yl)-1-tosylindolin-2-ol (9ar)**



*trans*-9ar

(dr = 3:2)

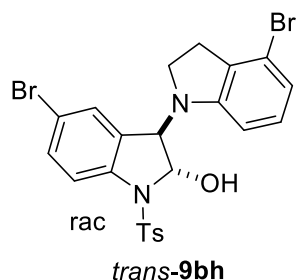
The reaction was performed according to the general procedure A using 282 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6a** and 87 mg (0.5 mmol) of **10r**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **10ar** as a pale-brown oil (171 mg, 0.37 mmol, 74% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3066, 3046, 3023, 2927, 2854, 1353, 1166  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84, 7.78 (2d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.63, 7.62 (2d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36–7.18 (m, 4H), 7.07–6.96 (m, 2H), 6.62–6.42 (m, 2H), 5.81 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.01 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.05, 3.92 (2br s, 1H), 3.61–3.44 (m, 1H), 3.04–3.01 (m, 1H), 2.44, 2.42 (2s, 3H), 1.80–1.01 (m, 8H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.0, 144.8, 144.7, 140.2, 135.02, 134.96, 134.8, 134.1, 130.3, 130.14, 130.06, 129.7, 127.5, 127.6, 127.5, 127.4, 126.9, 126.6, 126.1, 125.9, 123.90, 123.87, 123.1, 122.9, 118.2, 117.9, 113.5, 117.9, 113.5, 113.4, 109.1, 108.5, 88.6, 88.3, 64.8, 63.9, 62.2, 40.9, 40.5, 27.9, 27.0, 26.7, 25.9, 22.9, 22.3, 21.7, 21.2, 21.0.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 483.1718; found, 483.1719.

**trans-4,5'-Dibromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9bh)**

The reaction was performed according to the general procedure A using 197 mg (0.36 mmol, 1.2 equiv.) of **6b** and 59 mg (0.3 mmol) of **10h**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **9bh** as a pale-orange solid (169 mg, 0.50 mmol, quant.).

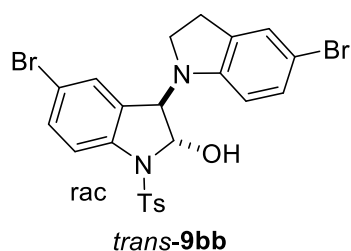
Mp 165–166 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3108, 2944, 2921, 2846, 1357, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 5.60 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.74 (br s, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.78–2.73 (m, 1H), 2.62–2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.6, 145.2, 139.9, 134.9, 133.2, 130.7, 130.2, 129.3, 129.2, 129.1, 127.2, 121.6, 120.0, 117.1, 115.8, 106.7, 88.6, 64.6, 48.4, 29.5, 21.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 586.9439, 584.9459, 588.9418; found, 586.9439, 584.9460, 588.9418.

**trans-5,5'-Dibromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9bb)**

The reaction was performed according to the general procedure A using 329 mg (0.6 mmol, 1.2 equiv.) of **6b** and 99 mg (0.5 mmol) of **10b**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **9bb** as a brown solid (258 mg, 0.46 mmol, 92% yield).

Mp 167 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3099, 2952, 2919, 2884, 2850, 1344, 1160  $\text{cm}^{-1}$ .

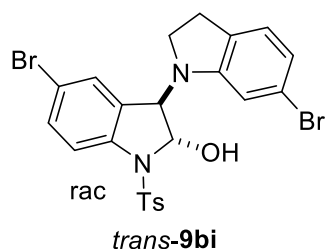
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $J =$

8.8, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J = 1.6, 0.4, 0.4$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.12 (dd,  $J = 0.8, 0.8$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.02 (br s, 1H), 5.60 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.92–2.90 (m, 1H), 2.79–2.72 (m, 1H), 2.66–2.58 (m, 1H), 2.45–2.39 (m, 1H), 2.42 (s, 3H) (OH proton was disappeared.).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.4, 145.2, 139.8, 134.8, 133.1, 132.9, 130.2, 130.0, 129.3, 129.2, 127.9, 127.2, 117.0, 115.6, 110.4, 109.4, 88.4, 64.7, 49.8, 28.0, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 586.9439, 584.9459, 588.9418; found, 586.9438, 584.9457, 588.9419.

### ***trans*-6,5'-Dibromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9bi)**



The reaction was performed according to the general procedure A using 197 mg (0.36 mmol, 1.2 equiv.) of **6b** and 60 mg (0.3 mmol) of **10i**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **9bi** as a pale-orange solid (160 mg, 94% yield).

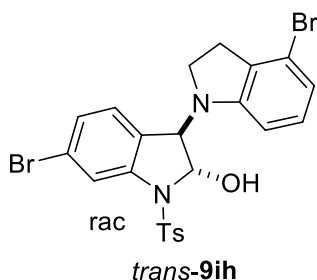
Mp 161–163 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3104, 3062, 2956, 2923, 2850, 1330, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 9.0, 1.8$  Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 5.59 (dd,  $J = 3.0, 3.0$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.72 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 2.74–2.65 (m, 2H), 2.51–2.46 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.05 (br s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.1, 145.2, 140.0, 135.1, 133.3, 130.2, 129.4, 129.3, 128.9, 127.2, 126.0, 121.6, 121.2, 117.0, 115.7, 111.1, 88.7, 64.0, 48.8, 27.7, 21.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 586.9439, 584.9459, 588.9418; found, 586.9439, 584.9459, 588.9418.

***trans*-4,6'-Dibromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (**9ih**)**

The reaction was performed according to the general procedure A using 197 mg (0.36 mmol, 1.2 equiv.) of **3i** and 59 mg (0.3 mmol) of **10h**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **9ih** as a white solid (168 mg, 0.50 mmol, 99% yield).

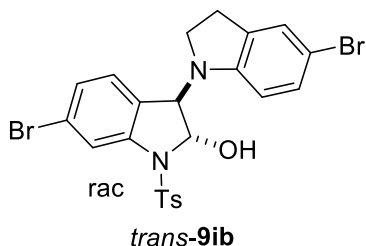
Mp 164 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3056, 2948, 2921, 2846, 1334, 1153  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.19 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 7.8, 0.6$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.62 (dd,  $J = 3.0, 3.0$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.63 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 2.85–2.82 (m, 1H), 2.78–2.72 (m, 1H), 2.63–2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31–2.30 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.8, 145.3, 142.3, 135.5, 130.8, 130.3, 129.2, 127.6, 127.4, 127.3, 126.0, 124.0, 121.7, 120.1, 117.5, 106.8, 89.0, 64.7, 48.4, 29.6, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 586.9439, 584.9459, 588.9418; found, 586.9440, 584.9460, 588.9416.

***trans*-5,6'-Dibromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (**9ib**)**

The reaction was performed according to the general procedure A using 197 mg (0.36 mmol, 1.2 equiv.) of **6i** and 60 mg (0.3 mmol) of **10b**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **9ib** as a pale-orange solid (172 mg, 0.5 mmol, quant.).

Mp 145–148 °C.

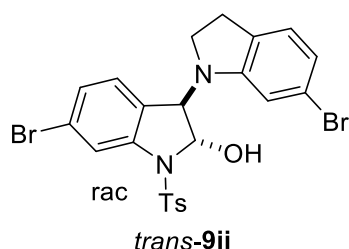
IR (KBr)  $\nu$ : 3056, 2958, 2925, 2842, 1346, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (dd,  $J$  = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.03 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.61 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.84 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 3.66 (br s, 1H), 2.88–2.85 (m, 1H), 2.77–2.72 (m, 1H), 2.64–2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.44–2.40 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.5, 145.2, 141.9, 134.9, 132.9, 130.2, 130.0, 127.8, 127.5, 127.3, 127.1, 125.9, 123.8, 117.2, 110.4, 109.5, 88.6, 64.6, 49.4, 27.9, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 586.9439, 584.9459, 588.9418; found, 586.9440, 584.9458, 588.9418.

### ***trans*-6,6'-Dibromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9ii)**



The reaction was performed according to the general procedure A using 198 mg (0.36 mmol, 1.2 equiv.) of **6i** and 60 mg (0.3 mmol) of **10i**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **9ii** as a pale-pink solid (132 mg, 0.39 mmol, 78% yield).

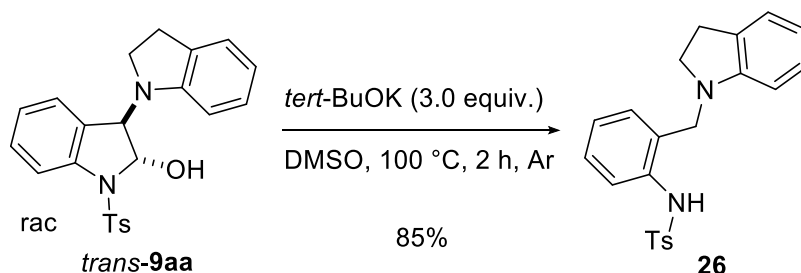
Mp 177–178 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3106, 3056, 2942, 2859, 1338, 1164  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (dd,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J$  = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (br s, 1H), 5.60 (dd,  $J$  = 3.0, 3.0 Hz, 1H), 4.88 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 3.72 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 2.70–2.63 (m, 2H), 2.51–2.46 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08–2.06 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.8, 145.3, 142.3, 135.5, 130.8, 130.3, 129.2, 127.6, 127.4, 127.3, 125.9, 124.0, 121.7, 120.1, 117.5, 106.8, 89.0, 64.7, 48.4, 29.6, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 586.9439, 584.9459, 588.9418; found, 586.9438, 584.9461, 588.9420.

The synthesis of 2-aminobenzyl derivative **26**

To a solution of **9aa** (406 mg, 1 mmol) in DMSO (5.0 mL, 0.2 M) was added *tert*-BuOK (336 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv.) under Ar atmosphere. The mixture was stirred at 100 °C in oil bath for 2 h. After the whole was cooled to room temperature, H<sub>2</sub>O (20 mL) was added to the mixture. Then, the whole was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (5 x 20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **26** as a pale-brown solid (322 mg, 0.85mmol, 85% yield).

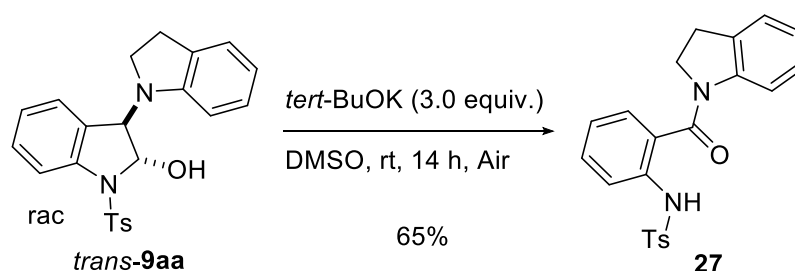
Mp 152 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3099, 3050, 2985, 2913, 2886, 2846, 1334, 1153, 759 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.96 (br s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11–7.06 (m, 3H), 6.85 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.00 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  151.3, 143.8, 137.5, 137.3, 131.5, 129.8, 129.7, 129.1, 127.9, 127.4, 127.0, 125.1, 125.0, 122.7, 120.7, 110.0, 54.8, 54.6, 28.7, 21.7.

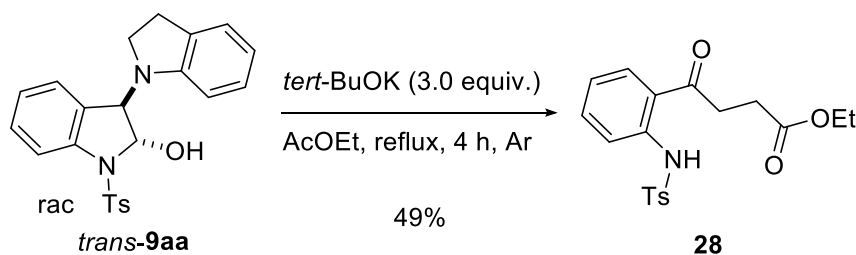
HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SNa 401.1300; Found 401.1298.

The synthesis of 2-aminobenzoyl derivative **27**

To a solution of **9aa** (203 mg, 0.5 mmol) in DMSO (2.5 mL, 0.2 M) was added *tert*-BuOK (168 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) under air. The mixture was stirred at room temperature for 14 h. After H<sub>2</sub>O (20 mL) was added to the mixture, the whole was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (5 x 20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography

using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **27** as a colorless oil (128 mg, 0.33 mmol, 65% yield).  
 IR (KBr)  $\nu$ : 3251, 3064, 3031, 2958, 2923, 2857, 1625, 1589, 1482, 1338, 1164, 759, 563  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.26–7.08 (m, 5H), 6.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.43 (br s, 2H), 2.87 (br s, 2H), 2.19 (br s, 3H).  
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.0, 143.6, 141.9, 136.6, 135.7, 131.9, 131.6, 129.44, 129.44, 127.1, 126.9, 125.6, 124.83, 124.83, 118.2, 115.5, 50.8, 28.1, 21.5.  
 HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$  415.1092; Found 415.1095.

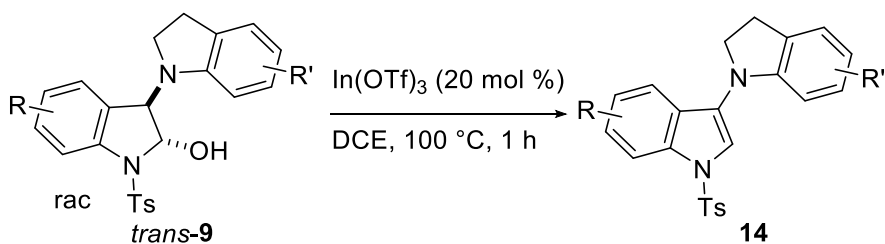
### The synthesis of 2-aminophenyl-1,4-dione derivative **28**



To a solution of **9aa** (406 mg, 1 mmol) in AcOEt (2.5 mL, 0.2 M) was added *tert*-BuOK (3.0 equiv.) under argon atmosphere. The mixture was stirred at 100 °C for 4 h. Then the mixture was cooled to 60 °C, 10% aq. HCl (5 mL) was added to the mixture and stirred further 2 h. After the whole was cooled to room temperature, the mixture was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL) dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **28** as a white solid (183 mg, 0.49 mmol, 49% yield).  
 Mp 120–122 °C.

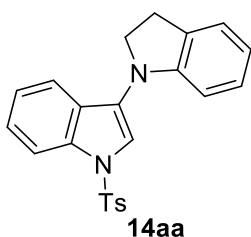
IR (KBr)  $\nu$ : 3064, 3012, 2981, 2931, 1680, 1492, 1338, 1157, 771  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.31 (br s, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.06 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.24 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.66 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.1, 172.7, 144.1, 140.1, 136.6, 135.0, 131.0, 129.8, 127.4, 122.8, 122.1, 119.3, 61.0, 34.4, 28.2, 21.7, 14.3.  
 HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SNa}$  398.1038; Found 398.1036.

## General Procedure C



In(OTf)<sub>3</sub> (0.2 equiv.) was added to a solution of **9** in DCE. The mixture was stirred at 100 °C in oil bath for 1 h. After the whole was cooled to room temperature, H<sub>2</sub>O (20 mL) was added to the mixture. Then, the whole was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt solvent mixture as the eluent.

## 3-(Indolin-1-yl)-1-tosyl-1H-indole (14aa)



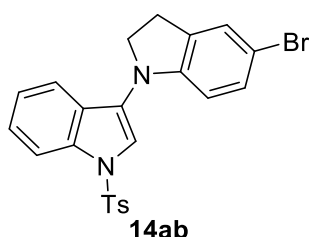
The reaction was performed according to the general procedure C using 407 mg (1.0 mmol) of **9aa**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (8/1 [v/v]) to give **14aa** as a colorless oil (242 mg, 0.62 mmol, 62% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3118, 3048, 2956, 2921, 2848, 1367, 1174 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.26–7.19 (m, 4H), 7.04 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.2, 145.0, 135.0, 134.7, 130.5, 129.9, 129.4, 127.3, 127.3, 126.9, 125.2, 124.9, 123.0, 120.9, 119.2, 115.0, 114.3, 109.3, 54.5, 28.9, 21.7.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 389.1324; found, 389.1323.

**3-(5-Bromoindolin-1-yl)-1-tosyl-1H-indole (14ab)**

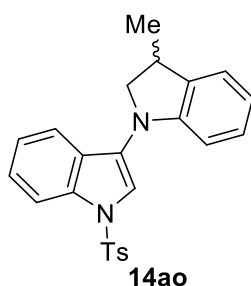
The reaction was performed according to the general procedure C using 486 mg (1.0 mmol) of **9ab**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **14ab** as a colorless oil (360 mg, 0.77 mmol, 77% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3122, 3054, 2956, 2921, 2846, 1367, 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (ddd,  $J = 8.4, 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23–7.22 (m, 3H), 7.10 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.91 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.14 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.4, 145.1, 134.9, 134.6, 132.8, 129.97, 129.97, 128.6, 127.9, 126.95, 126.88, 125.4, 123.1, 120.7, 115.5, 114.3, 110.7, 110.3, 54.7, 28.6, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SNa}$ , 489.0248, 491.0228; found, 489.0247, 491.0228.

**3-(3-Methyl-1-yl)-1-tosyl-1H-indole (14ao)**

The reaction was performed according to the general procedure C using 211 mg (0.5 mmol) of **9ao**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **14ao** as a colorless oil (138 mg, 0.35 mmol, 69% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3066, 3048, 3027, 2960, 2923, 2867, 1367, 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

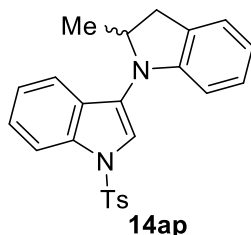
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 0.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.81 (ddd,  $J = 7.2, 7.2, 0.6$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.51–3.49 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 14.2 (d,  $J$

= 6.6 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.8, 145.0, 135.6, 135.0, 134.8, 129.9, 129.4, 127.5, 127.4, 126.9, 125.3, 123.7, 123.0, 120.9, 119.3, 114.8, 114.3, 109.3, 62.3, 35.6, 21.7, 18.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ , 425.1300; found, 425.1303.

### 3-(2-Methyl-1-yl)-1-tosyl-1H-indole (14ap)



The reaction was performed according to the general procedure C using 210 mg (0.5 mmol) of **9ap**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **14ap** as a colorless oil (144 mg, 0.36 mmol, 72% yield).

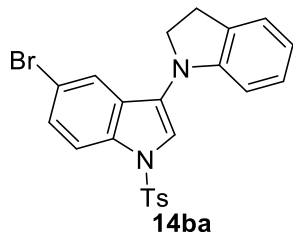
IR (KBr)  $\nu$ : 3064, 3048, 3027, 2964, 2923, 2894, 2842, 1369, 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.35 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 0.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.20 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.74 (ddd,  $J = 7.2, 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.30–4.26 (m, 1H), 3.34, 3.31 (2d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.86, 2.84 (2d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.27 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.4, 145.1, 134.94, 134.91, 130.0, 128.9, 128.2, 127.4, 127.2, 126.9, 125.2, 124.7, 123.1, 120.6, 119.7, 118.9, 114.3, 108.7, 61.5, 37.4, 21.7, 19.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ , 425.1300; found, 425.1306.

### 5-Bromo-3-(indolin-1-yl)-1-tosyl-1H-indole (14ba).



The reaction was performed according to the general procedure C using 486 mg (1.0 mmol) of **9fa**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **14ba** as a colorless oil (302 mg, 0.65 mmol, 65% yield).

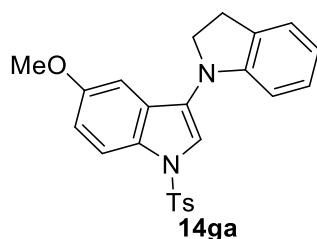
IR (KBr)  $\nu$ : 3120, 3027, 2954, 2921, 2848, 1373, 1172  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.46–7.44 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 7.2$ , 7.2 Hz, 1H), 6.79 (ddd,  $J = 7.2$ , 7.2, 0.6 Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.88 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.0, 145.3, 134.6, 133.4, 130.5, 130.1, 129.2, 128.7, 128.2, 127.5, 126.9, 125.1, 123.4, 119.4, 116.6, 116.3, 115.7, 109.1, 54.6, 28.9, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SNa}$ , 489.0248, 491.0228; found, 489.0248, 491.0229.

### 3-(Indolin-1-yl)-5-methoxy-1-tosyl-1H-indole (14ga)



The reaction was performed according to the general procedure C using 437 mg (1.0 mmol) of **9ga**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **14ga** as a colorless solid (204 mg, 0.49 mmol, 49% yield).

Mp 169–170 °C.

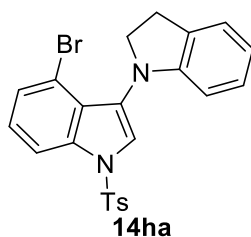
IR (KBr)  $\nu$ : 3112, 3016, 2962, 2937, 2888, 2834, 1365, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.22–7.19 (m, 3H), 7.03 (dd,  $J = 7.8$ , 7.8 Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 9.6$ , 3.0 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 7.2$ , 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.88 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.17 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.2, 149.3, 144.9, 134.8, 130.5, 129.9, 129.6, 129.4, 128.5, 127.4, 126.8, 125.0, 119.1, 116.0, 115.3, 114.5, 109.2, 103.0, 55.8, 54.6, 28.9, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 419.1429; found, 419.1430.

### 4-Bromo-3-(indolin-1-yl)-1-tosyl-1H-indole (14ha)



The reaction was performed according to the general procedure C using 486 mg (1.0 mmol) of **9ha**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **14ha** as a colorless oil (241 mg, 0.52 mmol, 52% yield).

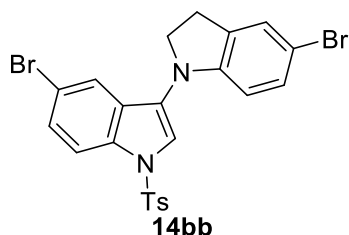
IR (KBr)  $\nu$ : 3112, 3025, 2956, 2921, 2846, 1371, 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.22–7.18 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.20 (br s, 2H), 2.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.8, 145.6, 135.8, 134.6, 130.2, 130.1, 129.7, 128.3, 127.4, 127.3, 126.9, 126.1, 124.7, 123.1, 118.2, 113.2, 113.0, 108.1, 57.1, 28.8, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SNa}$ , 489.0248, 491.0228; found, 489.0248, 491.0229.

#### 5-Bromo-3-(5-bromoindolin-1-yl)-1-tosyl-1H-indole (4bb).



The reaction was performed according to the general procedure C using 282 mg (0.5 mmol) of **9bb**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **14bb** as a colorless oil (96 mg, 0.18 mmol, 35% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3122, 3064, 2956, 2921, 2850, 1373, 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.12 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.88 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.14 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

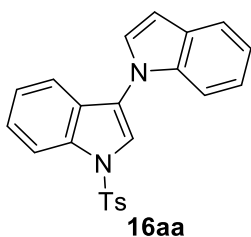
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.2, 145.5, 134.6, 133.3, 132.8, 130.11, 130.11, 128.8, 128.3, 128.0, 127.9, 126.9, 123.2, 116.9, 116.7, 115.7, 111.0, 110.1, 54.7, 28.6, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ , 568.9333, 566.9353, 570.9313; found, 568.9333, 566.9356, 570.9316.

## General Procedure D



A solution of **4** in DCE (0.05 M) was added to MnO<sub>2</sub> (10 equiv.). The mixture was stirred at 100 °C in oil bath for 24 h. After the whole was cooled to room temperature, the whole was filtered through celite pad. The resulting mixture concentrated *in vacuo*. and the residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt solvent mixture as the eluent.

1'-Tosyl-1'H-1,3'-biindole (**5aa**)

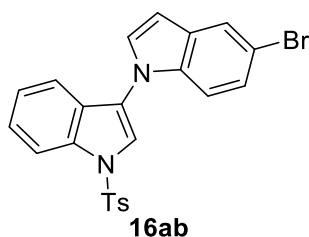
The reaction was performed according to the general procedure D using 777 mg (2.0 mmol) of **14aa**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **16aa** as a colorless oil (645 mg, 1.66 mmol, 83% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3124, 3050, 3029, 2921, 1371, 1174 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.18 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $J$  = 7.8, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.37–7.36 (m, 2H), 7.30 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.29–7.23 (m, 3H), 6.76 (dd,  $J$  = 3.0, 0.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  145.5, 136.7, 134.9, 134.3, 130.2, 128.9, 128.5, 127.0, 126.8, 125.9, 123.8, 123.1, 122.6, 121.2, 120.7, 120.0, 119.7, 114.2, 110.7, 103.9, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SNa, 409.0987; found, 409.0987.

**5-Bromo-1'-tosyl-1'H-1,3'-biindole (5ab)**

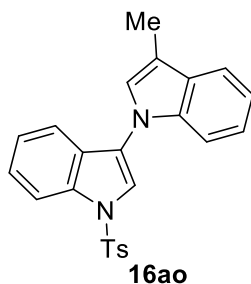
The reaction was performed according to the general procedure D using 234 mg (0.5 mmol) of **14ab**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **16ab** as a colorless oil (216 mg, 0.47 mmol, 93% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3122, 3064, 2921, 1373, 1176  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.32–7.25 (m, 5H), 7.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.7, 135.5, 135.0, 134.3, 130.6, 130.3, 129.8, 127.1, 126.6, 126.1, 125.5, 124.0, 123.7, 122.6, 120.3, 119.5, 114.2, 113.9, 112.3, 103.4, 21.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SNa}$ , 487.0092, 489.0071; found, 487.0093, 489.0072.

**3-Methyl-1'-tosyl-1'H-1,3'-biindole (16ao)**

The reaction was performed according to the general procedure D using 100 mg (0.25 mmol) of **14ao**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **16ao** as a colorless oil (65 mg, 0.16 mmol, 65% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3124, 3050, 2915, 2859, 1373, 1176  $\text{cm}^{-1}$ .

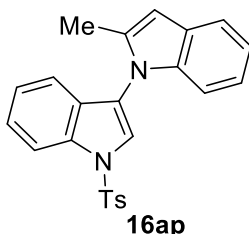
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J = 6.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.29–7.26 (m, 3H), 7.23–7.12 (m, 2H), 7.12 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 2.41 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 2.38 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.5, 137.0, 135.0, 134.4, 130.2, 129.5, 127.1, 126.9, 125.9,

125.8, 123.8, 123.4, 122.6, 120.1, 119.8, 119.5, 119.3, 114.2, 113.1, 110.7, 21.8, 9.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M-H]^-$  Calcd for  $C_{24}H_{19}N_2O_2S$ , 399.1167; found, 399.1165.

### 2-Methyl-1'-tosyl-1'H-1,3'-biindole (16ap)



The reaction was performed according to the general procedure D using 100 mg (0.5 mmol) of **14ap**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **16ap** as a pale-pink oil (82 mg, 0.41 mmol, 82% yield).

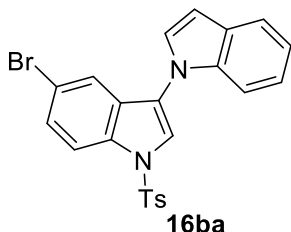
IR (KBr)  $\nu$ : 3118, 3052, 3029, 2979, 2917, 1373, 1176  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 0.6$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.22 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.13 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.06 (ddd,  $J = 8.4, 8.4, 0.6$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  145.6, 138.5, 137.6, 134.9, 134.4, 130.2, 128.6, 128.0, 127.1, 125.8, 123.9, 123.4, 121.3, 121.1, 120.4, 119.8, 119.7, 114.2, 110.2, 102.0, 21.8, 13.1.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[M-H]^-$  Calcd for  $C_{24}H_{19}N_2O_2S$  399.1167; found, 399.1163.

### 5'-Bromo-1'-tosyl-1'H-1,3'-biindole (16ba)



The reaction was performed according to the general procedure D using 234 mg (0.5 mmol) of **14ba**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **16ba** as a colorless oil (183 mg, 0.39 mmol, 78% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3122, 3050, 3029, 2921, 1376, 1176  $cm^{-1}$ .

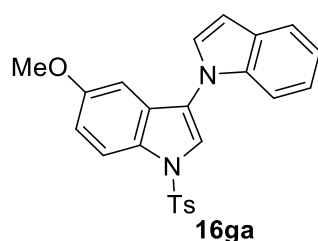
$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 9.0, 1.8$  Hz, 1H), 7.32–7.29 (m,

4H), 7.26–7.21 (m, 2H), 6.75 (dd,  $J = 3.6, 1.2$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.9, 136.7, 134.7, 133.0, 130.3, 128.96, 128.96, 128.6, 128.3, 127.1, 122.8, 122.34, 122.30, 121.4, 120.9, 117.6, 115.7, 110.5, 104.3, 21.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SNa}$ , 487.0092, 489.0071; found, 487.0091, 489.0071.

#### 5-Methoxy-1'-tosyl-1'H-1,3'-biindole (16ga)



The reaction was performed according to the general procedure D using 210 mg (0.5 mmol) of **14ga**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **16ga** as a pale-pink solid (174 mg, 0.42 mmol, 84% yield).

Mp 124–128 °C.

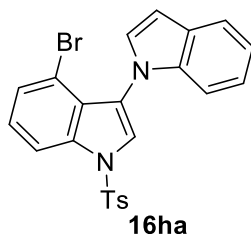
IR (KBr)  $\nu$ : 3118, 3050, 2956, 2937, 2832, 1371, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.73–7.72 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 4H), 7.23–7.20 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J = 9.6, 3.0$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 3.6, 1.2$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.9, 145.4, 136.8, 134.9, 130.1, 129.0, 128.9, 128.5, 127.9, 127.0, 123.2, 122.6, 121.2, 121.0, 120.7, 115.5, 115.3, 110.8, 103.9, 101.4, 55.8, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 439.1092; found, 439.1092.

#### 4'-Bromo-1'-tosyl-1'H-1,3'-biindole (16ha)



The reaction was performed according to the general procedure D using 467 mg (1 mmol) of **14ha**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **16ha** as a colorless oil (388 mg, 0.83 mmol, 83% yield).

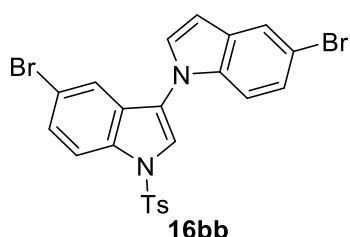
IR (KBr)  $\nu$ : 3122, 3052, 3031, 2921, 1598, 1456, 1375, 1178  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (dd,  $J = 8.4, 0.6$  Hz, 1H), 7.914 (s, 1H), 7.911 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.76–7.74 (m, 1H), 7.42 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 8.4, 0.6$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.23–7.21 (m, 3H), 7.00–6.99 (m, 1H), 6.76 (dd,  $J = 3.0, 1.2$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.1, 139.6, 135.1, 134.6, 130.7, 130.4, 128.6, 128.5, 127.2, 126.6, 126.2, 125.7, 122.4, 121.9, 120.9, 120.3, 113.1, 113.0, 110.7, 103.2, 21.9.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SNa}$ , 487.0092, 489.0071; found, 487.0090, 489.0072.

### 5,5'-Dibromo-1'-tosyl-1'-H-1,3'-biindole (16bb)



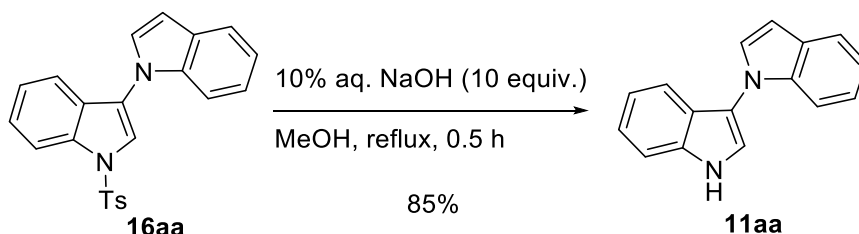
The reaction was performed according to the general procedure D using 257 mg (0.47 mmol) of **14bb**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **16bb** as a colorless oil (257 mg, 0.34 mmol, 72% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3122, 3064, 2921, 1459, 1440, 1373, 1176  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53–7.51 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.29 (dd,  $J = 9.0, 1.8$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.0, 135.5, 134.6, 132.9, 130.6, 130.4, 129.6, 129.1, 128.3, 127.1, 125.7, 123.8, 122.1, 121.7, 121.5, 117.7, 115.7, 114.1, 112.0, 103.7, 21.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ , 566.9177, 564.9197, 568.9156; found, 566.9177, 564.9199, 568.9157.



To a solution of **5** (386 mg, 1.0 mmol) in MeOH ( $2.5 \times 10^{-2}$  M) was added 10% aq. NaOH (10 equiv.). The mixture was stirred at reflux in oil bath for 0.5 h. After the whole was cooled to

room temperature, H<sub>2</sub>O (10 mL) was added to the mixture. Then, the whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **11aa** as a colorless solid (197 mg, 0.85 mmol, 85% yield).

Data for **11aa**.

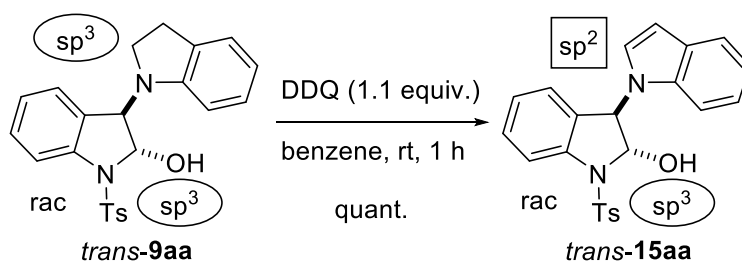
Mp 79–82 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3399, 3106, 3050, 3019, 1459 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.13 (br s, 1H), 7.77–7.76 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.39–7.37 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.23–7.20 (m, 2H), 7.17 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.0, 1.2 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.5, 134.7, 129.8, 128.6, 123.7, 123.1, 122.1, 121.0, 120.5, 120.1, 119.3, 118.6, 117.3, 111.8, 111.0, 102.5.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Na, 255.0898; found, 255.0897.



A solution of DDQ (227 mg, 1 mmol, 1.0 equiv.) in benzene (5 mL, 0.2 M) was added to **9aa** (582 mg, 1 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. After the whole was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), the mixture was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **15aa** as a pale-brown oil (406 mg, 1.0 mmol, quant).

Data for **15aa**.

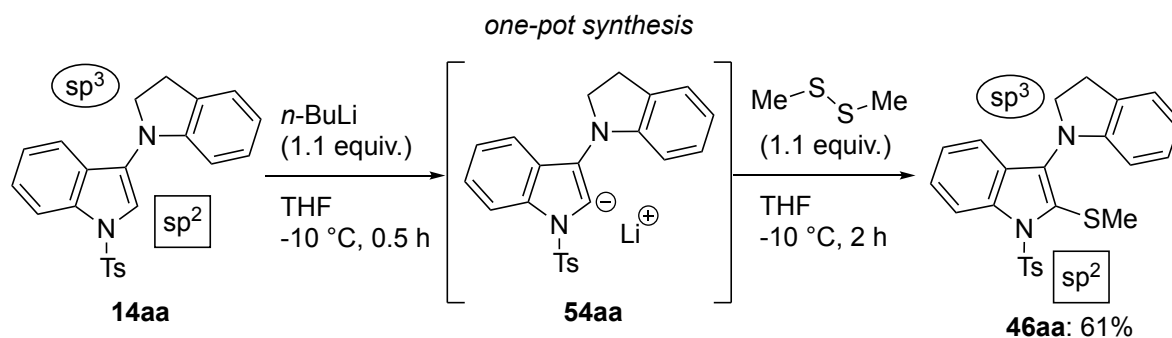
IR (KBr)  $\nu$ : 3048, 2923, 1596, 1457, 1353, 1166, 742, 576 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.622–7.608 (m, 1H), 7.615 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.16–7.07 (m, 7H), 6.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 5.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144.8, 141.3, 135.9, 134.8, 130.8, 130.1, 129.5, 127.1, 126.7, 126.6, 125.1, 124.7, 122.0, 121.2, 120.3, 115.0, 109.9, 102.4, 91.9, 64.1, 21.5.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SNa 427.1092; Found 427.1088.

## 第2章に関する実験

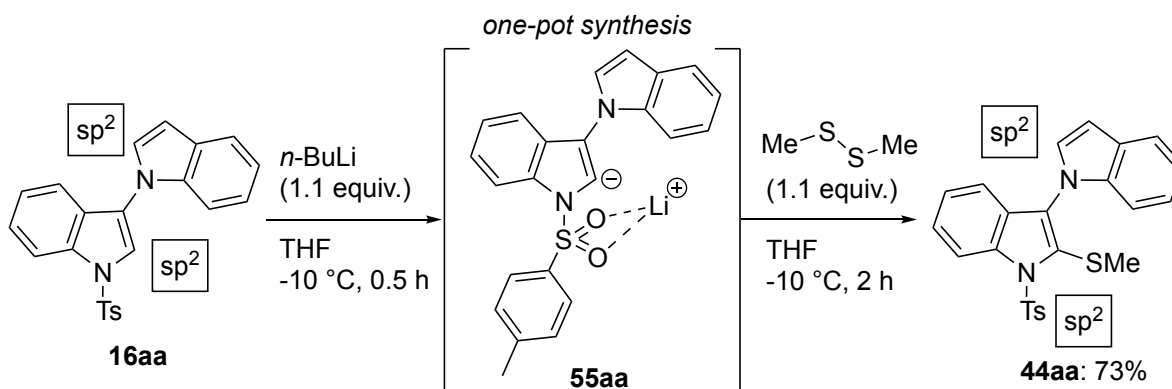
**3-(Indolin-1-yl)-2-(methylthio)-1-tosyl-1H-indole (46aa)**

2.3 M *n*BuLi in cyclohexane (0.45 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added to a solution of **14aa** (388 mg, 1.0 mmol) in THF (10 mL, 0.1 M) at -10 °C. The mixture was stirred for 0.5 h at -10 °C. Then, dimethyl disulfide (93  $\mu$ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added to the mixture and stirred for further 2 h. After the addition of sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL) dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (40/1 [v/v]) to give **46aa** (265 mg, 0.161 mmol, 61% yield) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.20–4.16 (m, 1H), 3.78–3.73 (m, 1H), 3.26–3.16 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.7, 144.9, 137.8, 135.7, 132.8, 129.7, 129.3, 128.8, 127.3, 127.2, 126.6, 125.9, 124.8, 123.4, 119.7, 118.2, 116.1, 108.1, 53.2, 29.1, 21.8, 20.9.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na 457.1020; Found 457.1017.

**2'-(Methylthio)-1'-tosyl-1'-H-1,3'-biindole (44aa)**

2.3 M *n*BuLi in cyclohexane (0.45 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added to a solution of **16aa**

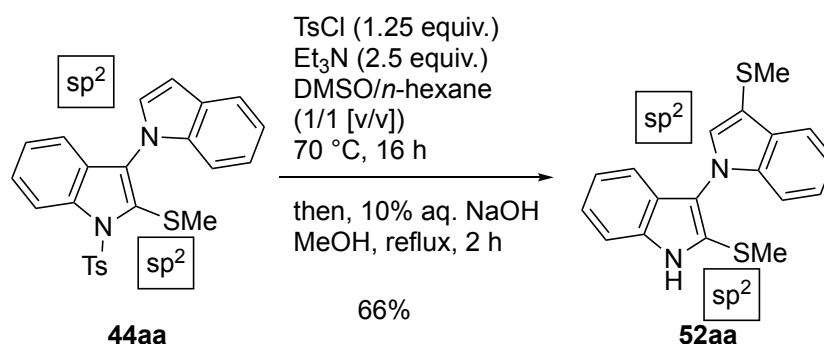
(386 mg, 1.0 mmol) in THF (10 mL, 0.1 M) at -10 °C. The mixture was stirred for 0.5 h at -10 °C. Then, dimethyl disulfide (93  $\mu$ L, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added to the mixture and stirred for further 2 h. After the addition of sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL) dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (40/1 [v/v]) to give **44aa** (315 mg, 0.73 mmol, 73% yield) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.18–7.11 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  145.4, 136.9, 136.8, 135.6, 130.0, 129.0, 128.7, 127.7, 127.4, 126.9, 126.4, 124.2, 122.4, 121.2, 120.6, 118.7, 115.8, 110.9, 104.0, 21.8, 20.1.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na 455.0864; Found 455.0861.

### 2',3-Bis(methylthio)-1'H-1,3'-biindole (**52aa**)



To a solution of **44aa** (216 mg, 0.50 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.19 mL, 1.25 mmol, 2.5 equiv.) in DMSO and *n*-hexane was added TsCl (119 mg, 0.625 mmol, 1.25 equiv.). The mixture was heated to 70 °C in an oil bath for 16 h. After the whole was cooled to room temperature, H<sub>2</sub>O was added to the mixture. The whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH. 10% aq. NaOH was added to the mixture. The mixture was stirred at reflux in oil bath for 2 h. After the whole was cooled to room temperature, H<sub>2</sub>O (10 mL) was added to the mixture. Then, the whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **52aa** as a colorless oil (107 mg, 0.33 mmol, 66% yield).

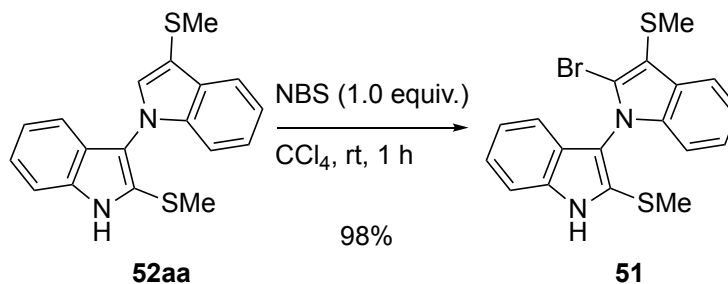
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.28 (br s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, *J*

= 8.4 Hz, 1H), 7.31–7.28 (m, 3H), 7.24 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.1, 134.7, 132.8, 129.3, 126.7, 124.9, 123.7, 122.8, 121.0, 120.6, 119.4, 118.8, 118.2, 111.6, 111.2, 108.5, 20.3, 18.9.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}_2$  323.0677; Found 323.0677.

### 2-Bromo-2',3-bis(methylthio)-1'H-1,3'-biindole (51)



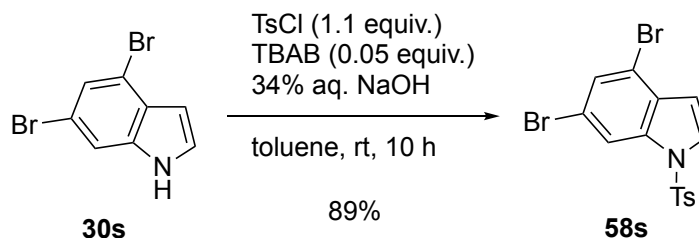
To a solution of **52aa** (81 mg, 0.25 mmol) in  $\text{CCl}_4$  (1 mL) was added to NBS (44.5 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was purified directly by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **51** as a colorless oil (99 mg, 0.25 mmol, 98% yield).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41 (br s, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.19–7.11 (m, 3H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz), 2.46 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8, 134.9, 129.5, 129.3, 125.7, 123.8, 123.1, 122.8, 121.3, 121.2, 119.0, 118.1, 116.8, 111.31, 111.27, 109.2, 19.4, 18.6.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{S}_2$  400.9782, 402.9761; Found 400.9779, 402.9758.

### 4,6-Dibromo-1-tosyl-1H-indole (58s)



To a solution of **30s** (2.75 g, 10.0 mmol) in toluene (10 mL, 1.0 M) were added TBAB (160 mg, 0.5 mmol, 0.05 equiv.), 34% aq. NaOH (12 mL) and tosyl chloride (2.09 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 10 h. After the addition of  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL) dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified

by recrystallization using MeOH to give **58s** as a white solid (3.82 g, 8.9 mmol, 89% yield).

Mp 147–149 °C.

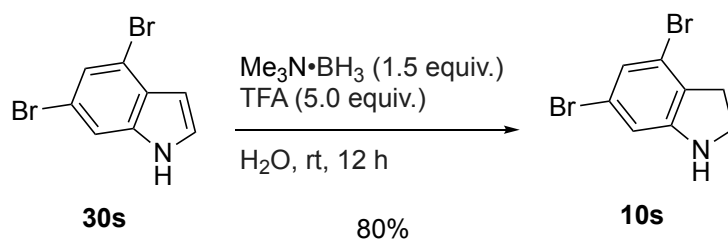
IR (KBr)  $\nu$ : 3116, 3081, 2979, 2950, 2917, 1594, 1392, 1168, 769  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (dd,  $J$  = 3.6, 0.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.8, 135.4, 134.9, 130.6, 130.3, 129.1, 127.4, 127.0, 118.2, 115.8, 115.5, 108.8, 21.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{SNa}$  451.8749, 449.8770, 453.8728; Found 451.8750, 449.8766, 453.8723.

#### 4,6-Dibromoindoline (**10s**)



$\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$  (1.09 g, 15.0 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of 4,6-dibromoindole **30s** (2.75 g, 10.0 mmol) and TFA (3.83 mL, 50.0 mmol, 5.0 equiv.) in  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL, 0.20 M). The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The whole was extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (6/1 [v/v]) to give **10s** as a pale-brown solid (2.22 g, 8.0 mmol, 80% yield).

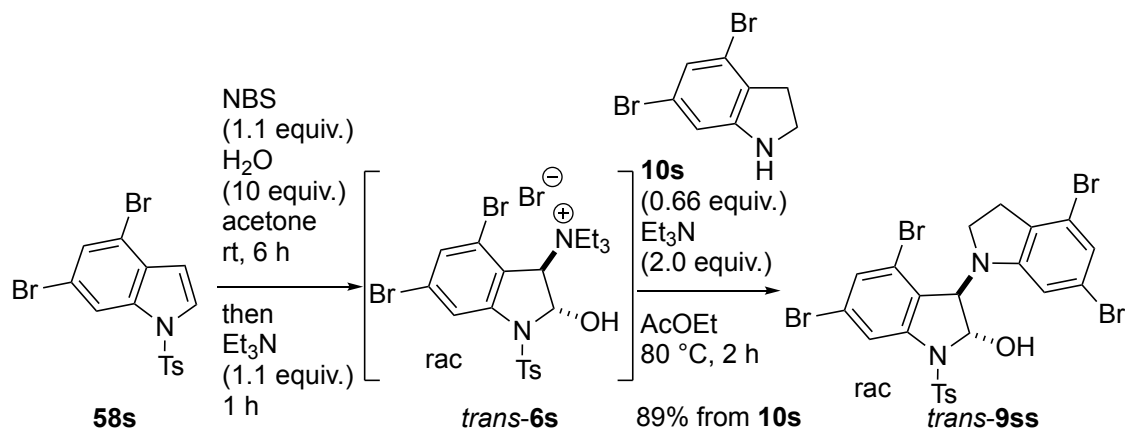
Mp 67–70 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3392, 3056, 2973, 2948, 2884, 1288, 761  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 3.63 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 2.99 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.7, 129.1, 123.2, 121.3, 119.9, 110.8, 46.7, 30.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}$  277.8998, 275.9019, 279.8978; Found 277.9001, 275.9020, 279.8981.

***trans*-4,4',6,6'-Tetrabromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (9ss)**

The reaction was performed according to the general procedure B using 257 mg (0.60 mmol, 1.5 equiv.) of **58s** and 111 mg (0.40 mmol) of **10s**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **9ss** as a pale-blue solid (257 mg, 0.36 mmol, 89% yield).

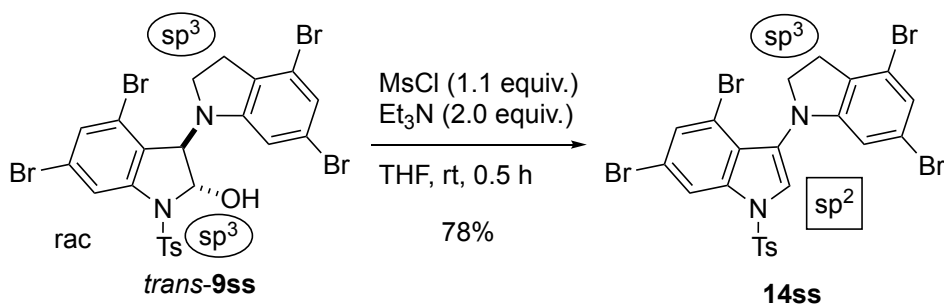
Mp 175 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3471, 3114, 3077, 2921, 2840, 1361, 1170, 763 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.77 (br s, 1H), 2.73–2.67 (m, 1H), 2.46 (br s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04 (br s, 1H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  151.3, 145.6, 143.2, 135.5, 130.4, 130.2, 129.1, 127.1, 125.2, 125.0, 123.1, 122.05, 122.02, 120.1, 116.6, 108.8, 89.5, 64.4, 47.3, 29.0, 21.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SNa 744.7623, 742.7644, 746.7603; Found 744.7625, 742.7641, 746.7598.

**4,6-Dibromo-3-(4,6-dibromoindolin-1-yl)-1-tosyl-1H-indole (9ss)**

MsCl (0.42 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv.) was added to a solution of **9ss** (3.61 g, 5.0 mmol) and Et<sub>3</sub>N (1.39 mL, 2.0 equiv., 10.0 mmol, 2.0 equiv.) in THF (50 mL, 0.1 M). The mixture was stirred at room temperature for 0.5 h. After the addition of H<sub>2</sub>O (5 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL) dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (10/1 [v/v]) to give **14ss** as a white solid (2.76 g, 3.8 mmol, 76% yield).

Mp 177–178 °C.

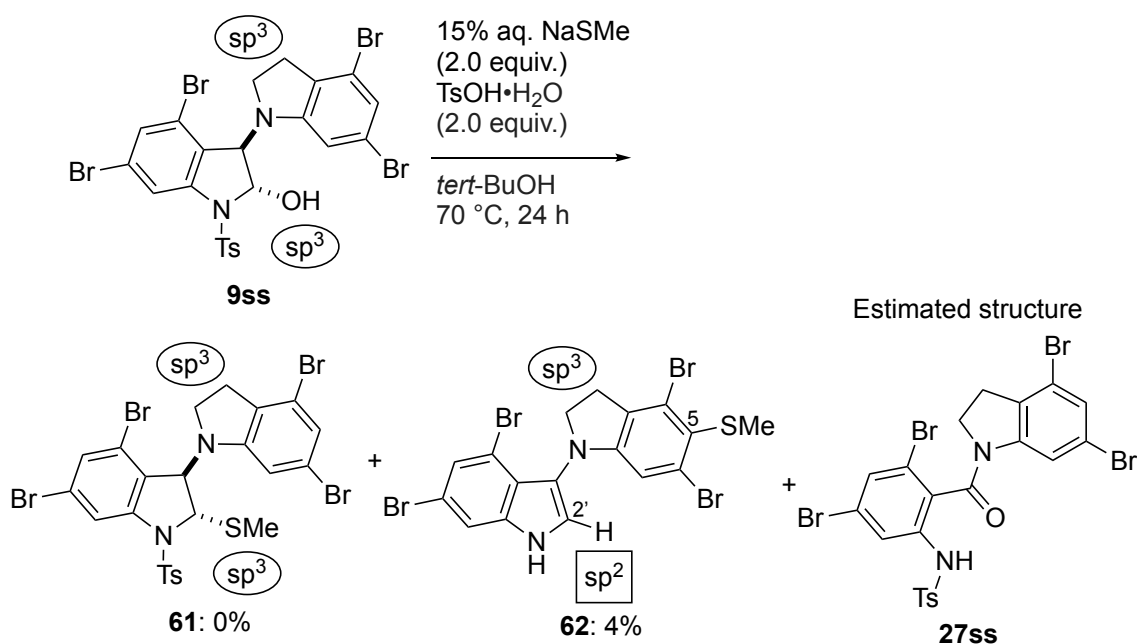
IR (KBr)  $\nu$ : 3097, 2954, 2856, 1380, 1151, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.14 (q,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.74 (q,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.12 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.8, 146.2, 136.1, 134.2, 131.0, 130.5, 129.1, 127.0, 125.85, 125.80, 125.3, 122.9, 121.6, 120.0, 119.2, 116.3, 113.4, 109.2, 56.2, 29.6, 21.9.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$  726.7518, 724.7538, 728.7497; Found 726.7520, 724.7532, 728.7490.

#### 4,6-Dibromo-3-(4,6-dibromo-5-(methylthio)indolin-1-yl)-1H-indole (**62**)



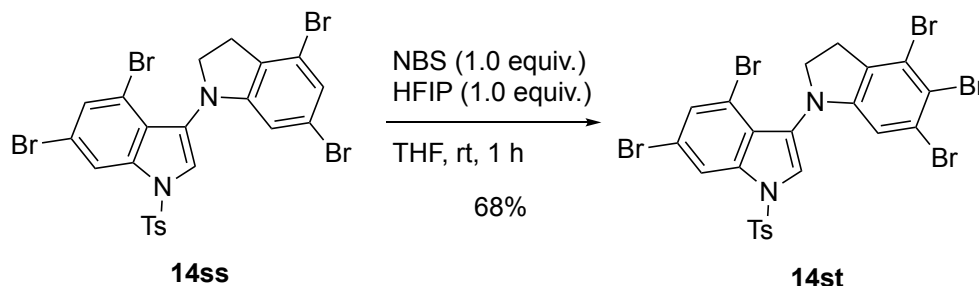
To a solution of **9ss** (361 mg, 0.5 mmol) and TsOH·H<sub>2</sub>O (190 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.) in *tert*-BuOH was added to 15% aq. NaSMe (0.47 mL). The mixture was heated to 70 °C in an oil bath for 24 h. After the whole was cooled to room temperature, H<sub>2</sub>O was added to the mixture. The whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **62** as a pale-yellow oil (11.9 mg, 0.002 mmol, 4% yield).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29 (br s, 1H), 7.52 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H),

7.28 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.83 (q,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.20–3.14 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.7, 136.8, 131.2, 131.0, 128.2, 127.5, 124.1, 122.6, 122.2, 119.6, 116.4, 115.4, 114.0, 113.0, 110.2, 56.6, 31.2, 19.7.

#### 4,6-Dibromo-2-(methylthio)-1-tosyl-3-(4,5,6-tribromoindolin-1-yl)-1H-indole (14st)



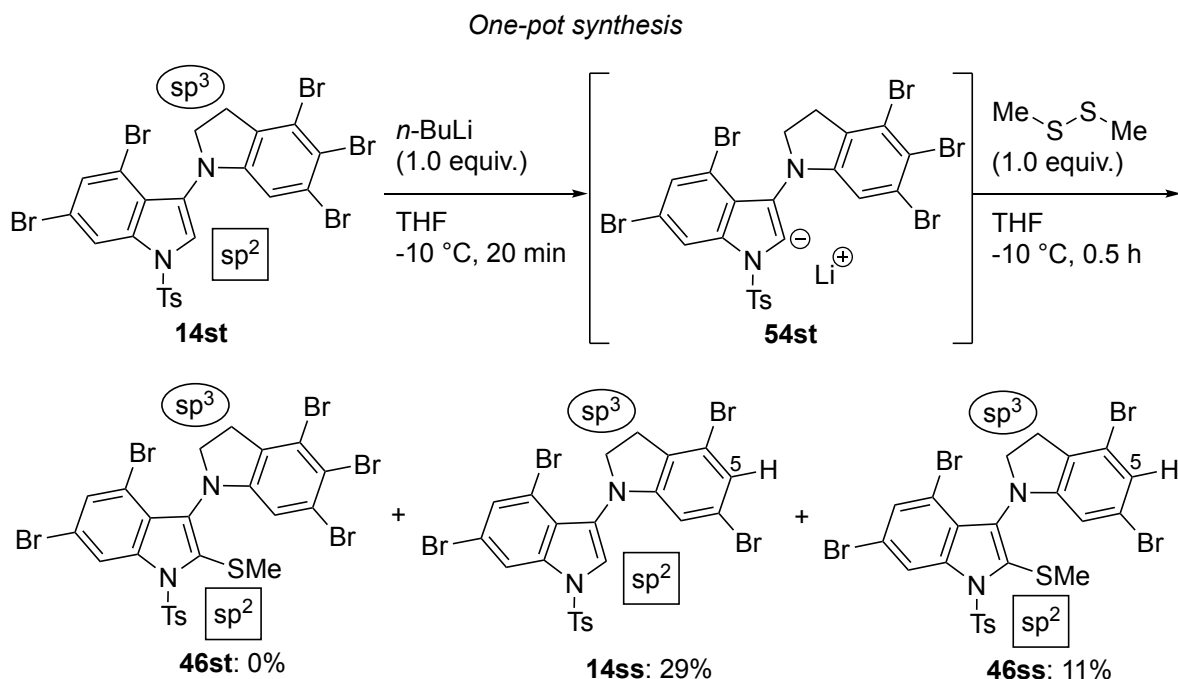
NBS (356 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) was added to a solution of **14ss** (1.50 g, 2.0 mmol) and HFIP (0.21 mL, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) in THF (20 mL, 0.1 M). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. After the addition of  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (10/1 [v/v]) to give **14st** as a white solid (1.12 g, 1.35 mmol, 68% yield). Mp 173–174 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3072, 2954, 2879, 1375, 1176, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.14 (q,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.76 (q,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.17 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.0, 146.3, 136.1, 134.2, 131.8, 131.0, 130.6, 127.1, 125.7, 125.4, 125.3, 124.2, 122.6, 119.3, 116.3, 113.5, 113.3, 110.9, 56.2, 31.5, 21.9.

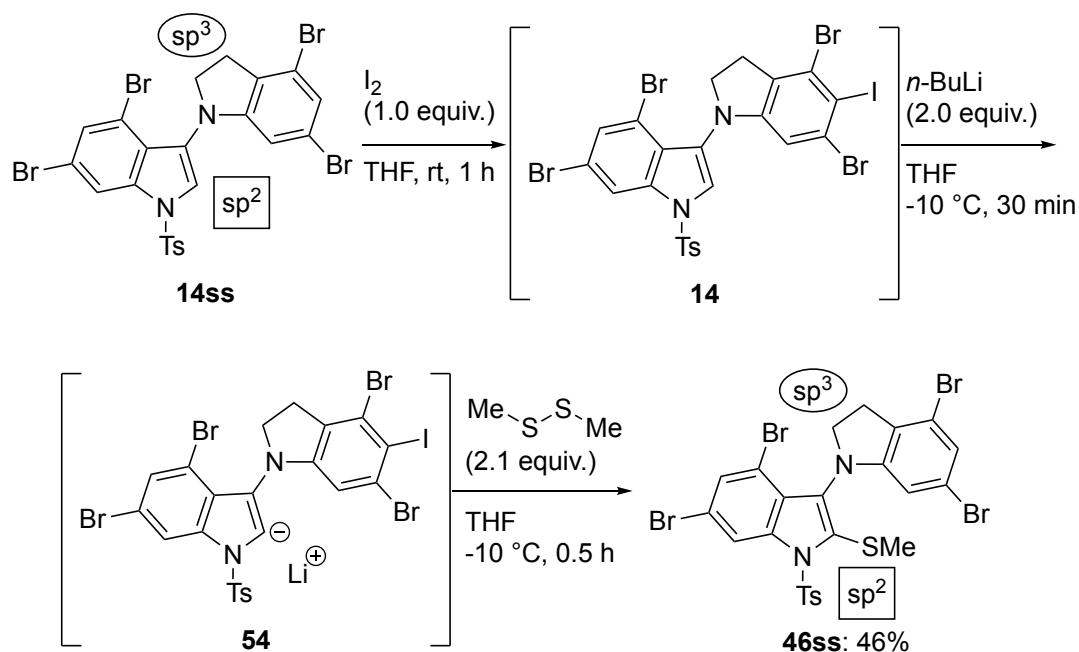
HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Br}_5\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$  804.6623, 806.6602, 802.6643, 808.6582; Found 804.6625, 806.6601, 802.6650, 808.6588.



2.3 M *n*BuLi in cyclohexane (0.22 mL, 0.5 mmol, 1.0 equiv.) was added to a solution of **14st** (391 mg, 0.5 mmol) in THF (10 mL, 0.05 M) at  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred for 20 mins at  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Then, dimethyl disulfide (47  $\mu\text{L}$ , 1.1 equiv., 0.5 mmol) was added to the mixture and stirred for further 0.5 h. After the addition of sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL) dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (40/1 [v/v]) to give **15** (111 mg, 0.146 mmol, 29% yield) and **7** (38 mg, 0.054 mmol, 11% yield).

**4,6-Dibromo-3-(4,6-dibromoindolin-1-yl)-2-(methylthio)-1-tosyl-1H-indole (46ss)**

One-pot synthesis



A solution of **14ss** (2.46 g, 3.50 mmol) in THF (70 mL, 0.05 M) was added to iodine (889 mg, 3.50 mmol, 1.0 equiv.). After the whole was cooled to  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , 2.3 M *n*BuLi in cyclohexane (3.04 mL, 7.00 mmol, 2.0 equiv.) was added to the mixture. The mixture was stirred for 30 mins at  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Then, dimethyl disulfide (0.65 mL, 7.35 mmol, 2.1 equiv.) was added to the mixture and stirred for further 0.5 h. After the addition of sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL) dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (40/1 [v/v]) to give **15** as a pale-brown oil (1.24 g, 1.61 mmol, 46% yield).

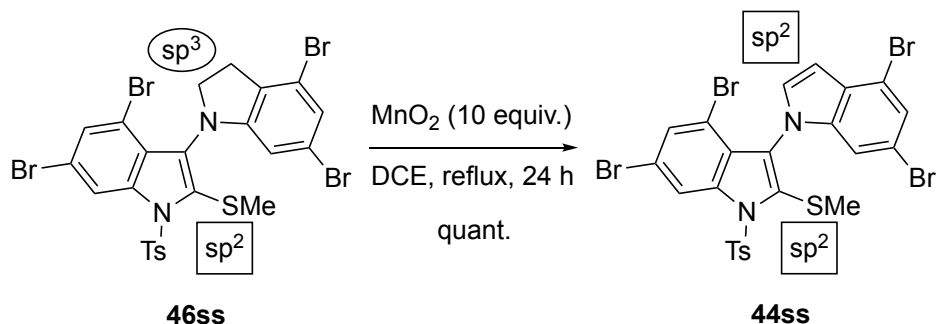
IR (KBr)  $\nu$ : 2927, 2863, 1373, 1180, 754  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.53 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.00 (q,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.89 (q,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.15 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.6, 146.1, 139.1, 135.3, 134.8, 131.5, 130.11, 130.05, 128.6, 127.3, 125.0, 122.3, 121.6, 120.00, 120.00, 118.1, 112.6, 107.9, 53.8, 29.6, 22.0, 20.9.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$  772.7395, 770.7415, 774.7374; Found 772.7396, 770.7419, 774.7368.

**4,4',6,6'-Tetrabromo-2'-(methylthio)-1'-tosyl-1'H-1,3'-biindole (44ss)**



The reaction was performed according to the general procedure D using 37.5 mg (0.050 mmol) of **46ss**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **44ss** as a pale-brown oil (37.4 mg, 0.050 mmol, quant.).

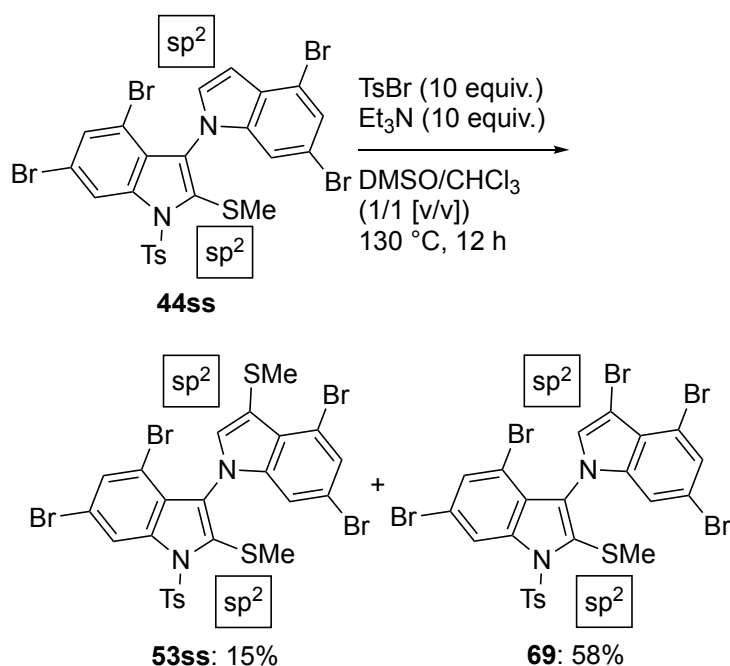
IR (KBr)  $\nu$ : 3112, 3072, 2952, 2923, 2854, 1375, 1180, 759  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.5, 139.6, 138.0, 135.5, 134.8, 131.7, 131.3, 130.3, 128.3, 127.6, 126.2, 125.7, 123.9, 120.3, 117.9, 115.8, 115.4, 112.5, 112.4, 104.2, 22.0, 20.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$  770.7238, 768.7259, 772.7218; Found 770.7241, 768.7256, 772.7225.

**3,4,4',6,6'-Pentabromo-2'-(methylthio)-1'-tosyl-1'H-1,3'-biindole (69)**



To a solution of **44ss** (74.8mg, 0.10 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.15 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) in DMSO

and  $\text{CHCl}_3$  was added TsBr (235.1 mg, 1.0 mmol, 10 equiv.). The mixture was heated to  $130\text{ }^\circ\text{C}$  in an oil bath for 12 h. After the whole was cooled to room temperature,  $\text{H}_2\text{O}$  was added to the mixture. The whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (20/1 [v/v]) to give **53ss** (11.9 mg, 0.015 mmol, 15% yield) and **69** (48.0 mg, 0.058 mmol, 58% yield).

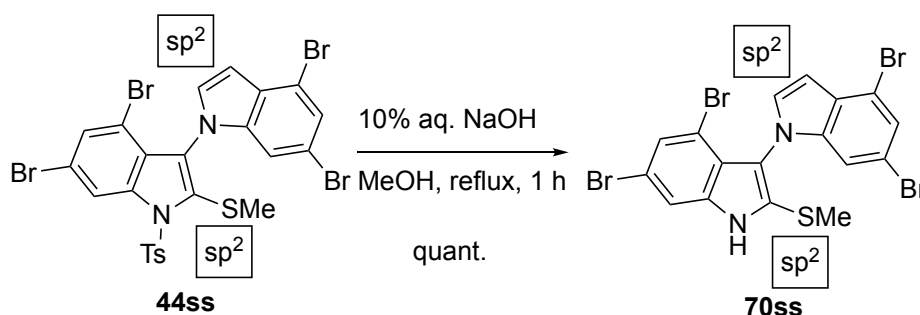
Data for **69**.

Colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.67 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.6, 139.8, 138.0, 135.6, 134.7, 131.8, 131.6, 130.3, 128.7, 127.6, 124.8, 123.5, 122.9, 120.6, 117.9, 116.8, 114.9, 113.1, 112.3, 92.3, 22.0, 21.0.

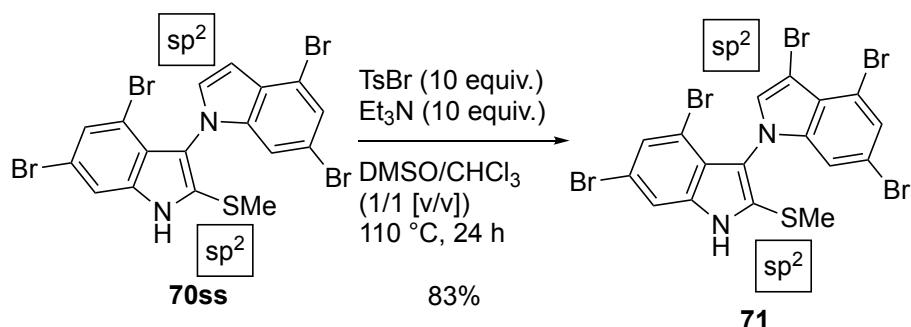
#### 4,4',6,6'-Tetrabromo-2'-(methylthio)-1'H-1,3'-biindole (**70ss**)



To a solution of **44ss** (74.8mg, 0.10 mmol) in MeOH ( $2.5 \times 10^{-2}$  M) was added 10% aq. NaOH (10 equiv.). The mixture was stirred at reflux in oil bath for 1 h. After the whole was cooled to room temperature,  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) was added to the mixture. Then, the whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (5/1 [v/v]) to give **70ss** as a colorless oil (196.5 mg, 0.85 mmol, 85% yield).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (br s, 1H), 7.52 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.3, 135.9, 132.3, 132.1, 128.3, 25.8, 123.0, 117.7, 117.1, 115.6, 115.2, 113.4, 113.1, 112.3, 103.5, 18.5.

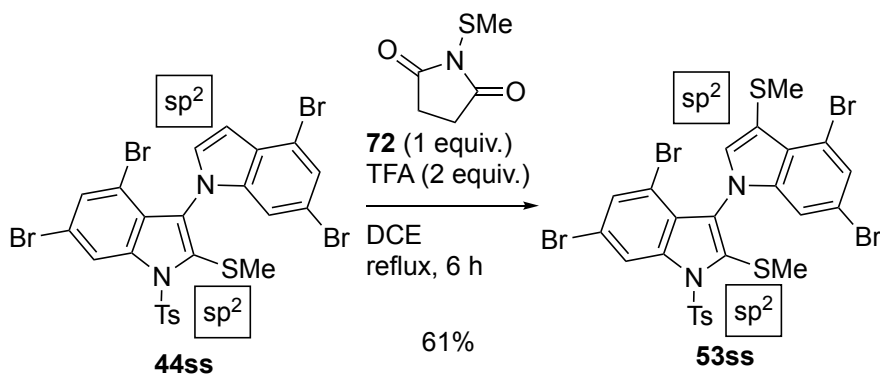
**3,4,4',6,6'-Pentabromo-2'-(methylthio)-1'H-1,3'-biindole (71)**

To a solution of **70ss** (59.4 mg, 0.10 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.15 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) in DMSO and CHCl<sub>3</sub> was added TsBr (235.1 mg, 1.0 mmol, 10 equiv.). The mixture was heated to 130 °C in an oil bath for 12 h. After the whole was cooled to room temperature, H<sub>2</sub>O was added to the mixture. The whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (20/1 [v/v]) to give **71** as a colorless oil (55.8 mg, 0.083 mmol, 83% yield).

Data for **71**.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (br s, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.6, 135.9, 132.6, 132.3, 128.4, 122.9, 122.8, 117.3, 116.7, 116.5, 114.7, 113.8, 113.5, 112.2, 91.5, 18.6.

**4,4',6,6'-Tetrabromo-2',3-bis(methylthio)-1'-tosyl-1'H-1,3'-biindole (53ss)**

To a solution of **44ss** (112.2 mg, 0.15 mmol) and 1-(methylthio)pyrrolidine-2,5-dione (21.8 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) in DCE (0.1 M, 1.25 mL) was added TFA (30 μL, 0.30 mmol, 2.0 equiv.). The mixture was stirred at 120 °C in an oil bath for 6 h. After the whole was cooled to room temperature, H<sub>2</sub>O was added to the mixture. The whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using

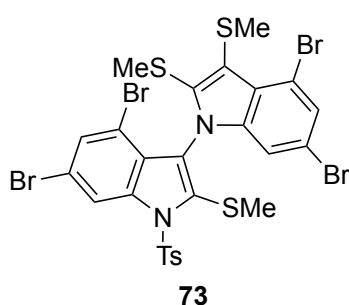
hexane/AcOEt (20/1 [v/v]) to give **53ss** as a colorless oil (72.7 mg, 0.092 mmol, 61% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 2956, 2927, 2856, 1373, 1180  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.20 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.5, 141.1, 138.1, 135.5, 134.8, 133.3, 131.8, 130.3, 128.1, 127.6, 125.5, 125.0, 123.7, 120.7, 117.9, 116.5, 115.3, 113.0, 112.3, 112.1, 22.0, 21.5, 20.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3\text{Na}$  816.7116, 814.7136, 818.7095; Found 816.7122, 814.7103, 818.7087.

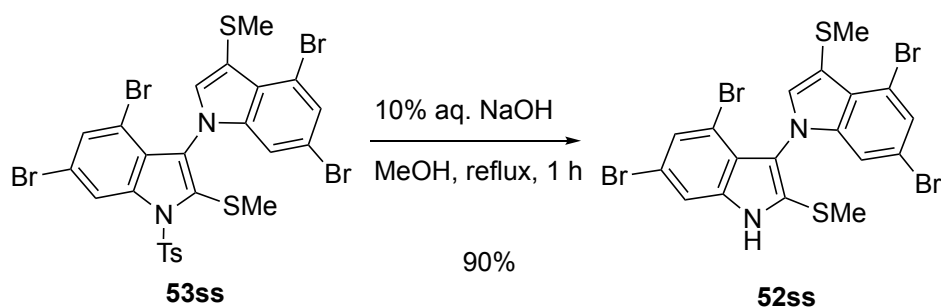


Data for **73**.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.4, 142.9, 141.0, 138.7, 136.7, 134.5, 132.0, 130.1, 129.0, 127.3, 126.1, 124.8, 124.3, 120.5, 118.6, 117.1, 116.7, 115.1, 112.8, 112.2, 23.1, 22.0, 20.6, 19.4.

#### 4,4',6,6'-Tetrabromo-2',3-bis(methylthio)-1'H-1,3'-biindole (**52ss**)



10% aq. NaOH (1 mL) was added to a solution of **53ss** (7.9 mg, 0.0100 mmol) in MeOH (5 mL). The mixture was stirred and heated to reflux for 2 h. After the whole was cooled to room temperature,  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) was added to the mixture. The whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered

and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **52ss** as a colorless oil (5.8 mg, 0.0090 mmol, 90% yield).

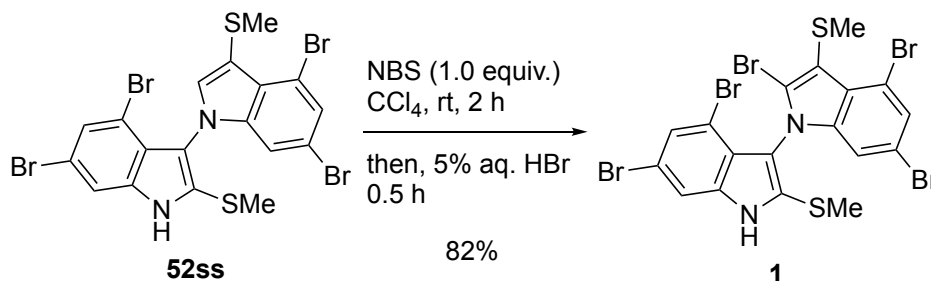
IR (KBr)  $\nu$ : 3419, 2927, 2854, 1455, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (br s, 1H), 7.53 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.8, 136.0, 134.9, 132.1, 128.3, 127.8, 125.5, 122.8, 117.2, 116.8, 116.3, 115.0, 113.6, 113.5, 112.1, 111.0, 21.8, 18.5.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Br}_4\text{N}_2\text{S}_2$  638.7061, 636.7082, 640.7041; Found 638.7060, 636.7085, 640.7039.

### 2,4,4',6,6'-Pentabromo-2',3-bis(methylthio)-1,3'-bi-1*H*-indole (**1**)



NBS (1.1 mg, 0.0060 mmol, 1.0 equiv.) was added to a solution of **52ss** (4.1 mg, 0.0060 mmol) in  $\text{CCl}_4$  (0.5 mL, 0.1 M). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. After the addition of sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , the mixture was extracted with AcOEt (3 x 5 mL). The combined organic layer was washed with 5% aq. HBr and sat.  $\text{NaHCO}_3$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (4/1 [v/v]) to give **1** as a white solid (3.5 mg, 0.0049 mmol, 82% yield).

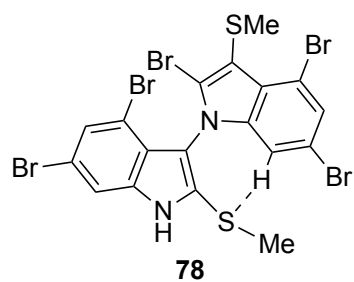
Mp 241–243  $^\circ\text{C}$ .

IR (KBr)  $\nu$ : 3419, 1606, 1538, 1423, 1386, 1313, 1172, 943, 836  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (br s, 1H), 7.56 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.2, 136.2, 133.1, 129.0, 128.9, 128.4, 125.9, 122.8, 117.4, 116.5, 115.6, 114.6, 113.7, 113.6, 112.0, 110.9, 22.1, 18.3.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Br}_5\text{N}_2\text{S}_2$  716.6166, 718.6146, 714.6187, 720.6125; Found 716.6158, 718.6148, 714.6178, 720.6131.

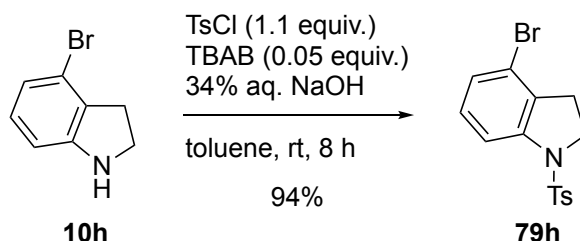


Data for **78**.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.95 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.0, 140.8, 139.3, 134.8, 131.5, 130.0, 125.2, 124.3, 123.1, 118.6, 117.9, 117.2, 114.8, 107.2, 18.9, 14.2.

## 第3章に関する実験

**4-Bromo-1-tosyl-indoline (79h)**

To a solution of **10h** (991 mg, 5 mmol) in toluene (5 mL, 1.0 M) were added TBAB (79.8 mg, 0.25 mmol, 0.05 equiv.), 34% aq. NaOH (4 mL) and tosyl chloride (1.05 g, 5.5 mmol, 1.1 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 10 h. After the addition of H<sub>2</sub>O (50 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL) dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization using MeOH to give **79h** as a white solid (1.65 g, 4.7 mmol, 94% yield).

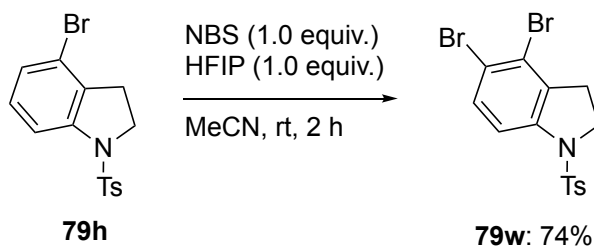
Mp 127 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3066, 3010, 2950, 2881, 1355, 1157 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144.6, 143.1, 133.8, 132.3, 129.9, 129.5, 127.4, 126.6, 119.9, 113.5, 49.3, 29.4, 21.7.

HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub>SNa, 373.9826, 375.9806; found, 373.9825, 375.9806.

**4,5-Dibromo-1-tosyl-indole (79w)**

NBS (3.38 g, 19 mmol, 1.0 equiv.) was added to a solution of **79h** (6.69 g, 19 mmol) and HFIP (2.0 mL, 19 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (300 mL, 0.063 M). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. After addition of H<sub>2</sub>O (100 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 100 mL). The combined organic layer was washed with brine (100 mL) dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization to give **79w** as

a white solid (443.6 mg, 19 mmol, quant.).

Mp 163-168 °C.

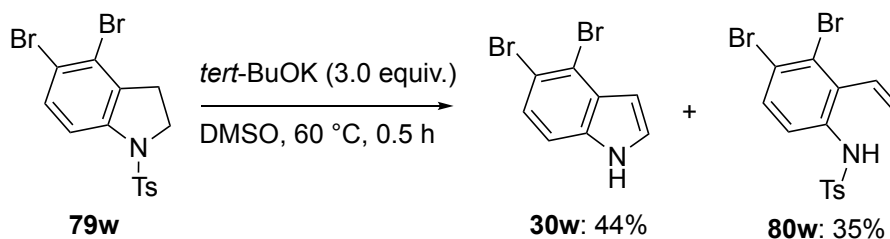
IR (KBr)  $\nu$ : 3070, 2996, 2921, 1355, 1166  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 2.96 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.8, 142.0, 134.8, 133.5, 132.8, 130.1, 127.4, 122.3, 118.5, 114.6, 49.6, 30.9, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{SNa}$ , 453.8911, 451.8931, 455.8891; found, 453.8911, 451.8928, 455.8892.

**4,5-Dibromo-1*H*-indole (30w) and *N*-(3,4-dibromo-2-vinylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (80w)**



To a solution of **79w** (863 mg, 2.0 mmol) in DMSO (20 mL, 0.1 M) was added *tert*-BuOK (680 mg, 6.0 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was stirred at 60 °C for 0.5 h. After the whole was cooled to room temperature,  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) was added to the mixture. Then, the whole was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL) dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (4/1 v/v) to give **30w** (244 mg, 0.88 mmol, 44% yield) and **80w** (302 mg, 0.70 mmol, 35% yield).

Data for **30w**.

Pale-brown solid.

Mp 129-132 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3421, 3066, 2923, 1496, 752, 723  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32 (br s, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J$  = 3.0, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (ddd,  $J$  = 3.0, 2.4, 0.6 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.4, 130.7, 126.5, 125.8, 116.7, 115.6, 111.6, 104.5.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_4\text{Br}_2\text{N}$ , 273.8690, 271.8711, 275.8670; found, 273.8693, 271.8712, 275.8672.

Data for **80w**.

White solid.

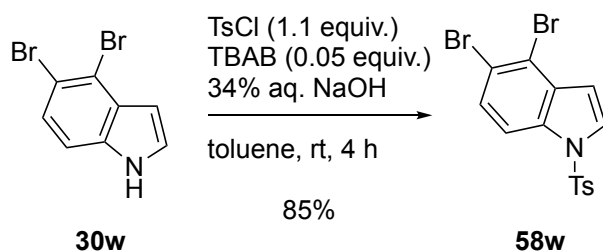
Mp 116–118 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3343, 3085, 3062, 2989, 2958, 2921, 1324, 1162, 707  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (br s, 1H), 6.27 (dd,  $J$  = 18.6, 11.4 Hz, 1H), 5.60 (dd,  $J$  = 11.4, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J$  = 18.0, 1.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.7, 135.8, 134.1, 133.8, 132.8, 132.5, 130.1, 127.3, 126.0, 123.1, 121.1, 120.5, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$  429.8935, 427.8956, 431.8915; Found 429.8934, 427.8955, 431.8918.

#### 4,5-Dibromo-1-tosyl-indole (58w)



To a solution of **30w** (275 mg, 1 mmol) in toluene (5 mL, 1.0 M) were added TBAB (16 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv.), 34% aq. NaOH (4 mL) and TsCl (209 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 10 h. After the addition of  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL) dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization using MeOH to give **58w** as a white solid (354 mg, 0.85 mmol, 85% yield).

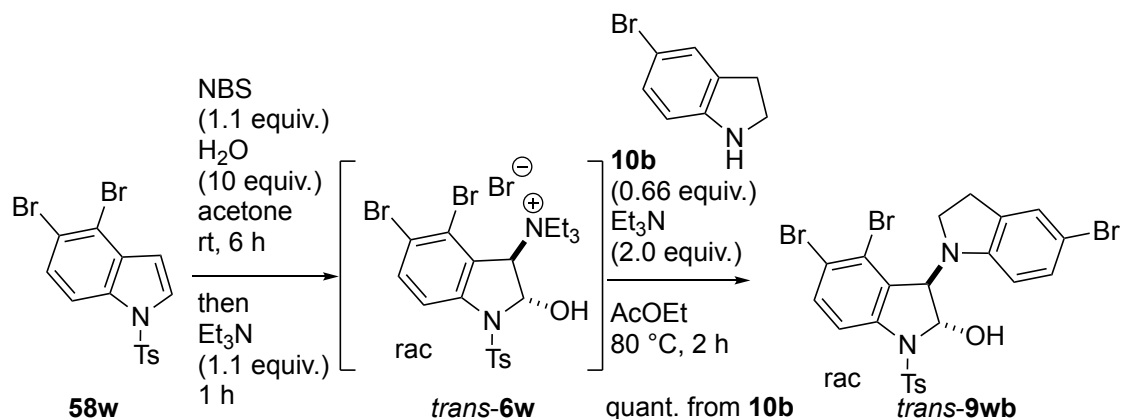
Mp 198 °C.

IR (KBr)  $\nu$ : 3137, 3120, 2919, 1367, 1166  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.7, 134.9, 133.5, 133.4, 130.2, 129.1, 127.9, 127.0, 119.5, 117.4, 113.8, 109.9, 21.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{SNa}$ , 451.8755, 449.8775, 453.8734; found, 451.8758, 449.8774, 453.8736.

***trans*-4',5,5'-Tribromo-1'-tosyl-[1,3'-biindolin]-2'-ol (**9wb**)**

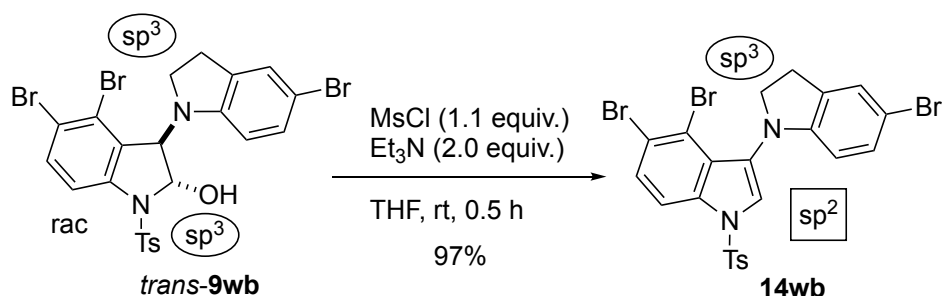
The reaction was performed according to the general procedure B using 321 mg (0.75 mmol, 1.5 equiv.) of **58w** and 99.0 mg (0.5 mmol) of **10b**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (3/1 [v/v]) to give **9wb** as a blue oil (352.9 mg, quant.).

IR (KBr)  $\nu$ : 3064, 2950, 2911, 2848  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.50 (br s, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.76–2.42 (m, 7H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.3, 145.4, 141.0, 135.3, 135.1, 132.0, 130.3, 130.1, 129.0, 127.8, 127.1, 123.9, 120.0, 114.3, 109.6, 108.0, 89.1, 65.7, 47.6, 27.9, 21.7.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ , 664.8544, 666.8523, 662.8564, 668.8503; found, 664.8545, 666.8521, 662.8560, 668.8506.

**4,5-Dibromo-3-(5-bromoindolin-1-yl)-1-tosyl-1*H*-indole (**14wb**)**

MsCl (42  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol, 1.1 equiv.) was added to a solution of **9wb** (321.6 mg, 0.5 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.14 mL, 1.0 mmol, 2.0 equiv.) in THF (10 mL, 0.1 M). The mixture was stirred at room temperature for 0.5 h. After the addition of  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL) dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using

hexane/AcOEt (10/1 [v/v]) to give **14wb** as a pale-yellow oil (303 mg, 0.49 mmol, 97% yield).

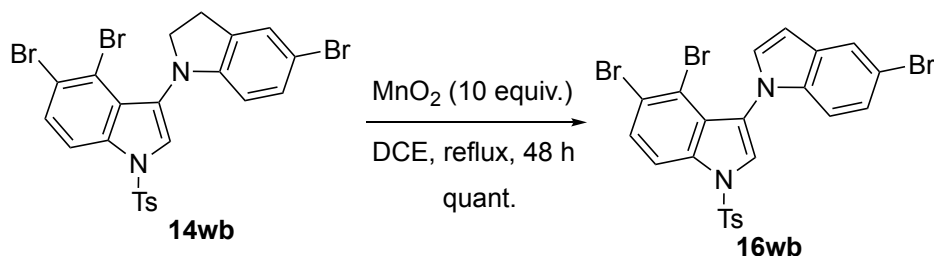
IR (KBr)  $\nu$ : 2956, 2923, 2852, 1373, 1176  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 5.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.11–4.07 (m, 1H), 3.70–3.66 (m, 1H), 3.20–3.14 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.1, 146.0, 134.5, 134.2, 131.8, 130.3, 130.1, 129.9, 129.2, 127.7, 127.2, 127.0, 124.9, 121.8, 115.4, 114.1, 109.8, 109.0, 57.0, 28.5, 21.8.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 622.8462, 624.8442, 620.8483, 626.8421; found, 622.8462, 624.8444, 620.8480, 626.8422.

#### 4',5,5'-Tribromo-1'-tosyl-1'H-1,3'-biindole (**16wb**)



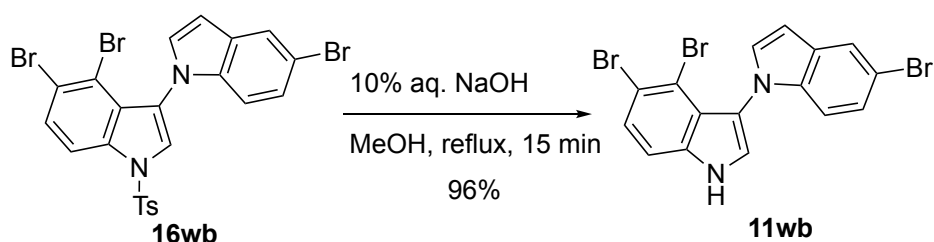
The reaction was performed according to the general procedure D using 66.8 mg (0.11 mmol) of **14wb**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **16wb** as a colorless oil (50.0 mg, 0.088 mmol, 80% yield).

IR (KBr)  $\nu$ : 3124, 2923, 2852  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.79 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.22 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.5, 138.3, 134.3, 133.4, 131.8, 130.5, 130.4, 130.2, 127.8, 127.2, 126.6, 125.4, 123.5, 122.1, 121.3, 115.3, 114.1, 113.8, 112.1, 103.0, 21.9.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ , 644.8282, 646.8261, 642.8302, 648.8241; found, 644.8287, 646.8261, 642.8302, 648.8239.



10% aq. NaOH (0.4 mL, 1.0 mmol, 10 equiv.) was added to a solution of **11wb** (49.5 mg, 0.08 mmol) in MeOH (10 mL, 0.01 M). The mixture was stirred at reflux for 15 min. After the whole was cooled to room temperature, H<sub>2</sub>O (10 mL) was added to the mixture. Then, the whole was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL) dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (1/1 [v/v]) to give **11wb** as a (28.9 mg, 0.062 mmol, 77% yield).

Mp 180-182 °C.

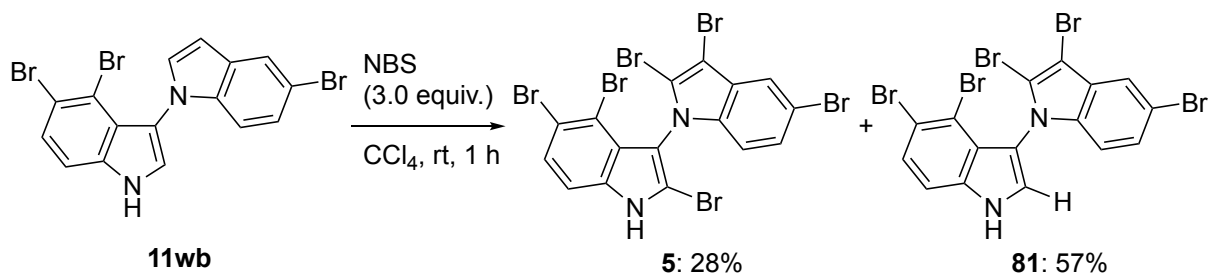
IR (KBr)  $\nu$ : 3419, 3133, 3106, 3077, 1455 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.44 (br s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.1, 134.2, 132.8, 130.1, 128.0, 125.0, 124.7, 123.2, 118.4, 116.8, 114.6, 113.4, 112.5, 112.3, 102.0.

HRMS (ESI) *m/z*: [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, 466.8217, 468.8197, 464.8238, 470.8176; found, 466.8217, 468.8196, 464.8238, 470.8176.

#### (±)-Rivularin A (**5**) and 2,3,4',5,5'-Pentabromo-1'*H*-1,3'-biindole (**81**)



NBS (26.7 mg, 0.15 mmol, 3.0 equiv.) was added to a solution of **11wb** (23.4 mg, 0.05 mmol) in CCl<sub>4</sub> (0.5 mL, 0.1 M). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. H<sub>2</sub>O was added to the mixture. Then, the whole was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL) dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (1/1 [v/v]) to give (±)-rivularin A (**5**) (9.9 mg, 0.014 mmol, 28% yield) and **81** (17.9 mg, 0.029 mmol, 57%).

#### Data for (±)-rivularin A (**5**)

Yellow solid

IR (KBr)  $\nu$ : 1697, 1558, 1455, 1361, 1313, 1207 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.06 (br s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4

Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 9.0, 1.8$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  138.7, 135.8, 129.7, 128.5, 127.6, 126.1, 121.7, 120.4, 118.7, 115.6, 115.5, 114.2, 113.9, 112.92, 112.92, 94.3.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_5\text{Br}_6\text{N}_2$ , 704.5692, 702.5512, 706.5471, 700.5533, 708.5451; found, 704.5492, 702.5512, 706.5472, 700.5533, 708.5450.

Data for **81**.

Colorless oil.

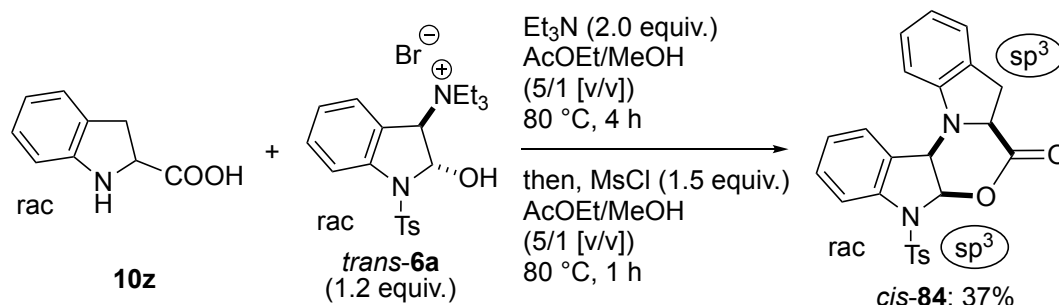
IR (KBr)  $\nu$ : 3010, 2923  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  11.34 (br s, 1H), 7.96 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  138.9, 135.1, 128.5, 128.2, 127.3, 126.3, 124.7, 120.7, 120.5, 117.0, 114.3, 113.7, 113.6, 112.7, 112.5, 92.6.

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_6\text{Br}_5\text{N}_2$ , 624.6407, 626.6387, 622.6427, 628.6366; found, 624.6408, 626.6387, 622.6425, 626.6366.

#### *cis*-5-Tosyl-5a,7a,8,13a-tetrahydro-5H,7H-[1,4]oxazino[4,5-a:2,3-b']diindol-7-one (**84**)

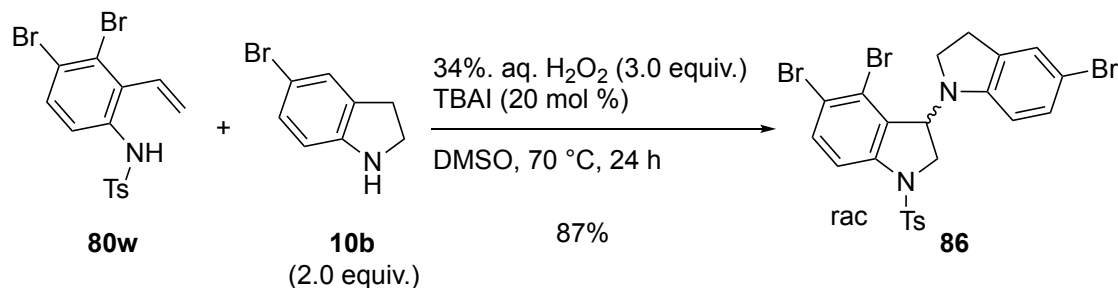


A solution of triethylamine (2.0 equiv.) in AcOEt/MeOH (5/1 [v/v]) was added to HITAB **6a** (563 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) and indoline-2-carboxylic acid **10z** (161 mg, 1 mmol) under air. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath for 4 hours. Then, MsCl (0.12 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) was added to the mixture. After the whole was cooled to room temperature,  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) was added to the mixture. Then, the whole was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (1/1 [v/v]) to give **84** as a colorless oil (160 mg, 0.37 mmol, 37% yield).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.36–7.30 (m, 4H), 7.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.53 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J$

= 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 16.2, 2.4$  Hz), 3.31 (dd,  $J = 16.2, 9.0$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).  
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 148.5, 145.0, 139.7, 135.8, 130.6, 129.9, 128.4, 128.3, 127.8, 125.6, 125.4, 124.5, 121.2, 113.9, 108.2, 88.6, 58.5, 54.7, 33.4, 33.4, 21.8.

#### 4',5,5'-Tribromo-1'-tosyl-1,3'-biindoline (86)

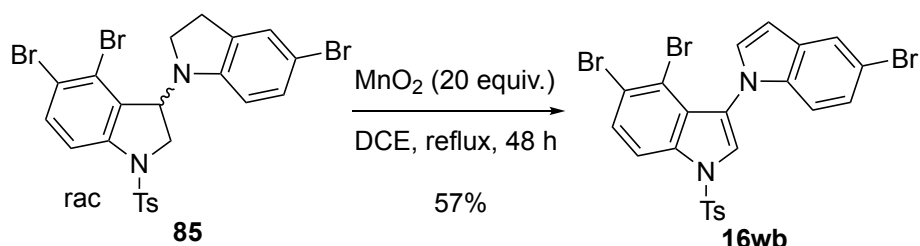


To a solution of **80w** (431 mg, 1.0 mmol), **10b** (396 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) and TBAI (74 mg, 0.2 mmol, 20 mol %) in DMSO was added to 34% aq.  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.3 mL). The mixture was stirred at 70 °C in oil bath for 4 hours. After the whole was cooled to room temperature,  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) was added to the mixture. Then, the whole was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/AcOEt (10/1 [v/v]) to give **86** as a white solid (546 mg, 0.87 mmol, 87% yield).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.07–5.05 (m, 1H), 3.93–3.84 (m, 2H), 2.84–2.75 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.7, 145.1, 142.8, 134.9, 133.2, 132.3, 131.2, 130.2, 130.0, 127.9, 127.5, 123.6, 119.3, 114.4, 109.4, 107.5, 56.9, 52.8, 47.4, 27.9, 21.7.

#### Oxidation of 4',5,5'-Tribromo-1'-tosyl-1,3'-biindoline (86)



A solution of **86** (627 mg, 1.0 mmol) in DCE (20 mL) was added to  $\text{MnO}_2$  (1.73 g, 20 mmol, 20 equiv.). The mixture was stirred at reflux in oil bath for 48 h. After the whole was cooled to room temperature, the whole was filtered through celite pad. The resulting mixture concentrated *in vacuo*. and the residue was purified by silica gel column chromatography hexane/AcOEt (2/1 [v/v]) to give **16wb** (355 mg, 0.57 mmol, 57% yield).

## 参考文献

- (1) Uchio, Y.; Kubota, N. K.; Iwamoto, H.; Fukazawa, Y. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2675–2682.
- (2) Tanaka, J.; Higa, T. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7301–7310.
- (3) Yu, Y.; Sperry, J. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *129*, 154724.
- (4) (a) Fang, H.-Y.; Chiou, S.-F.; Uvarani, C.; Wen, Z.-H.; Hsu, C.-H.; Wu, Y.-C.; Wang, W.-L.; Liaw, C.-C.; Sheu, J.-H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 1278–1280; (b) Horikawa, M.; Noro, T.; Kamei, Y. *J. Antibiotics*, **1999**, *52*, 186.
- (5) DeGroot, D. E.; Franks, D. G.; Sperry, T.; Tanaka, J.; Hahn, M. E.; Denison, M. S. *Chem. Res. Toxicol.* **2015**, *28*, 1176–1185.
- (6) Norton, R. S.; Wells, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3628–3635.
- (7) Hodder, A. R.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1661–1663.
- (8) Maehr, H.; Smallheer, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2943–2945.
- (9) Ansari, N. H.; Taylor, M. C.; Söderberg, B. C. G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1053–1056.
- (10) Huong, P. T. T.; Huong, P. T. M.; Dang, N. D.; Thanh, N. V.; Cuong, N. X.; Nam, N. H.; Kiem, P. V.; Minh, C. V. *Lett. Org. Chem.* **2017**, *14*, 310–314.
- (11) Maguire, S.; Strachan, G.; Norvaiša, K.; Donohoe, C.; Gomes-de-Silva, L. C.; Senge, M. O. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202401559.
- (12) Smith, D. E.; Marquez, I.; Lokensgard, M. E.; Rheingold, A. L.; Hecht, D. A.; Gustafson, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11754–11759.
- (13) Lai, M.-L.; Chang, J.-Y.; Lee, H.-Y.; Kuo, C.-C.; Lin, M.-H.; Hsieh, H.-P.; Chang, C.-Y.; Wu, J.-S.; Wu, S.-Y.; Shey, K.-S.; Liou, J.-P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3623–3629.
- (14) Li, T.-R.; Cheng, B.-Y.; Wang, Y.-N.; Zhang, M.-M.; Lu L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2016**, *55*, 12422–12426.
- (15) Yonekura, K.; Yoshimura, Y.; Akehi, M.; Tsuchimoto, T. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 1159–1181.
- (16) Shan, X.-H.; Zheng, H.-X.; Yang, B.; Tie, L.; Fu, J.-L.; Qu, J.-P.; Kang, Y.-B. *Nat. Commun.*, **2019**, *10*, 908.
- (17) Khaidarov, A. R.; Rostovskii, N. V.; Zototarev, A. A.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 3743–3753.
- (18) Song, J.-R.; Li, X.-J.; Shi, J.; Chi, Q.; Wu, W.; Ren, H. *Org. Biomol. Chem.*, **2024**, *22*, 741–744.
- (19) Liu, G.-Z.; Rao, F.-C.; Liu, S.-J.; Xiang, W.-L.; Qian, P.-C.; Tang, H.; Zhong, Y.-W.; Ye, L.-W.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2026**, *asap*.
- (20) Abe, T.; Hirao, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 4193–4197.

- (21) Yamashiro, T.; Abe, T.; Tanioka, M.; Kamino, S.; Sawada, D. *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 13381–13384.
- (22) Yamashiro, T.; Abe, T. *Chem. Commun.*, **2024**, 60, 6615–6618.
- (23) Hirao, S.; Yamashiro, T.; Kohira, K.; Mishima, N.; Abe, T. *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 5139–5142.
- (24) Abe, T.; Suzuki, T.; Anada, M.; Matsunaga, S.; Yamada, K. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4275–4278.
- (25) Tokushige, K.; Yamashiro, T.; Hirao, S.; Abe, T. *Chemistry*, **2023**, 5, 452–462.
- (26) Abe, T.; Noda, K.; Sawada, D. *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 7493–7496.
- (27) Zhang, X.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8867–8868.
- (28) (a) Abe, T.; Yamashiro, T.; Shimizu, K.; Sawada, D. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202201113; (b) Kobori, Y.; Tokushige, K.; Abe, T. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, 23, 6699–6703.
- (29) Meinwald, J.; Labana, S. S.; Chadha, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 582–585.
- (30) Ahmed, A. E.; Adam, F. *Micropor. Mesopor. Mat.* **2007**, 103, 284–295.
- (31) Tokushige, K.; Abe, T. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 10349–10354.
- (32) Tokushige, K.; Kobori, Y.; Asai, S.; Abe, T. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, 22, 7343–7348.
- (33) Tokushige, K.; Abe, T. *Asian J. Org. Chem.* **2025**, 14, e202500439.
- (34) Chen, B.-Z.; Wang, C.-X.; Jing, Z.-H.; Chu, X.-C.; Loh, T.-P.; Shen, Z.-L. *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6, 313–318.
- (35) Abe, T.; Nakajima, R.; Yamashiro, T.; Sawada, D. *J. Org. Chem.*, **2022**, 85, 2122–2125.
- (36) Luca, O. R.; Wang, T.; Konezny, S. J.; Batista, V. S.; Crabtree, R. H. *New J. Chem.* **2011**, 35, 998–999.
- (37) Tokushige, K.; Abe, T. *Chem. Eur. J.* **2024**, 30, e202302963.
- (38) (a) Yadav, A.; Singh, V. K.; Kumar, R.; Yadav, V.; Kushwaha, A. K.; Rana, V. K.; Kumar, A.; Prasad, V. *J. Mol. Struct.* **2025**, 1329, 141346; (b) Qin, J.; Zuo, H.; Ni, Y.; Yu, Q.; Zhong, F. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, 8, 12342–12347; (c) Wu, Y.; Ding, H.; Zhao, M.; Ni, Z.-H.; Cao, J.-P. *Green Chem.* **2020**, 22, 4906–4911
- (39) Zhang, L.-Y.; Wu, Y.-H.; Wang, N.-X.; Gao, X.-W.; Yan, Z.; Xu, B.-C.; Liu, N.; Wang, B.-Z.; Xing, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1446–1451.
- (40) (a) Hamel, P.; Girard, Y.; Atkinson, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 63–65; (b) Hostier, T.; Ferey, V.; Ricci, G.; Gomez, D.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 13898–13901.
- (41) Palmer, B. M.; Rewcastle, G. W.; Thompson, A. M.; Boyd, M.; Showalter, H. D. H.; Sercel, A. D.; Fry, D. W.; Kraker, A. J.; Denny, W. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 58–67.
- (42) Morrison, M. D.; Hanthorn, M. J.; Pratt, D. A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1051–1054.

- (43) Suárez-Castillo, O. S.; Beiza-Granados, L.; Meléndez-Rodríguez, M.; Álvarez-Hernández, A.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1596–1600.
- (44) (a) Marsais, F.; Corronier, A.; Trecourt, F.; Quequiner, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1133–1136; (b) Gais, H.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6229–6246.
- (45) Wei, B.; Chen, Y.-H.; Knochel, P. *Acc. Chem. Res.* **2024**, *57*, 1951–1963.
- (46) Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195–199.
- (47) Zeng, Y.-F.; Li, Y.-N.; Zhou, M.-X. Han, S.; Guo, Y.; Wang, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3664–3669.
- (48) Asai, S.; Tokushige, K. Abe, T. *Chem. Commun.* **2025**, *61*, 12801–12804.
- (49) Burgess, E. M.; Penton, Jr. H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26–31.
- (50) Tang, R.-J.; Milcent, T.; Crousse, B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 930–938.
- (51) Pozhydaiev, V.; Power, M.; Gardon, V.; Moran, J.; Leboeuf, D. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11548–11564.
- (52) To, T.; Hatomoto, Y.; Umecky, T.; Takamuku, T. *J. Mol. Liq.* **2017**, *230*, 261–270.
- (53) Dumslaff, T.; Yang, B.; Maghsoumi, A.; Velpula, G.; Mali, K. S.; Castiglioni, C.; Feyter, S. C.; Tommasini, M.; Narita, A.; Feng, X.; Mullen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4726–4729.
- (54) (a) Yang, W.; Guo, J.; Hee, S.; Chen, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2025**, *367*, e202401486; (b) Pandey, S. K.; Guttormsen, Y.; Hang, B. E.; Hedbreg, C.; Bayer, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 122–125.
- (55) Sala, S.; Shimomura, M.; Tham, L.; Sakata, J.; Sobolev, A. N.; Moggach, S. A.; Fromont, J.; Gomez, O.; Piggott, M. J.; Tokuyama, H.; Stewart, S. G.; Flematti, G. R. *J. Nat. Prod.* **2024**, *87*, 2507–2514.
- (56) Tokushige, K.; Abe, T. *J. Nat. Prod.* **2024**, *88*, 2795–2802.
- (57) Heredia, M.D.; Guerra, W. D.; Barolo, S. M.; Fornasier, S. J.; Rossi, R. A.; Budén, M. E. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 13481–13494.
- (58) Tokushige, K.; Asai, S.; Abe, T. *Asian J. Org. Chem.* **2025**, *14*, e202400552.
- (59) (a) Andries-Ulmer, A.; Brunner, C.; Rehbein, J.; Gulder, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13034–13041; (b) Yang, X.-H.; Li, K.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 616–623.
- (60) Liu, L.; Yan, Z.; Liang, X.; Zha, Z.; Yang, Y.; Wang, Z. *Green Chem.* **2018**, *20*, 3927–3930.
- (61) (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519–6520; (b) Uyanik, M.; Okamoto, H.; Yasui, T.; Maruoka, K. *Science*. **2010**, *328*, 1376–1379.

## 謝辞

本研究の遂行、論文の作成および研究発表にあたり、終始温かいご指導、ご鞭撻を賜り、研究者としての指針をお示し頂いた岡山大学学術研究院医歯薬学域 阿部匠 講師に心より感謝申し上げます。

本研究の遂行を温かくお見守りいただき、精神的支柱として激励のお言葉を賜りました岡山大学学術研究院医歯薬学域 好光健彦 教授に深く御礼申し上げます。

本論文の審査に際し、様々な観点から貴重かつ有益なご意見を賜りました岡山大学学術研究院医歯薬学域 久保田高明 教授、加来田博貴 准教授、田中智博 准教授に厚く御礼申し上げます。

また、研究の遂行において、活発なご討論ならびに多くのご助言を賜り、さらに実験操作に関してご指導いただきました就実大学薬学部 浅井彰太 講師にお礼申し上げます。

研究を進めるにあたり、研究を行いやすい環境整備にご尽力いただき、様々なご意見を賜った精密有機合成化学研究室阿部研究グループの皆様、並びに卒業生の皆様に感謝致します。

また、博士課程において経済的支援を賜り、研究に専念できる環境を整えていただいた岡山大学次世代研究者挑戦的研究プログラム（OU-SPRING）に深く感謝致します。

最後に日々、学生生活を温かく見守り、経済面、精神面で支えていただいた家族に感謝致します。