

(千葉大学審査学位論文)

ピンサー型ビスイミダゾリジン-金属錯体触媒を用いる
新規光学活性ビスインドリルメタン誘導体の合成

2020 年 2 月

千葉大学大学院理学研究科

基盤理学専攻化学コース

佐藤 亮

目次

序論	2
本論	7
1. 緒言	
2. 最適な不斉配位子の探索	
3. スルホニル基置換型ビスイミダゾリジニピリジン配位子	
4. 反応条件の最適化	
5. 生成物の相対配置の決定	
6. 基質一般性の検討	
7. 反応機構	
8. 遷移状態	
9. グラムスケールへの応用	
10. 3 位の官能基化による単一のジアステレオマーの取得及び絶対配置の決定	
11. 化合物 6 の変換によるスピロ環の構築	
12. 結言	
実験項	44
参考文献	71
謝辞	79

序論

右手と左手のように鏡像の関係にあり重ね合わせることの出来ない性質をキラリティーといい、そのような状態にある異性体をエナンチオマー（鏡像異性体）という。生体内をはじめとする天然には多くのキラリティーを有する化合物が存在する。

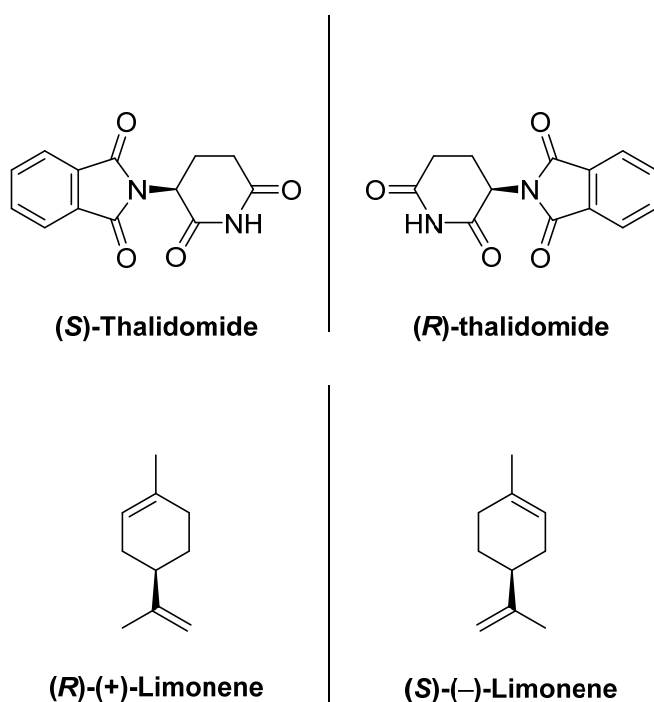


Figure 1: エナンチオマーの例

これらのエナンチオマーは、物理学的な性質は同一であるものの、生体に対する作用は両異性体間で異なることが知られている。例えば、1950年代末から60年代初めにかけて十数か国で販売された鎮静・催眠薬であるthalidomideは、妊娠初期に服用すると催奇形性を起こすなど世界規模での薬害事件を引き起こしたが¹、後年の研究によりthalidomideの薬理作用である鎮静・催眠はR体、催奇形性はS体に由来することが判明した²。また、香料や溶剤として用いられるlimoneneはR体がオレンジの香り、S体がレモンの香りを有することが知られている³（Figure 1）。

このようにエナンチオマーによって生体への作用は異なることがあるため、医薬品や香料、農薬等の開発においては目的のエナンチオマーを選択的に得る必要がある。以下、その手法について説明する。

■光学分割

化合物のラセミ体を分離する方法で、ジアステレオマーとしての分離、反応速度の違いによる分離といった方法が挙げられる。前者では、ラセミ体に対しキラルな化合物を反応させて、2種類のジアステレオマー（鏡像関係にない立体異性体）に誘導する。このジアステレオマーは溶解性の違いなどによって分離可能であるため、元のラセミ体の2つのエナンチオマーが分離可能である。後者では、キラルな化合物を反応させた際のエナンチオマー間の反応速度の違いを用いる。ラセミ体のうち一方のエナンチオマーが先に反応し、一方のエナンチオマーが反応せずに残ることで、2つのエナンチオマーが分離出来る。光学分割においては、一方のエナンチオマーが不要である場合、原料のラセミ体の半分が無駄になってしまうという問題点がある。

■不斉プール法

アミノ酸や糖のような単一のエナンチオマーを原料として目的の化合物を合成する方法である。目的の化合物への変換が容易な原料が入手できれば、生成物も単一のエナンチオマーとして得ることが出来る。しかし、適切な化合物を探すのが難しい、あるいは見つからない場合がある。逆の立体の原料が入手出来ない場合に、目的化合物の逆のエナンチオマーを合成できないと言ったデメリットがある。

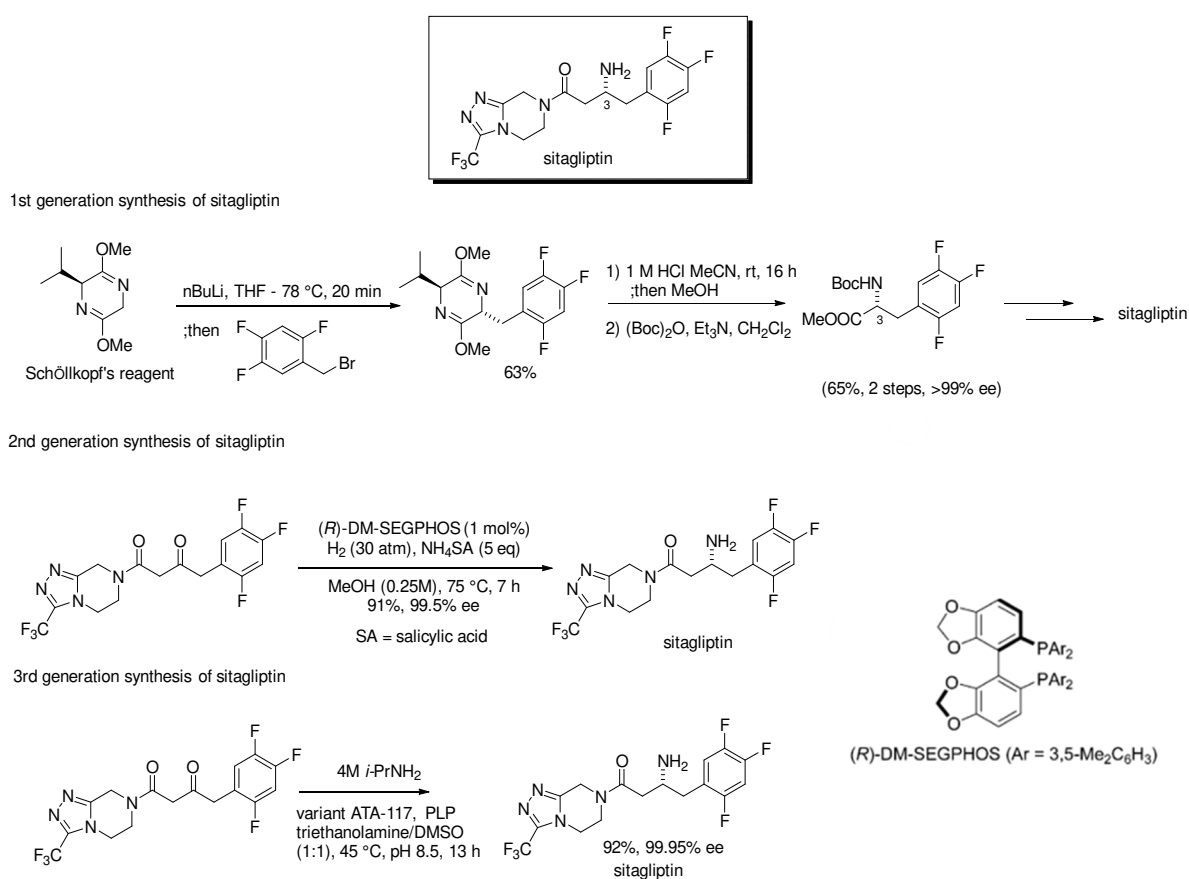
■不斉補助基

アミノ酸等から誘導された単一のエナンチオマーを不斉補助基として導入した原料を用い、ジアステレオ選択的な反応を行うと生成物を単一のジアステレオマーとして与える。反応後に補助基を取り除くことで、目的の化合物を単一のエナンチオマーとして得ることが出来る。再利用可能な補助基を用いれば無駄は少ないが、適切な補助基の開発が難しい、補助基の導入と除去に手間がかかるといった問題点がある。

■触媒的不斉合成

光学活性物質を触媒として用いて反応を行い、一方のエナンチオマーを優先的に合成する方法である。少量の化合物から目的のエナンチオマーを大量に得ることが出来る魅力的な手法であり、廃棄物も少なくできる可能性がある。一方で、適用出来る反応が限られていたり、同じ反応でも基質によって選択性に差が出るといった汎用性における問題がある。工業的な合成を志向した場合、アトムエコノミーの観点から余分な廃棄物が出ない触媒的不斉合成が理想と考えられる。

Merck (MSD) 社より販売されているDPP-4⁴阻害作用を有する糖尿病治療薬の Sitagliptin (Januvia®)を例に説明する。Sitagliptinは、初期の探索合成においては不斉補助基であるSchöllkopf's reagent⁵を用いて3位の不斉中心を構築しており、不斉補助基由来の廃棄物が出ることは避けられない⁶。しかし、その工業化にあたっては触媒的不斉合成が検討され、(*R*)-DM-SEGP^{PHOS}®を用いた触媒的不斉合成を用いる環境調和的かつ大量供給可能な合成ルートが開発された⁷。最終的に、商業化にあたっては遺伝子改変型トランスアミナーゼを用いるバイオコンバージョンにより極めて効率的かつ環境調和性の高い手法で3位の不斉点を構築している⁸ (**Scheme 1**)。



Scheme 1: Sitagliptin の 3 位不斉点の構築法

このように、触媒的不斉合成は工業的にも広く用いられているものの適用できる反応は未だ限られており、その適用範囲を広げていくことは重要な研究テーマであると言える。

本研究では触媒的不斉合成の適用範囲を広げるべく、当研究室で独自に開発した新規不斉配位子の開発とそれを用いた新規光学活性 3,3'-ビスインドリルメタン誘導体の合成を行ったので次章より報告する。

本論

1.緒言

インドールを基本骨格に有するインドールアルカロイドはこれまでに 4100 種類以上が発見されており、生理活性を有する様々な化合物が知られている⁹。これらの天然のインドールアルカロイド、あるいはそれらを修飾したものの中には医薬品として用いられているものも多く、抗がん剤として用いられる vincristine^{10a}、制吐薬として用いられる ondansetron^{10b}、偏頭痛治療薬の rizatriptan^{10c} などがその代表的なものである (Figure 2)。

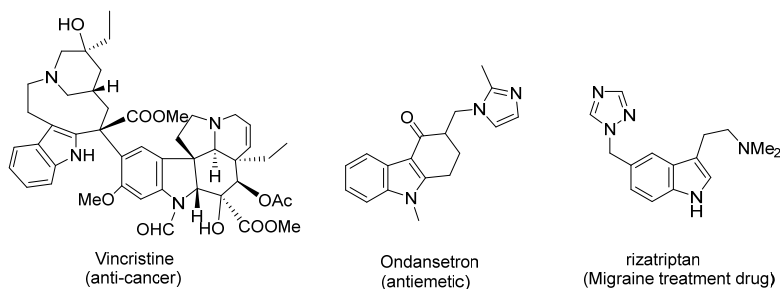


Figure 2. 代表的なインドール骨格を有する医薬品

これらインドールアルカロイドの中で、ビスインドリルメタンと呼ばれる 2 つのインドールが 1 つの炭素を挟んで結合した化合物群が知られており、天然から多くの化合物が単離されている (Figure 3)¹¹。

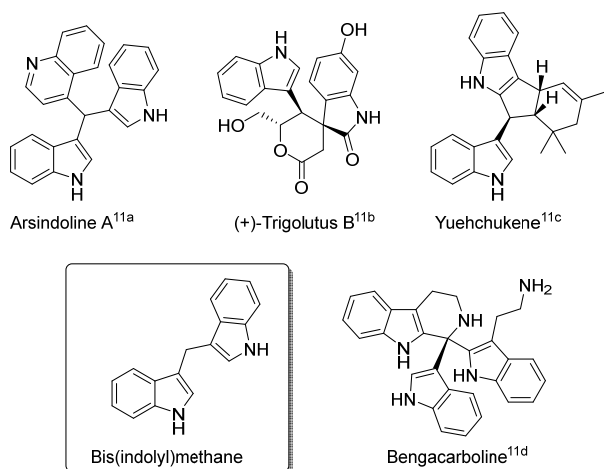
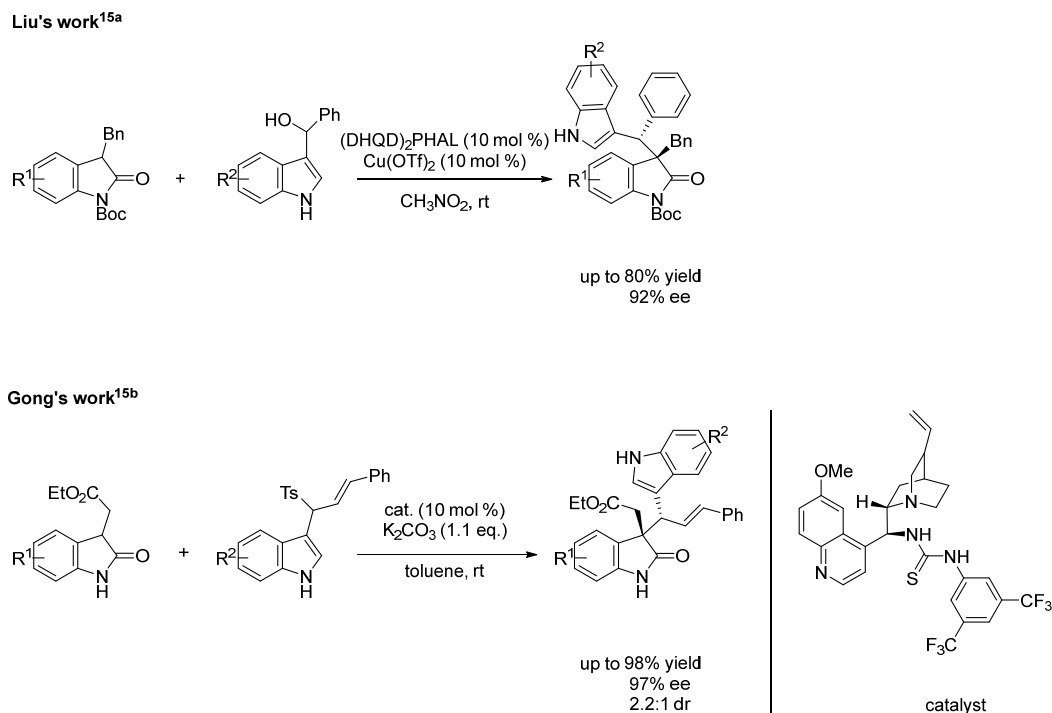


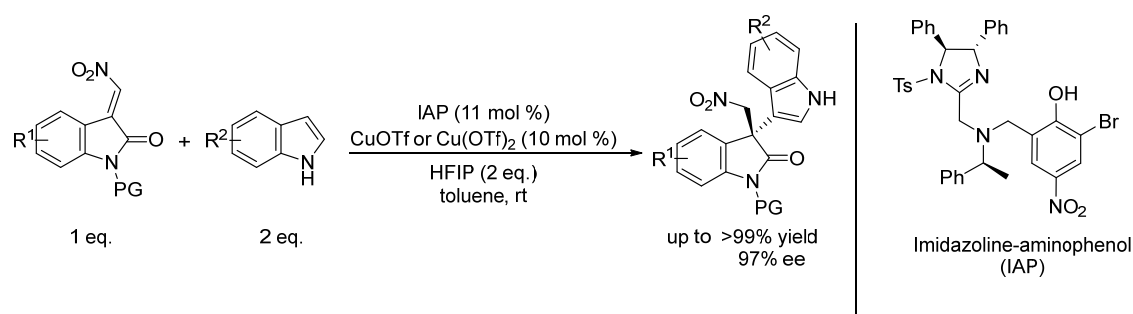
Figure 3. 天然中に見いだされるビスインドリルメタン類

これらの化合物の多くは抗がん作用や¹²、抗菌作用¹³などの幅広い生物活性を示すことが知られており、新しい医薬品の骨格として期待されている¹⁴。したがって、ビスインドリルメタン化合物の不斉合成法¹⁵の開発は重要な研究課題である。しかしながら、ビスインドリルメタン誘導体合成における問題点の一つとして、ビスインドリルメタン骨格の構築後に、同一分子内に存在する 2 つのインドールの反応性を制御することが困難であることが挙げられる。この問題を解決する一つの方法として、それぞれ異なる酸化度を有するインドールのクロスカップリング反応が考えられる。2014 年に Liu らは 3-ベンジルオキシインドールと 3-フェニルインドリルメタノールとの不斉反応を不斉配位子 (DHQD)₂PHAL とルイス酸を用いて報告している^{15a}。また、2015 年に Gong らも、3-アルキルオキシインドールと 3-トシルアルキルインドールとのチオフレア型不斉触媒による不斉反応を報告している。これらの手法は導入できる置換基に制限があり改良の余地があると言える。(Scheme 2)^{15b}。



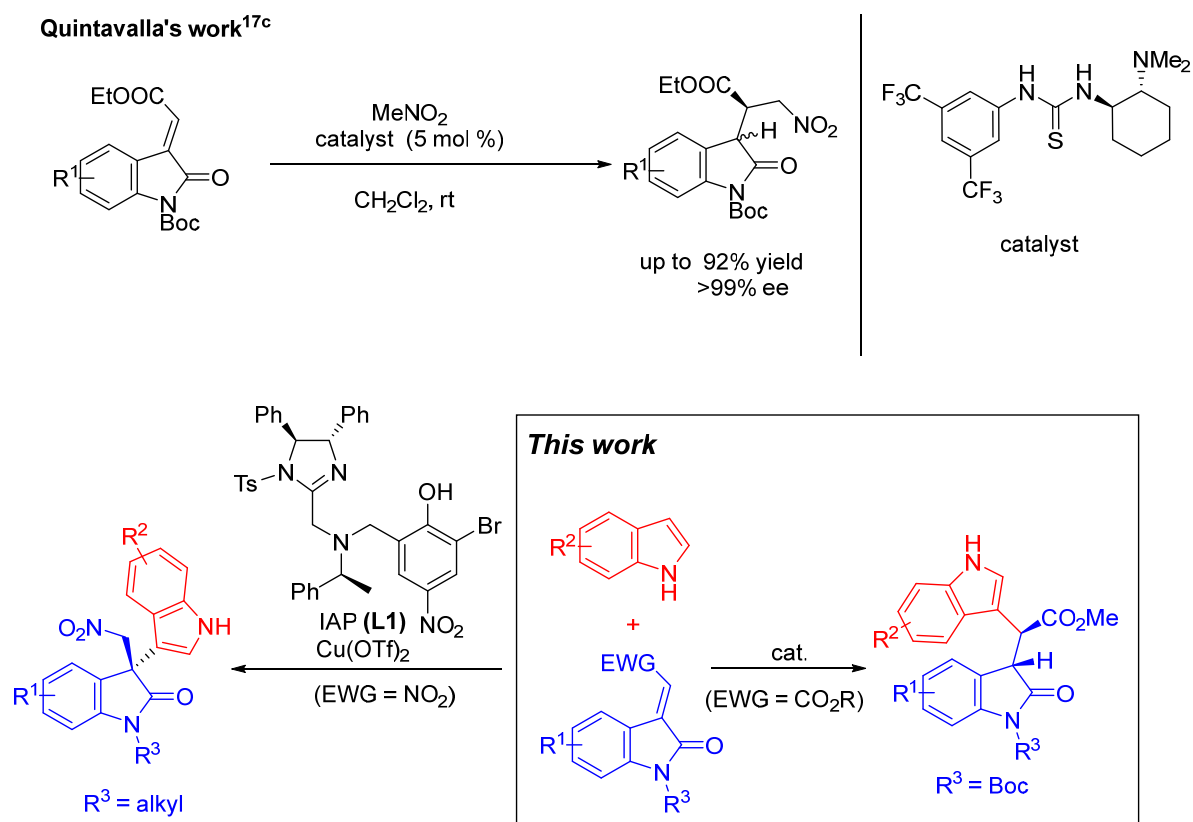
Scheme 2. 3,3'-ビスインドリルメタン化合物の触媒的不斉合成

一方で、当研究室ではこれまでに、独自に開発した不斉触媒イミダゾリンアミノフェノール(IAP)を用いた3-3'-ビスインドールの不斉合成について報告している(Scheme 3)¹⁶。すなわち、IAP-Cu(OTf)₂ 錯体を用いたイサチン由来のニトロアルケンとインドールの Friedel-Crafts 反応を行い、最高で 99% 収率、97% ee にて目的の非対称 3,3'-ビスインドール化合物を得ることに成功している。この例では、電子求引性の高いニトロ基に対して1,4-付加する形式でメチレンインドリンの3位にインドールが求核付加している。



Scheme 3. 当研究室で開発した 3,3'-ビスインドールの触媒的不斉合成

メチレンインドリンは置換基によっては位置選択性が変化することが一般的に知られている¹⁷。例えば、Quintavalla らは、チオウレア型不斉触媒の存在下ニトロメタンをメチレンインドリンに対してエナント選択的に 1,4-付加させることに成功している。基質と触媒の設計によりメチレンインドリンに対して、インドールを 1,4-付加させることができれば、新しい形式での 3,3'-ビスインドリルメタン誘導体の合成が可能となると考えられる(Scheme 4)。

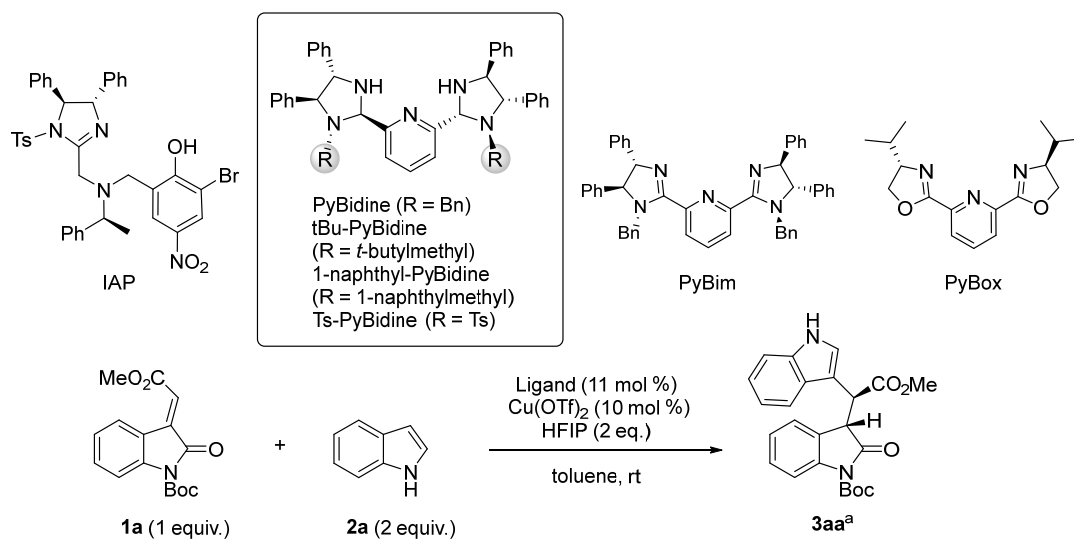


Scheme 4. 本研究の作業仮説

本研究では、インドールとメチレンインドリンの Friedel-Crafts 反応を、位置選択性を制御することにより 3,3'-ビスインドリルメタン誘導体の触媒的不斉合成反応へと拡張することができたのでその詳細について報告する。

2.最適な不斉配位子の探索

まず、以前に当研究室で開発したイサチン由来のニトロアルケンへのインドールの触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応の条件を参考に不斉配位子 IAP を用いてメチレンインドリノン **1a** とインドール **2a** の触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応を行った。その結果 60% 収率、31% ee にて目的の 3,3'-ビスインドリルメタン **3aa** を得ることに成功した (**Table 1, Entry 1**)。続いて、当研究室で開発された不斉配位子 PyBidine¹⁸ を用いたところ同程度のエナンチオ選択性にて反応が進行した (**Table 1, Entry 2**)。エナンチオ選択性の向上を企図して、PyBidine の Ph 基をよりかさ高い、*t*Bu や 1-naphthyl 基に変換した *t*Bu-PyBidine や 1-naphthyl-PyBidine を設計し本反応に用いたところ、反対のエナンチオマーがそれぞれ 65% ee、58% ee と中程度の選択性で得られた (**Table 1, Entries 3-4**)。また、本反応はルイス酸により活性化されることから、中心金属のルイス酸性の向上に期待してイミダゾリジン環上のベンジル基を強力な電子求引基であるトシル基へと変換した PyBidine 配位子 (Ts-PyBidine)を開発しその Cu(OTf)₂ 錯体を本反応へと適用したところ、70% ee と大幅にエナンチオ選択性の向上が見られた (**Table 1, Entry 5**)。続いて、PyBidine 配位子と類似の構造を有するキレート型窒素三座配位子である PyBox、PyBim 配位子を本反応へと適用したが不斉の誘起は殆ど見られず収率も大幅に低下する結果となった (**Table 1, Entries 6-7**)。これらの検討結果から、本反応においては Ts-PyBidine のようなスルホニル基置換型ビスイミダゾリジンピリジン配位子が適していることが示唆された。



Entry	Ligand	Time (h)	Yield (%)	dr	ee (%)
1	IAP	2	60	75:25	31
2	PyBidine	20	34	75:25	33
3	<i>t</i> Bu-PyBidine	20	27	75:25	-65
4	1-naphthyl-PyBidine	20	89	75:25	-58
5	Ts-PyBidine	20	59	75:25	70
6	PyBim	22	16	75:25	5
7	PyBox	24	trace	-	-

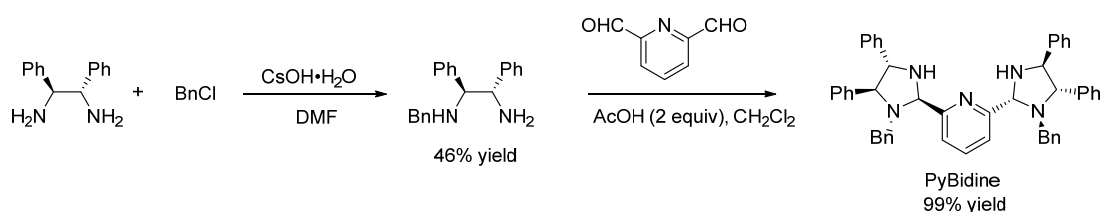
^aThe major diastereomer is described.

Table 1. 配位子の検討

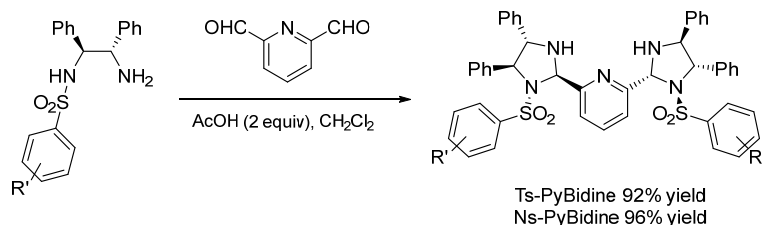
3. スルホン基置換型ビスイミダゾリジンピリジン配位子

メチレンインドリノン **1a** とインドール **2a** の不斉 Friedel-Crafts 反応に対して良い結果を与えた Ts-PyBidine の合成方法に関しては既に報告されている PyBidine の同様の合成法¹⁹で合成することができる。すなわち、モノトシル化ジフェニルエチレンジアミンとピリジン-2,6-ジカルボキシアルデヒドを酢酸存在下で反応させることで単一ジアステレオマーの Ts-PyBidine を 92% 収率で得た。同様にして、ノシル置換型 PyBidine (Ns-PyBidine) も合成した。

Synthesis of PyBidine



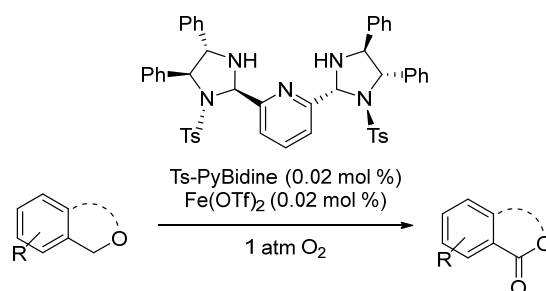
Synthesis of sulfonlated PyBidine



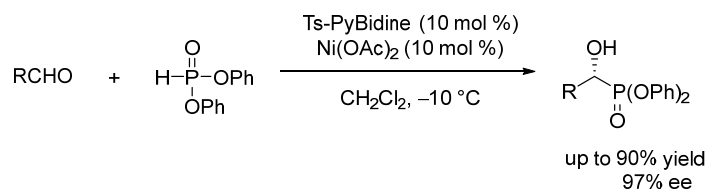
Scheme 5. スルホン基置換型 PyBidine 配位子の合成

近年、スルホニル置換型 PyBidine 配位子の嵩高く柔軟な構造が着目されており、Ts-PyBidne 配位子および類似のリガンドを用いた反応の報告が相次いでいる¹⁹⁻²⁰。2014 年に Xiao らがエーテルの酸化反応を Ts-PyBidine-Fe(OTf)₂ 錯体を用いて報告した^{19a}。2016 年には Zhou らによって Ts-PyBidine-Ni(OAc)₂ 錯体を用いたアルデヒドのヒドロホスホニル化反応が報告された^{19b} (**Scheme 6**)。

Xiao's work



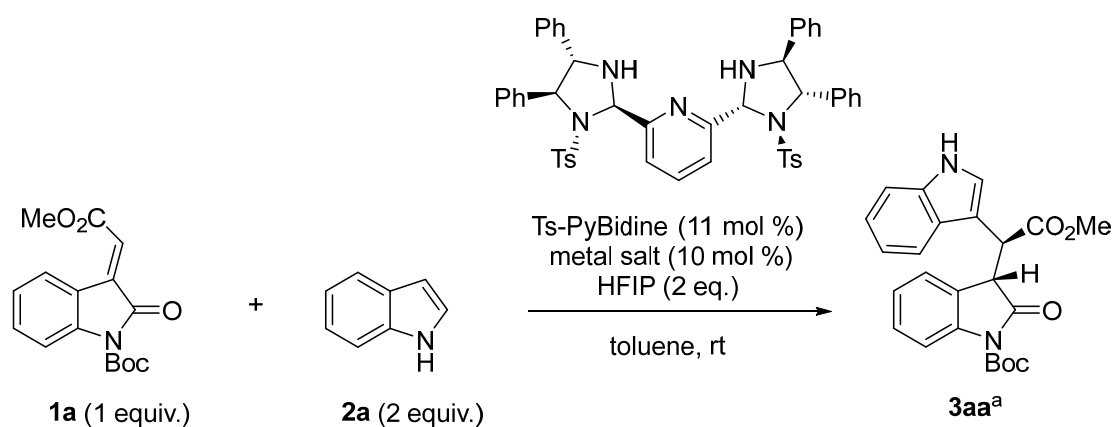
Zhou's work



Scheme 6. Ts-PyBidine 配位子の応用例

4.反応条件の最適化

続いて、Ts-PyBidine を用いてこの不斉 Friedel-Crafts 反応の反応条件の最適化を行った。まず、金属塩の効果の検討を行った。1 価の銅塩である Cu(OTf)を用いたが殆ど反応は進行しなかった (**Table 2, Entry 2**)。銅と同じ第 4 周期遷移金属である鉄やコバルト錯体では、良好な収率にて反応が進行するもののエナンチオ選択性が大幅に低下した (**Table 2, Entries 3,4**)。Ni(OTf)₂を用いたところ、速やかに反応が完結し、99% 収率、91% ee で目的の 3,3'-ビスインドリルメタン化合物を得ることに成功した (**Table 2, Entry 5**)。



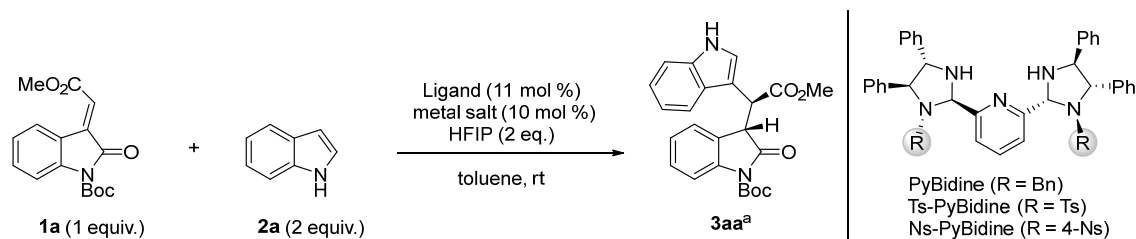
Entry	metal salt	Time(h)	Yield (%)	dr	ee (%)
1	Cu(OTf) ₂	1	59	75:25	70
2	Cu(OTf)	20	trace	-	-
3	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	1	75	75:25	10
4	Fe(OTf) ₂	1	66	75:25	6
5	Ni(OTf) ₂	1	99	75:25 (9:91) ^b	91

^aThe major diastereomer is described. ^b Values in parentheses are diastereomeric ratios before silica-gel column chromatography.

Table 2. 金属塩の効果の検討

また、興味深いことにカラム精製前の粗生成物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定すると、今まで報告していたものとは逆の立体のジアステレオマーが非常に高い選択性で得られていることが分かった。しかしながら、カラム精製によって、容易にジアステレオマー比が変化してしまうため反応時に優先して生成するジアステレオマーの単離は困難であることがわかった。

更なる反応条件の精査を行った。まず、Ts-PyBidine-Ni(OTf)₂ 錯体との比較としてベンジル置換の PyBidine-Ni(OTf)₂ 錯体を本反応へと適用したところ、大幅なエナンチオ選択性の低下が見られた (**Table 3, Entry 2**)。カウンターアニオンの効果の検討として、NiCl₂、Ni(OAc)₂ を用いたが結果の向上は見られなかった (**Table 3, Entries 3,4**)。添加剤である HFIP を加えずに反応を行ったところ、同程度の結果が得られた (**Table 3, Entry 5**)。続いて反応温度の検討を行った。反応温度を 0 °C に下げたところ、エナンチオ選択性が低下する結果となった (**Table 3, Entry 6**)。反応温度を 40 °C に上げた場合に、エナンチオ選択性の向上が見られ 96% ee で目的化合物を得た (**Table 3, Entry 7**)。スルホン基の検討として、ノシル置換型 PyBidine (Ns-PyBidine) を本反応へと適用したところ、Ts-PyBidine に及ばないながらも良好な収率とエナンチオ選択性を与えた (**Table 3, Entry 9**)。触媒量を 5 mol% まで低下させても問題なく反応が進行することを確認した (**Table 3, Entry 8**)。以上の検討より、**Table 3** の **Entry 8** に示す反応条件を最適と決定した。

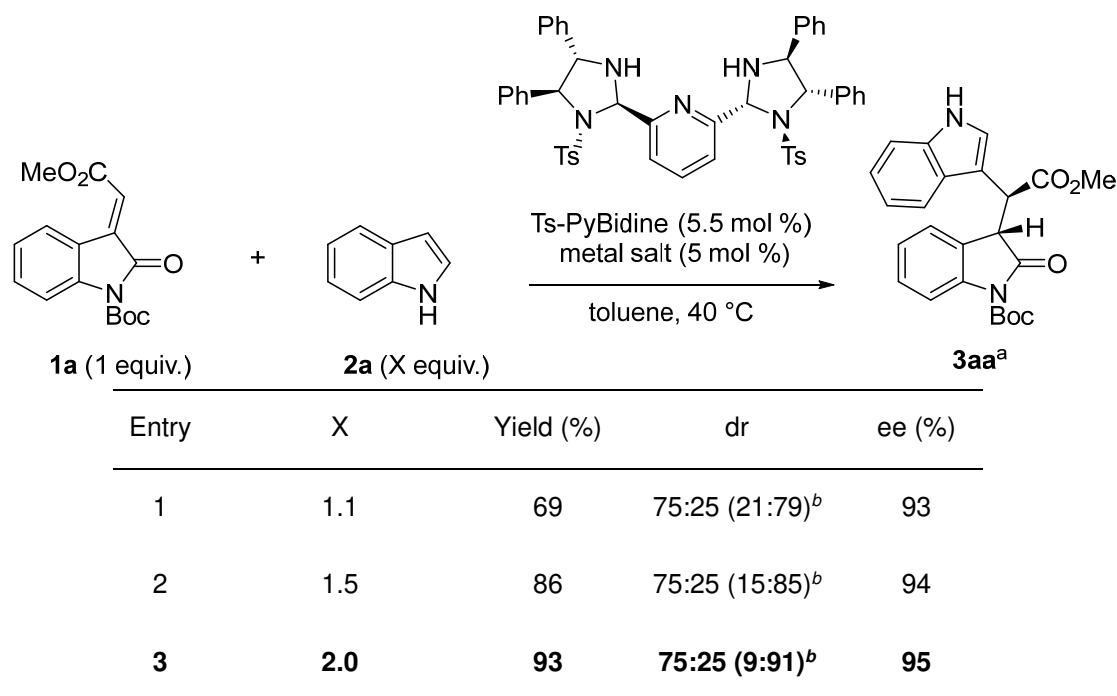


Entry	Ligand	metal salt	temp (°C)	Time (h)	Yield (%)	dr	ee (%)
1	Ts-PyBidine	Ni(OTf) ₂	rt	1	99	75:25 (9:91) ^b	91
2	PyBidine	Ni(OTf) ₂	rt	1	62	75:25 (64:36) ^b	10
3	Ts-PyBidine	NiCl ₂	rt	2	74	75:25 (42:58) ^b	55
4	Ts-PyBidine	Ni(OAc) ₂	rt	24	32	75:25 (64:36) ^b	27
5 ^c	Ts-PyBidine	Ni(OTf) ₂	rt	1	99	75:25 (9:91) ^b	92
6 ^c	Ts-PyBidine	Ni(OTf) ₂	0	2	99	75:25 (11:89) ^b	86
7 ^c	Ts-PyBidine	Ni(OTf) ₂	40	0.5	92	75:25 (6:94) ^b	96
8^c	Ts-PyBidine^d	Ni(OTf)₂^e	40	0.5	93	75:25 (9:91)^b	95
9 ^c	Ns-PyBidine	Ni(OTf) ₂	40	1	86	75:25 (25:75) ^b	89

^aThe major diastereomer is described. ^bValues in parentheses are diastereomeric ratios before silica-gel column chromatography. ^cWithout HFIP. ^dUsing 5.5 mol %. ^eUsing 5.0 mol %.

Table. 3 反応条件の検討

続いて、インドールの等量の検討を行った。インドールの等量に関係なく、良好なエナンチオ選択性で目的化合物を得られることが分かった。しかし、インドールが 1.1 等量、1.5 等量の場合では、2 等量用いた場合に比べ収率に低下が見られた (**Table 4, Entries 1-3**)。高い収率を得るために以後の検討においては 2 等量のインドールを用いることとした。

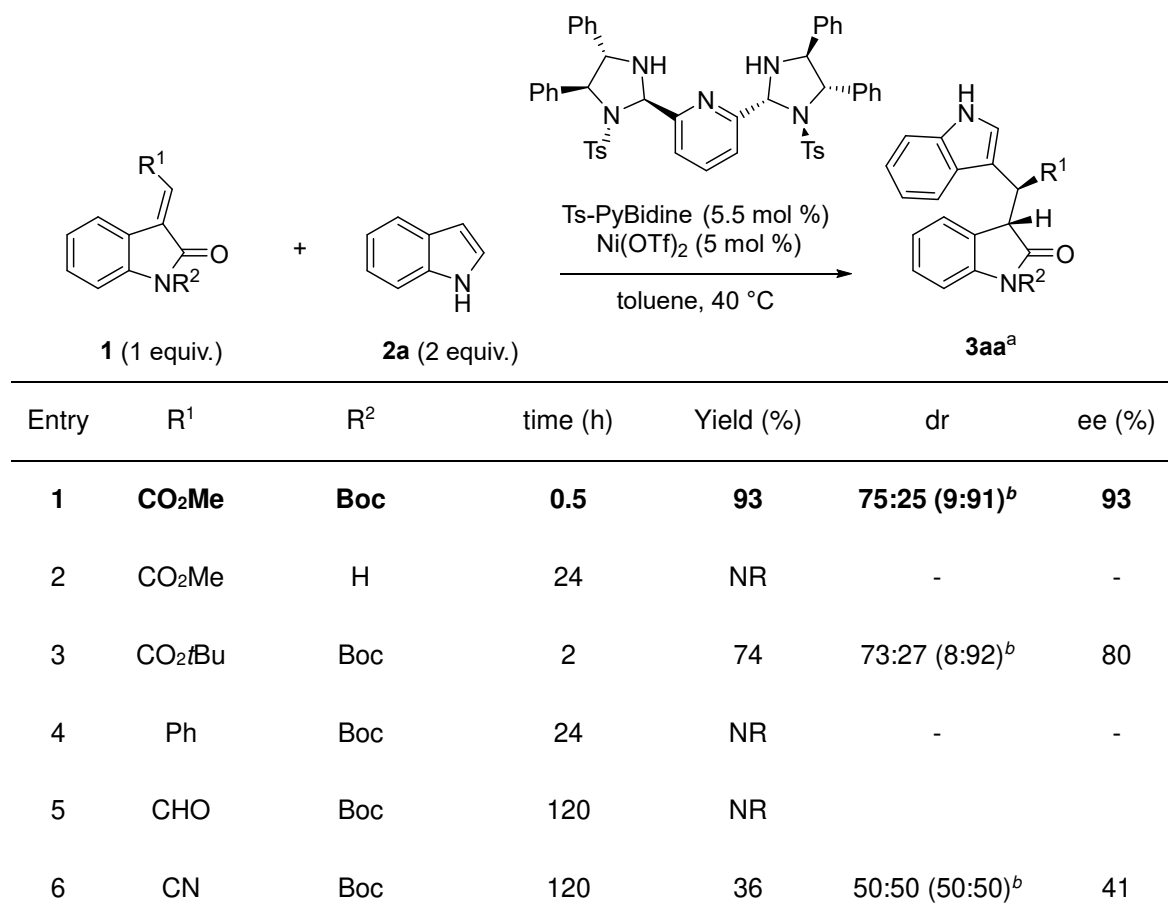


^aThe major diastereomer is described. ^bValues in parentheses are diastereomeric ratios before silica-gel column chromatography.

Table 4. インドールの等量の検討

基質であるメチレンインドリノンの置換基の許容性について検討を行った。窒素上に保護基の無い基質では、全く反応は進行しなかった (**Table 5, Entry 2**)。メトキシカルボニル基を *tert*-ブトキシカルボニル基に変えた基質では、収率とエナンチオ選択性に低下が見られた (**Table 5, Entry 3**)。また、メトキシカルボニル基からフェニル基やホルミル基に変えた基質では全く反応が進行しなかった (**Table 5, Entries 4,5**)。電子求引性が高く反応性が上がると予想される CN 基を有する基質においても、反応の進行は極めて遅くエナンチオ選択性にも低下が見られた (**Table 5, Entry 6**)。これらの結果より本反応の最適な基質を **Entry 1** で用

いたインドールの窒素原子が Boc 基で保護されたメトキシカルボニル基を有するメチレンインドリノンと決定した。

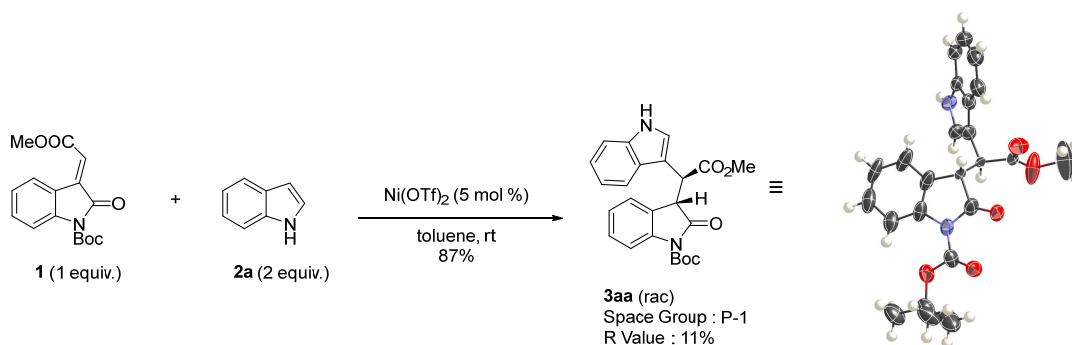


^aThe major diastereomer is described. ^bValues in parentheses are diastereomeric ratios before silica-gel column chromatography.

Table 5. メチレンインドリノンの保護基の検討

5.生成物の相対立体配置の決定

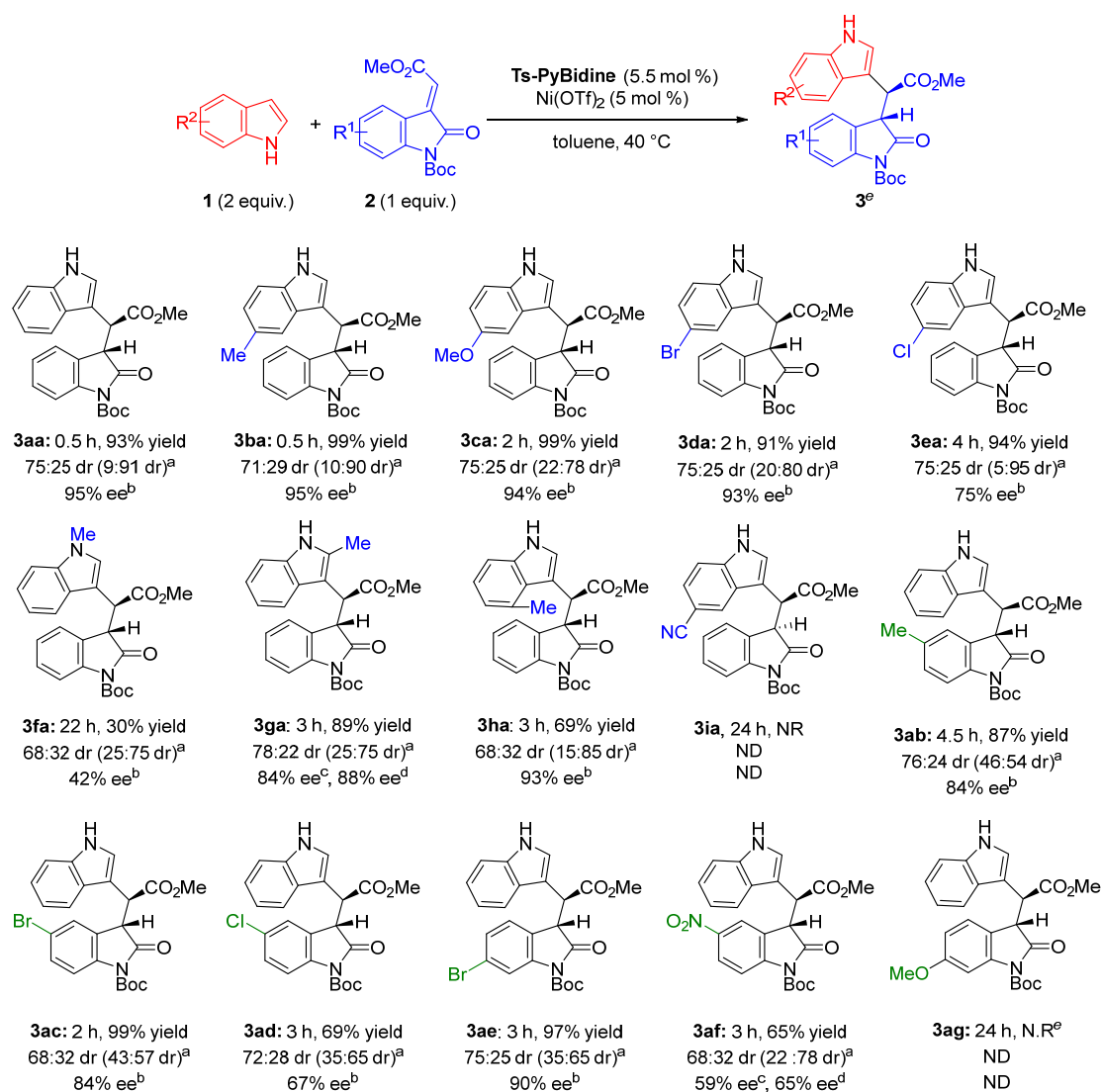
Scheme 7 に示す手法で合成された **3aa** のラセミ体において、カラム精製後に得られる主ジアステレオマー生成物の相対立体配置の決定を試みた。
 $\text{CHCl}_3/\text{Hexane}$ 混合溶媒系で再結晶を行って得られた単結晶の X 線構造解析を行ったところ、**Scheme 7** に示した相対立体配置であることが確認できた。



Scheme 7. 3,3'-ビスインドリルメタン化合物の X 線結晶構造解析

6. 基質一般性の検討

得られた最適反応条件を用いて、メチレンインドリノン **1** とインドール **2** の触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応の基質一般性の検討を行った。求核剤にあたるインドール側に関しては立体障害や電子的性質の異なる様々な置換基 (Me 基、OMe 基、Cl 基、Br 基) が許容され高収率かつ高エナンチオ選択的に反応が進行し、最高で 95% ee で目的の 3,3'-ビスインドリルメタン化合物が得られた (Scheme 8, **3aa-3ea**)。また、置換位置に関しては 2 位や 4 位は許容するものの 1 位にメチル基を有する基質では収率とエナンチオ選択性共に大幅な低下が見られた (Scheme 8, **3fa-3ha**)。例外として、強力な電子求引性基である CN 基を有する **3ia** においては反応そのものが全く進行しなかった。求電子剤に当たるメチレンインドリノンに関しても立体障害や電子的性質の異なる様々な置換基 (Me 基、OMe 基、Cl 基、Br 基) が許容し高収率かつ高エナンチオ選択的に反応が進行した (Scheme 8, **3ab-3ae**)。しかしながら、NO₂ 基を有する基質ではエナンチオ選択性に若干の低下が見られた (Scheme 8, **3af**)。これは基質の求電子性の高さから触媒を介さずに反応が進行してしまったためと考えられる。6 位に OMe 基を有する **3ag** では全く反応が進行しなかった。これは OMe 基の共鳴効果によりメチレンインドリノンの Michael アクセプター能が低下しているためと考えられる。



^aValues in parentheses are diastereomeric ratios before silica-gel column chromatography. ^bOnly two isomers were observed due to epimerization during HPLC analysis. ^cEnantiomeric excess of major diastereomer. ^dEnantiomeric excess of minor diastereomer. ^eThe major diastereomer is described.

Scheme 8. 基質一般性

7. 反応機構

本反応の反応機構について考察した。まず、Ts-PyBidne-Ni(OTf)₂ にメチレンインドリノンが配位した錯体 **A** が生じる。Ts 基で置換されたイミダゾリジンリガンドは Ni 錯体の Lewis 酸性を高め、メチレンインドリノンを強力に活性化する。ESI-MS 測定によりこの錯体 **A** に対応するピーク ($m/z = 1341.2903$, $[\mathbf{A} + \text{OTf}]^+$ (calcd. 1341.2888)) が観測されている。錯体 **A** に対するインドールの Friedel-Crafts 反応は高エナンチオ選択的に進行し、ニッケルエノラート錯体 **B** が生成する。錯体 **B** は高いジアステレオ選択性にてプロトン化を起こし、速度論的な生成物 **3aa'** を与える。しかしながら、生成物のオキシインドールの α 位のプロトンの酸性度が高いためカラム精製等によって容易にエピメリ化を起こし、熱力学的な生成物 **3aa** とのジアステレオマー混合物となる。

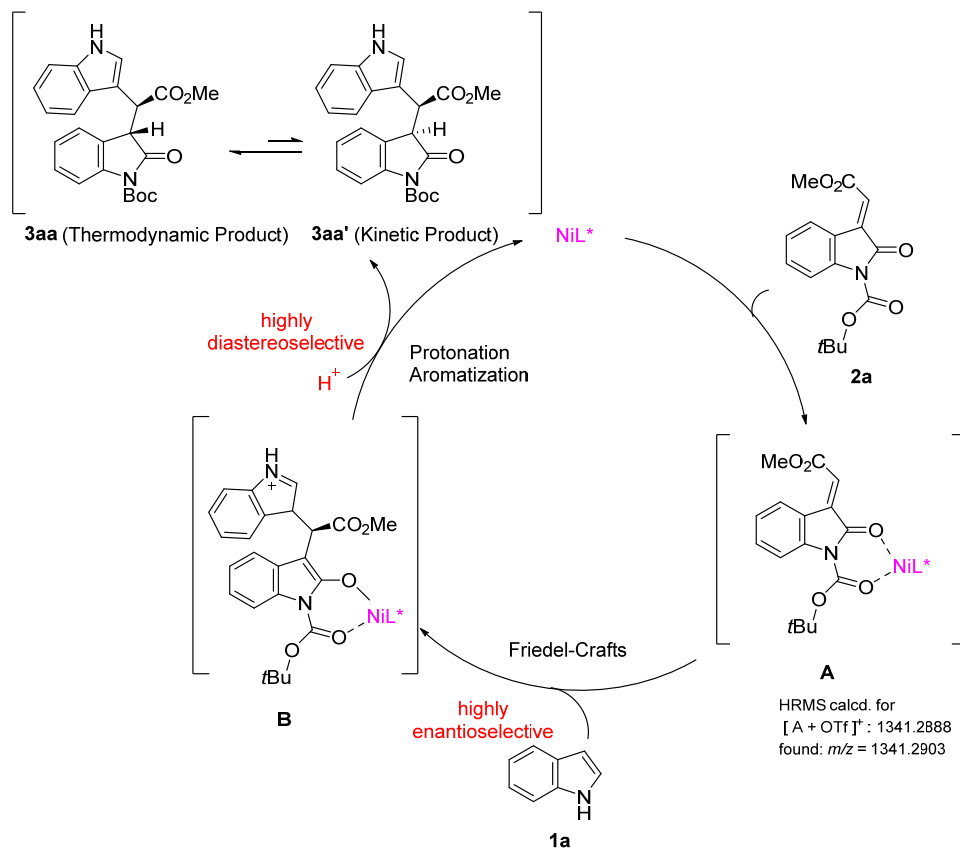


Figure 4. 想定される反応機構

8.遷移状態

得られた 3,3'ビスインドリルメタン化合物の相対配置とその他の実験結果から本反応の想定される遷移状態について考察した。ESI-MS 測定の結果より、Ts-PyBidine-Ni(OTf)₂ 錯体とメチレンインドリノンの強い相互作用が示唆されたことから、まずニッケル錯体に対してメチレンインドリノンの 2 つのカルボニル基が配位すると考えられる。この錯体に対してインドールが第四象限から接近し、Friedel-Crafts 反応と続くプロトン化が同じ面より進行し高い立体選択性で速度論的生成物を与える。

第四象限からインドールが接近する要因に関して、以下の 2 つの理由が考えられる。1 つ目の理由は立体的な要因である。**Figure 5** に示すようにイミダゾリジン環に置換した Ph 基の立体障害によりメチレンインドリノンの一方の面が遮蔽されていると考えられる。もう 1 つの理由は、Ts-PyBidine とインドールの水素結合の形成である。Ts-PyBidine のスルホン基とインドールの NH が水素結合を形成することで、第四象限からの接近が促進されることが考えられる。このことを示す実験的事実として、水素結合が形成できない N-Me-indole または PyBidine を用いた際に収率とエナンチオ選択性が低下するという結果が得られている。

(Scheme 8, 3fa 及び Table 1, Entries 2,5)

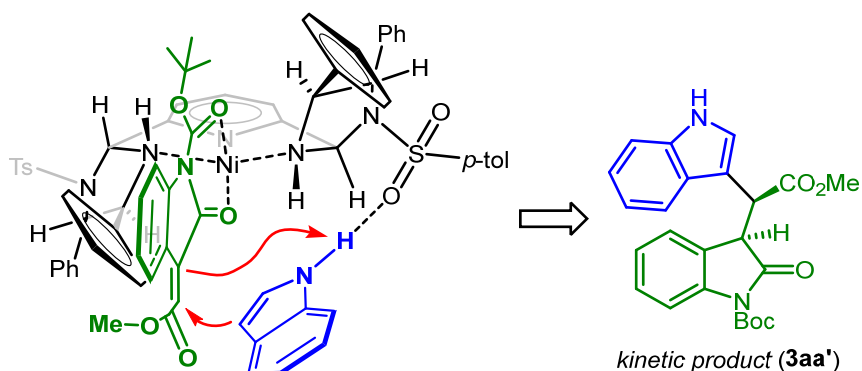
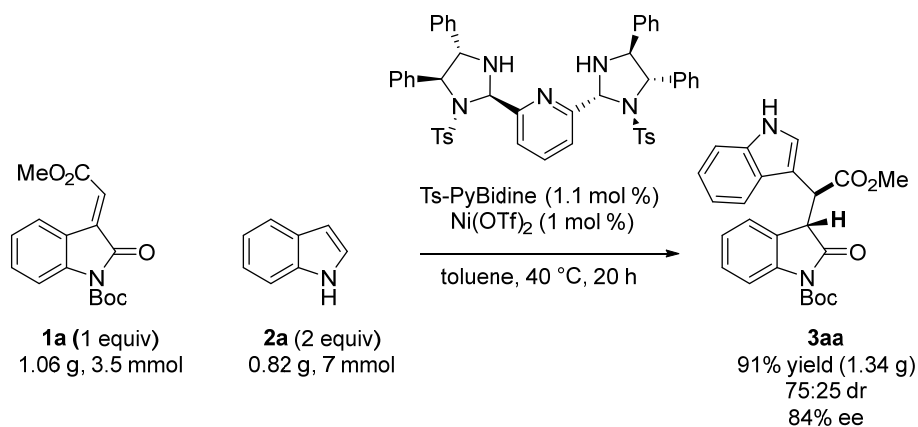


Figure 5. 想定される遷移状態

9. グラムスケールへの応用

本反応のグラムスケールへの応用を試みた。触媒量を 1 mol % にまで低下させても良好な収率とエナンチオ選択性で目的の 3,3'-ビスインドリルメタン化合物をグラムスケールにて得ることに成功した。

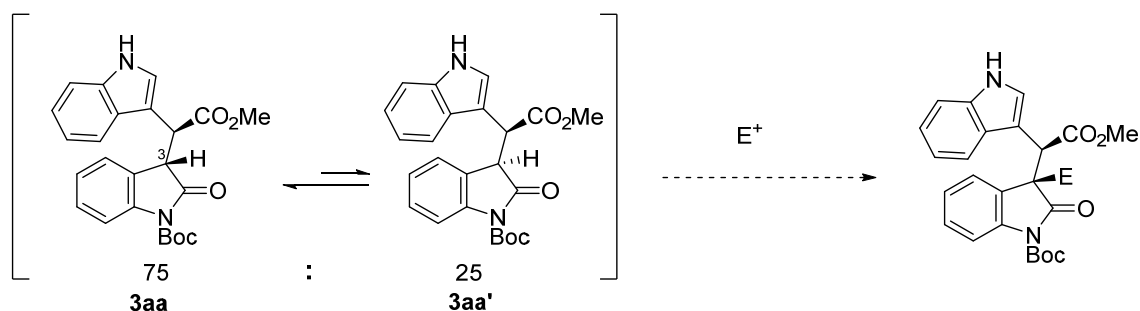


Scheme 9. 本反応のグラムスケールへの応用

10. 3 位の官能基化による単一のジアステレオマーの取得及び絶対配置の決定

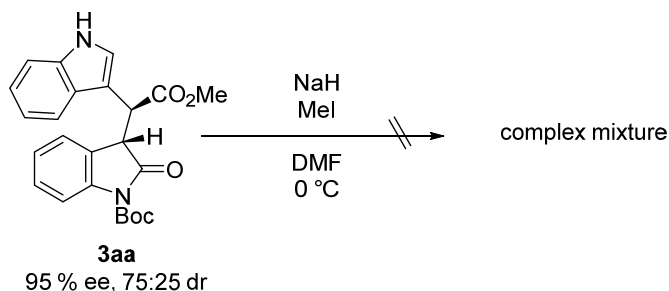
Ts-PyBidine-Ni(OTf)₂ 錯体を触媒とする Friedel-Crafts 反応はキラルなビスインドリルメタンを合成するための一般的な手法を提供することに成功したと言えるが、生成物の容易なエピメリ化によりジアステレオ選択性が中程度に留まっているのが課題と言える (**Scheme 10**)。

本反応生成物から発生するケトエノール平衡を求電子試薬により捕捉することで、高ジアステレオ選択的な化合物へと誘導することができ、この課題を解決できると考えた。



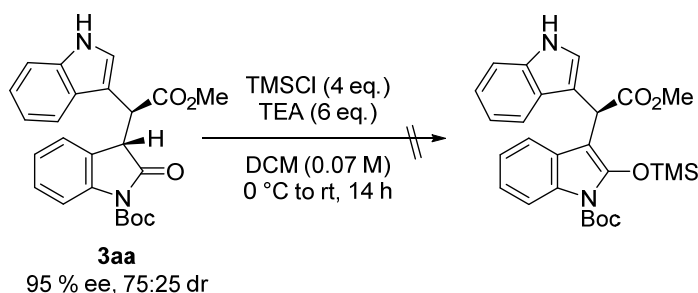
Scheme 10. 求電子剤との反応による単一ジアステレオマー合成の作業仮説

まず、NaH 存在下求電子剤として MeI を用いて Me 化を行った (**Scheme 11**)。しかし、この条件では複雑な混合物を与えるのみであった。これは、**3aa** が NaH のような強塩基性条件下、不安定であるからと考えられる。

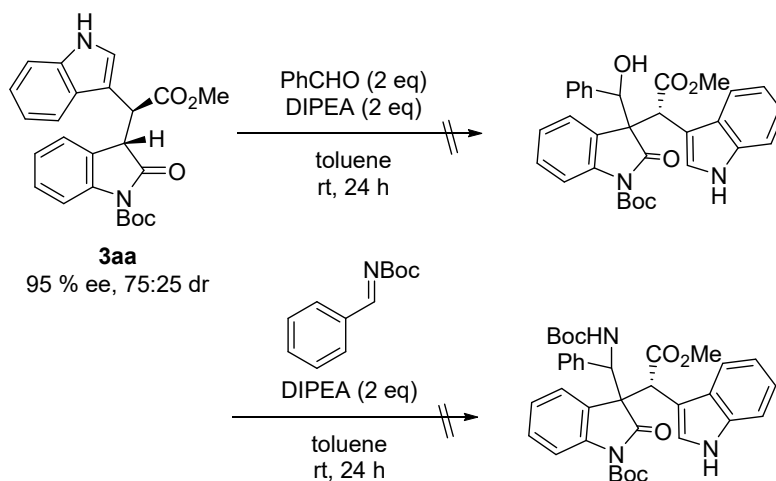


Scheme 11. Me 化

そこで温和な塩基性条件下でも進行するシリル化 (**Scheme 12**) 及び、アルデヒドまたはイミンとの Aldol または Mannich 反応を試した (**Scheme 13**)。しかし、これらのアプローチにおいては過剰量の試薬を用いても反応は全く進行せず目的物は得られなかった。



Scheme 12. シリル化



Scheme 13. Aldol 反応 or Mannich 反応によるアプローチ

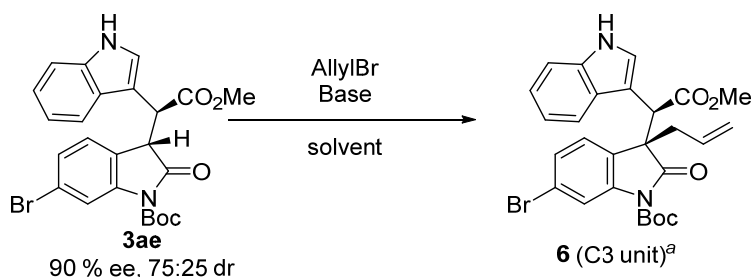
これらのアプローチに共通する点として想定される生成物が不安定なことが挙げられる。目的物が生成しても塩基性条件で逆反応を起こして原料にすぐ戻ってしまうために、目的物を得ることができないと考察した。すなわち、インドリノン 3 位の官能基化に求められる求電子剤の条件として

- ・温和な条件で導入できる (= 弱塩基でも反応が進行するほど求電子性が高い)
- ・生成物が安定 (= 逆反応を起こさない)

の二つが必要と考察した。

上記条件を満たす求電子剤の一つとして AllylBr が挙げられる。AllylBr は、遷移状態において部分電荷 (δ^+) が安定化されるため、通常のアシル化剤に比べて反応性が高く、温和な塩基性条件下でアシル化が可能であると考えられる。また、Allyl 基は、種々の酸化反応により多様な変換が可能な有用な官能基であり導入する価値が高い。

まず、弱い塩基である NaHCO_3 を用いてアリル化反応を行った。室温では反応が進行しなかった (**Table 6, Entry 1**)。反応温度の上昇、NaI の添加といったアプローチは奏功しなかった (**Table 6, Entries 2,3**)。次いで、反応が進行しないのは塩基性が弱すぎるためと考え、より強い塩基として K_2CO_3 を用いて、無機塩の溶解性が高い DMF を溶媒に用いて反応を行ったところ、目的のアリル化体 **6** が 93% と高収率で得られた。この際のジアステレオ選択性は $> 99:1$ と極めて良好で、単一ジアステレオマーの取得という目的を達成することができた (**Table 6, Entry 4**)。

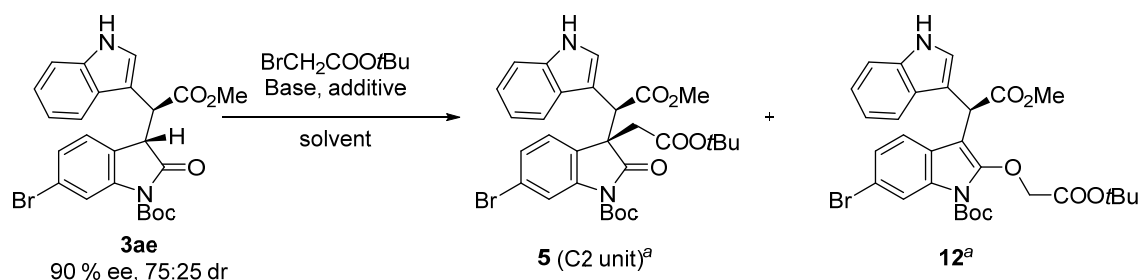


Entry	Base	solvent	temp (°C)	additive	Yield (%)	dr	ee (%)
1	NaHCO_3	MeCN	rt	-	N.R	-	-
2	NaHCO_3	MeCN	45	-	dec.	-	-
3	NaHCO_3	MeCN	rt	NaI	dec	-	-
4	K_2CO_3	DMF	rt	-	93	$>99:1$	87

^aThe absolute configuration was determined from the results of X-ray crystal structure analysis of related substances.

Table 6. アリル化の反応条件検討

アリル化によるインドリノン 3 位の官能基化が達成されたため、次に $\text{BrCH}_2\text{COO}t\text{Bu}$ を用いた酢酸ユニット (C2 単位) の導入を試みることにした。酢酸ユニットは種々の還元反応や縮合反応により多様な官能基へと変換可能な有用な単位である。



Entry	Base	solvent	temp (°C)	additive	Yield (%)	7:12	dr	ee (%)
1	K_2CO_3	DMF	rt	-	99	1:2.6	>99:1	n.d
2	K_2CO_3	acetone	rt	Nal	dec	-	-	-
3	K_2CO_3	acetone	40	-	70	3:1	>99:1	n.d
4	K_2CO_3	THF	rt	-	N.R	-	-	-
5	$t\text{BuOK}$	THF	0	-	dec.	-	-	-
6	K_2CO_3	THF	rt	18-crown-6	55	10:1	>99:1	n.d
7	K_2CO_3	Dioxane	rt	18-crown-6	68	99:1	>99:1	89

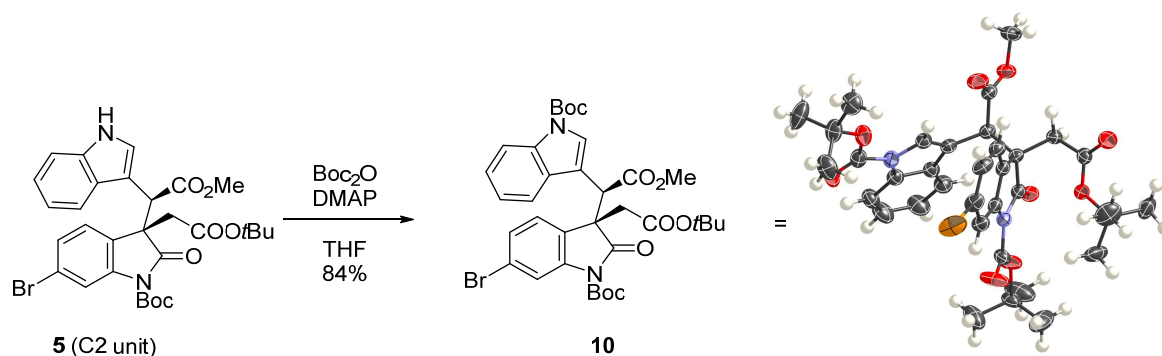
^aThe absolute configuration was determined from the results of X-ray crystal structure analysis of related substances.

Table 7. *t* ブトキシカルボニルメチル化の反応条件検討

まず、Allyl 化の際と同じ条件 (K_2CO_3 , DMF) でのアルキル化を試みた。結果としてジアステレオ選択は担保されていたものの、異性体として 1:2.6 と *O*-アルキル化が優先して進行することが分かった (**Table 7, Entry 1**)。C-アルキル化の選択性を向上させるために溶媒の検討を行った。溶媒を acetone に変更したときに 3:1 と C-アルキル体の生成比率が向上した (**Table 7, Entry 3**)。より極性の低い溶媒を用いることで、C 選択性を上げることができると考え溶媒を THF へと変更

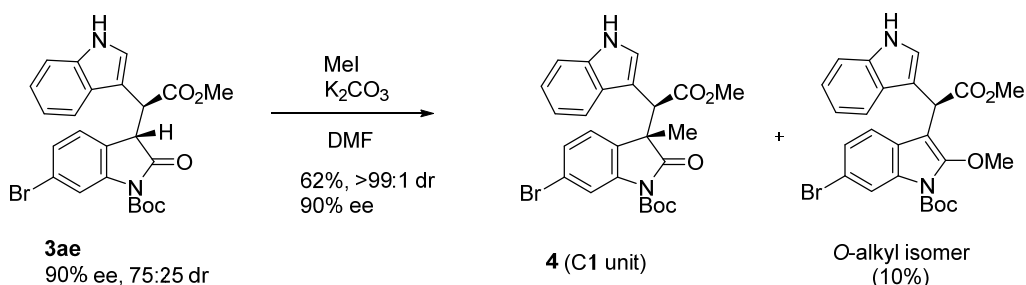
したが反応は全く進行しなかった (**Table 7, Entry 4**)。より強力な塩基である *t*BuOK を使用すると系内が複雑化し目的物は得られなかった (**Table 7, Entry 5**)。反応溶媒が THF の時に反応が進行しないのは K_2CO_3 が溶解していないためであると考え、18-crown-6²¹ を加えたところ反応が進行するようになり、C 選択性は 10:1 にまで改善した (**Table 7, Entry 6**)。18-crown-6 を加える条件で反応溶媒の検討を進めた結果、Dioxane を用いた時に最も良い選択性で **5** が得られることが分かり **Entry 7** に示す条件を最適条件とした。今回の検討で用いたそれぞれの溶媒の比誘電率は DMF: 36.71、acetone: 20.56、THF: 7.58、Dioxane: 2.21²² となっており比誘電率が低いほど C-選択性が向上する。すなわち、エノラートの生成を不安定化させることが C-選択性の発現に有効であると考えられる。

得られた化合物 **5** を Boc 化後、IPA を用いて再結晶を行ったところ単結晶が得られた。得られた結晶を用いて X 線結晶構造解析を試みることで、絶対立体配置が **10** に示す構造であることを確認した (**Scheme 14**)。



Scheme 14. 絶対配置の決定

続いて C1 ユニットである Me 基の導入を試みた。Allyl 化の際と同様の条件で行ったところ若干の *O*-アルキル化体の生成が確認できるものの、中程度の収率で Me 化体 **4** を得ることに成功した。



Scheme 15. Me 化

続いて炭素原子以外の求電子剤との反応を検討した。塩基を DIPEA に固定して求電子試薬の検討を行ったところ、NCS を用いたときに収率は低いながらもエナンチオ選択性を保持したまま非常に高いジアステロ選択性にて反応が進行した (**Table 8, Entry 1**)。その他の求電子ハロゲン化試薬として NBS、NIS を用いたが、共に複雑な混合物を与えた (**Table 8, Entries 2,3**)。NFSI を用いた場合、反応は全く進行しなかった (**Table 8, Entry 4**)。

Reaction scheme showing the reaction of **3aa** (84% ee, 75:25 dr) with an electrophile (1.2 eq) and DIPEA (3 eq.) in DCM, time, rt, to yield a product with substituent E.

Entry	Electrophile	time (h)	Yield (%)	dr	ee (%)
1	NCS	1	12	>99:1	84
2	NBS	2	dec.	-	-
3	NIS	2	dec.	-	-
4	NFSI	2	N.R	-	-

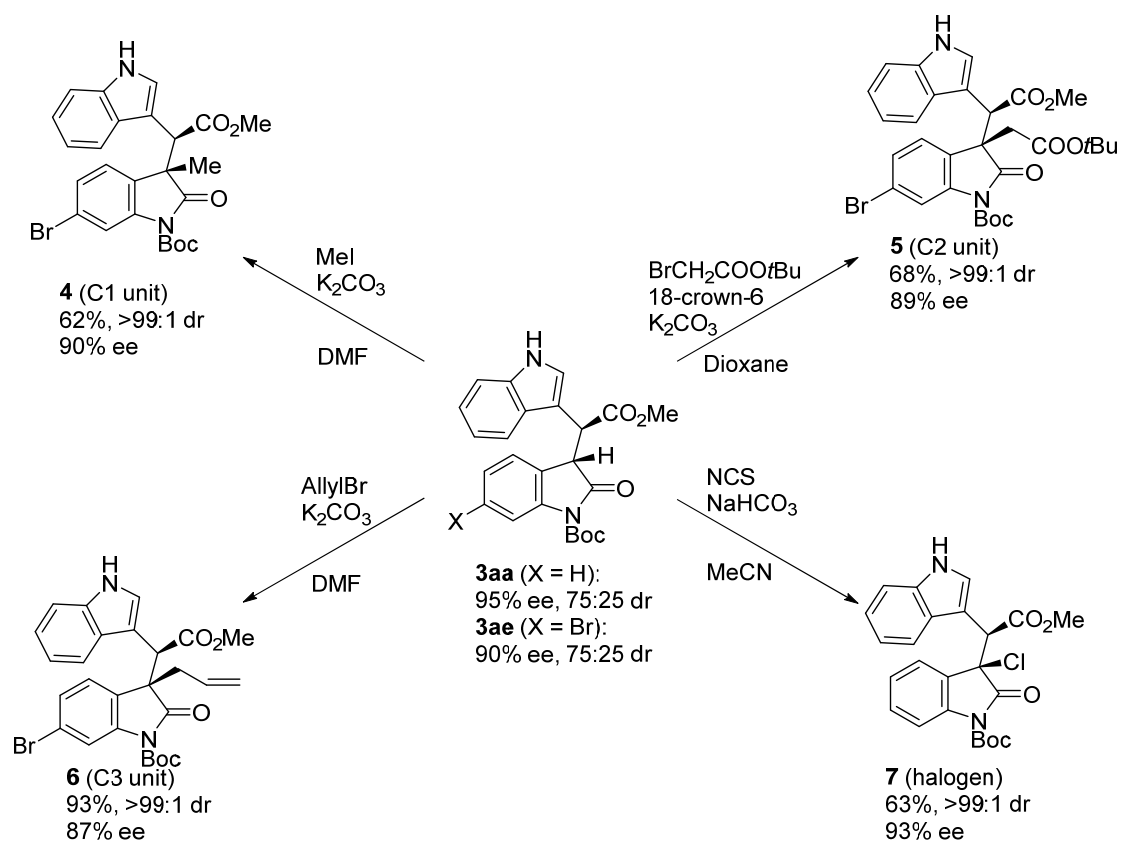
Table 8. ハロゲン化の反応条件の検討

そこで、NCS を最適な求電子試薬と決定し、更なる反応条件の精査を行うこととした。添加剤として酢酸や $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ を用いる酸性条件では殆ど反応は進行しなかった (**Table 9, Entries 2,3**)。アセトニトリル溶媒に対して飽和重曹水を加える反応条件で 50 %収率で目的化合物が得られた (**Table 9, Entry 4**)。飽和重曹水を加える条件で有機溶媒の検討を行ったが、結果の向上は見られなかった (**Table 9, Entries 5,6**)。求電子的塩素化試薬としてクロラミン T を用いたが、NCS を超える結果は得られなかった (**Table 9, Entry 7**)。非水系で NaHCO_3 を加える反応条件において、最も良好な収率で反応が進行し、63%の収率で目的化合物が得られた (**Table 9, Entry 8**)。

3aa 90% ee 75:25 dr NCS (1.2 eq) additive solvent, rt., solvent 7						
Entry	additive	solvent	time (h)	Yield (%)	dr	ee
1	DIPEA	CH_2Cl_2	1	12	>99:1	ND
2	AcOH	CH_2Cl_2	2	trace	-	-
3	$\text{Ni}(\text{OTf})_2$	CH_2Cl_2	2	trace	-	-
4	NaHCO_3	$\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$	2	50	>99:1	ND
5	NaHCO_3	$\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$	2	38	>99:1	ND
6	NaHCO_3	$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$	2	35	>99:1	ND
7 ^a	NaHCO_3	$\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$	2	22	>99:1	ND
8	NaHCO_3	MeCN	2	63	>99:1	89

^aChloramineT·H₂O was used instead of NCS.

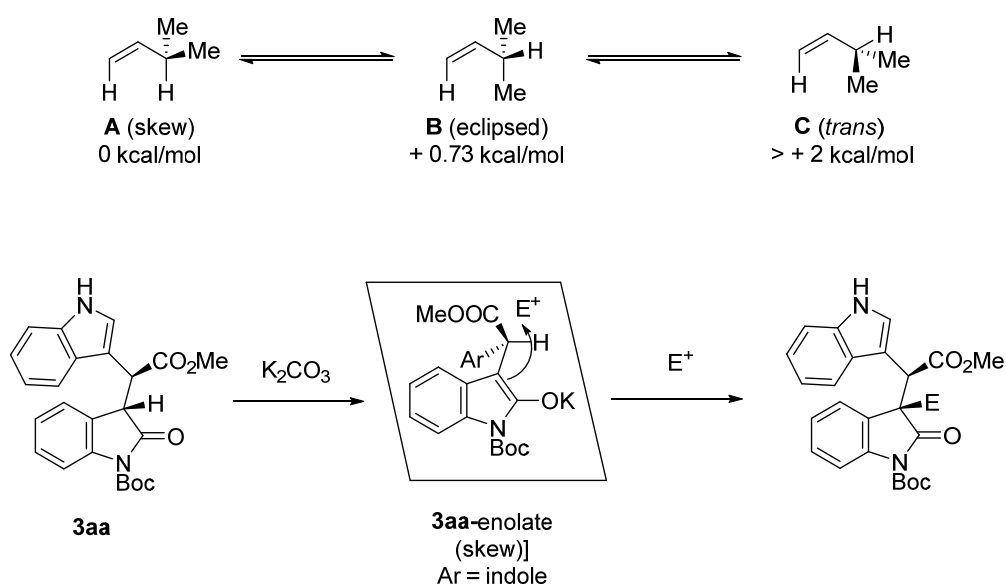
Table 9. クロロ化の反応条件の検討



Scheme 16. アルキル化およびハロゲン化のまとめ

以上、**Scheme 16** に示すよう **3** に対するアルキル化、ハロゲン化はいずれも良好なジアステレオ選択性で反応が進行した。この理由については、Allylic strain による配座固定によって説明することができる。

Scheme 17 に示す 3-Methyl-1-butene におけるエネルギー解析の例のように、一般的にアリル位の C-H 結合が二重結合平面と同一平面に位置する *skew* 型が最も安定な配座である²³。これを今回の変換に適用すると、**3aa** に塩基を加えて生じるエノラートの最安定配座は **3aa-enolate** で示した *skew* 型配座である。このエノレートに対して、立体障害の少ないメトキシカルボニル基の側から求電子剤が接近することでジアステレオ選択性が発現しているものと考えられる。



Scheme 17. Allylic strain によるジアステレオ選択性の発現

11. 化合物 **6** の変換によるスピロ環の構築

ビスインドリルメタン化合物には下記に示すようにスピロ環構造を有する化合物が存在する (**Figure 6**)。本反応のさらなる有用性を示すため **6** よりスピロ環の構築を試みることにした。

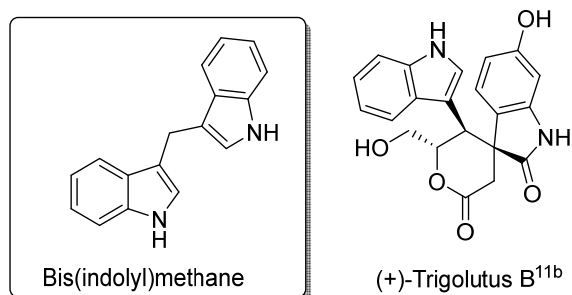
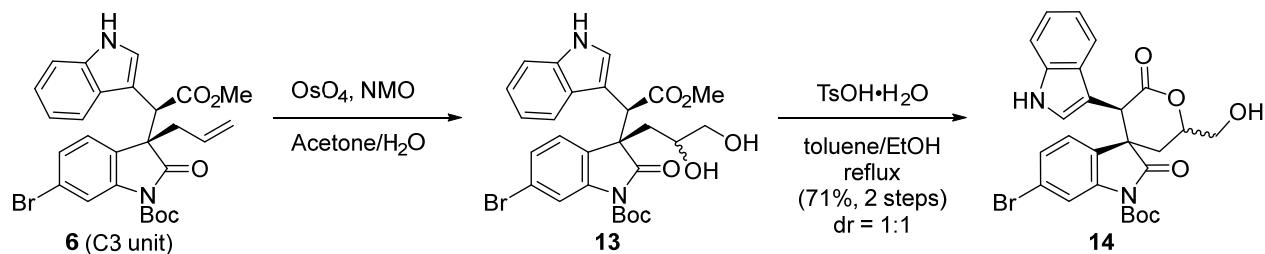


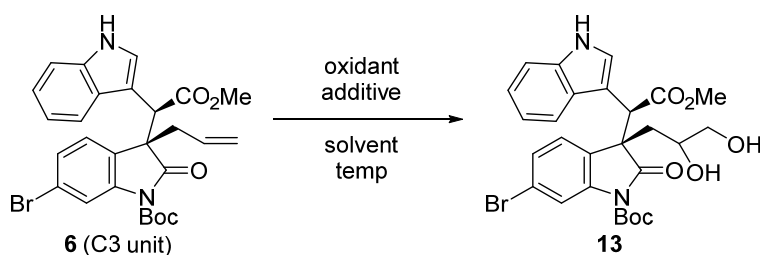
Figure 6. スピロ環を有するビスインドリルメタン化合物

まず、オスミウム酸化によるジヒドロキシ化の後に、酸処理による環化反応を検討した。スピロ環の構築には成功したものの、オスミウム酸化のジアステレオ選択性が悪く **14** はジアステレオマー混合物として得られた (**Scheme 18**)。



Scheme 18. オスミウム酸化と続く環化反応によるスピロ環の構築

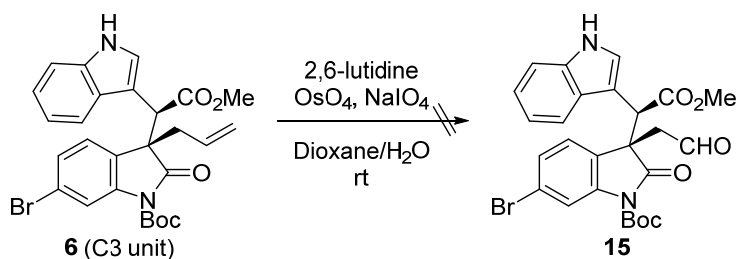
そこで、ジヒドロキシ化のジアステレオ選択性を改善すべく検討を行った。AD-mix α 及び AD-mix β を用いてジヒドロキシ化を行ったが、室温では全く反応が進行せず反応温度を上げると徐々に原料が分解していく結果に終わった (**Table 10, Entries 1,2**)。OsO₄ を用いて溶媒を CH₂Cl₂/H₂O に変更して二相系で反応を行ったがこれも基質の分解が優先して進行し、目的物は得られなかった (**Table 10, Entry 3**)。



Entry	oxidant	solvent	temp (°C)	Yield (%)
1	AD-mix α	<i>t</i> BuOH/acetone/H ₂ O	rt to 70	dec.
2	AD-mix β	<i>t</i> BuOH/acetone/H ₂ O	rt to 70	dec.
3	OsO ₄ /NMO	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	rt	dec.

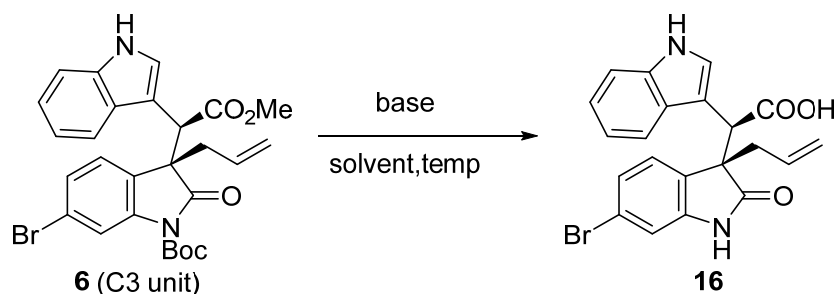
Table 10. Os 酸化の反応条件の検討

ジアステレオ選択性の問題を解決するために OsO₄ に NaIO₄ を共存させて、そのままジオールの開裂を試みたが、これも基質が分解するのみであった²⁴(**Scheme 19**)。



Scheme 19. OsO₄ と NaIO₄ による 1 pot 酸化

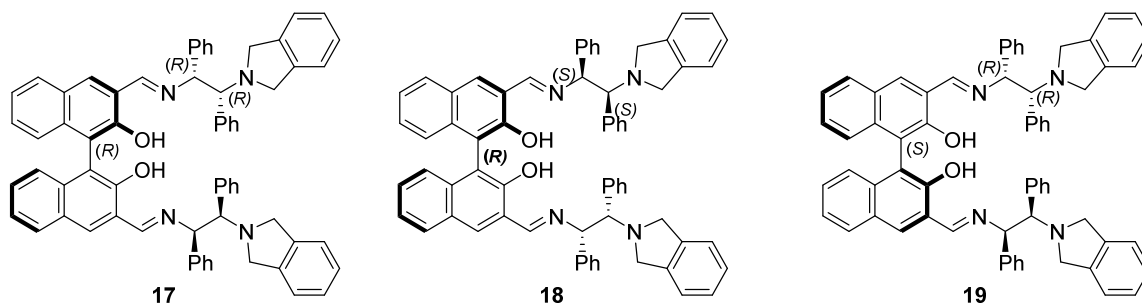
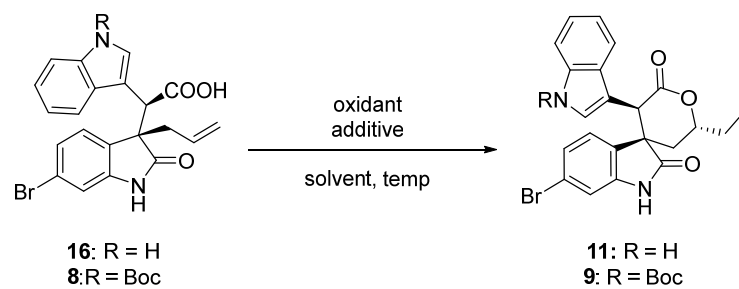
Os 酸化のジアステレオ選択性の向上が困難であると判断し、次にヨードラクトン化による環化を試みることにした。立体選択的なヨードラクトン化に有効なリガンドは当研究室においてその開発が進んでおり、ジアステレオ選択的なスピロ環の構築が可能と期待される²⁵。まず、エステルの加水分解を行った。一般的な条件である KOH による加水分解反応は、エステルの α 位のエピメリ化が進行してしまった (**Table 11, Entry 1**)。次いで、塩基性がより低く求核性の高い TMSOK を用いて加水分解を行ったが同様に α 位のエピメリ化が観測された (**Table 11, Entry 2**)。非塩基性条件でエピメリ化が進行しにくいと考えられる TMSI²⁶ を用いる条件では基質の分解が観測され、目的のカルボン酸は得られなかった (**Table 11, Entry 3**)。Nicolaou らによってエピメリ化しやすいアミノ酸の加水分解に有効と報告されている Me₃SnOH を用いた条件²⁷ ではエピメリ化を起こすことなく反応が進行し 84%の収率で目的のカルボン酸 **16** が得られた (**Table 11, Entry 4**)。その他、



Entry	reagent	solvent	temp (°C)	dr	Yield (%)
1	KOH	THF/MeOH/H ₂ O	rt to 80	1:1	not isolated
2	TMSOK	THF	rt	1:1	not isolated
3	TMSCl, NaI	MeCN	60	-	dec.
4	Me ₃ SnOH	DCE	80	>99:1	70

Table 11. エステル加水分解の反応条件の検討

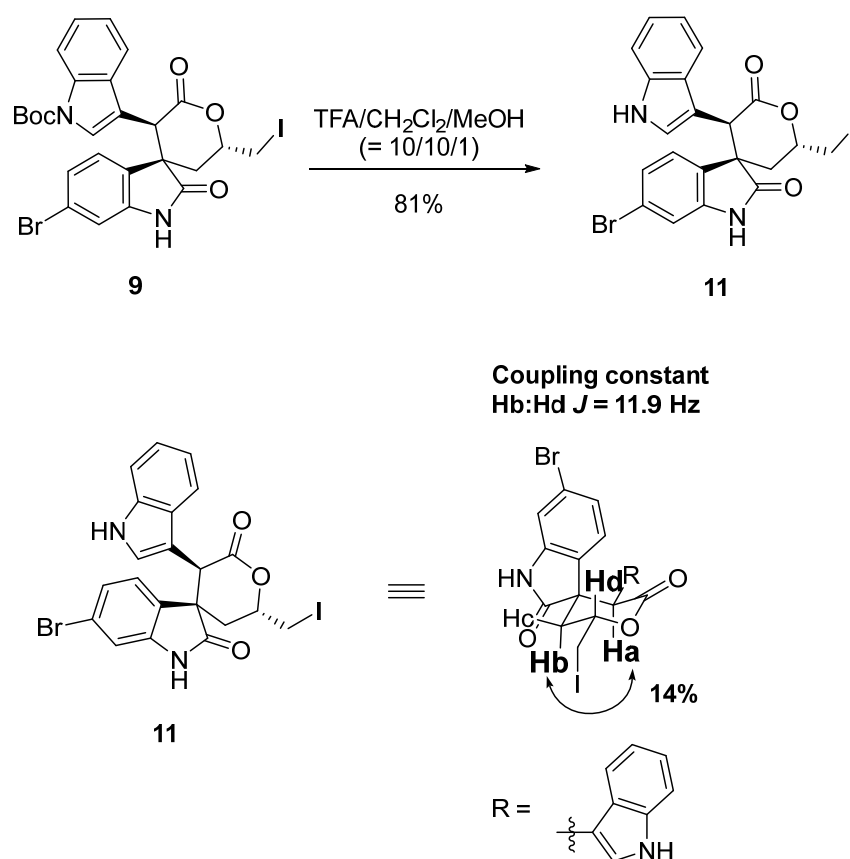
得られたカルボン酸 **16** よりヨードラクトン化反応によるスピロ環化反応の検討を行った。古典的な塩基性条件下 I_2 を加える条件、あるいは触媒量の I_2 と NIS を用いる条件を検討したが、これらの条件では原料が複雑に分解し目的物のヨードラクトン化体は得られなかった (**Table 12, Entries 1,2**)。この分解の原因が NH フリーのインドール環の電子密度の高さにあると考え、新たにインドールの窒素原子を Boc 基で保護した **8** を合成し、これを用いて再度ヨードラクトン化の条件に付した。本基質を用いた場合は 45%の収率でヨードラクトン **9** が得られた。一方でジアステレオ選択性は 2:1 に留まった (**Table 12, Entry 3**)。ジアステレオ選択性の改善のため、当研究室で開発されたビスアミノイミノビナフトール配位子 **17** から調製される亜鉛三核錯体を用いるヨードラクトン化反応²⁵の条件に付すことで、反応はジアステレオ選択的に進行し目的のヨードラクトン **9** を >99:1 dr とほぼ完全な立体選択性にて得ることに成功した (**Table 11, Entry 4**)。なお、他の立体のビスアミノイミノビナフトール配位子 **18** を用いた場合は立体選択性が低下し、**19** を用いた場合には反応が全く進行しないという結果に終わった (**Table 11, Entries 5,6**)。このヨードラクトン化反応に関しては **17** が基質に対して立体的に適合したリガンドであったと言える。



Entry	R	Oxidant	additive	solvent	temp (°C)	Yield (%)	dr
1	H	I ₂ (1.1 equiv)	NaHCO ₃	THF/H ₂ O	rt	dec.	-
2	H	I ₂ (0.1 equiv), NIS (1.2 equiv)	NaHCO ₃	THF/H ₂ O	rt	dec.	-
3	Boc	I ₂ (0.1 equiv), NIS (1.2 equiv)	NaHCO ₃	THF/H ₂ O	rt	45	2:1
4	Boc	I ₂ (0.1 equiv), NIS (1.2 equiv)	Zn(OAc) ₂ (30 mol%) 17 (10 mol%)	toluene/CH ₂ Cl ₂	-78 to rt	64	>99:1
5	Boc	I ₂ (0.1 equiv), NIS (1.2 equiv)	Zn(OAc) ₂ (30 mol%) 18 (10 mol%)	toluene/CH ₂ Cl ₂	-78 to rt	62	92:8
6	Boc	I ₂ (0.1 equiv), NIS (1.2 equiv)	Zn(OAc) ₂ (30 mol%) 19 (10 mol%)	toluene/CH ₂ Cl ₂	-78 to rt	dec.	-

Table 12. ヨードラクトン化の反応条件の検討

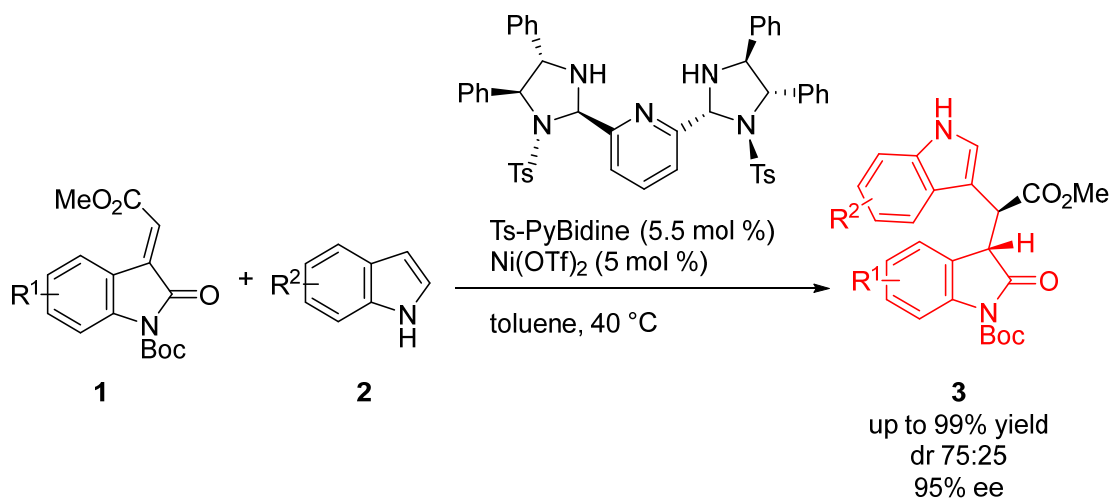
次いで、得られたヨードラクトン **9** の相対立体配置の確認を行った。**9** を TFA による酸処理により Boc 基の脱保護を行って、**11** を得た。**11** の NOE 差スペクトルを測定したところ、 H_b と H_a の間に強い相関がみられた。これは H_b と H_a が 1,3-ジアキシアルの位置に位置していることが示唆する結果である。また、 H_b と H_d のカップリング定数が 11.9 Hz であることからこの H_b と H_d はアキシアルに位置していることが示唆される。これらの結果より、**11** の相対配置は以下に示す構造であると確認できた (Scheme 20)。



Scheme 20. ヨードラクトンの相対立体配置の決定.

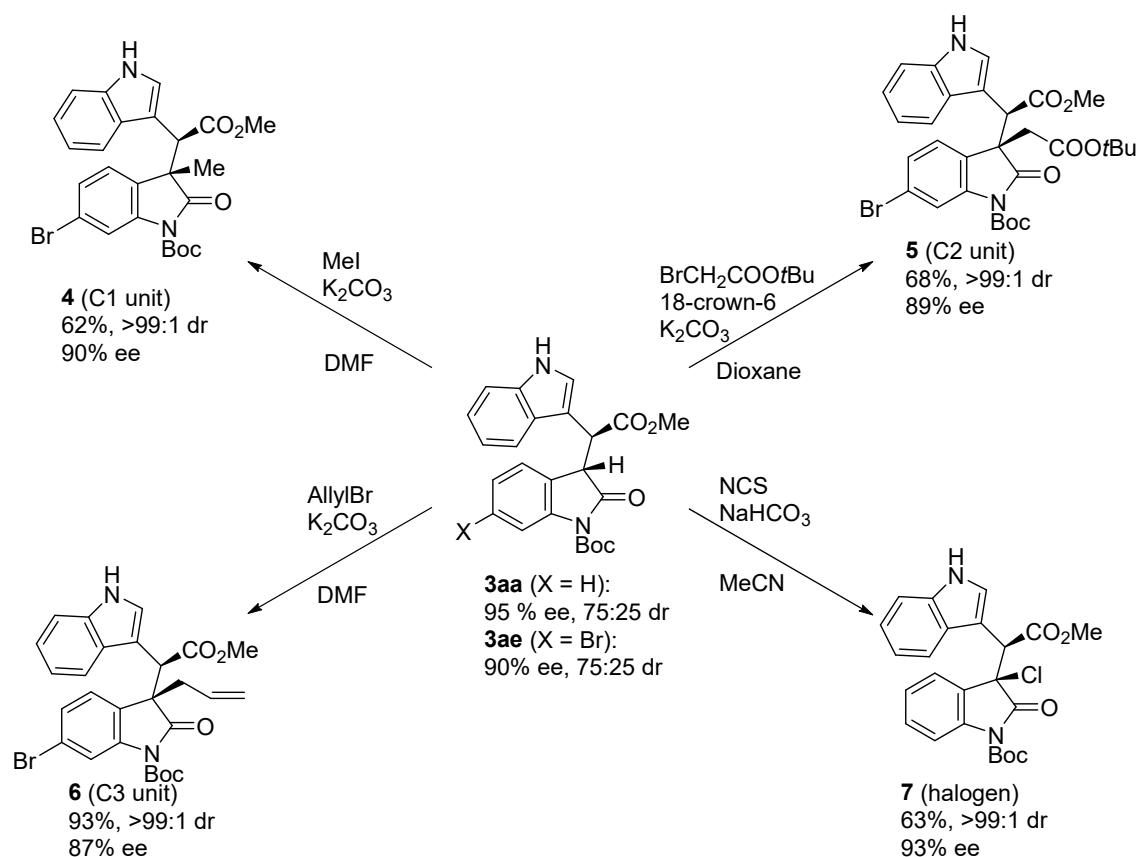
12. 結言

本研究ではインドールとメチレンインドリノンの Friedel-Crafts 反応を、位置選択性を制御することにより 3,3'-ビスインドリルメタン誘導体の触媒的不斉合成反応へと拡張することに成功した。本反応を高い立体選択性で進行させるためには、不斉配位子としてスルホニル置換型ビスイミダゾリンピリジン配位子である Ts-PyBidine を用いることが効果的であった。この不斉反応は様々な電子求引性・供与性置換基を有するインドール・メチレンインドリンに対して適用可能であり最高 99% 収率、95% ee で目的の新規光学活性ビスインドリルメタン誘導体 **3** を合成することが可能であった (Scheme 21)。



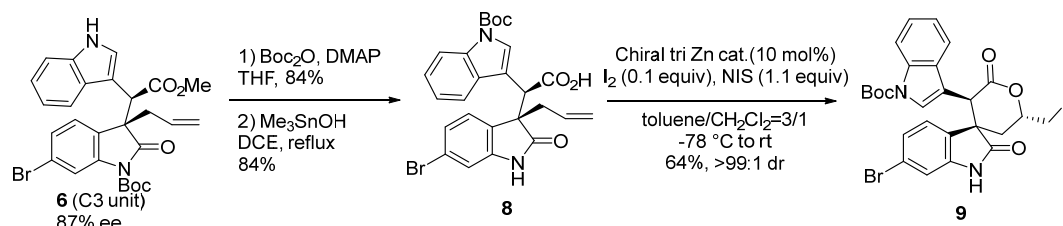
Scheme 21 3,3'-ビスインドリルメタン誘導体の不斉合成

得られたビスインドリルメタン **3** からは、各種求核置換反応によりエナンチオ選択性を保持したまま高ジアステレオ選択的に様々な置換基を導入することが可能であった。1つの中間体から多様な誘導体が合成可能であることは、医薬品などの探索合成を見据えた場合に大きな利点となると言える (Scheme 22)。



Scheme 22 3,3'-ビスインドリルメタンの変換反応

また、アリル化により合成した化合物 **6** からさらなる化合物変換を進め、キラル亜鉛三核錯体を用いるヨードラクトン化反応を鍵反応として高ジアステレオ選択的にスピロ環を構築することに成功した。本手法は、天然に存在するスピロ環を有するビスインドリルメタン誘導体の効率的合成法の確立への展開が期待される。



Scheme 23.スピロ環の構築

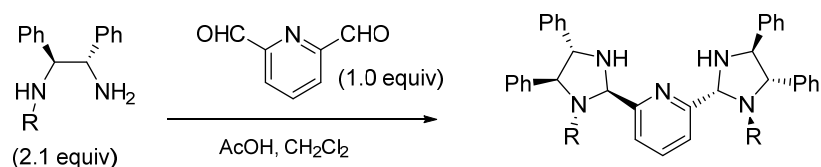
本研究により光学活性ビスインドリルメタン誘導体を合成するための様々な反応が見いだされた。光学活性ビスインドリルメタン誘導体には様々な生理活性を有するものが存在することから、今後の創薬化学研究においてこれらの反応が有用な手法の1つとなり得ると期待される。

実験項

General Methods.

Dry solvents were purchased from commercial suppliers and used without further purification. An oil bath was used for heating reactions. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on glass plates coated with 0.25 mm 230-400 mesh silica-gel containing a fluorescent indicator (Merck, #1.05715.0009). Silica-gel column chromatography was performed on Kanto silica-gel 60 (spherical, 100-210 μm). IR spectra were recorded on JASCO FT/IR-4100 using ATR. ^1H -NMR spectra were recorded on JEOL ECS-400 (400MHz), ECA-500 (500MHz), ECX-400 (400MHz) spectrometers. Chemical shifts of ^1H -NMR spectra were reported relative to tetramethyl silane (δ 0). ^{13}C NMR spectra were recorded on JEOL ECS-400 (100MHz), ECA-500 (125MHz), ECX-400 (100MHz) spectrometers. The assignments of signals in ^{13}C NMR were made by DEPT. Chemical shifts of $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR spectra were reported relative to CDCl_3 (δ 77.0) or $\text{DMSO}-d_6$ (δ 39.7). Splitting patterns were reported as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on Thermo Fisher Exactive using an ion trap spectrometer. Methyleneindolinones were synthesized according to a known procedure.²⁷

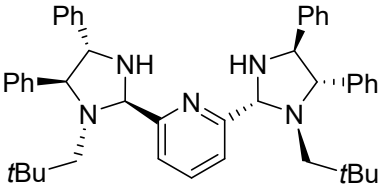
General preparation method of bis(imidazolidine)pyridine Ligands



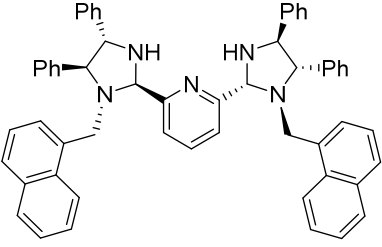
To pyridine-2,6-dicarbaldehyde (135 mg, 1.00 mmol) and diamine (2.10 mmol) placed in a double necked round bottom flask under Ar, freshly distilled dichloromethane (30 mL) and acetic acid (57 μL , 1.0 mmol) were added. After being stirred for 48h at rt, sat.

NaHCO₃ aq. was added to the reaction mixture, and the organic layer was extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and evaporated in vacuo. The residue was purified by recrystallization (CH₂Cl₂/MeOH) to give the product.

2,6-bis((2R,4S,5S)-1-neopentyl-4,5-diphenylimidazolidin-2-yl)pyridine (tBu-PyBidine).

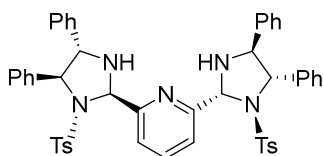
 According to the general procedure, the title compound was obtained as a white solid (352 mg, 53% yield); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, *J* = 7.8, 7.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.21-7.36 (m, 17H), 7.14-7.16 (m, 1H), 5.06 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.58 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 0.54 (s, 18H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 143.1, 141.3, 136.8, 128.2, 128.0, 128.0, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 121.6, 85.4, 80.5, 69.4, 68.5, 32.5, 28.3; HRMS calcd for C₄₅H₅₄N₅ (M+H): 664.4374, found: *m/z* 664.4361 [α]_D²⁵ = -118.5 (*c* = 1.1, CHCl₃); IR (neat) 2953, 1214 cm⁻¹.

2,6-bis((2R,4S,5S)-1-(naphthalen-1-ylmethyl)-4,5-diphenylimidazolidin-2-yl)pyridine (1-naphthyl-PyBidine).

 According to the general procedure, the title compound was obtained as a white solid (458 mg, 57% yield); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.17-7.38 (m, 30H), 6.96-7.00 (m, 3H), 6.55 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.7, 141.4, 140.0, 135.0, 134.2, 133.2, 132.2, 128.6, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2,

127.0, 125.2, 125.1, 124.8, 124.7, 1210.2, 82.6, 79.0, 69.0, 55.9 ; HRMS calcd for C₅₇H₅₀N₅ (M+H): 804.4061, found: m/z 804.4041 [α]_D²⁵ = -21.7 (c = 1.0, CHCl₃); IR (neat) 3019, 1216 cm⁻¹.

2,6-bis((2R,4S,5S)-4,5-diphenyl-1-tosylimidazolidin-2-yl)pyridine (Ts-PyBidine).



According to the general procedure, the title compound was obtained as a white solid (765 mg, 92% yield); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-8.02 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 4H),

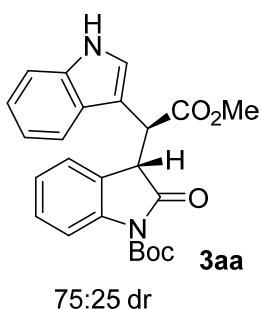
7.10-7.20 (m, 20H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 5.82 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.55 (brs, 2H), 2.40 (s, 6H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.8, 143.7, 139.6, 139.1, 138.0, 134.0, 129.5, 128.4, 128.2, 127.7, 127.4, 127.3, 126.9, 126.6, 124.0, 78.3, 71.4, 69.2, 21.6; HRMS calcd for C₄₉H₄₆O₄N₅S₂ (M+H): 832.2986, found: m/z 832.3000; [α]_D¹⁹ = -28.6 (c = 1.0, CHCl₃); IR (neat) 3305, 1597, 1159 cm⁻¹.

General procedure for Ts-PyBidine-Ni(OTf)₂-catalyzed Friedel-Crafts reaction.

Ts-PyBidine (6.9 mg, 0.0083 mmol) and Ni(OTf)₂ (2.7 mg, 0.0076 mmol) were added to a two-necked round-bottomed flask containing a stir bar under Ar. THF (0.50 mL) was added to the flask and the mixture was stirred for 3 hours. After removal of the solvent under reduced pressure, toluene (0.75 mL) was added as a reaction solvent. To the resulting solution, methylene indolinone (0.15 mmol) and indole (0.30 mmol) were added at 40 °C. After being stirred for appropriate time, the reaction mixture was quenched by adding water, extracted with ethyl acetate, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR. The

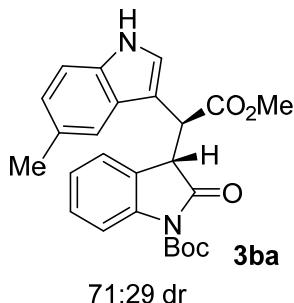
crude mixture was purified by silica-gel column chromatography to give the product. The enantiomeric excesses of the products were determined by chiral stationary phase HPLC.

tert-butyl (S)-3-((S)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-2-oxoindoline-1-carboxylate (**3aa**).



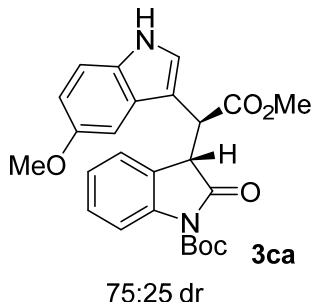
According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/2) as a white solid (58.6 mg, 93% yield, 75:25 dr, 95% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major δ 8.15 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.23 (m, 3H), 6.94-6.99 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); minor δ 8.31 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.23 (m, 3H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.65 (s, 9H), ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major δ 174.4, 172.9, 149.0, 140.6, 135.6, 128.4, 126.7, 125.5, 125.2, 124.0, 123.9, 122.3, 120.0, 119.3, 114.7, 111.1, 109.0, 84.2, 52.5, 48.3, 44.8, 28.0, minor δ 174.7, 171.5, 149.3, 140.6, 136.0, 128.3, 126.4, 125.7, 124.2, 123.8, 123.8, 122.6, 120.1, 118.5, 114.8, 111.5, 110.1, 84.2, 52.2, 48.5, 44.2, 28.1; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₂₅O₅N₂ (M+H)⁺: 421.1758, found: *m/z* 421.1757; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer *R*_t = 28.4 min, major enantiomer *R*_t = 32.7 min, Only two isomers were observed due to epimerization during HPLC analysis; [α]_D¹⁹ = +15.4 (*c* = 1.0, CHCl₃, 75:25 dr, 95% ee); IR (neat) 3355, 1782, 1731, 1149, 754 cm⁻¹.

tert-butyl (*S*)-3-((*S*)-2-methoxy-1-(5-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoethyl)-2-oxoindoline-1-carboxylate (**3ba**).



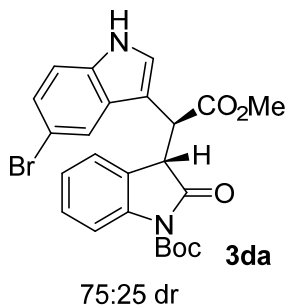
According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/2) as a white solid (64.4 mg, 99% yield, 71:29 dr, 95% ee); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): major δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 6.90-6.99 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.55 (s, 9 H), minor δ 8.33 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.65 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃):major δ 174.5, 172.9, 149.0, 140.5, 134.0, 129.1, 128.4, 126.8, 125.5, 124.1, 123.9, 118.8, 114.6, 110.8, 108.3, 84.2, 52.5, 48.0, 44.9, 28.0, 21.5, minor δ 174.5, 171.5, 149.2, 140.6, 134.3, 129.3, 128.2, 126.5, 125.2, 124.2, 123.7, 117.9, 114.7, 111.2, 109.5, 84.2, 52.1, 48.3, 44.2, 28.1, 21.5; HRMS (ESI+) calcd for C₂₅H₂₇O₅N₂ (M+H)⁺: 435.1914, found: *m/z* 435.1914; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer Rt = 36.0 min, major enantiomer Rt = 40.2 min, Only two isomers were observed due to epimerization during HPLC analysis; [α]_D¹⁹ = +9.7 (*c* = 1.0, CHCl₃, 71:29 dr, 95% ee); IR (neat) 3673, 2970, 2900, 1780, 1735, 1144, 1047 cm⁻¹.

tert-butyl (S)-3-((S)-2-methoxy-1-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoethyl)-2-oxoindoline-1-carboxylate (**3ca**).



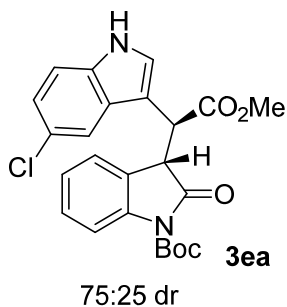
According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/2) as a white solid (66.8 mg, 99% yield, 75:25 dr, 94% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major δ 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96-6.97 (m, 2H), 6.79-6.82 (m, 2H), 4.56 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), minor δ 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96-6.97 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 4.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.64 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major δ 174.6, 172.9, 154.1, 148.9, 140.5, 130.7, 128.4, 126.9, 125.4, 125.3, 124.7, 123.9, 114.6, 112.7, 112.0, 108.4, 100.6, 84.3, 55.7, 52.5, 48.1, 45.0, 27.9, minor δ 174.8, 171.5, 154.3, 149.2, 140.6, 131.0, 128.2, 126.7, 125.7, 124.5, 124.2, 123.8, 114.8, 112.9, 112.3, 109.5, 99.8, 84.3, 55.8, 52.2, 48.2, 44.3, 28.1; HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 451.1863, found: m/z 451.1863; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer R_t = 17.1 min, major enantiomer R_t = 24.3 min, Only two isomers were observed due to epimerization during HPLC analysis; $[\alpha]_D^{19}$ = +7.7 (c = 1.0, CHCl_3 , 75:25 dr, 94% ee); IR (neat) 3363, 2969, 2310, 1147 cm^{-1} .

tert-butyl (*S*)-3-((*S*)-1-(5-bromo-1*H*-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-2-oxoindoline-1-carboxylate (**3da**).



According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/2) as a brown solid (68.3 mg, 91% yield, 75:25 dr, 93% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major δ , 8.75 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 6.99-7.27 (m, 5H), 6.87-6.92 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.57 (s, 9H), minor δ 8.78 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 6.99-7.27 (m, 5H), 6.87-6.92 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.63 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major δ 174.5, 172.5, 148.9, 140.4, 134.3, 128.6, 128.2, 125.6, 125.3, 124.9, 124.1, 121.5, 114.8, 113.1, 112.8, 108.1, 84.5, 52.6, 48.1, 44.8, 27.9, minor δ 174.5, 171.4, 149.1, 140.3, 134.6, 128.4, 128.1, 125.5, 125.2, 124.9, 124.0, 121.0, 114.9, 113.1, 112.8, 109.0, 84.5, 52.3, 48.3, 44.3, 28.0; HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}_2\text{BrNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 521.0683, 523.0662, found: m/z 521.0671, 523.0648; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer $R_t = 16.4$ min, major enantiomer $R_t = 21.9$ min, Only two isomers were observed due to epimerization during HPLC analysis; $[\alpha]_D^{19} = +2.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 75:25 dr, 93% ee); IR (neat) 3339, 1784, 1734, 1464, 1151, 756 cm^{-1} .

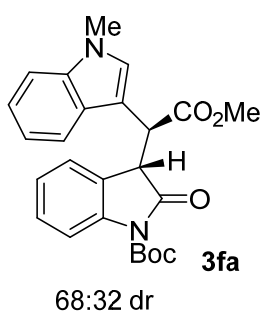
tert-butyl (*S*)-3-((*S*)-1-(5-chloro-1*H*-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-2-oxoindoline-1-carboxylate (**3ea**).



According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/2) as a brown solid (64.0 mg, 94% yield, 75:25 dr,

75% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major δ 8.49 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 6.99-7.15 (m, 3H), 6.87-6.91 (m, 1H), 4.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), minor δ 8.57 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 6.99-7.15 (m, 3H), 6.87-6.91 (m, 1H), 4.79 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.64 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major δ 174.4, 172.6, 148.9, 140.6, 134.0, 128.6, 127.6, 125.6, 125.3, 125.0, 124.1, 122.5, 118.6, 114.8, 112.3, 109.4, 84.4, 52.6, 48.2, 44.8, 27.9, minor δ 174.4, 171.3, 149.0, 140.4, 134.3, 128.4, 127.5, 127.5, 125.7, 125.5, 124.0, 122.8, 118.0, 114.9, 112.5, 108.4, 84.4, 52.3, 48.4, 44.3, 28.1; HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 455.1368, found: m/z 455.1372; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 92:8, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer R_t = 19.2 min, major enantiomer R_t = 26.2 min; $[\alpha]_D^{19}$ = +5.7 (c = 1.0, CHCl_3 , 75:25 dr, 79% ee) Only two isomers were observed due to epimerization during HPLC analysis; IR (neat) 3459, 3261, 2970, 1775, 1046, 1143 cm^{-1} .

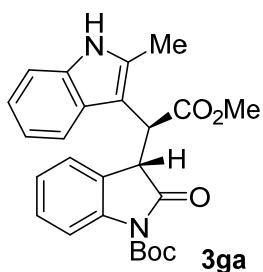
tert-butyl (S)-3-((S)-2-methoxy-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxoethyl)-2-oxoindoline-1-carboxylate (3fa).



According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/1) as a brown solid (19.5 mg, 30% yield, 68:32 dr, 42% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major δ 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05-7.28 (m, 4H), 6.93-6.99 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), minor δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05-7.28 (m, 4H), 6.93-6.99 (m, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 3H),

1.65 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major δ 174.4, 173.0, 149.0, 140.6, 136.5, 128.6, 128.4, 127.2, 125.5, 125.2, 123.9, 121.8, 119.5, 119.4, 114.6, 109.5, 107.3, 84.1, 52.5, 48.3, 44.8, 32.8, 28.0, minor δ 174.6, 171.5, 149.3, 140.6, 136.8, 128.3, 128.2, 126.9, 125.7, 124.1, 123.8, 122.1, 119.5, 118.5, 114.7, 109.5, 108.4, 84.1, 52.1, 48.7, 44.2, 32.9, 28.0; HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 435.1914, found: m/z 435.1916; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer R_t = 31.4 min, major enantiomer R_t = 38.6 min, Only two isomers were observed due to epimerization during HPLC analysis; $[\alpha]_D^{19}$ = +8.1 (c = 1.0, CHCl_3 , 68:32 dr, 42% ee); IR (neat) 3258, 2970, 1772, 1144, 750 cm^{-1} .

tert-butyl (*S*)-3-((*S*)-2-methoxy-1-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoethyl)-2-oxoindoline-1-carboxylate (**3ga**).



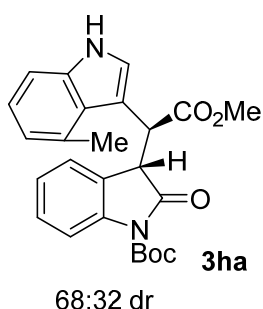
78:22 dr

According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/2) as a brown solid (57.9 mg, 89% yield, 78:22 dr, major diastereomer: 84% ee. minor diastereomer: 88% ee). ^1H NMR (400

MHz, $\text{DMSO}-d_6$): major δ 11.0 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 6.82 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), minor δ 11.0 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.52 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): major δ 174.3, 172.4, 148.8, 140.2, 135.2, 134.9, 128.1, 127.2, 126.1, 124.8, 123.6,

120.6, 119.2, 118.9, 114.2, 110.9, 104.2, 83.6, 52.0, 46.3, 44.3, 27.8, 11.7, minor δ 174.1, 172.4, 148.9, 140.5, 135.1, 134.1, 127.9, 127.4, 126.8, 124.5, 123.6, 120.5, 118.8, 118.4, 114.2, 110.8, 104.4, 83.5, 52.1, 47.6, 43.7, 27.8, 12.0; HRMS (ESI+) calcd for $C_{25}H_{26}O_5N_2Na$ ($M+Na$)⁺: 457.1734, found: m/z 457.1732; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IB N-3 column (hexane:2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer R_t = 13.9, 17.8 min, major enantiomer R_t = 16.3, 19.7 min; $[\alpha]_D^{24}$ = +175.5 (c = 0.075, $CHCl_3/MeOH$ (= 1/1), 78:22 dr, 85% ee); IR (neat) 3359, 1772, 1736, 1151, 1120 cm^{-1} .

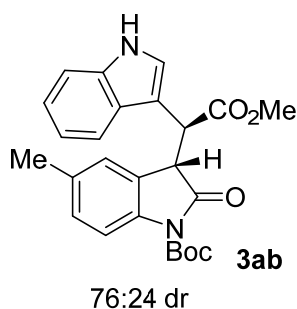
tert-butyl (*S*)-3-((*S*)-2-methoxy-1-(4-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-oxoethyl)-2-oxoindoline-1-carboxylate (**3ha**).



According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/2) as a brown solid (44.9 mg, 69% yield, 68:32 dr, 93% ee); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): major δ 8.07 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 6.93-7.09 (m, 4H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), minor δ 8.23 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.93-7.09 (m, 4H), 6.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.65 (s, 9H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): major δ 174.4, 172.9, 149.0, 140.6, 135.3, 128.4, 126.2, 125.5, 125.3, 123.9, 123.7, 122.8, 120.2, 120.2, 117.0, 114.7, 109.5, 84.2, 52.5, 48.2, 44.9, 28.0, 16.5, minor δ 174.7, 171.5, 149.3, 140.6, 135.5, 128.3, 126.0, 125.7, 124.2, 123.8, 123.5, 123.1, 120.6, 120.3, 116.1, 114.8, 109.5, 84.2, 52.1, 48.5, 44.3, 28.1, 16.6; HRMS (ESI+) calcd for $C_{25}H_{26}O_5N_2Na$ ($M+Na$)⁺: 457.1734,

found: m/z 457.1725; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer R_t = 26.2 min, major enantiomer R_t = 35.8 min, Only two isomers were observed due to epimerization during HPLC analysis; $[\alpha]_D^{24}$ = +39.7 (c = 1.1, CHCl_3 , 68:32 dr, 93% ee); IR (neat) 3022, 1788, 1728, 1215, 1153 cm^{-1} .

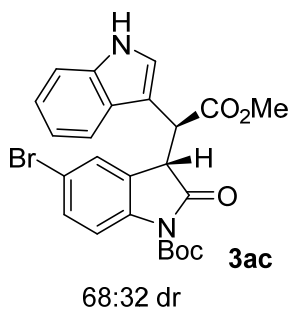
tert-butyl (*S*)-3-((*S*)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-5-methyl-2-oxoindoline-1-carboxylate (**3ab**).



According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/2) as a brown solid (56.6 mg, 87% yield, 76:24 dr, 84% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major δ 8.33 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.01-7.24 (m, 3H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), minor δ 8.46 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.01-7.24 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.96 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.65 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major δ 174.7, 173.0, 149.0, 138.1, 135.6, 133.5, 128.8, 126.7, 125.8, 125.4, 124.0, 122.1, 119.7, 119.0, 114.4, 111.1, 108.8, 84.1, 52.5, 48.4, 44.7, 28.0, 21.0, minor δ 174.9, 171.5, 149.3, 138.1, 135.9, 133.3, 128.7, 126.4, 125.6, 124.9, 123.7, 122.4, 119.9, 118.5, 114.5, 111.5, 110.0, 84.1, 52.1, 48.7, 44.2, 28.1, 21.0; HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 435.1914, found: m/z 435.1914; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer R_t = 39.2 min, major enantiomer R_t = 43.3 min, Only two isomers were

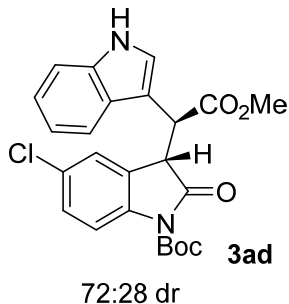
observed due to epimerization during HPLC analysis; $[\alpha]_D^{19} = +6.2$ ($c = 1.0$, 76:24 dr, CHCl_3 , 84% ee); IR (neat) 3351, 1783, 1732, 1155, 758 cm^{-1} .

tert-butyl (*S*)-3-((*S*)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-5-bromo-2-oxoindoline-1-carboxylate (**3ac**).



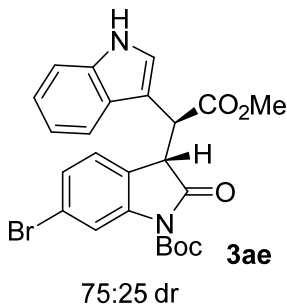
According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography ($\text{AcOEt/Hexane} = 1/4$ to $1/2$) as a brown solid (74.3 mg, 99% yield, 68:32 dr, 84% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major δ 8.11 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 3H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), minor δ 8.31 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 3H), 7.15-7.20 (m, 1H), 6.80 (dd, $J = 1.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.64 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major δ 173.8, 172.8, 148.7, 139.6, 135.6, 131.3, 128.5, 127.6, 126.4, 124.0, 122.3, 120.0, 118.9, 117.0, 116.2, 111.3, 108.3, 84.7, 52.6, 48.2, 44.8, 27.9, minor δ 173.9, 171.4, 149.0, 139.7, 136.0, 131.1, 127.9, 127.3, 126.1, 123.8, 122.7, 120.2, 118.2, 116.8, 116.3, 111.7, 109.5, 84.7, 52.3, 48.1, 44.2, 28.1; HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}_2\text{BrNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 521.0683, 523.0662, found: m/z 521.0672, 523.0650; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer $R_t = 45.3$ min, major enantiomer $R_t = 55.2$ min, Only two isomers were observed due to epimerization during HPLC analysis; $[\alpha]_D^{19} = +0.1$ ($c = 1.0$, 68:32 dr, CHCl_3 , 84% ee); IR (neat) 3352, 1783, 1731, 1149, 749 cm^{-1} .

tert-butyl (S)-3-((S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-5-chloro-2-oxoindoline-1-carboxylate (3ad).



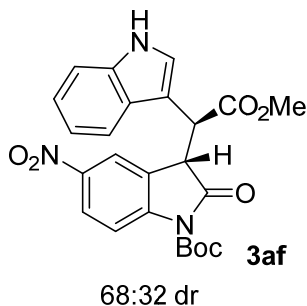
According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/2) as a brown solid (47.0 mg, 69% yield, 72:28 dr, 67% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): major δ 8.15 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.07-7.32 (m, 5H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), minor δ 8.35 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07-7.32 (m, 4H), 6.66 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.64 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): major δ 173.8, 172.8, 148.7, 139.1, 135.6, 129.4, 128.4, 127.2, 126.4, 125.7, 123.8, 122.4, 120.1, 119.1, 115.8, 111.2, 108.5, 84.6, 52.6, 48.3, 44.7, 27.9, minor δ 174.0, 171.3, 148.7, 139.6, 136.0, 129.1, 128.2, 127.5, 124.7, 124.4, 123.7, 122.8, 120.2, 118.2, 115.9, 111.6, 109.7, 84.6, 52.3, 48.1, 44.1, 28.1; HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 455.1368, found: m/z 455.1370; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer R_t = 11.9 min, major enantiomer R_t = 13.2 min, Only two isomers were observed due to epimerization during HPLC analysis; $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ = +1.7 (c = 1.0, CHCl_3 , 72:28 dr, 67% ee); IR (neat) 3354, 1783, 1731, 1150, 754 cm^{-1} .

tert-butyl (*S*)-3-((*S*)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-6-bromo-2-oxoindoline-1-carboxylate (**3ae**).



According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/2) as a brown solid (72.8 mg, 97% yield, 75:25 dr, 90% ee). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major δ 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 2H), , 4.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), minor δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.65 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major δ 173.9, 172.8, 148.7, 141.6, 135.6, 126.9, 126.6, 126.5, 124.3, 123.9, 122.4, 122.1, 120.1, 119.1, 118.2, 111.3, 108.6, 84.8, 52.6, 48.0, 44.7, 27.9, minor δ 174.1, 171.4, 149.0, 141.7, 136.0, 126.7, 126.2, 125.4, 124.6, 123.7, 122.8, 122.0, 120.2, 118.3, 118.3, 111.6, 109.8, 84.8, 52.3, 48.1, 44.1, 28.1; HRMS (ESI+) calcd for C₂₄H₂₃O₅N₂BrNa (M+Na)⁺: 521.0683, 523.0662, found: *m/z* 521.0672, 523.0654; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer *R*_t = 17.7 min, major enantiomer *R*_t = 23.7 min, Only two isomers were observed due to epimerization during HPLC analysis; [α]_D²⁶ = +20.0 (*c* = 1.0, CHCl₃, 75:25 dr, 90% ee); IR (neat) 3359, 1788, 1732, 1250, 1215 cm⁻¹.

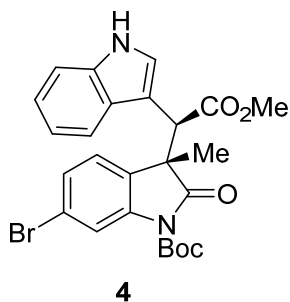
tert-butyl (S)-3-((S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-5-nitro-2-oxoindoline-1-carboxylate (3af).



According to the general procedure, the title compound was obtained by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/2) as a brown solid (45.3 mg, 65% yield, 68:32 dr, major diastereomer: 59% ee. minor diastereomer: 65% ee). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): major δ 8.33 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.04-7.19 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), minor δ 8.57 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.04-7.19 (m, 2H), 5.11 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.66 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): major δ 173.6, 172.6, 148.4, 145.8, 144.0, 135.7, 126.7, 126.0, 124.7, 124.0, 122.6, 121.2, 120.2, 118.8, 114.7, 111.4, 108.1, 85.5, 52.8, 48.0, 44.8, 27.9, minor δ 173.7, 171.4, 148.7, 146.1, 143.8, 136.1, 127.0, 125.8, 124.6, 123.7, 123.0, 120.4, 120.0, 117.9, 114.7, 111.9, 109.1, 85.5, 52.5, 47.6, 44.2, 28.0; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₂₃O₇N₃Na (M+Na)⁺: 488.1428, found: *m/z* 488.1428; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IB N-3 column (hexane:2-propanol = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer Rt = 27.8, 38.0 min, major enantiomer Rt = 34.5, 44.5 min; [α]_D²⁶ = +1.7 (*c* = 1.1, CHCl₃, 68:32 dr, 61% ee); IR (neat) 3022, 1798, 1727, 1215, 1145 cm⁻¹.

Preparation of compounds 4-9

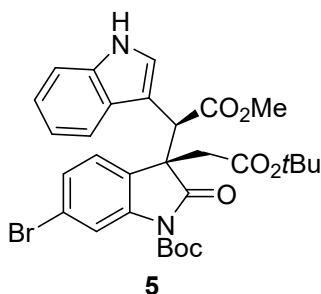
tert-butyl (S)-3-((R)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-6-bromo-3-methyl-2-oxoindoline-1-carboxylate (**4**).



3ae (100 mg, 0.200 mmol) was dissolved in DMF (2 mL). K_2CO_3 (33.0 mg, 0.239 mmol) was added followed by MeI (15 μ L, 0.24 mmol) at rt. After being stirred for 2h at rt, the reaction mixture was quenched by adding water, and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4

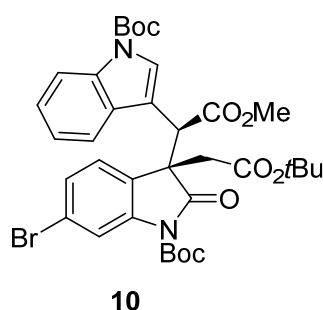
and concentrated. The residue was purified by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/6 to 1/3) to afford **4** (64.0 mg, 62%, 90% ee, >99:1 dr). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05-8.08 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 6.71-6.71 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 177.1, 172.3, 148.6, 140.8, 135.1, 130.0, 127.0, 126.9, 126.3, 124.3, 122.0, 122.0, 119.8, 118.4, 118.0, 111.1, 107.2, 84.4, 52.1, 51.0, 49.4, 27.7, 21.9; HRMS (ESI+) calcd for $C_{25}H_{25}O_5N_2BrNa$ ($M+Na$) $^+$: 535.0839, 537.0819, found: m/z 535.0826, 537.0806; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak AD-H column (hexane:2-propanol = 97:3, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer R_t = 32.4 min, major enantiomer R_t = 28.0 min; $[\alpha]_D^{26}$ = -10.0 (c = 1.0, $CHCl_3$, 90% ee); IR (neat) 3361, 1790, 1765, 1731, 1215 cm^{-1} .

tert-butyl (S)-3-((R)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-6-bromo-3-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)-2-oxoindoline-1-carboxylate (**5**).



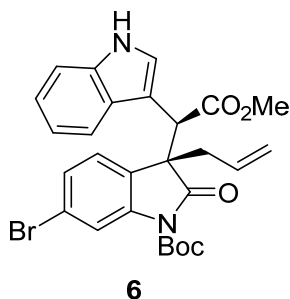
To a solution of **3ae** (3.23 g, 6.47 mmol) in dioxane (65 mL), 18-crown-6 (513 mg, 1.94 mmol) and K₂CO₃ (1.07 g, 7.74 mmol) were added followed by BrCH₂COOtBu (1.14 mL, 7.77 mmol) at rt. After being stirred for 2h at rt, the reaction mixture was quenched by adding water, and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by silica-gel chromatography (AcOEt/Hexane = 1/6 to 1/4) to afford **5** (2.94 g, 74%, 89% ee, >99:1 dr). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.28 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.09 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.6, 171.7, 168.0, 148.5, 142.3, 135.0, 127.1, 126.7, 126.6, 126.4, 124.3, 122.3, 122.2, 120.0, 118.5, 117.8, 111.0, 106.3, 83.9, 81.8, 52.9, 52.3, 48.9, 40.8, 27.7, 27.4; HRMS (ESI⁺) calcd for C₃₀H₃₃O₇N₂BrNa (M+Na)⁺: 635.1363, 637.1343, found: *m/z* 635.1347, 637.1328; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC-3 column (hexane:2-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer Rt = 14.8 min, major enantiomer Rt = 29.1 min; [α]_D²⁵ = -36.5 (*c* = 1.4, CHCl₃, 89% ee); IR (neat) 3020, 1794, 1769, 1728, 1216 cm⁻¹.

tert-butyl 3-((R)-1-((S)-6-bromo-3-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-oxoindolin-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-1H-indole-1-carboxylate (10).



5 (2.94 g, 4.79 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL). DMAP (59 mg, 0.48 mmol) was added followed by Boc₂O (1.26 g, 5.77 mmol) at rt. After being stirred for 1h at rt, water was added, and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/8 to 1/4) to afford **10** (2.96 g, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.27 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.10 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.3, 171.1, 167.9, 149.0, 148.3, 142.3, 134.5, 129.1, 126.7, 126.6, 125.6, 124.6, 122.7, 122.5, 118.6, 117.8, 114.9, 111.0, 84.1, 83.8, 81.9, 52.7, 52.5, 48.2, 40.5, 28.0, 27.7, 27.4; HRMS (ESI⁺) calcd for C₃₅H₄₁O₉N₂BrNa (M+Na)⁺: 735.1888, 737.1867, found: *m/z* 735.1868, 737.1850; [α]_D²⁶ = +2.7 (*c* = 1.3, CHCl₃); IR (neat) 3020, 1795, 1770, 1732, 1215 cm⁻¹.

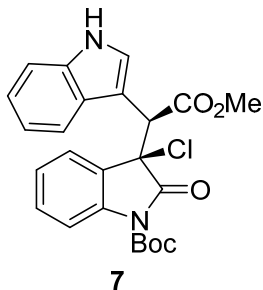
tert-butyl (S)-3-((R)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-3-allyl-6-bromo-2-oxoindoline-1-carboxylate (**6**).



To a solution of **3ae** (576 mg, 1.15 mmol) in DMF (11.5 mL), K₂CO₃ (239 mg, 1.73mmol) was added followed by AllylBr (146 μ L, 1.73 mmol) at rt. After being stirred for 2 h at rt, water was added, and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The

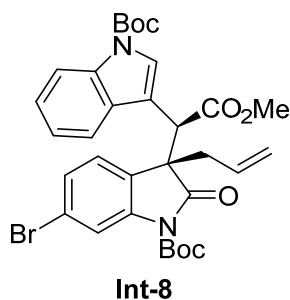
residue was purified by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/6 to 1/3) to afford **6** (524 mg, 93%, 87% ee, >99:1 dr). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.28-5.38 (m, 1H), 4.97 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.86 (dd, *J* = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.7, 172.2, 148.5, 141.6, 135.1, 131.3, 127.5, 126.9, 126.7, 124.4, 122.1, 119.9, 118.5, 118.0, 111.0, 107.1, 84.3, 55.6, 52.2, 48.8, 39.8, 27.7; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₇H₂₇O₅N₂BrNa (M+Na)⁺: 561.0996, 563.0975, found: *m/z* 561.0979, 563.0958; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak AD-H column (hexane:2-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm); minor enantiomer Rt = 17.2 min, major enantiomer Rt = 22.6 min; [α]_D²⁶ = -7.0 (*c* = 1.6, CHCl₃, 87% ee); IR (neat) 3019, 1790, 1765, 1731, 1215 cm⁻¹.

tert-butyl (*R*)-3-((*S*)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-3-chloro-2-oxoindoline-1-carboxylate (**7**).



3aa (42.0 mg, 0.100 mmol) was dissolved in MeCN (1 mL). NCS (16.0 mg, 0.120 mmol) was added followed by NaHCO₃ (10.1 mg, 0.120 mmol). After being stirred for 2 h at rt, water was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4) to afford **7** (28.7 mg, 63%, 93% ee, dr>99:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08-7.35 (m, 5H), 6.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.0, 171.0, 148.2, 139.7, 135.0, 130.5, 127.3, 126.4, 126.3, 125.1, 124.7, 122.4, 120.2, 118.7, 114.7, 110.9, 105.9, 84.6, 64.9, 52.4, 50.6, 27.7; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₄H₂₃O₅N₂ (M-Cl)⁺: 419.1612, found: *m/z* 419.1603; Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak AS-H column (hexane:2-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm); major enantiomer *R*_t = 11.6 min, minor enantiomer *R*_t = 13.8 min; [α]_D²⁰ = +1.8 (*c* = 1.0, CHCl₃, 93% ee); IR (neat) 3362, 1793, 1739, 1196, 758 cm⁻¹.

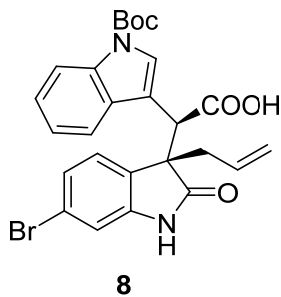
tert-butyl 3-((*R*)-1-((*S*)-3-allyl-6-bromo-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-oxoindolin-3-yl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**Int-8**).



6 (347 mg, 0.643 mmol) was dissolved in THF (3.5 mL). DMAP (7.9 mg, 0.064 mmol) was added followed by Boc₂O (168 mg, 0.770 mmol) at rt. After being stirred for 12h at rt, water was added, and the resulting mixture was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and

concentrated. The residue was purified by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4) to afford **Int-8** (373 mg, 84%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.31-5.41 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.88 (dd, *J* = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.37 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ; 175.4, 171.5, 149.1, 148.3, 141.7, 134.6, 131.1, 129.3, 127.0, 126.9, 125.5, 124.5, 122.7, 122.4, 120.1, 118.7, 117.9, 114.9, 111.9, 84.4, 83.8, 55.5, 52.4, 47.9, 39.6, 28.0, 27.7. HRMS (ESI+) calcd for C₃₂H₃₅O₇N₂BrNa (M+Na)⁺: 661.1520, 663.1499, found: *m/z* 661.1500, 663.1478; [α]_D²⁶ = +27.4 (*c* = 0.93, CHCl₃); IR (neat) 2982, 1794, 1767, 1735, 1600, 1214 cm⁻¹.

(*R*)-2-((*S*)-3-allyl-6-bromo-2-oxoindolin-3-yl)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-indol-3-yl)acetic acid (**8**).

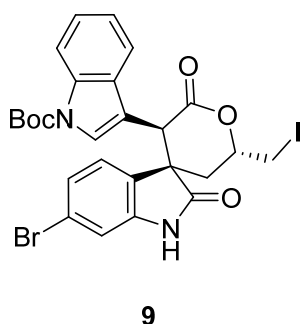


Int-8 (373 mg, 0.583 mmol) was dissolved in DCE (11.6 mL). Me₃SnOH (1.05 g, 5.81mmol) was added at rt. The reaction mixture was stirred under refluxing conditions (100 °C) for 24 h. The resulting insolubles were filtered off and washed with IPA. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue

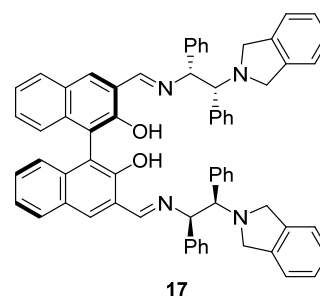
was purified by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 2/1) to afford **8** (253 mg, 84%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13-7.26 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 5.23-5.33 (m, 1H), 4.96 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.78-2.82 (m, 2H), 1.55 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 179.6, 175.1, 149.2, 142.8, 134.5, 131.0, 129.7, 128.5, 127.5, 125.5, 125.4, 124.6, 122.8, 122.2, 119.9, 118.6,

114.9, 113.1, 112.0, 83.9, 55.2, 46.9, 39.5, 28.0; HRMS (ESI+) calcd for $C_{26}H_{25}O_5N_2BrNa$ ($M+Na$)⁺: 547.0839, 549.0819, found: m/z 547.0825, 549.0804; $[\alpha]_D^{25}$ = +1.5 (c = 1.3, $CHCl_3$); IR (neat) 3019, 1715, 1611, 1215 cm^{-1} .

tert-butyl 3-((2'*S*,3*S*,5'*R*)-6-bromo-2'-(iodomethyl)-2,6'-dioxo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-5'-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**9**).



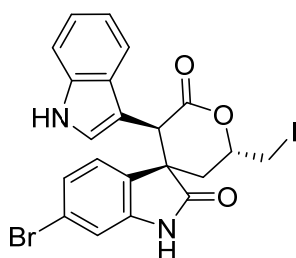
17 (4.3 mg, 4.6 μ mol) and $Zn(OAc)_2$ (2.5 mg, 14 μ mol) were added to a two-necked round flask containing a stir bar under Ar. CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added to the flask and the mixture



was stirred for 30 min. The resulting yellow solution was cooled at $-78\text{ }^{\circ}C$, and **8** (24.0 mg, 46.0 μ mol) in toluene (3 mL) was added and the obtained mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then, NIS (12.3 mg, 54.7 μ mol) and I_2 (1.2 mg, 4.7 μ mol) were added at $-78\text{ }^{\circ}C$. After being stirred at rt for 15 h, the reaction mixture was quenched by 10% (w/v) $Na_2S_2O_3$ aq. and sat. $NaHCO_3$. The resulting mixture was extracted with AcOEt and the collected organic layer was dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the resulting crude mixture was purified by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/4 to 1/1) to afford **9** (19.0 mg, 64%, >99:1 dr). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.17-7.27 (m, 2H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.79-4.86 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 2.57 (dd, J = 14.0, 11.7 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 176.5, 169.1, 148.9, 142.2, 134.5, 129.6, 127.2, 125.8, 125.7, 124.7, 124.5, 123.3, 122.7, 118.6, 114.9, 114.2, 111.9, 83.7, 75.5, 51.2, 43.3, 37.1, 28.0, 8.2; HRMS (ESI-) calcd for $C_{26}H_{23}O_5N_2BrI$ (M -

H): 648.9830, 650.9809, found: m/z 648.9863, 650.9839; $[\alpha]_D^{26} = -95.1$ ($c = 1.1$, CHCl_3); IR (neat) 3019, 1735, 1611, 1214 cm^{-1} .

(3*S*,3'*R*,6'*S*)-6-bromo-3'-(1*H*-indol-3-yl)-6'-(iodomethyl)-5',6'-dihydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2,2'(3'*H*)-dione (**11**).



11

A mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}/\text{MeOH}$ (=10/10/1, 1mL) was added to **9** (19.0 mg) at rt and the reaction mixture was stirred for 1 h. After adding water, the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by silica-gel column chromatography (AcOEt/Hexane = 1/2 to 1/1) to afford **11** (13.0

mg, 81%). ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03-7.12 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.48-3.55 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 13.8, 11.9$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 13.8, 4.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177.2, 170.1, 142.2, 134.9, 127.5, 126.8, 125.6, 123.6, 123.0, 122.3, 119.9, 118.7, 114.1, 111.0, 107.0, 75.4, 51.8, 44.0, 37.1, 8.4; HRMS (ESI+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrINa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 572.9281, 574.9261, found: m/z 572.9267, 574.9247; $[\alpha]_D^{26} = -308.9$ ($c = 0.34$, CHCl_3); IR (neat) 3020, 1724, 1611, 1214 cm^{-1} .

Procedures of Crystal

***rac*-3aa:** In a test tube, ***rac*-3aa** (10 mg) was dissolved in CHCl₃ (0.5 mL). Hexane (0.75 mL) was slowly added and the closed tube was left at ambient temperature until well-shaped single crystals formed.

10: In a test tube, IPA (1 mL) was added to **10** (10 mg). The mixture was heated at 70 °C to dissolve the solid and the closed tube was left at ambient temperature until well-shaped single crystals formed.

Measurement and Analysis. Single crystal X-ray diffraction data of the crystals were collected on a CCD diffractometer with monochromated MoK α (λ = 0.71073 Å, for compound **3aa**) or CuK α (λ = 1.54178 Å, for compound **10**) radiations. Data collections were carried out at 173 K using liquid nitrogen. The crystal structure was solved by direct methods SHELXS-97 and refined by full-matrix least-squares SHELXL-2013²⁹. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All hydrogen atoms were included at their calculated positions. Other crystal parameters are described in Table S1.

Table S1. Crystallographic Data and Details of Refinements for **3aa** and **1**

	3aa	10
empirical formula	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₅	C ₃₅ H ₄₁ BrN ₂ O ₉
cryst system	Triclinic	Monoclinic
space group	$P\bar{1}$	$P2_1$
<i>a</i> (Å)	9.413(3)	10.9644(2)
<i>b</i> (Å)	10.263(3)	30.3343(5)
<i>c</i> (Å)	11.789(3)	11.0367(2)
α (°)	82.581(4)	90.0
β (°)	78.044(4)	98.8420(8)
γ (°)	79.541(3)	90.0

V (Å ³)	1090.7(5)	3627.15(11)
Z	2	4
D_{calcd} (mg/m ³)	1.280	1.307
λ (Å)	0.71073	1.54178
T (K)	173	173
θ range (°)	2.240–27.323	4.054–67.679
R_1 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0931	0.0379
wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.1760	0.0982
GOF on F^2	1.157	1.021
residuals (e Å ⁻³)	0.375, -0.242	0.860, -0.258

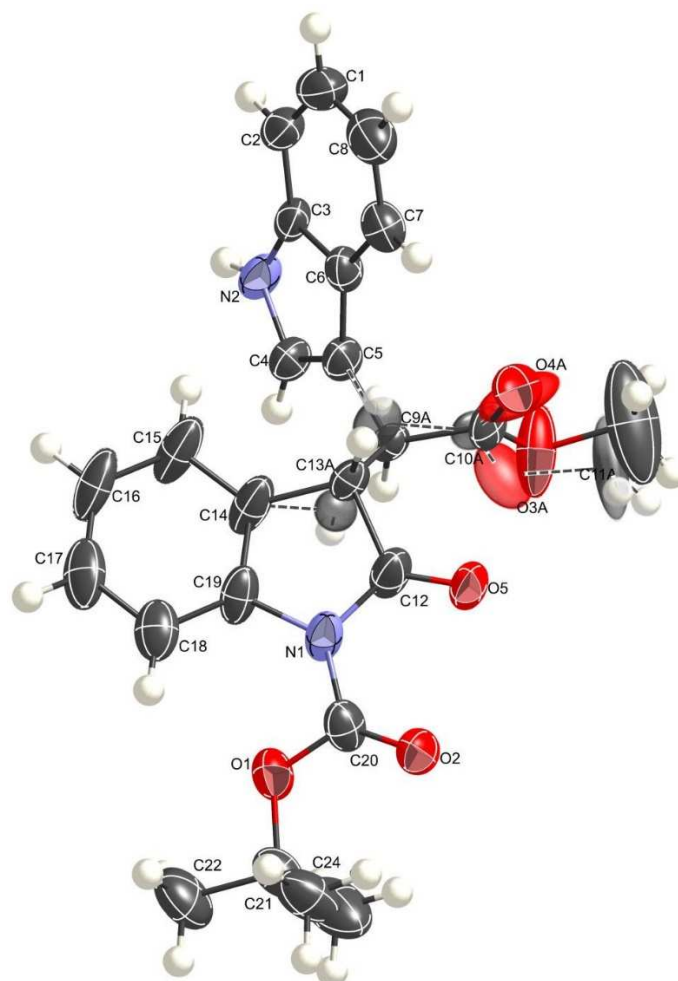


Figure S1 Crystal structure of compound **3aa** (CCDC 1935811) with thermal ellipsoid model. Ellipsoids are drawn at the 50 % probability level while isotropic hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary size. Disordered atoms are colored transparently. The labels of all hydrogen atoms and disordered non-hydrogen atoms are omitted for clarity.

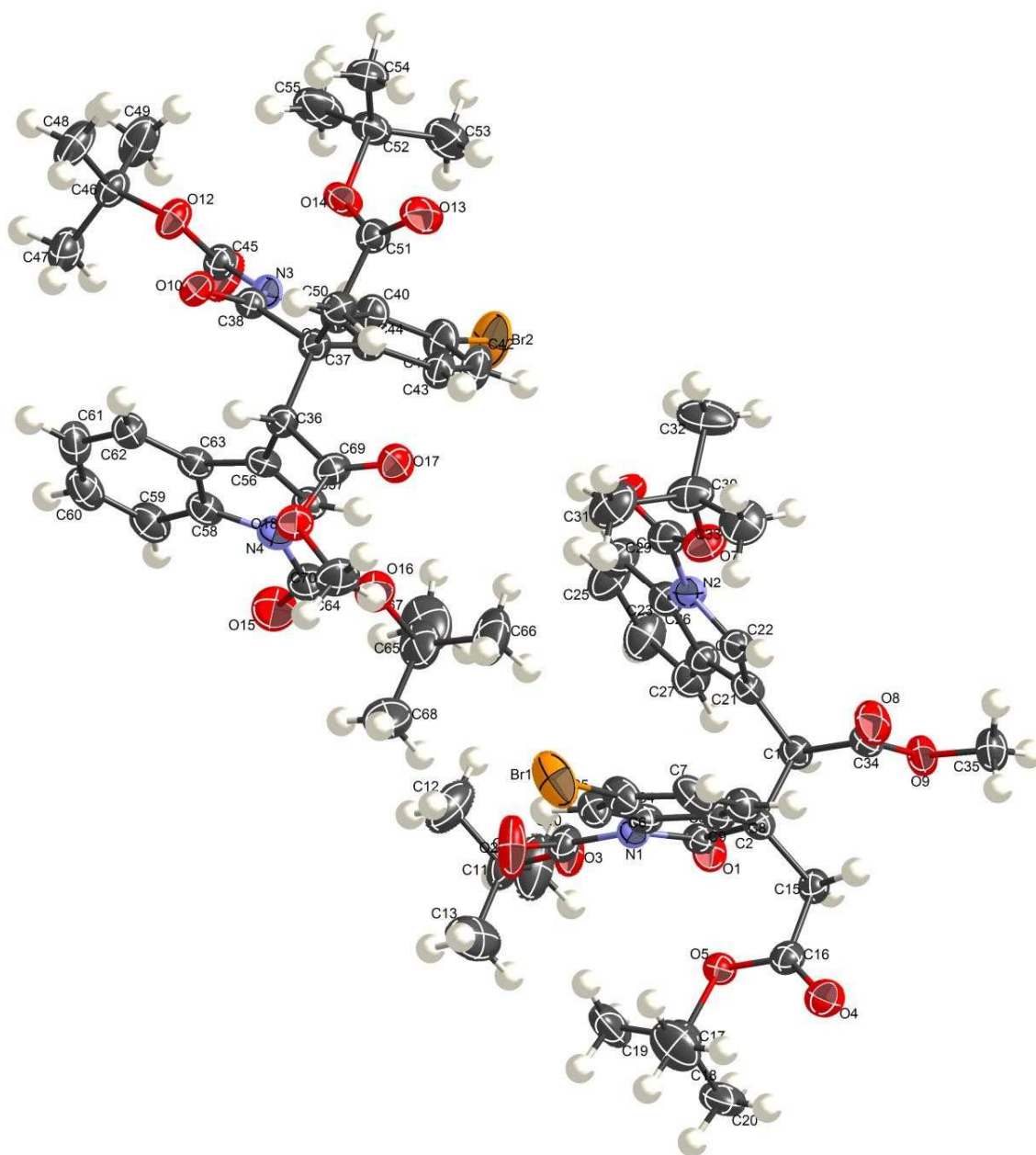
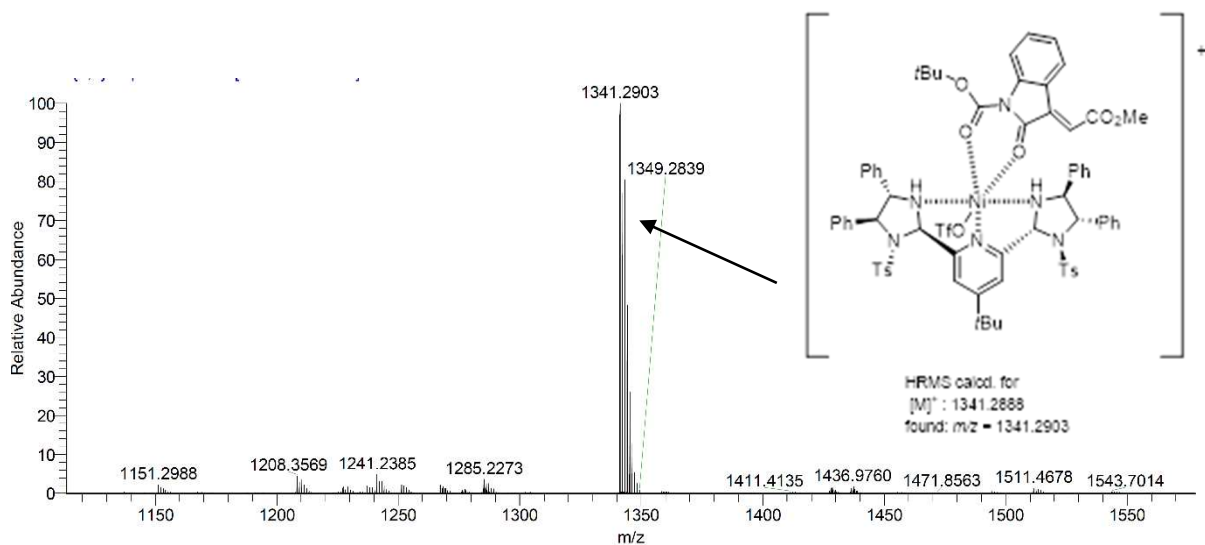


Figure S2 Asymmetric unit of crystal structure of compound **10** (CCDC 1918305) with thermal ellipsoid model. Ellipsoids are drawn at the 50 % probability level while isotropic hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary size. The labels of hydrogen atoms are omitted for clarity.

ESI-MS study for Ts-PyBidine-Ni- methyleneindolinone species



ESI-MS analysis of Ts-PyBidine-Ni(OTf)₂ and methyleneindolinone (20 eq) in CH₃CN resulted in a new ion peak at *m/z* 1341.2903, which was assigned to [Ts-PyBidine-Ni(OTf) + methyleneindolinone]⁺. This ESI-MS study suggests formation of the Ts-PyBidine-Ni(OTf)-methyleneindolinone complex.

Figure S3. Ts-PyBidine-Ni- methyleneindolinone species

参考文献

- (1) (a) Miller, M. T.; Strömmland, K. Teratogen Update: Thalidomide: A Review, with a Focus on Ocular Findings and New Potential Uses. *Teratology* **1999**, *60*, 306–321. (b) Ito, T.; Ando, H.; Handa, H. Teratogenic Effects of Thalidomide: Molecular Mechanisms. *Cell. Mol. Life Sci.* **2011**, *68*, 1569–1579. (c) Melchert, M.; List, A. The Thalidomide Saga. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2007**, *39*, 1489–1499.
- (2) (a) Blaschke, G. Chromatographische Racemattrennung. *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 14–25. (b) Mori, T.; Ito, T.; Liu, S.; Ando, H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Tokunaga, E.; Shibata, N.; Handa, H.; Hakoshima, T. Structural Basis of Thalidomide Enantiomer Binding to Cereblon. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1294.
- (3) The Nobel Prize in Chemistry 2001 - Popular information - NobelPrize.org <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/popular-information/> (accessed Apr 20, 2019).
- (4) Herman, G. A.; Bergman, A.; Liu, F.; Stevens, C.; Wang, A. Q.; Zeng, W.; Chen, L.; Snyder, K.; Hilliard, D.; Tanen, M.; et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Effects of the Oral DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in Middle-Aged Obese Subjects. *J. Clin. Pharmacol.* **2006**, *46*, 876–886.
- (5) Schöllkopf, U.; Groth, U.; Deng, C. Enantioselective Syntheses of (*R*)-Amino Acids Using *L*-Valine as Chiral Agent. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1981**, *20*, 798–799.
- (6) Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fisher, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; et al. (2*R*)-4-Oxo-4-[3-(Trifluoromethyl)-5,6-Dihydro[1,2,4]Triazolo[4,3-*a*]Pyrazin-7(8*H*)-yl]-1-(2,4,5-Trifluorophenyl)Butan-2-Amine: A Potent, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141–151.

- (7) Steinhuebel, D.; Sun, Y.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Saito, T. Direct Asymmetric Reductive Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11316–11317.
- (8) Savile, C. K.; Janey, J. M.; Mundorff, E. C.; Moore, J. C.; Tam, S.; Jarvis, W. R.; Colbeck, J. C.; Krebber, A.; Fleitz, F. J.; Brands, J.; *et al.* Biocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines from Ketones Applied to Sitagliptin Manufacture. *Science* **2010**, *329*, 305–309.
- (9) Anthoni, U.; Christophersen, C.; Nielsen, P. H. Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, Vol. 13; Elsevier: New York, **1999**; pp 163–236.
- (10) (a) Vincristine Sulfate Monograph for Professionals - Drugs.com <https://www.drugs.com/monograph/vincristine-sulfate.html> (accessed Apr 27, 2019). (b) Ondansetron Hydrochloride Monograph for Professionals - Drugs.com <https://www.drugs.com/monograph/ondansetron-hydrochloride.html> (accessed Apr 27, 2019). (c) Rizatriptan Benzoate Monograph for Professionals - Drugs.com <https://www.drugs.com/monograph/rizatriptan-benzoate.html> (accessed Apr 27, 2019).
- (11) (a) Cai, S. X.; Li, D. H.; Zhu, T. J.; Wang, F. P.; Xiao, X.; Gu, Q. Q. Two New Indole Alkaloids from the Marine-Derived Bacterium *Aeromonas* Sp. CB101. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 791-795. (b) Ma, S.-S.; Mei, W.-L.; Guo, Z.-K.; Liu, S.-B.; Zhao, Y.-X.; Yang, D.-L.; Zeng, Y.-B.; Jiang, B.; Dai, H.-F. Two New Types of Bisindole Alkaloid from *Trigonostemon Lutescens*. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1492–1495. (c) Kong, Y.-C.; Cheng, K.-F.; Cambie, R. C.; Waterman, P. G. Yuehchukene: A Novel Indole Alkaloid with Anti-Implantation Activity. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 47-48. (d) Foderaro, T. A.; Barrows, L. R.; Lassota, P.; Ireland, C. M. Bengacarboline, a New-Carboline from a Marine Ascidian *Didemnum* Sp. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6064–6065.
- (12) Selected examples: (a) Gong, Y.; Firestone, G. L.; Bjeldanes, L. F. 3,3'-Diindolylmethane Is a Novel Topoisomerase II α Catalytic Inhibitor That Induces S-Phase Retardation and Mitotic Delay in Human Hepatoma HepG2 Cells. *Mol. Pharmacol.*

2006, 69, 1320-1327. (b) Newman, D.; Sakaue, M.; Koo, J. S.; Kim, K.-S.; Baek, S. J.; Eling, T.; Jetten, A. M. Differential Regulation of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Activated Gene in Normal Human Tracheobronchial Epithelial and Lung Carcinoma Cells by Retinoids. *Mol. Pharmacol.* **2003**, 63, 557-564. (c) Ichite, N.; Chougule, M. B.; Jackson, T.; Fulzele, S. V.; Safe, S.; Singh, M. Enhancement of Docetaxel Anticancer Activity by a Novel Diindolylmethane Compound in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2009**, 15, 543-552. (d) Cho, S. D.; Yoon, K.; Chintharlapalli, S.; Abdelrahim, M.; Lei, P.; Hamilton, S.; Khan, S.; Ramaiah, S. K.; Safe, S. Nur77 Agonists Induce Proapoptotic Genes and Responses in Colon Cancer Cells through Nuclear Receptor-Dependent and Nuclear Receptor-Independent Pathways. *Cancer Res.* **2007**, 67, 674-683. (e) Nachshon-Kedmi, M.; Yannai, S.; Fares, F. A. Induction of Apoptosis in Human Prostate Cancer Cell Line, PC3, by 3,3'-Diindolylmethane through the Mitochondrial Pathway. *Br. J. Cancer* **2004**, 91, 1358-1363. (f) Li, Y.; Li, X.; Sarkar, F. H. Gene Expression Profiles of I3C- and DIM-Treated PC3 Human Prostate Cancer Cells Determined by CDNA Microarray Analysis. *J. Nutr.* **2003**, 133, 1011-1019. (g) United States Patent: 6800655. (h) Garikapaty, V. P. S.; Ashok, B. T.; Tadi, K.; Mittelman, A.; Tiwari, R. K. 3,3'-Diindolylmethane Downregulates pro-Survival Pathway in Hormone Independent Prostate Cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, 340, 718-725.

(13) (a) Sharma, D. K.; Tripathi, A. K.; Sharma, R.; Chib, R.; ur Rasool, R.; Hussain, A.; Singh, B.; Goswami, A.; Khan, I. A.; Mukherjee, D. A New Class of Bactericidal Agents against *S. Aureus*, MRSA and VRE Derived from Bisindolylmethane. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 1643-1653. (b) Tiwari, A.; Jain, M. Green Protocol for the Synthesis of Bisindolylmethanes and Evaluation of Their Antimicrobial Activities. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2009**, 184, 2835-2845. (c) Imran, S.; Taha, M.; Ismail, N.; Khan, K.; Naz, F.; Hussain, M.; Tauseef, S. Synthesis of Novel Bisindolylmethane Schiff Bases and

Their Antibacterial Activity. *Molecules* **2014**, *19*, 11722-11740. (d) Bell, R.; Carmeli, S.; Sar, N. Vibrindole A, a Metabolite of the Marine Bacterium, *Vibrio Parahaemolyticus*, Isolated from the Toxic Mucus of the Boxfish *Ostracion Cubicus*. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1587-1590.

(14) (a) Imran, S.; Taha, M.; Ismail, N. A Review of Bisindolylmethane as an Important Scaffold for Drug Discovery. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 4412-4433. (b) Lai, J. Y.; Cox, P. J.; Patel, R.; Sadiq, S.; Aldous, D. J.; Thurairatnam, S.; Smith, K.; Wheeler, D.; Jagpal, S.; Parveen, S.; Fenton, G.; Harrisson, T. K. P.; McCarthy, C.; Bamborough, P. Potent Small Molecule Inhibitors of Spleen Tyrosine Kinase (Syk). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3111-3114. (c) Staub, R. E.; Onisko, B.; Bjeldanes, L. F. Fate of 3,3'-Diindolylmethane in Cultured MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *Chem. Res. Toxicol* **2006**, *19*, 436-442.

(15) (a) Ren, C.-L.; Zhang, T.; Wang, X.-Y.; Wu, T.; Ma, J.; Xuan, Q.-Q.; Wei, F.; Huang, H.-Y.; Wang, D.; Liu, L. Highly Enantioselective Reaction of 2-Oxindoles with (3-Indolyl)Methanols by Cooperative Catalysis of a Lewis Acid and Organocatalyst. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9881-9886. (b) Huang, J.-Z.; Zhang, C.-L.; Zhu, Y.-F.; Li, L.-L.; Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. Organocatalytic Highly Enantioselective Substitution of 3-(1-Tosylalkyl)Indoles with Oxindoles Enables the First Total Synthesis of (+)-Trigolutes B. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8389-8393. (c) Sun, F.-L.; Zheng, X.-J.; Gu, Q.; He, Q.-L.; You, S.-L. Enantioselective Synthesis of Unsymmetrical Triarylmethanes by Chiral Brønsted Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 47-50. (d) Zhuo, M.-H.; Jiang, Y.-J.; Fan, Y.-S.; Gao, Y.; Liu, S.; Zhang, S. Enantioselective Synthesis of Triarylmethanes by Chiral Imidodiphosphoric Acids Catalyzed Friedel-Crafts Reactions. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1096-1099. (e) Zhang, Y.; Zhang, S.-X.; Fu, L.-N.; Guo, Q.-X. Highly Efficient Atom-Economic Synthesis of Chiral Bis(Indolyl)Methanes Bearing Quaternary Stereogenic Carbon Centers. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 3107-3110. (f) Zhuo, M.-H.; Liu, G.-F.; Song,

S.-L.; An, D.; Gao, J.; Zheng, L.; Zhang, S. Chiral Imidodiphosphoric Acids-Catalyzed Friedel-Crafts Reactions of Indoles/Pyrroles with 3-Hydroxy-Indolyloxindoles: Enantioselective Synthesis of 3,3-Diaryloxindoles. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 808–815. (g) Sun, X.-X.; Du, B.-X.; Zhang, H.-H.; Ji, L.; Shi, F. Catalytic Asymmetric Arylation of 3-Indolylmethanols: Enantioselective Synthesis of 3,3'-Bis(Indolyl)Oxindoles with High Atom Economy. *ChemCatChem* **2015**, 7, 1211–1221.

(16) Arai, T.; Yamamoto, Y.; Awata, A.; Kamiya, K.; Ishibashi, M.; Arai, M. A. Catalytic Asymmetric Synthesis of Mixed 3,3'-Bisindoles and Their Evaluation as Wnt Signaling Inhibitors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2486–2490.

(17) For recent examples of asymmetric Michael addition to the methyleneindolynones, see: (a) Ball-Jones, N. R.; Badillo, J. J.; Tran, N. T.; Franz, A. K. Catalytic Enantioselective Carboannulation with Allylsilanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9462-9465. (b) Liu, R.; Zhang, J. Organocatalytic Michael Addition of Malonates to Isatylidene-3-Acetaldehydes: Application to the Total Synthesis of (–)-Debromoflustramine E. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7319-7323. (c) Quintavalla, A.; Lanza, F.; Montroni, E.; Lombardo, M.; Trombini, C. Organocatalytic Conjugate Addition of Nitroalkanes to 3-Ylidene Oxindoles: A Stereocontrolled Diversity Oriented Route to Oxindole Derivatives. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12049-12064. (d) Wang, L.-L.; Bai, J.-F.; Peng, L.; Qi, L.-W.; Jia, L.-N.; Guo, Y.-L.; Luo, X.-Y.; Xu, X.-Y.; Wang, L.-X. Organocatalytic Stereocontrolled Synthesis of 3,3'-Pyrrolidinyl Spirooxindoles by [3+2] Annulation of Isocyanoesters with Methyleneindolinones. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5175-5177. (e) Monari, M.; Montroni, E.; Nitti, A.; Lombardo, M.; Trombini, C.; Quintavalla, A. Highly Stereoselective [4+2] and [3+2] Spiroannulations of 2-(2-Oxindolin-3-Ylidene)Acetic Esters Catalyzed by Bifunctional Thioureas. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 11038-11049. (f) Huang, X.; Liu, M.; Pham, K.; Zhang, X.; Yi, W.-B.; Jasinski, J. P.; Zhang, W. Organocatalytic One-Pot Asymmetric Synthesis of Thiolated Spiro-γ-

- Lactam Oxindoles Bearing Three Stereocenters. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5362-5369. (g) Zhu, L.; Chen, Q.; Shen, D.; Zhang, W.; Shen, C.; Zeng, X.; Zhong, G. Enantioselective Construction of Spirocyclic Oxindole Derivatives with Multiple Stereocenters via an Organocatalytic Michael/Aldol/Hemiacetalization Cascade Reaction. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2387-2390. (h) Guo, J.; Liu, Y.; Li, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. Nickel(II)-Catalyzed Enantioselective Cyclopropanation of 3-Alkenyl-Oxindoles with Phenyliodonium Ylide via Free Carbene. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2717-2721. (i) Cerisoli, L.; Lombardo, M.; Trombini, C.; Quintavalla, A. The First Enantioselective Organocatalytic Synthesis of 3-Spiro- α -Alkylidene- γ -Butyrolactone Oxindoles. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3865-3872.
- (18) (a) Arai, T.; Mishiro, A.; Yokoyama, N.; Suzuki, K.; Sato, H. Chiral Bis(Imidazolidine)Pyridine-Cu(OTf)₂: Catalytic Asymmetric Endo-Selective [3 + 2] Cycloaddition of Imino Esters with Nitroalkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338-5339. (b) Awata, A.; Arai, T. PyBidine/Copper Catalyst: Asymmetric *Exo'*-Selective [3+2] Cycloaddition Using Imino Ester and Electrophilic Indole. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10462-10465. (c) Arai, T.; Ogawa, H.; Awata, A.; Sato, M.; Watabe, M.; Yamanaka, M. PyBidine-Cu(OTf)₂-Catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition with Imino Esters: Harmony of Cu-Lewis Acid and Imidazolidine-NH Hydrogen Bonding in Concerto Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1595-1599. (d) Arai, T.; Miyazaki, T.; Ogawa, H.; Masu, H. PyBidine-Ni(OAc)₂-Catalyzed Michael/Aldol Reaction of Methyleneindolinones and Thiosalicylaldehydes for Stereochemically Divergent Thiochromanyl-Spirooxindoles. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5824-5827. (e) Arai, T.; Tsuchida, A.; Miyazaki, T.; Awata, A. Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral 2-Vinylindole Scaffolds by Friedel-Crafts Reaction. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 758-761.
- (19) (a) Gonzalez-de-Castro, A.; Robertson, C. M.; Xiao, J. Dehydrogenative α -Oxygenation of Ethers with an Iron Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8350-8360. (b) Zeng, Y.; Deng, P.; Zhang, S.; Yan, H.; Liang, G.; Xiong, Y.; Zhou, H. An Ni-

PyBisulidine Complex for the Asymmetric Hydrophosphonylation of Aldehydes. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9221–9224. (c) Gonzalez-de-Castro, A.; Xiao, J. Green and Efficient: Iron-Catalyzed Selective Oxidation of Olefins to Carbonyls with O₂. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8206–8218. (d) He, F.; Chen, G.; Yang, J.; Liang, G.; Deng, P.; Xiong, Y.; Zhou, H. Catalytic Enantioselective Henry Reaction of α -Keto Esters, 2-Acylpyridines and 2-Acylpyridine *N*-Oxides. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 9414–9422. (e) Jiang, Y.; Zhang, X.; Mao, Q.; Tan, H.; Li, X.; Chen, G.; Jia, Z. A Theoretical Study on Oxidative Cleavage of Olefins to Carbonyls Catalysed by Fe(III)-PyBisulidine. *Dalt. Trans.* **2017**, *46*, 3825–3832. (f) Gonzalez-de-Castro, A.; Robertson, C. M.; Xiao, J. Boosting Molecular Complexity with O₂: Iron-Catalysed Oxygenation of 1-Arylisochromans through Dehydrogenation, Csp³–O Bond Cleavage and Hydrogenolysis. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4345–4357.

(20) For recent examples of related bis(imidazolidine)pyridine ligands and (Ts-PyBidine)-nickel complex, see: (a) Liu, J.-K.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. Chiral Palladium Pincer Complexes for Asymmetric Catalytic Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6069–6098. (b) Zhu, Z.-H.; Li, Y.; Wang, Y.-B.; Lan, Z.-G.; Zhu, X.; Hao, X.-Q.; Song, M.-P. α -Alkylation of Nitriles with Alcohols Catalyzed by NNN' Pincer Ru(II) Complexes Bearing Bipyridyl Imidazoline Ligands. *Organometallics* **2019**, *38*, 2156–2166.

(21) Whitney, R. R.; Jaeger, D. A. The Effect of Crown Ethers on the Alkylation of a Cyclic β -Keto Ester. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 769–773.

(22) 化学便覧 基礎編 改訂第 5 版, (社)日本化学会, 丸善(株), pp.I-770-777, 2004 年

(23) (a) Wiberg, K. B.; Martin, E. Barriers to Rotation Adjacent to Double Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5035–5041. (b) Hoffmann, R. W. Allylic 1,3-Strain as a Controlling Factor in Stereoselective Transformations. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.

- (24) Wensheng Yu; Yan Mei; Ying Kang; Zhengmao Hua, and; Jin, Z. Improved Procedure for the Oxidative Cleavage of Olefins by OsO₄–NaIO₄. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217–3219.
- (25) (a) Arai, T.; Sugiyama, N.; Masu, H.; Kado, S.; Yabe, S.; Yamanaka, M. A Trinuclear Zn₃(OAc)₄-3,3'-Bis(Aminoimino)Binaphthoxide Complex for Highly Efficient Catalytic Asymmetric Iodolactonization. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8287–8290. (b) Arai, T.; Kojima, T.; Watanabe, O.; Itoh, T.; Kanoh, H. Recyclable Poly-Zn₃(OAc)₄-3,3'-Bis(Aminoimino)Binaphthoxide Catalyst for Asymmetric Iodolactonization. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 3234–3238. (c) Arai, T.; Horigane, K.; Watanabe, O.; Kakino, J.; Sugiyama, N.; Makino, H.; Kamei, Y.; Yabe, S.; Yamanaka, M. Association of Halogen Bonding and Hydrogen Bonding in Metal Acetate-Catalyzed Asymmetric Halolactonization. *iScience* **2019**, *12*, 280–292.
- (26) Olah, G. A.; Narang, S. C. Iodotrimethylsilane-a Versatile Synthetic Reagent. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2225–2277.
- (27) Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. A Mild and Selective Method for the Hydrolysis of Esters with Trimethyltin Hydroxide. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378–1382.
- (28) Tan, B.; Candeias, N. R.; Barbas, C. F. Core-Structure-Motivated Design of a Phosphine-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition Reaction: Enantioselective Syntheses of Spirocyclopenteneoxindoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4672–4675.
- (29) Sheldrick, G. M. A Short History of *SHELX*. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112–122.

謝辞

本論文の発表及び作成にあたり、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました千葉大学 大学院理学院 化学研究部門 有機合成化学研究室 荒井 孝義 教授に心より御礼申し上げます。

お忙しい中本論文の審査に引き受けて下さり、貴重なご助言を賜りました千葉大学 大学院理学院 化学研究部門 東郷 秀雄 教授、泉 康雄 教授、吉田 和弘 准教授、森山 克彦 准教授に厚く御礼申し上げます。

本研究を行うにあたりまして多くの有益なご助言や示唆を頂きました有機合成化学研究室 橋本 卓也 特任准教授、楢野 哲 特任助教、飯田 圭介 助教に心より感謝いたします。

千葉大学理学研究科博士課程へ社会人学生として入学する機会を与えて下さり、2012 年の入社以来長きにわたり御指導、御鞭撻を賜りましたアステラス製薬株式会社 研究本部 モダリティ研究所 機能分子研究室 室長 四月朔日 晋 博士（現所属：積水メディカル株式会社 医薬開発統括部 医薬合成研究センター長）に深く感謝いたします。また、社会人学生として研究を進めていくにあたり、暖かい励ましのお言葉を賜りましたモダリティ研究所の部屋ゼミメンバーの皆様に心より感謝いたします。

本研究における種々の実験に関してご実施・ご協力いただきました千葉大学大学院 理学院 有機合成化学研究室 登坂 拓也 修士に深く感謝いたします。

学生生活を送るに当たりまして、種々のご助言、ご協力をいただきました千葉大学大学院 理学院 有機合成化学研究室 鈴木 拓己 修士をはじめとする後輩諸氏に心より感謝いたします。