博士論文

アジドインドリンの開発・合成とその応用

令和5年3月

山城 寿樹

岡山大学大学院

医歯薬学総合研究科

博士課程

社会環境生命科学専攻

略語表

本文中、以下の略語および略号を使用した。

Ac	acetyl
AcOEt	ethyl acetate
aq,	aqueous
Ar	aryl
AZIN	2-alkoxy-3-azidoindoline(s)
AZIHY	3-azido-2-hydroxyindoline(s)
BHT	2,6-di-tert-butyl-4-hydroxytoluene
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bs	benzenesulfonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
°C	degrees Celsius
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Center
decomp.	decomposition
DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
DiMeOIN	2,3-dimethoxyindoline(s)
DMA	N,N-dimethylacetamide
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
E	electrophile
EDG	electron donating group
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
eq	equivalent
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HITAB	2-hydroxyindoline-3-triethylammonium bromide(s)
HRMS	high resolution mass spectrometry

i	iso
IR	infrared
L	liter(s)
Μ	mol/L
Mbs	4-methoxybenzenesulfonyl
Me	methyl
MeO/OMe	methoxy
mp	melting point
Ms	methanesulfonyl
NBS	N-bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
Nu	nucleophile
PG	protecting group
Ph	phenyl
PPh ₃	triphenylphosphine
Pr	propyl
ROBIN	2-alkoxy-3-bromoindoline(s)
rt	room temperature
sat.	saturated
t	tertiary
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

目次

≫ 与 Ⅲ 乂	V
> \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$ \$	

序論

第一節	極性反応と極性転換	1–3
第二節	インドールと極性転換	4–6
第三節	有機アジド化合物とビニルアジド	7–9
第四節	インドリルアジドとアジドインドリン	10–13
参考文南	犬	14–15

本論

第一章 インドリルアジド等価体 AZIN の開発

第一節	背景	
第二節	AZIN の合成、条件検討	
第三節	各種置換基を持つ AZIN の合成	24
第四節	各種保護基を持つ AZIN の合成	
第五節	異なるアルコキシ基を持つ AZIN の合成	
第六節	AZINのX線単結晶構造解析と分子内O-N _β 結合の発見	
参考文南	t	

第二章 インドール3位における求核置換反応

第一節	背景	
第二節	1,3,5-トリメトキシベンゼンとの反応	
第一項	頁 ルイス酸の検討	
第二項	頁 反応溶媒の検討	
第三項	頁 AZIN の2位アルコキシ基の検討	41–42
第三節	反応適用範囲の検討	43–46
第四節	反応機構の推定と考察	47–56
第五節	3 位求核置換反応の応用と展望	57–58
参考文南	伏	59–60

第三章 インドール2位における求核置換反応

第一節	背景	61–64
第二節	安息香酸との反応	
第一耳	頁 ルイス酸の検討	65–67
第二日	頁 反応溶媒の検討	68
第三L	頁 求核剤とルイス酸の当量数の検討	
第三節	反応適用範囲の検討	
第四節	反応機構の推定と考察	
第五節	2 位求核置換反応の応用と展望	
参考文	鈬	

第四章 インドリルアジド等価体 AZIHY の開発

第一節	背景	
第二節	AZIHY の合成、条件検討	
第三節	AZIHY と 1,3,5-トリメトキシベンゼン、安息香酸の反応	
第四節	AZIHY とグリニャール試薬の反応	
第五節	反応機構の推定と考察	101–104
第六節	AZIHY を用いた今後の応用可能性	105
参考文薛	武	106

結論107

実験の部	
第一章に関する実験	
第二章に関する実験	
第三章に関する実験	
第四章に関する実験	
参考文献	

参考論文

Toshiki Yamashiro, Takumi Abe, Masaru Tanioka, Shinichiro Kamino and Daisuke Sawada.

cis-3-Azido-2-methoxyindolines as safe and stable precursors to overcome the instability of fleeting 3-azidoindoles.

Chem. Commun. 2021, 57, 13381–13384.

Toshiki Yamashiro, Takumi Abe and Daisuke Sawada.

Synthesis of 2-monosubstituted indolin-3-ones by *cine*-substitution of 3-azido-2-methoxyindolines. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1897–1903.

序論

第一節 極性反応と極性転換

有機化学の反応はいくつかのパターンに分類されるが、その基本は電子の授受として理 解されている。ある化合物と反応剤が新たな結合を形成する際に、一方は電子豊富、もう 一方は電子欠如な性質を示し、これらの性質の強弱によって、化学反応は進行する。この ような形式で進行する化学反応を極性反応と呼ぶ。極性反応において、化合物の反応性は、 その電子的な性質と密に関連しており、反応剤同士の組み合わせにおける強弱関係の探究 により、今日までの有機化学における反応開拓や目的化合物の合成は達成されてきた。

このような、極性反応における反応剤の分類においては、電子豊富であり原子「核」を 「求」むる反応「剤」を「求核剤 (Nu: nucleophile)」、電子欠如であり「電子」を「求」む る反応「剤」を「求電子剤 (E: electrophile)」と呼ぶ。求核剤は、その分子中に保有する電 子を他の化合物と共有することで、新たな結合を形成する反応剤である。一般には、非共 有電子対を持ったヘテロ原子が存在したり、アニオンを発生したりする分子が求核剤とし て利用されるが、電子豊富な芳香族化合物も求核剤となることが可能である。一方で、求 電子剤は、他の分子が持つ電子を奪うことで、新たな結合を形成する反応剤である。その 性質が求核剤と真逆であることから、空軌道を持ったヘテロ原子が存在したり、カチオン を発生したりする分子や、分極により正電荷を持つカルボニル化合物のような化学種が求 電子剤として多く利用される (Figure 1)。

Nucleophile



Figure 1. Common nucleophiles and electrophiles

このような官能基が持つ反応の性質を逆転させ、通常は結合を形成し得ない反応剤の組 み合わせで反応を進行可能とし、形式的に「求核剤と求核剤」、「求電子剤と求電子剤」と の反応を実現する手法が「極性転換 (umpolung)」である。

1900 年、Grignard はハロゲン化アルキルと金属マグネシウムから、有機マグネシウム試 薬 (通称: グリニャール試薬) を合成し、これが求電子剤であるカルボニル化合物と反応す ることを報告した (Scheme 1)¹⁾。先に述べたように、ハロゲン化アルキルは求電子剤であ るため、本反応が「マグネシウムによるハロゲン化アルキルの極性転換(形式的な求電子 剤同士の反応)」であると見なすことができる。



Scheme 1. Umpolung of alkylhalide via Grignard reagent

また、1965 年に Corey と Seebach らは、アルデヒドに対するジチオアセタール保護と脱 保護を経由して、求電子剤であるアルデヒドに対し、さらに求電子剤を導入する手法を報 告した (Scheme 2)²⁾。



Scheme 2. Umpolung of aldehyde via thioacetal

彼らは、1975年、本反応が求電子的なカルボニル化合物の炭素原子における「極性転換」 であると述べ³、続く1979年、Seebachはこれを一般化し、反応性を逆転させる手法とし ての「極性転換」の概念を築き上げた⁴。

この極性転換は、極性反応において利用可能な反応剤の組み合わせを爆発的に増加させ、目的化合物の合成に際しより柔軟な反応設計を提供する強力な手法となるため、有機化学

において非常に重要な位置を占めている。

ところが、極性転換においては「求電子剤」から「求核剤」へ変換する手法が数多く開 発されており、「求核剤」を「求電子剤」として利用する手法は報告例が少ない。そこで、 当研究室では、この挑戦的な研究課題の標的として、インドールに着目している。

第二節 インドールと極性転換

インドールは電子豊富な芳香族複素環であり、アミノ酸であるトリプトファンや生理活 性アミンであるセロトニンといった生物体内で利用される小分子のみならず、医薬品であ るインドメタシンやフルバスタチン、生理活性天然物であるエルゴメトリンやレセルピン といった数多くの化合物に基本骨格として含まれる重要な複素環の一つである (Figure 2)。 そのため、インドールを利用した反応研究や誘導体合成が活発に行われている。



Figure 2. Indole and its derivatives

電子豊富な性質を持つインドールは、主に求核剤として機能するため、求電子剤との芳 香族求電子置換反応が容易に進行し、インドール誘導体を与える。一方で、インドールと 求核剤との反応は容易には進行せず、求核剤となるような化合物が置換したインドール誘 導体の合成は困難であることが知られる (Scheme 3)。



Scheme 3. Reactivity of indole

そこで、著者所属研究室では、求核剤と容易に反応し、インドール誘導体を与えるよう な極性転換型インドール試薬の開発を行い、これらを用いた反応開拓とインドール誘導体 合成を行ってきた。以下に、その例を示す。

2017 年、Abe らによって開発された *trans*-2-ヒドロキシインドリン-3-トリエチルアンモ ニウムブロマイド (通称: HITAB) は、アセトン溶媒中、10 当量の水存在下、1-トシルイン ドールに対し *N*-ブロモスクシンイミドを加えることで 3-ブロモ-2-ヒドロキシ-1-トシルイ ンドールを導き、ここにトリエチルアミンを添加することで無色結晶として得られる (Scheme 4A)⁵⁾。この HITAB は、アニリンやフェノール、インドール誘導体といった求核剤 と容易に反応し、インドール 3 位置換体、またはインドール 2.3 位二置換体を与える。

続いて、*trans-2-アルコキシ-3-ブロモインドリン*(通称: ROBIN)を示す[®]。この合成例に 関しては、古くから報告されていたものの、当研究室ではその反応への応用に関し、新た な知見を見出している (Scheme 4B)。その例として、ROBIN の2位にベンジルオキシ基を 導入した BnOBIN を利用した、ベンジル基の転位反応や、天然物の骨格であるイソクロメ ノ[3,4-*b*]インドリンの構築を報告している⁷。

最後に、ROBIN をメタノール溶媒中で加熱還流することで得られる trans-2,3-ジメトキ シインドリン (通称: DiMeOIN) である (Scheme 4C)⁸⁾。DiMeOIN は、各種求核剤がインド ール3位に置換した誘導体や、求電子剤がインドール2位に置換した誘導体を与えるため、 通常のインドールが持つ 2,3 位の極性を完全に逆転させた、極性転換型インドール試薬の 極致ともいえる中間体である。

5



A) HITAB (2-<u>HydroxyIndoline-3-TriethylA</u>mmonium <u>B</u>romide)

Scheme 4. Development and application of umpoled indole reagents

第三節 有機アジド化合物とビニルアジド

アジド基は、窒素原子が3つ連なった独特の構造を有し、末端の2つの窒素原子が脱離 しやすく、これに起因する爆発性が有名である。金属アジ化物に代表される無機アジド化 合物の爆発性は顕著であるが、有機アジド化合物においてもその危険性は存在する。

例えば、1864 年、Griess⁹によって合成された初の有機アジドであるフェニルアジドの爆 発性に関して、蒸留操作中の加熱による爆発のおそれが示されている¹⁰。その基準として、 80℃を超える加熱を行わないことや、5 mmHg 以下の減圧条件においては十分に沸点が下 がるため蒸留操作に適すことが報告されている。

このアジド化合物の不安定さは、翻せば高い反応性にもつながると言える。現に、人名 反応に名を遺すような素晴らしい反応がいくつも見出されてきた。

1890年、Curtius は、アジ化水素酸を用いたアシル化合物の転位反応による、1 炭素の減 炭を伴ったアミンの生成を報告した (Scheme 5A)¹¹⁾。これは現在、Curtius 転位と呼ばれ、 広く知られる人名反応である。その後、1919年には、Staudinger らが、有機アジド化合物 とトリフェニルホスフィンからイミノホスホランを合成し、これの加水分解によって一級 アミンを得る反応 (Staudinger 反応)を報告した (Scheme 5B)¹²⁾。なお、これにより得られ るイミノホスホランは、リンイリドであるため、続く aza-Wittig 反応への応用が可能であ る。さらに、1961年、Huisgen は、有機アジド化合物による 1,3-双極子付加環化反応を報告 した (Scheme 5C)¹³⁾。本反応はアルキンと特異的に進行する特徴から、2001年に Sharpless らが提唱したクリックケミストリーにおける中心的な反応として取り上げられている¹⁴⁾。



Scheme 5. Representative named reaction using azide groups

このアジド基とアルケンが結合した構造を持つビニルアジドは、1910年、Newman らに よって初めて合成が報告された (Scheme 6A)¹⁵⁾。その後、1961年、Smolinsky がこの合成 法の改良とともに、熱分解によるアジリンやケテンイミンの生成を報告 (Scheme 6B)¹⁶す ると、次第にその合成や、興味深い反応性に関する研究報告は増加し、現在、注目される 化学種の一つとしてその地位を確立している。



Scheme 6. Synthesis and decomposition of vinyl azide

1984 年、Kobayashi らは、ビニルアジドをメタノール溶媒中、ノナカルボニル二鉄を加 えて加熱攪拌することで、鉄ビニルナイトレノイドとイソシアネートを経由し、アミドが 得られる反応を報告している (**Scheme 7A)** ¹⁷⁾。次いで、2011 年、Chiba らは、ビニルアジ ドと活性メチレン種をトルエン溶媒中で加熱攪拌することにより、アジド基末端の2つの 窒素原子がガスとして脱離し、アジリンを経由して環化することでピロールが得られる反 応を報告している (Scheme 7B)¹⁸⁾。これらはいずれもアジド基末端の2つの窒素原子がガ スとして脱離する反応であり、アジドの一般的反応性に則した反応である言える。ところ が、2020年、Szpilman らは、インジウム塩による反応を行うことにより、ビニルアジドの ipso 位に求核剤が導入されたアルケン誘導体が合成される反応を報告している (Scheme 7C)¹⁹。ビニルアジドからアジド基がそのまま脱離する反応の報告例は極めて珍しく、興 味深いものである。同年、Szpilman らは、同様のビニルアジドに対し、超原子価ヨウ素試 薬を用いてアジドエノロニウムを発生させ、cine 位に求核剤を導入した後、イミンを水に より分解し、カルボニル化合物を与える反応も報告している (Scheme 7D)²⁰⁾。さらに、2022 年、Wang らは Staudinger 反応と続く 1,4-付加反応、aza-Wittig 反応により、アジド基由来 の窒素原子を利用した多置換ピリジン誘導体の合成を報告している (Scheme 7E)²¹⁾。この ように、ビニルアジドを用いた多彩な反応への利用報告例は、枚挙にいとまがなく、近年 活発な研究対象である。

A) Kobayashi (1984): nitrenoid



B) Chiba (2011): precursor of azirine



C) Szpilman (2020): N_3 as leaving group



D) Szpilman (2020): azido-enolonium



E) Wang (2022):Staudinger/aza-Wittig reaction



Scheme 7. Attractive reactivity of vinyl azide

第四節 インドリルアジドとアジドインドリン

インドリルアジドは、インドールに対しアジド基が結合した化合物の総称であるが、極 性転換型インドール試薬として機能することが期待される、インドール3位にアジド基を 持つ3-アジドインドールについて述べる。加えて、インドールの2,3位還元体であるイン ドリンに対しアジド基が結合したアジドインドリンに関しても、特に断りのない限り、3-アジドインドリン誘導体について述べるものとする (Figure 3)。



Figure 3. Azide functionality found in the structure of indolyl azides and azidoindolines

3 位にアジド基を持つインドリルアジドは、その構造中にビニルアジド部分を有するため、ビニルアジドの独特の反応性を反映し、幅広いインドール誘導体の合成へ応用が期待 される化学種である (Figure 4)。



Figure 4. Structure of indolyl azide

特に、ビニルアジドと求核剤の反応における知見から、インドール3位に求核剤が置換 したインドール誘導体を与えることが予想されるため、極性転換型インドール試薬として 機能することが期待される (Scheme 8)。



Scheme 8. Hypothesis that indolyl azide functions as a umpoled indole reagent

しかし、本化合物の反応性に関する検討はほとんど報告されておらず、その利用については、クリックケミストリーの代表的な反応とされる Huisgen 環化への適用が大半を占めており、その潜在的有用性については活用しきれていないのが現状である (Scheme 9)²²⁾。



Scheme 9. Application to Huisgen cycloaddition of indolyl azides and azidoindolines

この理由として、インドリルアジドが不安定であることが挙げられる。2012年、Suna らによる超原子価ヨウ素試薬を用いたインドールのアジド化という先駆的研究において、インドリルアジドは単離操作中に分解すると報告されている^{22a)}。Huisgen 環化への適用は、短命なインドリルアジドをさらなる化学変換へ利用するため、より効率のよい反応を採用した結果ではないかと推察する。

次いで、2016年、Sudalaiらは単体のヨウ素とアジ化ナトリウムを用いた反応によるイン

ドリルアジドの合成と単離を報告しているが^{22b)}、インドール2位や4位、5位に置換基を 持つインドリルアジドのいずれにおいても、その融点について 60 ℃ にて分解するとして いるため、他の反応への利用は依然として困難であると判断される。

ところが、このような不安定性はアジドインドリンでは報告されてはいない。例示した 2,3-ジアジドインドリン、2-アジドインドリン、3-アジドインドリンのいずれも、合成と単 離において何らの問題も示唆されておらず、かつインドリルアジドのような加熱による分 解の報告もない。中でも、2,3-ジアジドインドリンにおいてはその融点が trans 体では 113– 114 ℃、cis 体では 95–96 ℃ と、加熱条件に耐えることが示されており、アジドインドリン が安定であることが推察された ²²⁰。

著者は、このようにインドリルアジドが不安定である原因として、これが反応性に富む 1,2-エンジアミン構造を持ち、インドール窒素上の非共有電子対から電子供与を受け、アジ ド基末端の2つの窒素原子がガスとして脱離しやすいためであると予想した (Scheme 10)。



Scheme 10. Predicted decomposition mechanism of indolyl azide

そこで、インドリルアジドの安定性に関する課題を克服し、この反応への応用を実現す るべく、インドリルアジドを反応系中で発生し、かつ安定に合成・単離が可能なインドリ ルアジド等価体として、新規アジドインドリンの開発と、これを用いた反応開拓を立案し た。

以下、本計画による等価体の合成と、その利用について検討した結果の詳細を記述する。

参考文献

- 1) Grignard, V. Compt. Rend. 1900, 130, 1322–1324.
- 2) Corey, E. J.; Seebach, D. Angew. Chem. Int. Ed. 1965, 4, 1075–1077.
- 3) Seebach, D.; Corey, E. J. J. Org. Chem. 1975, 40, 231–237.
- 4) Seebach, D. Angew. Chem. Int. Ed. 1979, 18, 239-258.
- (a) Abe, T.; Suzuki, T.; Anada, M.; Matsunaga, S.; Yamada, K. Org. Lett. 2017, 19, 4275–4278.
 (b) Abe, T.; Yamada, K. Org. Lett. 2018, 20, 1469–1472. (c) Abe, T.; Shimizu, H.; Takada, S.; Tanaka, T.; Yoshikawa, M.; Yamada, K. Org. Lett. 2018, 20, 1589–1592. (d) Abe, T.; Aoyama, S.; Ohmura, M.; Taniguchi, M.; Yamada, K. Org. Lett. 2019, 21, 3367–3371. (e) Abe, T.; Yamada, K.; Nishi, T. J. Synth. Org. Chem. 2020, 78, 597–607. (f) Abe, T.; Noda, K.; Sawada, D. Chem. Commun. 2021, 57, 7493–7496. (g) Abe, T.; Yamashiro, T.; Shimizu, K.; Sawada, D. Chem. Eur. J. 2022, 28, e202201113.
- (a) Abe, T.; Kosaka, Y.; Kawasaki, T.; Ohata, Y.; Yamashiro, T.; Yamada, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2020**, *68*, 555–558. (b) Abe, T.; Kosaka, Y.; Asano, M.; Harasawa, N.; Mishina, A.; Nagasue, M.; Sugimoto, Y.; Katakawa, K.; Sueki, S.; Anada, M.; Yamada, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 826–829. (c) Yamashiro, T.; Yamada, K.; Yoshida, H.; Tomisaka, Y.; Nishi, T.; Abe, T. *Synlett* **2019**, *30*, 2247–2252.
- (a) voacalgine A: Hirasawa, Y.; Arai, H.; Rahman, A.; Kusumawati, I.; Zaini, N. C.; Shirota, O.; Morita, H. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 10869–10875. (b) The structure of voacalgine A was revised by Vincent and co-workers, see: Lachkar, D.; Denizot, N.; Bernadat, G.; Ahamada, K.; Beniddir, M. A.; Dumontet, V.; Gallard, J.-F.; Guillot, R.; Leblanc, K.; N'nang, E. O.; Turpin, V.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 793–798.
- (a) Hirao, S.; Yamashiro, T.; Kohira, K.; Mishima, N.; Abe, T. Chem. Commun. 2020, 56, 5139– 5142. (b) Abe, T.; Hirao, S. Org. Biomol. Chem. 2020, 18, 4193–4197.
- 9) Griess, P. Proc. R. Soc. London 1864, 13, 375–384.
- 10) Lindsay, R. O.; Allen, C. F. H. Org. Synth. 1942, 22, 96.
- 11) Curtius, T. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1890, 23, 3023-3033.
- 12) Staudinger, H.; Meyer, J. Helv. Chim. Acta 1919, 2, 635-646.
- 13) Huisgen, R. Proc. Chem. Soc. 1961, 357-396.
- 14) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless. K. B. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2004–2021.
- 15) Forster, M. O.; Newman, S. H. J. Chem. Soc. Trans. 1910, 97, 2570-2579.
- 16) (a) Smolinsky, G. J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 4483–4484. (b) Smolinsky, G. J. Org. Chem. 1962,

27, 3557–3559.

- 17) Nitta, M.; Kobayashi, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1984, 57, 1035–1039.
- 18) Ng, E. P. J.; Wang, Y.- F.; Hui, B. W.- Q.; Lapointe, G.; Chiba, S. *Tetrahedron* 2011, 67, 7728– 7737.
- 19) More, A. A.; Szpilman, A. M. Org. Lett. 2020, 22, 3759-3764.
- 20) More, A. A.; Santra, S. K.; Szpilman, A. M. Org. Lett. 2020, 22, 768–771.
- 21) Wang, J.; Ba, D.; Yang, M.; Cheng, G.; Wang, L. J. Org. Chem. 2021, 86, 6423-6432.
- 22) (a) Lubeika, D.; Sokolovs, I.; Suna, E. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 15436–15442. (b) Prasad, P. K.; Kalshetti, R. G.; Reddi, R. N.; Kamble, S. P.; Sudalai, A. Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 3027–3030. (c) Tamura, Y.; Chun, M. W.; Kwon, S.; Bayomi, S. M.; Okada, T.; Ikeda, M. Chem. Pharm. Bull. 1978, 26, 3515–3520. (d) Xu, M.-M.; Cao, W.-B.; Ding, R.; Li, H.-Y.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. Org. Lett. 2019, 21, 6217–6220. (e) Ye, P.; Feng, A.; Wang, L.; Cao, M.; Zhu R.; Liu, L. Nat. Commun. 2022, 13, 1621.

本論

第一章 インドリルアジド等価体 AZIN の開発

第一節 背景

インドリルアジドをアジドインドリンから反応系中で発生する手法として、インドリン 2 位への脱離基の導入と、これの脱離によるインドリンの芳香族化によるインドールの生 成を駆動力として利用することとした。

著者はこれまで、*trans*-DiMeOIN 1a を極性転換型インドール試薬として利用する反応研 究を行ってきた。その際、インジウムトリフラートを用いると、インドリン2位のメトキ シ基がメタノールとして容易に脱離することで、3-メトキシインドール誘導体 2a が生成す る反応を見出している (Scheme 1-1)¹⁾。



Scheme 1-1. Reactivity of DiMeOIN 1a

そこで、インドリン3位にアジド基、2位にメトキシ基を持つ誘導体3の合成が可能と なれば、これに対しインジウム塩を用いることで DiMeOIN 1a と同様の反応が進行し、反 応系中でインドリルアジドを発生するのではないかと考えた (Scheme 1-2)。



Scheme 1-2. Working hypothesis of indolyl azide formation from compound 3

このように、インドリルアジド安定等価体の第一候補化合物として設計したインドリン 誘導体 3 を、その化合物名である 3-アジド-2-メトキシインドリンから、AZIN と命名した (Figure 1-1)。



Figure 1-1. Structure of compound 3 named AZIN

第二節 AZIN の合成、条件検討

AZIN 3a の合成計画を以下に示す(Scheme 1-3)。



Scheme 1-3. Synthetic strategy for AZIN 3a

有機アジド化合物を合成する手法において、アジド源の選択や反応溶媒、触媒の有無な どの検討の余地はあるものの、一般的なアルキルアジドの合成は、非プロトン性極性溶媒 中、アルキルハライドに対しアジド源を作用させることで、アジドの求核置換反応により 比較的容易に行い得ることが知られる²⁾。この一般的な例に倣い、アルキルハライドとし て *trans*-ROBIN 6a を用い、これに対しアジ化ナトリウムを反応させることで AZIN 3a が 合成できると考えた。なお、ROBIN 6a はメタノール溶媒中、1-トシルインドール (5a) に 対して 1.1 当量の NBS を用い反応することで、反応溶媒中から析出する無色結晶として得 られる³⁾。このように安定かつ大量合成が可能な ROBIN 6a は、AZIN 3a の合成の検討に 有用であると判断した^{注釈 1)}。

注釈 1: 著者はこれまで、様々なインドール 1 位窒素の保護基を持つ ROBIN 6 の合成を実施して きた (Figure S1)³⁾。その知見から、AZIN 3a の合成検討には、インドール 1 位保護体 5 や ROBIN 6 の合成の簡便さ、安定性などを考慮し、トシル基により保護した ROBIN 6a を用いることとした。

詳細な理由を以下に記す。著者の検討した限りでは、1-メシルインドールや1-アセチルインドール、1-Boc インドールは室温下液体であるため、扱いが煩雑である。続いて、1-ベンゾイル ROBIN (61) は、原料である1-ベンゾイルインドールも含め合成収率が他の ROBIN よりも低い。最後に、1-アセチル-ROBIN (6m) や1-Boc-ROBIN (6r) に関しては、これらが不安定であり、精製操作中に分解が進行してしまうため単離が困難である。そのうえ、アルゴン置換下冷凍保存したとしても、2日後に分解し始め、一週間程度で暗い深緑色の複雑な混合物となるなど、安定性の問題が顕著であった。



Figure S1. Structures of ROBINs 6

1-トシルインドール (5a) を文献既知の手法により ROBIN 6a へと導いた ^{3b}。これを*N,N*-ジメチルホルムアミド溶媒中、アジ化ナトリウムを加えて加熱攪拌することで目的の AZIN 3a を得ようとしたが、著者は過去に、ROBIN 6 を塩基存在下、加熱攪拌することで 臭素の脱離により 2-メトキシインドール誘導体 7 が生成する反応を見出しているため ^{3a}、 本反応では臭化水素酸が発生し得ると予想した。一般に、アジド化合物が酸によって分解 されることが知られるため、臭化水素酸の中和の目的として塩基であるトリエチルアミン を 5 当量加えてアジド化を行うこととした。ROBIN 6a を *N,N*-ジメチルホルムアミド溶媒 中、トリエチルアミンを 5 当量加え、加熱条件下攪拌したところ、目的の *cis*-AZIN 3a を 74%の収率で得ることに成功した (Scheme 1-4)。



Scheme 1-4. Synthesis of cis-AZIN 3a, trans-AZIN 3a and occurrence of byproduct 7a

この反応において、副生成物として 2-メトキシ-1-トシルインドール 7a が 9%の収率で 生成した。なお、本反応では、*cis*-AZIN 3a と同時に *trans*-AZIN 3a が 4%とわずかな収率で 生成することも確認した。AZIN 3 の立体化学は、*cis*-AZIN 3a と *trans*-AZIN 3a の ¹H NMR におけるインドリン 2 位と 3 位のプロトン同士の ${}^{3}J_{\rm H}$ 結合定数の違いから推定した。

今回、*cis* 選択的にアジドインドリンが合成されたことは、これまでに報告されているア ジドインドリン誘導体の多くが *trans* 選択的に得られていることからも特筆すべき点だと 言える⁴。1975年の Ikeda ら⁵の報告や、2019年の Vincent ら^{4b)}の報告では、インドリンの 2,3 位にシクロペンタン環やシクロヘキサン環が縮環した構造を持ち、その立体を強く固 定したインドリン誘導体を用いてアジドインドリンの合成を行った場合、*cis*体のアジドイ ンドリンが選択的に得られると述べている (Scheme 1-5)。これ以外に、*cis*体のアジドイン ドリンが十分な収率で得られる例としては、1978年、Ikeda らが報告した、反応系中でア ジ化ヨウ素を発生することにより、インドールのアジド化が進行する例が挙げられる^{4a}。 しかし、この例では S_N1 反応の進行によりアジドインドリンが *cis/trans* 体の混合物として 得られており、立体選択的な合成例ではない。



Scheme 1-5. Syntheses of cis-azidoindolines 8

これら AZIN 3a の立体化学の確定や、生成機構を示唆する知見を得るべく、*cis*-AZIN 3a の単結晶の作製を行い、X 線単結晶構造解析を行った。この詳細については、本章第六節を参照されたい。

cis-AZIN **3a** の合成に成功したので、収率のさらなる向上を目指し、溶媒や塩基など反応 条件の検討を行った (Table 1-1)。

	³r [▼] OMe [−]	NaN ₃ base solven	t		OMe +		Ž,	[~] OMe
Ťs		100 °C, 1	h	Ťs			Ťs	
6a				3a			7a	
							_	
	entrv	base (eg)	NaN ₂ (eq)	solv.	yield	I (%)		
					3a	7a		
	1	Et ₃ N (5)	5	DMF	74	9	_	
	2	Et ₃ N (5)	5	DMSO	85	6		
	3	Et ₃ N (5)	5	DMA	90	2		
	4	—	5	DMA	75	8		
	5	K ₂ CO ₃ (5)	5	DMA	96	1		
	6	$K_2CO_3(1)$	5	DMA	95	2		
	7	K ₂ CO ₃ (0.5)	5	DMA	92	3		
	8	K ₂ CO ₃ (5)	2	DMA	85	7		

Table 1-1. Optimization of substitution reaction conditions for synthesis of cis-AZIN 3a

反応溶媒として、ジメチルスルホキシド (entry 2)、*N*,*N*-ジメチルアセトアミド (entry 3) を用いた場合、*cis*-AZIN 3a をそれぞれ 85%、90%の収率で得ることができた。このことから *N*,*N*-ジメチルアセトアミドが本反応において最も良好な溶媒であると判断した。

続いて、添加する塩基の影響について確認するべく、塩基を加えない条件 (entry 4) や、 トリエチルアミンでなく炭酸カリウムを添加する条件 (entry 5) にて反応を行ったところ、 塩基を加えない場合は収率の低下がみられ、炭酸カリウムを用いると収率がさらに向上す る結果となった。これにより、目的の求核置換反応が塩基の添加により促進されているこ とがわかった。

次に、炭酸カリウムや、アジド源であるアジ化ナトリウムの当量について検討 (entries 6– 8) したところ、炭酸カリウムはその当量を1当量へ減量しても収率が維持される結果となったのに対し、アジ化ナトリウムの当量を減らした場合には、収率の低下が確認された。 これらの結果から、*cis*-AZIN 3a の合成は、*N*,*N*-ジメチルアセトアミド溶媒中、炭酸カリウム1当量とアジ化ナトリウム5当量を加え加熱攪拌するのが最適であると判断した。 なお、アジド源の検討は実施しなかった。大過剰のアジ化ナトリウムを用いるのは、本 反応のスケールアップを妨げる要因となり得るが、AZIN3を反応開拓の起点として用いる 本研究の中では、十分な量を得ることが可能であったため、他のアジド源を用いた検討は 実施していない。

これら結果に加えて、反応温度を 100 ℃ よりも低下させると、反応効率が低下すること を確認している。このとき、*trans*-AZIN **3a** や 2-メトキシ-1-トシルインドール (**7a**) が、 100 ℃ 以上の温度で反応を行っている場合よりも明らかに多く生成していることを確認し た。

AZIN 3a の安定性や反応性に関する検討のために、*cis*-AZIN 3a と *trans*-AZIN 3a それぞ れを容易に精製できることが望まれる。しかし、酢酸エチル/ヘキサン =1/5 における R_f値 がそれぞれ 0.46、0.50 と接近しており、カラムを用いた分離精製は困難であった。そこで、 再結晶により生成比の大きい *cis*-AZIN 3a の精製が可能であると考え、5a、6a の例を参考 にメタノールを用いた再結晶の検討を実施した。

まず、過剰量のメタノールにより AZIN 3a の cis/trans 混合物固体を溶解し、溶媒留去し ておおよそのメタノールを除去した後、静置・冷却して再結晶を行った。この条件下では ゆるやかに cis-AZIN 3a の針状結晶が析出し、次第に溶液全体を細かい結晶が埋め尽くし ていった。析出した結晶は、溶解性は低いもののメタノールにも溶解するため、氷冷した メタノールによりろ取洗浄した。この操作によって、期待通り、純粋な cis-AZIN 3a の結晶 を得ることに成功した。

しかし、ろ液にも cis-AZIN 3a の残存が確認されたので、再結晶による収率の向上を目 指し、溶媒の検討を行った。その結果、酢酸エチルまたはクロロホルムを良溶媒、ヘキサ ンを貧溶媒として用いる方法が非常に良好であることがわかった。

アジ化ナトリウムの使用量から、ある程度の限界はあるものの、*cis*-AZIN **3a** の合成をグ ラムスケール (30 mmol) にて行ったところ、問題なく反応は進行した。この反応溶液を分 液し、カラムを用いずクロロホルムおよびヘキサン溶媒による再結晶操作のみで単離精製 したところ、*cis*-AZIN **3a** を 8.81 g、85%の収率で選択的に得ることができ、*cis*-AZIN **3a** の 大量合成に成功した (Figure 1-3)。この結晶は大気中安定、かつその融点が 97–100 ℃ と、 加熱条件にも耐えることが判明した。なお、*trans*-AZIN は再結晶操作の際のろ液をカラム 精製することで、検討に十分な量を入手した。

22



Figure 1-3. The colorless solid of *cis*-AZIN 3a

第三節 各種置換基を持つ AZIN の合成

R¹ 6

インドール 4 位から 7 位に各種置換基を持つ 1-トシルインドール 5b-5g を ROBIN 6b-6g へと導き、これらを原料として用い様々な *cis*-AZIN 誘導体 3b-3g の合成を行った (Table 1-2)。

	ͺBr ͺ∖	NaN ₃ (5 eq) K ₂ CO ₃ (1 eq)		R ¹	≻ <mark>N₃</mark>
7 N ₁ Ts 6	∽OMe	100	DMA °C, time	7	N 1 Ts 3
	entry	R ¹	time (h)	yield (%) ^a 3	
	3b	5-OMe	0.3	85	
	3c	5-CI	0.3	99 (83) ^b	
	3d	5-Br	0.3	79	
	3e	4-CI	0.5	95	
	3f	6-CI	0.2	91	
	3g	7-CI	0.5	98	

Table 1-2. Synthesis of cis-AZIN 3b-3g with various substituents

^{*a*} Isolated yield. ^{*b*} Yield after recrystallization.

インドール 5 位の置換基として、電子供与性基であるメトキシ基、電子求引性基である クロロ基、およびブロモ基を持つ ROBIN 6b-6d を原料として *cis*-AZIN 3b-3d の合成を検 討したところ、いずれも良好な収率にて *cis*-AZIN 3b-3d を得ることができた。

続いて、インドール4位、6位、7位にクロロ基を持つ ROBIN 6e-6g を原料とし、同様 に*cis*-AZIN 3e-3gの合成を検討したところ、これらも高い収率で*cis*-AZIN 3e-3g を与えた。

以上のように、インドールベンゼン環上に置換基を持つ幅広い cis-AZIN 3b-3g の合成に 成功した。なお、これら置換基を持つ AZIN 誘導体 3b-3g の合成検討の際、副生成物であ る 2-メトキシインドール 7 は、TLC において非常に希薄なスポットとして確認されるのみ であった。

第四節 各種保護基を持つ AZIN の合成

インドール 1 位窒素の保護基として、スルホニル系の保護基やアシル系の保護基など、 各種保護基を持つインドール 5h–5m を ROBIN 6h–6m へと導き、これらを原料として用い 様々な保護基を持つ cis-AZIN 誘導体 3h–3m の合成を行った (Table 1-3)。



Table 1-3. Synthesis of cis-AZIN 3h-3m with various protecting groups

^a Isolated yield. ^b Yield after Recrystallized.



トシル基と同様のスルホニル系保護基として、ベンゼンスルホニル基や4-メトキシベン ゼンスルホニル基、メシル基を持つ ROBIN 6h-6k を原料として *cis*-AZIN 3h-3k の合成を 検討したところ、いずれも良好な収率にて合成することが可能であった。

2-ニトロベンゼンスルホニル基 (ノシル基)を持つ ROBIN 6k を用い cis-AZIN 3k の合成 を行った場合には、アジ化ナトリウムを加えた直後、反応溶液が褐色へと変化し、TLC に おいて原料の分解物に由来すると思われる多数のスポットが確認された。複雑な混合物の 中から、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより目的の cis-AZIN 3k を 8%の収率で得 た。分解の理由については不明だが、cis-AZIN 3 の合成において、ノシル基を利用するの は困難であることが判明した。

続いて、アシル系保護基として、ベンゾイル基やアセチル基を持つ ROBIN 6l、6m を原料とし、同様に cis-AZIN 3l、3m の合成を検討したところ、良好な収率で cis-AZIN 3l、3m を得ることができた。

以上のように、様々なインドール1位窒素の保護基を持つ *cis*-AZIN 3h-3m を合成する ことに成功した。これら AZIN 誘導体 3h-3m の合成においても、副生成物である 2-メトキ シインドール7は、ほとんど生成していないことを TLC 解析により確認した。

第五節 異なるアルコキシ基を持つ AZIN の合成

AZIN の 2 位アルコキシ基が脱離基として機能することを想定している (Scheme 1-2 参 照) ため、アルコキシ基の脱離能など、これが反応性に与える影響について評価するべく、 1-トシルインドール (5a) から各種アルコキシ基を持つ ROBIN 6n-6q へと導き、これらを 原料として用い各種 *cis*-AZIN 誘導体 3n-3q の合成を行った (Table 1-4)。なお、ROBIN 6n-6q はここまでの ROBIN 6 と異なり、1-トシルインドール (5a) をジクロロメタン溶媒中、 10 当量のアルコール存在下、*N*-ブロモスクシンイミドを加えて室温下撹拌することで合成 した ^{3a}。



Table 1-4. Synthesis of cis-AZIN 3n-3q with various alkoxy-groups

2位アルコキシ基として、エトキシ基や iso-プロポキシ基、tert-ブトキシ基、ベンジルオ

キシ基を持つ ROBIN 6n-6q を原料として用い cis-AZIN 3n-3q の合成を検討したところ、 tert-ブトキシ基のようなかさ高いアルコキシ基を持つ ROBIN 6p を用いても本反応は問題 なく進行し、概ね良好な収率にて各種アルコキシ基を持つ cis-AZIN 3n-3q の合成に成功し た。

第六節 AZIN のX線単結晶構造解析と分子内O-N_β結合の発見

O-N_β結合は、酸素原子の非共有電子対と、アジド基の3つの窒素原子のうち、カチオン 性であるβ窒素原子との間に生じる相互作用であり、近年その存在が発見された、非常に 特色ある原子間相互作用である。

2017年、Keinan らは、酸素原子の非共有電子対をドナーとし、アジド基のカチオン性β 窒素原子をアクセプターとした原子間相互作用の存在を初めて報告した⁹。彼らは、クク ルビット[6]ウリルをホスト分子とし、ある鎖長の*N*,*N*-ビス(アジドエチル)ジアンモニウム 化合物をゲスト分子として取り込ませた際、いずれの鎖長のジアンモニウム誘導体を取り 込ませた場合においても、ククルビット[6]ウリルの環開口部に存在する電気陰性なカルボ ニル基の酸素原子と、ジアンモニウム誘導体に置換したアジド基のβ窒素原子との原子間 距離が一定になっていることを発見した。

次いで、2020年、Werz らは、カチオン性であるアジド基β窒素原子と、近傍に存在する 非共有電子対を持つヘテロ原子との間に起こる相互作用を「アジド-第15族元素」、「アジ ド-第16族元素」、「アジド-第17族元素」に分類し、CCDC が提供する結晶構造解析結果 のデータベースを参照して、それぞれの原子間距離などについて詳細に調査した⁷。これ により、様々なアジド基を有する化合物において、類似の相互作用が存在することを明ら かにした。続いて、2021年、Sureshan らは、結晶構造を保持したまま高い立体選択性で化 学反応が進行するトポケミカル反応において、アジド基の三次元的配置の固定にこの相互 作用が関与していることを報告し、その中でこれを「O…N_β interaction」と表現した⁸。

著者は、AZIN **3a** が *cis* 選択的、かつ安定に得られた要因として、この O–N_β interaction が関与していると予想した。そこで、*cis*-AZIN **3a** の単結晶を作製し、X 線単結晶構造解析 を試みた。

単結晶は、アルコールやエーテル溶媒、ハロゲン系溶媒など様々な有機溶媒を用いて作 製したが、クロロホルムを用いることで比較的透明度の高い柱状結晶の生成が確認された ため、これを用いて構造解析を実施した。

その結果、AZIN **3a** が期待通りの構造を持ち、*cis* 体で得られていることを確認した (Figure 1-4)。

29


Figure 1-4. X-ray crystallography of cis-AZIN 3a and indication of intramolecular O–N $_{\beta}$ bonding

さらに、*cis*-AZIN 3a はその単結晶において、3 位アジド基がインドリン環に向って巻き 込むような形で、アキシアル位側に存在しており、隣接する2位メトキシ基の酸素原子と アジド基β窒素原子の原子間距離は2.76Åと、それぞれのファンデルワールス半径の和よ りも原子同士が接近していたため⁹、ここに分子内O-N_β結合が生じていると判断した。

この独特な結合の影響により、*cis*-AZIN 3a は構造安定化を受け、大気中安定な結晶として得ることができたと考えている。

参考文献

- 1) Hirao, S.; Yamashiro, T.; Kohira, K.; Mishima, N.; Abe, T. Chem. Commun. 2020, 56, 5139–5142.
- (a) Righi, G.; D'Achille, C.; Pescatore, G.; Bonini, C. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6999–7002. (b) Mrigo, M.; Bachmann, S.; Hallad, N.; Braunton, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 5507–5510. (c) Zhu, W.; Ma, D. *Chem. Commun.* 2004, 888–889. (d) Miller, G. P.; Kool, E. T. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2404–2410. (e) Hallad, N.; Braunton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 4790–4791. (f) Lee, D.; Kim, D.; Lee, S.; Kim, T.; Kim, J.; Kim, S.; Liu, K.-H.; Lee, S.; Bae, J.-S.; Song, K.-S.; Cho, C.-W.; Son, Y. K.; Beak, D. J.; Lee, T. *Molecules* 2005, 20, 19984–20013. (g) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5188–5240.
- (a) Abe, T.; Kosaka, Y.; Kawasaki, T.; Ohata, Y.; Yamashiro, T.; Yamada, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2020**, 68, 555–558. (b) Hirao, S.; Yamashiro, T.; Kohira, K.; Mishima, N.; Abe, T. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5139–5142.
- 4) (a) Tamura, Y.; Chun, M. W.; Kwon, S., Bayomi, S. M.; Okada, T.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1978, 26, 3515–3520. (b) Xu, M.-M.; Cao, W.-B.; Ding, R.; Li, H.-Y.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* 2019, 21, 6217–6220. (c) Wu, J.; Dou, Y.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. J. Am. *Chem. Soc.* 2019, 141, 2832–2837. (d) Zhang, L.-L.; Xu, M.-M.; Cao, W.-B.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. *Adv. Synth. Catal.* 2020, 362, 3131–3136. (e) Liu, J.; Fang, Z.; Liu, X.; Dou, Y.; Jiang, J.; Zhang, F.; Qu, J.; Zhu, Q. *Chin. Chem. Lett.* 2020, 31, 1332–1336.
- 5) Tamura, Y.; Kwon, S.; Tabusa, F.; Ikeda, M. Tetrahedron Lett. 1975, 38, 3291–3294.
- 6) Reany, O.; Li, A.; Yefet, M.; Gilson, M. K.; Keinan, E. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 8138-8145.
- Bursch, M.; Kunze, L.; Vibhute, A. M.; Hansen, A.; Sureshan, K. M.; Jones, P. G.; Grimme, S.; Werz, D. B. *Chem. Eur. J.* 2021, *27*, 4627–4639.
- (a) Madhusudhanan, M. C.; Balan, H.; Werz, D. B.; Sureshan, K. M. Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 22797–22803. (b) Ravi, A.; Sureshan, K. M. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 9362–9366.
- 9) Bastanov, S. S. Inorg. Materials 2001, 37, 871–885.

第二章 インドール3位における求核置換反応

第一節 背景

インドリルアジド等価体として設計した AZIN 3 の合成方法を確立するに至ったため、 次にこれを用いた反応開拓を行うこととした。

インドリルアジドがビニルアジドと類似の反応性を示すのであれば、求核剤存在下、インジウム塩を作用させることで、求核剤がインドール3位に置換した誘導体9を与えると考えられる¹⁾。この反応条件は、AZIN3からインドリルアジドを発生する条件と共通するため²⁾、AZIN3と求核剤を溶媒中に混合し、ここへインジウム塩を加えることで、インドール3位置換体が得られるものと期待した (Scheme 2-1)。



Scheme 2-1. Working hypothesis that indolyl azide 4 functions as a umpoled indole reagent

ところで、過去の極性転換型インドール試薬の利用例において、ベンゼン環を求核剤と して用いる置換反応は進行し難いことが判明している。例えば、HITAB 10a や DiMeOIN 1a にてベンゼン環 11 の導入は現状実現していない。ROBIN 6 においては、ベンジルオキシ 基を持つ BnOBIN 6q を用いた天然物の骨格 (イソクロメノ[3,4-*b*]インドリン誘導体 12)の 構築にて³⁾、ベンゼン環部分を求核剤とした反応に成功しているが、これは分子内におけ る求核置換反応であり、分子間での反応は未だ達成されていないのが現状である (Scheme 2-2)。



Scheme 2-2. Reactivity of umpoled indole reagent with benzene reagent

そこで、AZIN 3a を用いたインドール3 位における求核置換反応の検討において、上記の未開拓課題についても同時に克服するべく、求核剤としてベンゼン誘導体の中でも比較的求核性の高い 1,3,5-トリメトキシベンゼン (11a) を用いることとした (Scheme 2-3)。



Scheme 2-3. Expected reaction and compound

本反応が進行した場合には、以下に示す asterresin A (13a)、asterriquinol D dimethyl ether (13b)、petromurin A (13c)、petromurin B (13d)、petromurin C (13e)、petromurin D (13f)、kumbicin A (13g)、kumbicin B (13h) の合成が可能となり得る (Figure 2-1)^{4) 注釈2,3)}。



Figure 2-1. Structures of asterresin A 13a and 1,4-bisindolyl benzenoid 13b-13h

注釈 2: 2000 年、Gloer らは、asterriquinol D dimethyl ether (13b) を Aspergillus sclerotiorum の菌核よ り単離したが、これが 1981 年、Yamamoto らによる A. terreus を用いた新規化合物探索研究において 報告されている化合物と同一であったことから、既知化合物であると報告した。ところが、Yamamoto らの報告において、asterriquinol D dimethyl ether (13b) は A. terreus より単離した別の化合物を化学変 換し、構造を確認する過程で得られた中間体であると述べている。本化合物はこの間、これら以外 に単離報告がなされていないため、著者は Gloer らの報告が asterriquinol D dimethyl ether (13b) の初 の単離報告であると判断し、このような経緯から、asterriquinol D dimethyl ether (13b) に関して2報 の論文を引用した。

注釈 3: これら天然物 13 は、いずれも全合成が達成されておらず、その合成や骨格の構築が期待 される。中でも、petromurin C (13e) や kumbicin B (13g)では、HepG2 をはじめとする多くの腫瘍細胞 に対する細胞毒性を有することが示されている ⁵。さらに 2020 年、Diederich らの報告により、 petromurin C (13e) が急性骨髄性白血病の治療薬であるギルテリチニブと相乗効果を示すことが示唆 された⁶。このように、本研究によるこれら骨格の構築は、今後の医薬品開発の中で、とりわけ抗が ん剤開発の発展に寄与する可能性がある。

第二節 1,3,5-トリメトキシベンゼンとの反応

AZIN 3a に対し、求核剤として 1,3,5-トリメトキシベンゼン (11a) を用いて反応が進行 することを確認するにあたり、過去の反応例を参考に、初期検討の反応溶媒やインジウム 塩を選択することとした。

Szpilman らによる、ビニルアジドの ipso 位に求核剤が導入されたアルケンを得る報告に おいては¹⁾、反応溶媒としてジクロロメタンが用いられているが、これは挑戦的な検討で ある。通常、アジド化合物を利用する反応では、反応系中でジクロロメタンとアジドが反 応し、高い爆発性を有するジアジドメタン (14) を発生するおそれがあるため、溶媒とし てジクロロメタンを用いないことが推奨される⁷⁾。この理由から、同様のハロゲン系溶媒 であり、アジド化合物を含む反応において溶媒として利用した際の爆発報告がない 1,2-ジ クロロエタンを採用した。とはいえ、1,2-ジクロロエタンとアジドが反応した際に発生する と予想される 1,2-ジアジドエタン (15) に関しても、これがエバポレーション中に爆発す る事例が報告されているため⁸⁾、本反応においてもアジド化合物を利用する基本的な危険 性を念頭に、細心の注意を払って検討を進めることとした (Scheme 2-4)。



Scheme 2-4. Explosivity of diazidomethane 14 and 1,2-diazidoethane 15

インジウム塩は、ビニルアジドの反応例においてはインジウム(III)クロライドが利用さ れていたが、本反応では AZIN 3a からインドリルアジドを発生する工程も含まれているこ とから、まずはこの過程が問題なく進行する必要があると考え、DiMeOIN 1a の反応例を 参考に、10 mol%のインジウム(III)トリフラートを用いることとした^{2a)}。 このような反応条件下、AZIN 3a に対し、求核剤として 1.1 当量の 1,3,5-トリメトキシベ ンゼン (11a) を用い 80 ℃ にて加熱攪拌したところ、目的の置換反応が進行し、インドー ル 3 位置換体 9aa を 18%の収率で得ることに成功しただけでなく、2 分子の AZIN 3a がイ ンドール 3 位にて 1,3,5-トリメトキシベンゼン (11a) と置換した誘導体 16aa が 8%の収率 で生成することを見出した (Scheme 2-5)。



Scheme 2-5. AZIN works as an indolyl azide surrogate

なお、本反応の途中、3-アジドインドール 4a が生成することを確認(詳細は本章第四節 にて記述)しており、TLC上でこれが消失するのを反応終了時点としている。この時点で は、目的物以外に薄いスポットが散見されるが、ここに水を添加し攪拌を続けると、これ ら小さなスポットが消失し、目的物 9aa と二置換体 16aa に収束することが確認されてい る。詳細は不明だが、求核剤の置換が完了し、何らかの中間体を経ている状態で反応は一 部停止しており、これが目的の3位置換体 9aa へと変換される段階で水が関与するものと 予想した。その詳細は、本章第四節にて例示する。

これにより、AZIN3が期待通り、インドリルアジド等価体として利用可能であり、極性 転換型インドール試薬として機能することを明らかにした (Scheme 2-6)。



Scheme 2-6. AZIN 3 as surrogate of indolyl azide and umpoled indole reagent

第一項 ルイス酸の検討

本反応の収率向上を目指し、様々なルイス酸触媒を検討した (Table 2-1)。

 Table 2-1. Optimization of substitution reaction conditions at the indole 3 position with respect to catalyst



^a Isolated yield.

インジウム(III)フルオライド3水和物 (entry 2) では、本反応は良好には進行しなかった が、インジウム(III)クロライド4水和物 (entry 3) を用い反応することで、77%と最も良好 な収率で目的の3位置換体 9aa を得ることに成功した。他のルイス酸触媒についても検討 したところ、インジウム(III)ブロマイド (entry 4) や塩化鉄(III) (entry 5) を用いた場合、70% を超える良好な収率で3位置換体9aa を得ることができたが、収率は向上しなかった。これら以外では、反応効率が極端に低下する、または反応が進行しない結果となった (entries 6–10)。

第二項 反応溶媒の検討

続いて、本反応のさらなる収率向上を目指し、反応溶媒を検討した (Table 2-2)。

 Table 2-2. Optimization of substitution reaction conditions at the indole 3 position with respect to solvent



1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールを用いた場合 (entry 2) でも目的の3位置換体 9aa は 72%と良好な収率で得られたが、1,2-ジクロロエタンを用いた反応 (entry 1) の収率 を超えなかった。これ以外の反応溶媒でも、目的の反応は進行し、トルエン (entry 3) やベ ンゾトリフルオリド (entry 4)、クロロベンゼン (entry 5) を用いた場合には中程度の収率、 ジエチルエーテル (entry 6) やアセトニトリル (entry 7) を用いた場合には低収率にて3位 置換体が得られる結果となった。したがって、AZIN 3a を用いたインドール3位における 求核置換反応では、1,2-ジクロロエタン溶媒中、インジウム(III)クロライド4水和物を触媒 として用いることが最適であると判断した。

第三項 AZIN の2位アルコキシ基の検討

AZIN3の2位アルコキシ基が脱離基として機能することから、アルコキシ基の脱離能な ど、これが反応性に与える影響について評価し、どのようなアルコキシ基を持つ AZIN3が 本反応において最適であるか確認するべく、2位置換基の異なる各種 AZIN 誘導体 3n、3o、 3qを用いて同様の置換反応を行った (Table 2-3)。

Table 2-3. Optimization of substitution reaction conditions at the indole 3 position with respect to alkoxy group



2位置換基として、エトキシ基やベンジルオキシ基を持つ AZIN 3n、3q による反応では、 反応時間の延長が認められたが、イソプロポキシ基を持つ AZIN 3o では、メトキシ基を持 つ通常の AZIN 3a と同様の時間で反応が進行した。反応時間に差は見られたものの、いず れのアルコキシ基を持つ AZIN 3n、3o、3q を用いた場合も、メトキシ基を持つ AZIN 3a を 用いた場合と同程度の収率にて 3 位置換体 9aa を与えた。これらの結果に加えて、AZIN 3n、3o、3q は、その原料となる ROBIN 6n、6o、6q をそれぞれジクロロメタン溶媒中、ア ルコキシ基に対応する 10 当量のアルコールを用いて反応することで合成する必要がある ため、AZIN 3a よりもその合成と精製の操作が煩雑である。このことから、AZIN 3 を用い たインドール 3 位における求核置換反応では、アルコキシ基の変更による反応効率の改善 は困難であり、メトキシ基を持つ AZIN 3a を用いるのが最適であると判断した。

第三節 反応適用範囲の検討

インドール3位における求核置換反応の適用範囲について、様々な置換基や保護基を持つ AZIN 誘導体3を用い検討した (Scheme 2-7)。



Scheme 2-7. Substrate scope with respect to AZINs

概ね良好な収率で3位置換体9が得られたが、インドール7位にクロロ基が置換した AZIN3gや、インドール1位窒素をアシル系保護基により保護したAZIN3l、3mを用いた 際には、反応時間の延長と、収率の低下がみられた。これについては、ルイス酸が置換基 や保護基部分などのルイス塩基部位へ配位することで、反応の進行が阻害されているもの と考えている。 続いて、各種求核剤の適用範囲について検討した (Scheme 2-8)。



Scheme 2-8. Substrate scope with respect to nucleophiles

求核剤として、ハロゲンやフェニル基などの置換基を持つトリメトキシベンゼン (11b-11d) や、1,2,4-トリメトキシベンゼン (11e)、ジアルコキシベンゼン誘導体 (11f, 11g) を用 いた場合でも、中程度から良好な収率で3位置換体9が得られることがわかった。1,3,5-ト リメトキシベンゼン (11a) と比較して、求核性が減少するような置換基を持つアルコキシ ベンゼン誘導体においては、収率が減少する傾向がみられた。

次に、インドールを求核剤として用いた場合、様々な5位置換基を持つインドール (11h-

111) や、2位、1位にメチル基を持つインドール (11m, 11n) が概ね良好な収率で3位置換体を与えた^{注釈4)}。一方で、ベンゾフランやベンゾチオフェンにおいては、目的の反応は進行せず、3位置換体9ao、9ap は全く得られなかったため、電子豊富な芳香族複素環においては、これを反応適用範囲の限界と判断した。

注釈 4: インドール 3 位置換反応の適用範囲として、インドールが適用可能であることが判明した ことから、天然物である 2,2',5,5',6,6'-hexabromo-3,3'-bi-1*H*-indole 18¹⁰⁾の骨格構築に成功した (Figure S2)。なお、2,2',5,5',6,6'-hexabromo-3,3'-bi-1*H*-indole 18 は全合成が達成¹³されているものの、インド ール二量体骨格を合成中盤で構築する必要があり、骨格構築までの収率に問題を抱えていることか ら、AZIN 3 を用いた本骨格の構築が、今後このような天然物の全合成へと利用される可能性がある。



Figure S2. Structure of 2,2',5,5',6,6'-hexabromo-3,3'-bi-1*H*-indole 18

最後に、本反応は、各種チオフェノールにおいても進行し、3 位置換体 9 が生成するこ とを見出した (Table 2-4) ^{注釈 5)}。なお、各種チオフェノールとの反応の際には、いずれも 副生成物として 1-トシルインドール (5a) が生成した。インドール 3 位にチオールが置換 した誘導体は、チオールや酸を用いた反応により 3 位置換基が脱離したインドールを与え ることが報告されているため⁹、本反応においても、3 位置換体 9a が分解することで 1-トシルインドール (5a) を発生すると考えている。

 Table 2-4. Substrate scope with respect to thiophenols



^a Isolated yield.

注釈 5: インドール 3 位にチオールが置換した誘導体には、生理活性物質 19¹¹⁾、20¹²⁾などがあげられる (Figure S3)。



Figure S3. Structures of bioactive agents 19 and 20

第四節 反応機構の推定と考察

AZIN 3 を用いたインドール 3 位における求核置換反応の反応機構を明らかにするべく、 各種実験と反応の観察、副生成物の精査を行った。

今回、見出した AZIN 3 の反応性は、AZIN 3 がインドリルアジド等価体として機能する ことで示されるものと期待したが、実際に AZIN 3 からインドリルアジド 4 が発生してい るか、本反応の結果だけでは不明であった。そこで、AZIN 3a に対して求核剤を加えず、 ルイス酸触媒存在下加熱攪拌することで、文献では不安定であると報告されているインド リルアジド 4a が AZIN 3a から発生するかを検討した (Scheme 2-9)。



Scheme 2-9. Synthesis of indolyl azide 4a

加熱攪拌後、0.5 時間の段階で、原料は残存しているものの、TLC から非常に多くの生 成物が確認された。これら生成物のうち、比較的低極性側に現れたスポットを単離精製し たところ、驚くことに、インドリルアジド 4a を単離することに成功した。本検討におい て、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる単離精製操作中も、インドリルアジド 4a は徐々に分解してしまい、¹H NMR の測定には成功したものの、¹³C NMR 測定中に複雑な 混合物となることが判明した。このことから、文献で報告される通り、インドリルアジド がその安定性に問題を抱えこれを単離して用いる反応開拓が困難であることを確認した。 インドリルアジド 4a の単離に成功したため、これがインドール 3 位における求核置換 反応の中間体として機能していることを確認するべく、単離直後のインドリルアジド 4a を 1,2-ジクロロエタンに溶解し、1,3,5-トリメトキシベンゼン (11a) 存在下、触媒量のインジ ウム(III)クロライド4 水和物を加え加熱攪拌した (Scheme 2-10)。



Scheme 2-10. Substitution reaction at the indole 3 position using indolyl azide

その結果、収率は低下するものの、目的の3位置換体9aaが48%の収率で生成した。このことから、インドリルアジド4aがインドールの極性転換体として機能していることを確かめた。

続いて、インドール3位における求核置換反応の反応機構を明らかにするべく、各種メ カニズム実験を検討した。

本反応がラジカルを経由して進行するかを確認するべく、反応系中にラジカル捕捉剤で ある 2,6-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエン (21) を添加して反応を行った (Scheme 2-11)。



Scheme 2-11. Mechanism study of substitution reaction at the indole 3 position: radical trapping

その結果、通常の反応と同様に3位置換体9aaが77%、二置換体16aaが17%の収率で 得られ、2,6-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエン(21)が置換した誘導体は全く得られなか ったことから、2,6-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエン(21)は本反応に影響を及ぼさない ことが判明した。これにより、本反応において、ラジカルの発生は起きていないことが示 唆された^{注釈 6}。

注釈 6: なお、3 位置換反応を遮光下にて行った場合も、通常の条件と同程度の収率で目的の反応 が進行したため、光による反応への関与は示唆されなかった。

AZIN 3 はその合成過程において、*cis* 選択的に合成できるよう検討を重ねていったが、 インドリルアジド等価体として用いるにあたりアルコキシ基が脱離する必要があるため、 *cis* 体と *trans* 体とでこの脱離能の差や反応性への影響がどの程度現れるか、比較すること とした (Scheme 2-12)。



Scheme 2-12. Mechanism study of substitution reaction at the indole 3 position: cis- vs trans-AZIN

cis-AZIN 3a と *trans*-AZIN 3a それぞれを用いて3位求核置換反応を行ったところ、反応時間1時間にて、*cis*-AZIN 3a を用いた場合は原料の消失が認められ、目的の3位置換体 9aa は 77%の収率で得られたが、*trans*-AZIN 3a を用いた場合は原料が残存し、目的の3位置換体 9aa は 57%の収率で生成する結果となった。

このような *cis*-AZIN **3a** と *trans*-AZIN **3a** における反応効率の差が生じる原因について は、立体構造の違いによるルイス酸の配位形式の違いによるものであると考えている。す なわち、インジウム塩が *cis*-AZIN **3a** と *trans*-AZIN **3a** それぞれに対し、*cis*-**22** と *trans*-**22** のように配位することで、*cis*-AZIN **3a** においては 2 位アルコキシ基の脱離が促進され、一 方 *trans*-AZIN **3a** においてはそのような効果が得られないために差が生じるのではないか と考察する (Figure 2-4) ^{注釈 7}。



Figure 2-4. Hypothesis that indolyl azide functions as a umpoled indole reagent

注釈 7: *trans*-AZIN 3a に関して、X 線単結晶構造解析等、その立体の詳細を把握できていないため、本結果に関する以上の考察は予測でしかない。

また、3位置換反応の反応溶液をよく観察すると、1,2-ジクロロエタンの沸点以下の温度 で反応を行っているにもかかわらず、溶液から泡の発生が認められた。このことから、ア ジド基末端の2つの窒素原子が窒素ガスとして脱離する過程を経て、本反応が進行してい ると予想した。

この予想のもと、AZIN 3a を用いた 3 位置換反応の反応容器上部にゴム管を接続し、反応系中で発生する気体の水上置換法による捕捉を試みた (Figure 2-5)。



Figure 2-5. Mechanism study of substitution reaction at the indole 3 position: trapping of N2 gas

1 mmol の AZIN 3a を用いて 3 位求核置換反応を行ったところ、反応終了時点にて得ら れた気体の体積は 38.7 mL であった。反応により発生する窒素ガスの体積は最大 22.4 mL であることから、反応溶液の加熱により反応容器内の空気が押し出されているものと考え、 1,2-ジクロロエタンのみを 80 ℃ にて加熱攪拌した。その結果、得られた気体の体積は 20.0 mL であった。このことから、本反応では 18.7 mL の気体が発生していると判断した。これ を窒素ガスに換算すると、およそ 0.83 mmol であることから、本反応では、アジド基末端 の 2 つの窒素原子が窒素ガスとして脱離する過程を経て進行している可能性が高いと考え た。

さらに、求核剤 11b を用いた反応における副生成物の精査から、インドール 3 位に窒素 原子が 1 つ残存し、トシル基が転位した 3-アミノインドール誘導体 23 を 2%の収率で得た (Scheme 2-13)。



Scheme 2-13. Synthesis of 9ab and occurrence of 23

トシル転移体 23 の生成機構を考察すると、これは 3-アミノインドール誘導体 24 からト シル基の転位が起こることで生成すると考えらえる。この詳細な反応機構については不明 であるものの、トシル基の転位反応の報告例はいくつか存在する¹⁴⁾。3-アミノインドール 誘導体 24 は、ナイトレン 25 の求核剤 11b に対する C-H 挿入反応が進行することで生成 すると予想される。インドリルアジド 4 が有機アジド化合物であることから、一般に熱な どによるアジド基の分解でナイトレンを生じることが知られており、ナイトレンの一般的 な反応性としてベンゼン誘導体における C-H 挿入反応が挙げられるため、このような副生 成物 23 の生成に至ると考えられる (Scheme 2-14)。



Scheme 2-14. Retrosynthetic analysis for the formation of 3-aminoindole 23

ただし、アジドからナイトレンを発生し、何らかの生成物を与えうる反応機構は、反応 のどの段階においてナイトレンが発生するのか、もしくはナイトレンを発生せずに類似の 反応が進行しているのか、詳細について現在も議論がなされているが、その証明は困難を 極める。本反応においては、必ずしもインドリルアジドの分解とナイトレンの発生を主に 考えるのではなく、目的の3位置換体9aaを与えるような反応経路を本流と考え、支流と して1つの窒素原子を提供し得る化学種を想定することとした。 これらを踏まえ、本反応の予想反応機構を以下の通り示す (Scheme 2-15)。



Scheme 2-15. Possible mechanism of substitution reaction at the indole 3 position

インジウムが cis-AZIN 3a のアジド基とメトキシ基の両方に配位し、メトキシ基がメタ ノールとして脱離しインドリルアジドを発生する。その後、インドール窒素上の非共有電 子対から電子供与を受け、アジド基末端の2つの窒素原子が窒素ガスとして脱離し、イミ ンインドレニウム 26 となる。ここへ、上段 path a の矢印で示す求核剤の攻撃により、3-ア ミノインドレニウム 27 を生成し、反応系中に存在する何らかのアニオン種から攻撃を受 けて、残る1つの窒素原子が脱離することで、3 位求核置換体 9 が得られると予想してい る。一方で、イミンインドレニウム 26 から下段 pathb の矢印で示す電子の移動が起こった 場合には、ナイトレン 25 が生じて C-H 挿入反応により誘導体 24 が生成する、もしくはイ ミンインドレニウム 26 のイミン窒素原子へ求核剤が攻撃し誘導体 24 が生成した後、トシ ル基の移動が起こり副生成物としてトシル転移体 23 を与えると考えている。

第五節 3位求核置換反応の応用と展望

本反応において、求核剤としてトリメトキシベンゼン (11a) を用いた場合、3 位置換体 9aa とともに二置換体 16aa が得られたことから、求核剤の当量を変化させることで、二置 換体 16aa が優先して生成すると考えた。そこで、トリメトキシベンゼン (11a) を 0.5 当量 に減らして反応を行ったところ、期待通り二置換体 16aa が 58%と中程度の収率で得られ た (Scheme 2-16)。



Scheme 2-16. Synthesis of 1,3-bisindolyl benzenoid 16aa

これにより、天然物ビスインドリルベンゼノイドの構造類似化合物の合成に成功した (Figure 2-5)。一般に、天然物自身よりも、それらを簡略化した誘導体の方がより高い生物 活性を示す場合があることも知られるため、本反応によりビスインドリルベンゼノイド 13 の構造類似化合物が容易に合成できることは、特筆すべき点であると言える。



Figure 2-5. Structures of 1,4-bisindolyl benzenoid 13 and 1,3-bisindolyl benzenoid 16

このように、既知の極性転換型インドール試薬では合成が困難であった、各種インドール3 位置換体 9aa、16aa の簡便な合成が可能である AZIN 3 は、今後、これらを利用した様々な天然物や生理活性物質、またはそれらの誘導体の合成へと応用が期待される。

参考文献

- 1) More, A. A.; Szpilman, A. M. Org. Lett. 2020, 22, 3759–3764.
- (a) Hirao, S.; Yamashiro, T.; Kohira, K.; Mishima, N.; Abe, T. *Chem. Commun.* 2020, *56*, 5139–5142.
 (b) Yonekura, K.; Shinoda, M.; Yonekura, Y.; Tsuchimoto, T. *Molecules* 2018, *23*, 838.
 (c) Yonekura, K.; Yoshimura, Y.; Akehi, M.; Tsuchimoto, T. *Adv. Synth. Catal.* 2018, *360*, 1159–1181
- Yamashiro, T.; Yamada, K.; Yoshida, H.; Tomisaka, Y.; Nishi, T.; Abe, T. Synlett 2019, 30, 2247– 2252.
- 4) (a) asterresin A: Wei, J.; Chen, X.; Ge, Y.; Yin, Q.; Ma, Y.; Zhang, Z.; Wu, X.; Hong, K.; Wu, B. *Phytochemistry* 2022, *203*, 113479. (b) asterriquinol D dimethyl ether: Arai, K.; Shimizu, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1981, *29*, 1005–1012. (c) asterriquinol D dimethyl ether: Whyte, A. C.; James, B. K.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *J. Nat. Prod.* 2000, *63*, 1006–1009. (d) petromurin A–D: Ooike, M.; Nozawa, K.; Udagawa, S.; Kawai, K. *Can. J. Chem.* 1997, *75*, 625–628. (e) kumbicin A, B: Lacey, H. J.; Vuong, D.; Pitt, J. I.; Lacey, E.; Piggott, A. M. *Aust. J. Chem.* 2015, *69*, 152–160.
- Buttachon, S.; Ramos, A. A.; Inácio, Â.; Dethoup, T.; Gales, L.; Lee, M.; Costa, P. M.; Silva, A. M. S.; Sekeroglu, N.; Rocha, E.; Pinto, M. M. M.; Pereira, J. A.; Kijjoa, A. *Mar. Drugs* 2018, 16, 119.
- Ha, Y. N.; Song, S.; Orlikova-Boyer, B.; Cerella, C.; Christov, C.; Kijjoa, A.; Diederich, M. Mar. Drugs 2020, 18, 57.
- (a) Hassner, A.; Stern, M.; Gottlieb, H. E. J. Org. Chem. 1990, 55, 2304–2306. (b) Conrow, R. E.; Dean, W. D. Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 1285–1286.
- 8) Eckhardt, A. K. Chem. Commun. 2022, 58, 8484–8487.
- (a) Hamel, P.; Girard, Y.; Atkinson, J. G. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1989, 63–65. (b) Hamel,
 P.; Zajac, N.; Atkinson, J. G.; Girard, Y. J. Org. Chem. 1994, 59, 6372–6377.
- 10) 2,2',5,5',6,6'-hexabromo-3,3'-bi-1*H*-indole: Su, H.; Yuan, Z. H.; Guo, S.J.; Deng, L. P.; Han, L. J.; Zhu, X. B.; Shi, D. Y. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 456–458.
- Coluccia, A.; Passacantilli, S.; Famiglini, V.; Sabatino, M.; Patsilinakos, A.; Rango, R.; Mazzoccoli, C.; Sisinni, L.; Okuno, A.; Takikawa, O.; Silvestri, R.; Regina, G. L. *J. Med. Chem.* 2016, *59*, 9760–9773.
- Zhang, G.-N.; Zhao, J.; Li, Q.; Wang, M.; Zhu, M.; Wang, J.; Cen, S.; Wang, Y. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 223, 113622.
- 13) Ansari, N. H.; Taylor, M. C.; Söderberg, B. C. G. Tetrahedron Lett. 2017, 58, 1053-1056.

14) (a) Michaelidou, S. S.; Koutentis, P. A. *Tetrahedron* 2010, *66*, 3016–3023. (b) Javorskis, T.;
Orentas, E. J. Org. Chem. 2017, *82*, 13423–13439. (c) He, J.; Yang, Z.; Li, W.; Wei, Y.; Dai, B.;
Zhao, J.; Liu, P. ChemCatChem 2021, *2*, 381–384.

第三章 インドール2位における求核置換反応

第一節 背景

AZIN3 によるインドール3 位における求核置換反応の検討において、求核剤としてインドール 11h を用いた際、副生成物として、インドリン-3-オン誘導体 28ah が少量得られた (Scheme 3-1)。



Scheme 3-1. Synthesis of 9ah and occurrence of 28ah

このインドリン-3-オン誘導体 28ah は非常に不安定であり、¹H NMR や質量分析の測定 しか実施できていないものの、これの単離により、インドリルアジドにおいて期待される もう一つの反応である、*cine* 置換反応が進行することを見出した (Scheme 3-2)¹⁾。



Scheme 3-2. Substrate scope with respect to nucleophiles

このようなインドリン-3-オン誘導体 28 は、トリメトキシベンゼンやチオールを求核剤

として用いた反応の際には得られなかった。

加えて、生成物 28 の 3 位カルボニル基の酸素原子の由来について、3 位求核置換反応の 予想反応機構から、イミンインドレニウム 26 を経由して、求核剤がイミンインドレニウム 26 の 2 位に攻撃することで本反応が進行するのであれば、インドリン-3-イミン 29 の加水 分解によりインドリン-3-オン誘導体 28 が生成していると考えた (Scheme 3-3)。



Scheme 3-3. Possible mechanism of substitution reaction at the indole 2 position

このことから、本反応では1当量の水を加えて検討を行うこととした。

どのような求核剤がインドール 2 位における置換反応に適しているかを確認するべく、 各種試薬を過剰量用いて初期検討を行った。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、求核 剤ともに過剰量を用い検討したところ、カルボン酸やアルコールといった酸素求核剤 30 がインドール 2 位にて良好に反応し、インドリン-3-オン誘導体 31 を与えることが判明し た。その例として、安息香酸 30a を用いた、インドリン-3-オン誘導体 31aa の生成を示す (Scheme 3-4)。



Scheme 3-4. Substrate scope with respect to nucleophiles

本反応により合成されるインドリン-3-オン誘導体 31 は、天然物にも多く含まれる重要 な骨格であり、halichrome A (32a)、baphicacanthcusine E (32b)、isatisine A(32c)、matemone (32d)、cephalinone B (32e)、isatidifoliumindolinone (32f) に含まれる (Figure 3-1)^{2) 注釈 8)}。



Figure 3-1. Structures of natural products 32a-32f

これら天然物の多くは、インドリンの2位に2つの置換基を有する骨格を持ち、このような化合物32の合成手法はこれまでに十分確立されている³。その一方で、2位に酸素官能基を1つ持つ誘導体33の合成は困難であることが知られ、その合成例は少ない(Scheme 3-5)⁴⁻⁷⁾。

注釈 8: インドリン-3-オン誘導体である天然物 32 の一部は、非常に合成困難であることが知られる。その一例として、2000 年、Amade らにより海綿動物である Itrochota purpurea から単離された matemone (32d) が挙げられる。本化合物は一見して単純な構造に見受けられるものの、その合成は困難であり、単離後 20 年以上経過した現在もその全合成は達成されておらず、インドリン1 位をベンジル基で保護した誘導体 32g の合成にとどまっている (Figure S4)。



Figure S4. Structures of matemone 32d and N-benzylmatemone 32g



C) Hypervalent iodine-mediated oxidation of indoles ref.6



Scheme 3-5. State-of-the-art of access to 2-oxygenated indolin-3-one 32 and 33

本反応により、この合成困難なインドリン-3-オン2位置換体33を1工程で合成できる ことは、大変に興味深い知見であると言える。そこで、酸素官能基を持つ誘導体31の合成 を焦点に定め、求核剤として安息香酸30aを用い、詳細な反応条件の検討を行うこととし た。

第二節 安息香酸との反応

第一項 ルイス酸の検討

AZIN3を用いたインドール2位における求核置換反応では、反応の際にAZIN3から発生するメタノールが酸素求核剤として作用し、目的の求核剤30aと競合することが予想された。そこで、酸素求核剤である安息香酸30aの当量を5当量に固定し、3位求核置換反応を参考に触媒量のインジウム(III)クロライド4水和物を用いて反応を行った (Scheme 3-6)。



Scheme 3-6. Substitution reaction at the indole 2 position using AZIN 3a

目的の2位置換体31aaは得られたものの、その収率は20%と低く、原料である *cis*-AZIN 3aが29%の収率で回収され、*cis*-AZIN 3aが加熱やルイス酸の影響で異性化したと考えら れる *trans*-AZIN 3aが36%の収率で得られる結果となった。
触媒量のルイス酸では本反応が効率的に進行していないことから、ルイス酸を1当量用 いて、各種ルイス酸の検討を行った (Table 3-1)。

 Table 3-1. Optimization of substitution reaction conditions at the indole 2 position with respect to Lewis acid



^a Isolated yield.

インジウム(III)クロライド4水和物 (entry 1) を用い検討したところ、原料の消失は確認 できたものの、目的の2位置換体 31aa の収率は36%にとどまり、副生成物として2-メト キシ-1-トシルインドリン-3-オン (37a) が41%の収率で得られた。インジウム(III)トリフラ ート (entry 2) を用いると、反応時間の短縮とともに、副生成物 37a の収率が32%と低下 する結果となった。次に、各種トリフラートを用いて検討することとした。銅(II)トリフラ ート (entry 3) を用いた反応では、目的の2位置換体 31aa の収率が低下したが、亜鉛(II)ト リフラート (entry 4) を用いることで 2 位置換体 31aa が 49%の収率で得られ、副生成物 37a の生成を抑えることができた。また、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (entry 5) においては、原料に由来する *trans*-AZIN 3a が 34%残存しながらも、目的の 2 位置換体 31aa が 38%の収率で得られた。この結果から、亜鉛(II)トリフラートと三フッ化ホウ素ジエチル エーテル錯体について、これらの当量を増やしてさらなる検討を行った。その結果、2 当 量のルイス酸を用いることで、目的の 2 位置換体 31aa は 70%を超える収率で得ることが できた (entries 6 and 7)。さらに、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を初期検討と同じ 5 当量まで増やし反応したところ、2 位置換体 31aa を良好な収率で与えた (entry 8) ため、 過剰量のルイス酸が必須であるなど課題は残るが、この条件にて溶媒の検討を行うことと した。

第二項 反応溶媒の検討

本反応におけるさらなる反応効率の改善を目指し、反応溶媒を検討した (Table 3-2)。

 Table 3-2. Optimization of substitution reaction conditions at the indole 2 position with respect to solvent



5	AcOEt	0.1	74	7
6	1,4-dioxane	0.5	complex mixture	

^a Isolated yield.

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (entry 2) やトルエン (entry 3)、アセトニトリ ル (entry 4)、酢酸エチル (entry 5) を用いた場合でも目的の反応は進行し、2 位置換体 31aa は概ね良好な収率で得られたが、1,2-ジクロロエタンを用いた反応 (entry 1) の収率を超え なかった。なお、いずれの場合も、副生成物 37a が同程度の収率で生成した。1,4-ジオキサ ン (entry 6) を用いた場合には複雑な混合物を与える結果となった。したがって、AZIN 3a を用いたインドール 2 位における求核置換反応においては、1,2-ジクロロエタン溶媒中、 三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用い反応するのが最適条件であると判断した。

第三項 求核剤とルイス酸の当量数の検討

求核剤、ルイス酸ともに過剰量を使用する本反応において、より効率のよい反応条件を 探索するべく、これらの当量数を1当量から5当量の範囲で変化させて検討を行った (Table 3-3)。

 Table 3-3. Optimization of substitution reaction conditions at the indole 3 position with respect to

 equivalent of nucleophile and Lewis acid



求核剤 30a の当量を減らした場合 (entries 1–3)、3 当量の段階で目的の 2 位置換体 31aa の収率は 65%へと低下した。また、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体の当量を減らした場合 (entries 5–7)、目的物 31aa の収率は徐々に減少していった。なお、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を 10 当量用いても、収率の向上はほとんどみられなかった (entry

8)。これらの結果から、AZIN 3a を用いたインドール2位における求核置換反応では、1,2-ジクロロエタン溶媒中、1当量の水、5当量の求核剤30存在下、三フッ化ホウ素ジエチル エーテル錯体を5当量用い反応を行うのが最適であると判断した。

第三節 反応適用範囲の検討

インドール2位における求核置換反応の適用範囲について、様々な置換基や保護基を持つ AZIN 誘導体3を用い検討した (Scheme 3-7)。



Scheme 3-7. Substrate scope with respect to AZINs

インドール4位から7位に置換基を持つ AZIN 3a-3g を用いた反応では、概ね良好な収率で2位置換体31を得ることができた。インドール7位にクロロ基が置換した AZIN 3g は、第二章にて述べた3位求核置換反応において収率の著しい低下がみられたが、本反応では74%と良好な収率で2位置換体31gaを与えた。インドール1位窒素の保護基については、いずれのスルホニル系保護基を持つ場合でも、高い収率にて2位置換体31ha-31jaを与えることがわかった。

続いて、各種求核剤の適用範囲について検討した (Table 3-4)。



Table 3-4. Substrate scope with respect to carboxylic acids

^a Isolated yield.

求核剤として、様々な置換基を持つ安息香酸の誘導体 30b-30e や、酢酸 (30f)、プロピオン酸 (30g)、ピバル酸 (30h) を用いた場合でも、中程度から高い収率で2位置換体31aa-31ah が得られることがわかった。4-ブロモ安息香酸 (30c) を用いた場合では目的物 31ac の収率の低下がみられたが、副生成物 37a の収率が27%と他の求核剤を用いた反応よりも 増加した。この原因として、4 位ブロモ原子により求核剤の求核性が減少しているものと 判断した。

72

次に、アルコールを求核剤として用いた場合、中程度から良好な収率で 2 位置換体 31a を与えた (Table 3-5)。



Table 3-5. Substrate scope with respect to alcohols

^a Isolated yield. ^b 31aj is the same compound as 37a

カルボン酸を求核剤として用いた場合より、反応時間の延長や収率の低下が見られたが、 いずれも、求核剤の求核性による影響であると考えている。なお、*tert-ブタノール*(30m) を用いると目的の2位置換体31amは全く得られず、複雑な混合物を与えた。この混合物 の中には、2-メトキシ-1-トシルインドリン-3-オン37aや2-ヒドロキシ-1-トシルインドリン -3-オン31ai(後述)が痕跡量で含まれていることを確認した。

第四節 反応機構の推定と考察

AZIN 3 を用いたインドール 2 位における求核置換反応の反応機構や、副生成物 37a の 生成機構を明らかにするべく、各種実験を行った。

本反応において、副生成物 37a の生成経路として 2 つの経路が想定される。AZIN 3a の アジド基が分解することにより、AZIN 3a から直接生成する経路 a と、AZIN 3a から脱離 したアルコールが求核剤として作用し生成する経路 b である (Scheme 3-8)。



Scheme 3-8. Hypothesis that byproduct 37a was occurred from AZIN 3

後者の経路であるならば、2 位アルコキシ基の異なる AZIN 誘導体 3 を用い2 位置換反応を行うことで、各種 AZIN 誘導体 3 に由来するアルコールの求核性の差により、副生成物 37 の収率に変化が生じると予想できる。

そこで、コントロール実験を行ったところ、予想に反しいずれのアルコキシ基を持つ AZIN 誘導体 3 を用いた場合も、2 位置換体 31 と副生成物 37 が同程度の収率で得られる 結果となった (Table 3-6)。

Table 3-6. Mechanism study of substitution reaction at the indole 2 position: alkoxy group



^a Isolated yield. ^b 31ai was produced.



アルコールの求核性の差が収率に反映されていないため、AZIN3を用いたインドール2 位における求核置換反応の際、副生成物 37 は AZIN3のアジド基の分解からも発生してい ると判断した (Scheme 3-9)



Scheme 3-9. Possible mechanism of occurrence of byproduct 37 from AZIN 3

なお、2 位アルコキシ基として tert-ブトキシ基を持つ AZIN 誘導体 3p を用い反応した際、2-tert-ブトキシ-1-トシルインドリン-3-オン 37p は全く得られず、かわりに 2-ヒドロキシ-1-トシルインドリン-3-オン 31ai が 6%の収率で生成した。本化合物は、インドリン-3-オン誘導体 37p が一旦生成した後、2 位置換基が容易に分解することにより生成すると考えられる (Scheme 3-10)⁸⁾。



Scheme 3-10. Possible mechanism of occurrence of byproduct 31ai from indoline-3-one 37p

また、求核剤として、tert-ブタノール 30m を用いて 2 位求核置換反応を行った際、複雑 な混合物を与えたことは、このような生成物の安定性に関する問題も要因のひとつであっ たと考察する。 反応で得られた2位置換体31 や副生成物37 において、2位置換基が他の酸素求核剤と 交換する反応が進行するならば、反応中でAZIN3から発生するアルコールを除去するこ とで、目的物31の収率が向上すると考えた。そこで、このような交換が起こるか、安息香 酸30aが置換したインドリン-3-オン誘導体31aaとメタノール30jの組み合わせ、ならび にメタノール30jが置換したインドリン-3-オン誘導体37aと安息香酸30aの組み合わせ で、1,2-ジクロロエタン溶媒中、2当量の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体存在下にて 加熱攪拌した(Scheme 3-11)。



Scheme 3-11. Scrambling experiments of 31aa or 37a

その結果、いずれも目的の反応が進行し、インドリン-3-オン誘導体 31aa のベンゾイル オキシ基がメトキシ基へと置換した誘導体 37a が 8%、インドリン-3-オン誘導体 37a のメ トキシ基がベンゾイルオキシ基へと置換した誘導体 31aa が 7%の収率で得られた。 このことから、2 位置換体 31 の 2 位置換基は、2 位置換反応の条件下で各種酸素求核剤 と交換するが、この反応の進行は遅く、2 位求核置換反応への寄与は小さいことが判明し た。したがって、系中でのアルコールの除去による副生成物の生成抑制は困難であること が示唆された (Scheme 3-12)。



Scheme 3-12. Reversible reaction of 31 and 37

これら結果を踏まえ、本反応の予想反応機構を以下の通り示す (Scheme 3-13)。



Scheme 3-13. Possible mechanism of substitution reaction at the indole 2 position

図中、中間体 26 および中間体 29 においては、便宜上求核剤としてカルボン酸を用いた 場合を示している。ルイス酸が cis-AZIN 3a のアジド基とメトキシ基に配位し、ここでア ジド基末端の2つの窒素原子が窒素ガスとして脱離するとインドリン-3-イミン 39 となり、 水によるイミンの分解が起こることで副生成物 37a を生成する。一方で、メトキシ基がメ タノールとして脱離した場合にはインドリルアジドを発生し、インドール窒素上の非共有 電子対から電子供与を受け、アジド基末端の2つの窒素原子が窒素ガスとして脱離し、イ ミンインドレニウム 26 となる。ここへ、酸素求核剤 30 から cine 位への攻撃が進行した場 合は、上段の経路にてインドリン-3-イミン 29 を生成し、水によるイミンの分解から 2 位置換体 31 が得られると考えている。このとき、3 位置換反応と同様に、酸素求核剤 30 が *ipso* 位へ攻撃する場合も考えられる。その場合は、下段の経路のように酸素官能基を利用して求核剤が転位し、中間体 29 を生成した後、同様にして *cine* 置換体を与えるものと予想している。なお、インドリン-3-イミン 39 の生成や、イミンインドレニウム 26 へのメタノール 30j の攻撃、2 位置換体 31 と副生成物 37a の間の平衡反応は、いずれもその進行が遅く、目的の反応へ与える影響が小さいと言える。

第五節 2位求核置換反応の応用と展望

本反応の合成的な有用性を示すべく、天然物や生理活性物質を求核剤として用い、イン ドール2位における求核置換反応を行った。

脂肪酸であるオレイン酸 (30o) や生理活性天然物である *L*-メントール (30p)、アミノ酸 である L-グリシン、L-ロイシンの誘導体 (30q、30r) を求核剤として用いたところ、目的の 反応が進行し、中程度から良好な収率で 2 位置換体 31ao-31ar を得ることに成功した (Table 3-7)。



Table 3-7. Substrate scope with respect to natural products and bioactive agents

^a Isolated yield.

最後に、医薬品 30s-30u を求核剤として用い2 位置換反応を行った (Table 3-8)。



Table 3-8. Substrate scope with respect to pharmaceuticals

^a Isolated yield.

アスピリン (30s) やイブプロフェン (30t) では、問題なく反応が進行し、目的の2位置 換体 31as, 31at を与えたが、求核剤としてインドメタシン (30u) を用いた場合、複雑な混 合物を与え、目的の誘導体 31au は全く得られなかった。三フッ化ホウ素ジエチルエーテ ル錯体を用いる条件 (Method A) では、インドメタシン (30u) もほとんど分解しており、 その回収が困難であったことから、条件検討の際に比較的良好な収率で2位置換反応が進 行した、亜鉛(II)トリフラートを2当量用いる条件 (Method B) にて反応したところ、目的 の2位置換体 31au を29%の収率で得ることに成功した。

これらの結果から、AZIN3 がインドールを用いたレイトステージファンクショナライゼ ーション⁹、すなわち合成終盤での基質の誘導体化に利用できることを明らかにした。さ らに、インドール自体が医薬品の骨格として多用され、インドリン-3-オン骨格もまた生理 活性物質の骨格として報告されていることから、活性物質の骨格と医薬品の結合による、 デュアルファーマコフォアの構築へ AZIN 3 を利用することに成功した¹⁰。そのうえ、本 骨格は合成困難な2位に酸素官能基を1つ有するインドリン-3-オン骨格の簡便な構築を可 能としているため⁴⁷、今後、これらを利用した様々な天然物や生理活性物質、またはそれ らの誘導体の合成へと応用が期待される。

参考文献

- 1) More, A. A.; Santra, S. K.; Szpilman, A. M. Org. Lett. 2020, 22, 768–771.
- (a) halichrome A: Abe, T.; Kukita, A.; Akiyama, K.; Naito, T.; Uemura, D. *Chem. Lett.* 2012, *41*, 728–729. (b) baphicacanthcusine E: Zhu, L.-J.; Cao, F.; Su, X.-X.; Li, C.-Y.; Lin, B.; Wang, H.-F.; Yao, X.-S.; Zhang, S.; Jia, J.-M.; Liu, H.-W. *J. Org. Chem.* 2020, *85*, 8580–8587. (c) isatisine A: Liu, J.-F.; Jiang, Z.-Y.; Wang, R.-R.; Zheng, Y.-T.; Chen, J.-J.; Zhang, X.-M.; Ma, Y.-B. *Org. Lett.* 2007, *9*, 4127–4129. (d) matemone: Carletti, I.; Banaigs, B.; Amade, P. *J. Nat. Prod.* 2000, *63*, 981–983. (e) cephalinone B: Wu, P.-L.; Hsu, Y.-L.; Jao, C.-W. *J. Nat. Prod.* 2006, 69, 1467–1470. (f) isatidifoliumindolinone: Li, W.-D.; Guo, L.-Q.; Meng, H.-X.; Zhu, G.-C.; Xu, B.-C.; Shi, G.-J. *Chin. Chem. Lett.* 2016, *27*, 1745–1750.
- 3) (a) Wetzel, A.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, *50*, 7354–7358. (b) Guchhait, S. K.; Chaudhary, V.; Rana, V. A.; Priyadarshani, G.; Kandekar, S.; Kashyap, M. *Org. Lett.* 2016, *18*, 1534–1537. (c) Kong, L.; Wang, M.; Zhang, F.; Xu, M.; Li, Y. *Org. Lett.* 2016, *18*, 6124–6127. (d) Xia, Z.; Hu, J.; Gao, Y.-Q.; Yao, Q.; Xie, W. *Chem. Commun.* 2017, *53*, 7485–7488. (e) Liu, X.; Yan, X.; Tang, Y.; Jiang, C.-S.; Yu, J.-H.; Zhang, H. *Chem. Commun.* 2019, *55*, 6535–6538. (f) Kang, H.; Jemison, A. L.; Nigro, E.; Kozlowski, M. C. *ChemSusChem* 2019, *12*, 3144–3151. (g) Ding, X.; Dong, C.-L.; Guan, Z.; He, Y.- H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, *58*, 118–124. (h) Liu, X.; Yan, X.; Yu, J.-H.; Tang, Y.-D.; Wang, K.; Zhang, H. *Org. Lett.* 2019, *21*, 5626–5629. (i) Lu, F.-Y.; Chen, Y.-J.; Chen, Y.; Ding, X.; Guan, Z.; He, Y.-H. *Chem. Commun.* 2020, *56*, 623–626. (j) Dhote, P. S.; Patel, P.; Vanka, K.; Ramana, C. V. *Org. Biomol. Chem.* 2021, *19*, 7970–7994.
- 4) (a) Chien, C.-S.; Takanami, T.; Kawasaki, T.; Sakamoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, *33*, 1843–1848. (b) Zhou, X.-Y.; Chen, X.; Wang, L.-G.; Yang, D.; Li, Z. *Synthesis* 2017, *49*, 3662–3669.
- 5) Sun, Y.; Fan, R. Chem. Commun. 2010, 46, 6834–6836.
- 6) Yang, C.; Cheng, G.; Huang, B.; Xue, F.; Jiang, C. RSC Adv. 2016, 6, 87134–87141.
- Zhao, Y.-L.; Tang, Y.-Q.; Fei, X.-H.; Yang, F.-F.; Cao, Z.-X.; Duan, D.-Z.; Zhao, Q.- J.; Yang, Y.-Y.; Zhou, M.; He, B. *Green Chem.* 2020, *22*, 2354–2358.
- Abe, T.; Kosaka, Y.; Kawasaki, T.; Ohata, Y.; Yamashiro, T.; Yamada, K. *Chem. Pharm. Bull.* 2020, 68, 555–558.
- (a) Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. Chem. Soc. Rev. 2016, 45, 546–576. (b) Liu, Z.; Li, J.; Li, S.; Li, G.; Sharpless, K. B.; Wu, Peng. J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 2919–2925. (c) Richter, J. M.; Whitefield, B. W.; Maimone, T. J.; Lin, D. W.; Castroveijo, M. P.; Baran, P. S. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 12857–12869. (d) Feng, Y.; Chen, G. Angew.

Chem. Int. Ed. 2010, 49, 958–961.

10) (a) Keung, W. M. *Expert Opin. Ther. Targets* 2002, *12*, 1813–1829. (b) Scheuermann J.; Neri, D. *ChemBioChem* 2010, *11*, 931–937. (c) Hamoda, A. M.; Fayed, B.; Ashmawy, N. S.; El-Shorbagi, A.-N. A.; Hamdy, R.; Soliman, S. S. M. *Front. Pharmacol.* 2021, *12*, 666664.

第四章 インドリルアジド等価体 AZIHY の開発

第一節 背景

第一章から第三章にかけて、インドリルアジド安定等価体の第一候補として設計・合成 した AZIN 3 と、これを用いた反応開拓について述べた。

AZIN 3 をこれまでの極性転換型インドール試薬と比較すると、ROBIN 6 や DiMeOIN 1 と反応性の類似する点がみられる (Scheme 4-1)¹⁾。



Scheme 4-1. Reactivity of AZIN 3

これらはいずれも、共通してインドリン2位にアルコキシ基を持つ誘導体であることから、その反応性が類似するものと考えられる。そのうえで、AZIN3はインドリン3位にアジド基を持つために、ROBIN6やDiMeOIN1と異なるAZIN3独自の興味深い反応性がもたらされると予想される。すなわち、AZIN3はこれら極性転換型インドール試薬を統合した誘導体であると言える (Figure 4-1)。



Figure 4-1. AZIN 3a has reactivity of ROBIN 6a and DiMeOIN 1a

当研究室ではこれに加えて、2 位にヒドロキシ基を持つ極性転換型インドール試薬である HITAB 10 も開発²⁾し、これを用いた反応開拓も盛んに行っている。近年、HITAB 10 は その2位に存在するヒドロキシ基を活かし、ヘミアミナールの互変異性により開環状態40 で利用可能であることが判明した (Scheme 4-2)^{2b,2c)}。



Scheme 4-2. Tautomerization of HITAB 10a

もし、インドリン 3 位にアジド基、2 位にヒドロキシ基を持つ誘導体 41 を合成できれ ば、AZIN 3 のようなインドリルアジド安定等価体の第二候補となり、HITAB 10 のように ヘミアミナールの互変異性による開環型と環化型の両方を利用できうる。すなわち、次世 代の極性転換型インドール試薬になると期待した。この新規アジドインドリン誘導体 41 を、 その化合物名である 3-アジド-2-ヒドロキシインドリンから、AZIHY 41 と命名した (Figure 4-2)。



Figure 4-2. AZIHY 41 as new generation umpoled indole reagent

第二節 AZIHY の合成、条件検討

AZIHY 41 の合成計画を以下に示す (Scheme 4-3)。



Scheme 4-3. Synthetic method for AZIHY 41

AZIHY 41 は、AZIN 3 のインドール 2 位における置換基がヒドロキシ基へと変換された 誘導体であると考えられる。そこで、AZIN 3 の合成と同様、アルキルハライドとして 3-ア ジド-2-ヒドロキシ-1-トシルインドリン (42) を用い、これに対しアジド化を行うことで、 AZIHY 41 が合成できると考えた。なお、ブロモインドリン 42 を室温下 24 時間保存する と、完全に分解し 3-ブロモ-1-トシルインドール (43) となることが報告されている^{2a)}。そ のため、ブロモインドリン 42 の単離後、直ちにアジド化を行うこととした。

HITAB 10 を合成する手法を参考に、1-トシルインドール (5a) をアセトン中、10 当量の 水とともに N-ブロモスクシンイミドを用いて室温下反応したところ、2 位にヒドロキシ基 を持つブロモインドリン 42 を 93%の収率で得た (Scheme 4-4)。



Scheme 4-4. Preparation of 3-bromo-2-hydroxyindoline 42

この反応において、3-ブロモインドール 43 が 4%の収率で生成した。3-ブロモインドール 43 は、反応の初期段階での TLC 解析においても確認されることから、ブロモインドリン 43 の分解だけでなく、1-トシルインドール (5a) と N-ブロモスクシンイミドとの反応によっても生成していると考えられる。

このブロモインドリン 42 に対し、AZIN 3 の合成条件を参考に、*N,N*-ジメチルアセトア ミド溶媒中、5 当量のアジ化ナトリウムならびに 1 当量の炭酸カリウムを加え、加熱条件 下攪拌した。その結果、目的の AZIHY 41 は全く生成せず、かわりに 3-ブロモ-1-トシルイ ンドール (43) が 87%の収率で得られた (Scheme 4-5)。



Scheme 4-5. Azidation of 3-bromo-2-hydroxyindoline 42 at 100 °C

本反応では、ブロモインドリンが不安定であるために、加熱条件下において急速に分解 し、3-ブロモインドール 43 を与えたと判断した。そこで、同様の反応を室温下行ったが、 この場合も 3-ブロモインドール 43 が 84%の収率で得られるのみであり、目的の AZIHY 41 を得ることはできなかった (Scheme 4-6)。



Scheme 4-6. Azidation of 3-bromo-2-hydroxyindoline 42 at room temperature

有機アジド化合物の合成において、反応効率を高める手法として、アジ化ナトリウム水 溶液を調製し、これを直ちに有機ハライドの溶液へと加えていく方法が挙げられる³⁾。こ の方法では、低温または室温下にて反応を行うため、安定性に問題があるブロモインドリ ン42の分解をある程度抑制することができる。さらに、ブロモインドリン42の分解を可 能な限り防ぐため、単離精製せず、反応溶液にそのままアジド源を加えてアジド化するこ ととした。 1-トシルインドール (5a) を 10 当量の水とともに、アセトン溶媒中、N-ブロモスクシン イミドを用い反応することでブロモインドリン 42 へと導いた。これを単離精製せず、この 反応溶液に対してあらかじめ調製したアジ化ナトリウム水溶液を加えて攪拌したところ、 目的の反応が進行し、AZIHY 41 を 93%と高い収率にて合成することに成功した (Scheme 4-7)。



Scheme 4-7. Synthesis of AZIHY 41 from 1-tosylindole (5a) at room temperature

AZIHY 41 の合成においては、AZIN 3 の合成と比較して、より少ない当量のアジ化ナト リウムを用いて反応が進行することから、AZIN 3 の合成における課題の一つであったアジ 化ナトリウムの使用量の問題を克服している。そこで、AZIN 3a よりも大きなスケール (100 mmol) にて AZIHY 41 の合成を行ったところ、問題なく反応は進行し、*trans*-AZIHY 41 を 31.1 g、94%の収率で得ることができた (Figure 4-3)。



Figure 4-3. The pale-yellow solid of trans-AZIHY 41

第三節 AZIHY と 1,3,5-トリメトキシベンゼン、安息香酸の反応

AZIHY41の反応性を確かめるべく、AZIHY41を用いて、AZIN3におけるインドール3 位求核置換反応、ならびに2位求核置換反応を試みることとした。

まず、インドール3位における求核置換反応を検討した。AZIHY41に対し、1,2-ジクロ ロエタン溶媒中、求核剤として 1.1 当量の 1,3,5-トリメトキシベンゼン (11a) を加え、10 mol%のインジウム(III)トリフラートを用い 80 ℃ にて加熱攪拌したところ、目的のインド ール3位置換体 9aa を 77%の収率で得ることができた (Scheme 4-8)。



Scheme 4-8. Substitution reaction at the indole 3 position using AZIHY 41

続いて、インドール2位における求核置換反応を検討した。AZIHY 41 に対し、1,2-ジク ロロエタン溶媒中、求核剤として5当量の安息香酸(30a)を加え、5当量の三フッ化ホウ 素ジエチルエーテル錯体を用い80℃にて加熱攪拌したところ、目的のインドリン-3-オン 2位置換体31aaが85%の収率で得られた(Scheme 4-9)。



Scheme 4-9. Substitution reaction at the indole 2 position using AZIHY 41

いずれも、期待する反応が進行し、AZIN 3a と同程度の収率でそれぞれ目的の 3 位置換体 9aa、2 位置換体 31aa が得られたことから、AZIHY 41 がインドリルアジド等価体 4a として機能することを確認した (Figure 4-4)。



Figure 4-4. AZIHY 41 as surrogate of indolyl azide 4a and umpoled indole reagent

これらの置換反応が trans-AZIHY 41 において cis-AZIN3 と同様の反応時間で進行することは、cis-AZIN3 と trans-AZIN3 の比較実験の結果と矛盾する。その詳細は不明であるが、 trans-AZIHY 41 はアセトニトリル中 24 時間放置することでその一部が cis-AZIHY 41 へと 異性化することが判っているため、反応中では微量に存在する cis-AZIHY 41 が優先して反応しているのではないかと予想される。

第四節 AZIHY とグリニャール試薬の反応

AZIHY 41 と求核剤の反応をさらに追求すべく、その標的として、有機アジド化合物と グリニャール試薬を用いた反応に着目した。

1903 年、Dimroth は、フェニルアジド 44 とフェニルグリニャール試薬 45 を反応するこ とで、窒素原子が 3 つ連なり、その両端にフェニル基が置換した構造を持つトリアゼン誘 導体 46 が生成することを報告した (Scheme 4-10A)⁴。その後、トリアゼン誘導体を用いた 反応への応用に関して、いくつかの報告がなされた。例えば、1983 年、Pearson らは、有機 アジド化合物 47 とアルキルグリニャール試薬 48 による反応をアシル化合物 49 存在下に て行うことで、トリアゼン誘導体 50 を経由しアミド 51 が生成することを報告している (Scheme 4-10B)⁵。また、1997 年、Li らは、アリルアジド化合物 52 とアリールグリニャー ル試薬 53 から導いたトリアゼン誘導体 54 に対し、酸を用いた処理を行うことで、これが 分解し、アリールアミン 55 が得られることを報告した (Scheme 4-10C)⁶。

有機アジド化合物とグリニャール試薬による反応の応用は、さらなる発展を続けた。 1999 年、Yadav らは、フェニルアジド 56 とアルキルグリニャール試薬 48 を反応した場合 には、トリアゼン誘導体が得られず、2 級アミン 57 が得られることを報告した(Scheme 4-10D)⁷。反応条件は、この報告以前のトリアゼン誘導体の合成例と類似するものの、フェ ニルアジド 56 とアルキルグリニャール試薬 48 の組み合わせにおいて選択的に 2 級アミン 57 が得られる理由に関して、詳細は述べられていない^{注釈9}。そのような中、2020 年、Knochel らにより、有機アジド化合物 58 とターボグリニャール試薬 59 を鉄触媒存在下反応するこ とで、基質適用範囲を大幅に拡大し、多種多様な 2 級アミン 60 を合成可能とする報告が なされた (Scheme 4-10E)⁸。このように、有機アジド化合物とグリニャール試薬を用いた 反応は、多彩な反応性を示すため近年活発に研究されている。

注釈 9: これまでの研究において、有機アジド化合物とグリニャール試薬による反応からは、トリ アゼン誘導体が得られることがわかっていた ⁹。

A) Dimroth (1903)



Scheme 4-10. Representative reaction of organic azide with Grignard reagent

そこで著者は、アルキルアジドとして AZIHY 41 を用い、グリニャール試薬 61 と反応す ることで、3-トリアゼニルインドリン誘導体 62 や 3-アミノインドリン誘導体 63 が合成 できるのではないかと考えた。AZIN 3 を用いた求核置換反応の詳細については、第二章、 第三章において述べた通り、いずれもアジド基が脱離基として機能し、アジド基に由来す る窒素原子は生成物に含まれていない。本検討により、アジド基由来の窒素原子を利用す ることができれば、アジドインドリンの合成化学的な有用性を示すことができると言える。

本反応ではさらに、ヘミアミナールの互変異性によって、AZIHY 41 の環化型 (cyclicform) と開環型 (open-form: 64) の両方を利用できる可能性がある。すなわち、反応条件の 検討により、インドール骨格を持つ誘導体以外にも、アジド基の窒素原子を利用した予期 せぬ誘導体が得られるのではないかと期待した (Scheme 4-11)。



Scheme 4-11. Expected reaction of AZIHY 41 with Grignard reagent 61

なお、合成化学的な有用性の観点から、ターボグリニャール試薬や金属触媒といった特殊な試薬を用いず、AZIHY 41 とグリニャール試薬 61 のみのより単純な条件で反応を行う こととした。 まず、Knochel らによる反応の条件を参考にし、AZIHY 41 のテトラヒドロフラン溶液を 50 ℃ にて加熱攪拌しながら、市販のフェニルグリニャール試薬 61a を加えていき反応さ せた。その結果、期待した 3-トリアゼニルインドリン誘導体 62a は全く得られず、3-アミ ノインドリン誘導体 63a が痕跡量で確認された他、アミド誘導体 65a が 77%の収率で得ら れた (Scheme 4-12)。



Scheme 4-12. Reaction of AZIHY 41 with phenyl Grignard reagent 61a

アミド誘導体 65a は、AZIHY 41 の開環と、インドリン3 位のアジド基に由来する窒素 原子の転位により生成すると考えられる。このことから、アジドインドリンのアジド基に 由来する窒素原子を利用した誘導体合成に成功した (Scheme 4-13)。



Scheme 4-13. Using azide group of AZIHY 41 as nitrogen source

本反応において、環化型の 3-アミノインドリン誘導体 63a が痕跡量で確認されたことか ら、反応条件の検討により、3-アミノインドリン誘導体 63a が優先して生成するのではな いかと期待し、反応溶媒の有無や、温度条件の検討を行った (Table 4-1)。



Table 4-1. Optimization of reaction conditions of AZIHY 41 with Grignard reagent 61a

^a Isolated yield.

3

4

室温下、固体の AZIHY 41 に対しフェニルグリニャール試薬 61a を反応させた場合、3-アミノインドリン誘導体 63a が 66%の収率で得られ、アミド誘導体 65a は 15%の収率で得 られた (entry 1)。一方で、反応温度はそのままに、AZIHY 41 のテトラヒドロフラン溶液に 対しグリニャール試薬 61a を加えた場合は、3-アミノインドリン誘導体 63a が 59%の収率 で得られ、アミド誘導体 65a は 11%の収率で得られた (entry 2)。続いて、50℃ に加熱しな がら固体の AZIHY 41 に対しフェニルグリニャール試薬 61a を反応させた場合、3-アミノ インドリン誘導体 63a は痕跡量で得られ、アミド誘導体 65a が 48%の収率で得られた (entry 3)。なお、entry 4 は先の Knochel らの反応条件を参考にした検討結果であり、アミド誘導 体 65a が良好な収率で得られた。

50

trace

77

有機アジド化合物とグリニャール試薬の反応において、グリニャール試薬がアリール基 を持つかアルキル基を持つかが反応性に影響を及ぼすことが報告されている⁷ため、本反 応がアルキルグリニャール試薬 61b においても適用可能か検討した (Table 4-2)。



 Table 4-2. Substrate scope with respect to Grignard reagent

イソプロピルグリニャール試薬 61b を用い、先と同様に、室温下での固体 AZIHY41 に 対する反応、およびテトラヒドロフラン溶媒を用いた加熱条件下での反応をそれぞれ行っ たところ、いずれも問題なく反応は進行し、環化型の 3-アミノインドリン誘導体 63b は最 高 66%の収率 (entry 1) で、開環型のアミド誘導体 65b は最高 60%の収率で得られた (entry 2)。

これらの結果から、AZIHY 41 とグリニャール試薬 61 を用いた反応は、室温かつ高濃度 の反応条件下では 3-アミノインドリン誘導体 63 が優先して生成し、低濃度にて 50 °C に加 熱攪拌する条件ではアミド誘導体 65 が優先して生成することがわかった。すなわち、 AZIHY 41 がターボグリニャール試薬や金属触媒を必要とせず、反応条件の変化によりイ ンドリン誘導体やアミド誘導体といった生成物の選択性が変化する「スイッチング反応」 へと応用可能であることを見出した。 本反応により合成される環化型インドリン **63** は、catellatolactam C (**66a**) や juanlimycin A (**66b**), juanlimycin B (**66c**) といった天然物に含まれる骨格であるため、これらの全合成や、 その誘導体合成への応用が期待される (**Figure 4-5**)¹⁰。



Figure 4-5. Structures of natural products 66

一方で、アジド基に由来する窒素原子の転位を伴った、開環型アミド 65 では、これが医薬品であるジクロフェナク 67 の骨格となることから、ジクロフェナクのプロドラッグ 68 の合成へと利用できる可能性がある (Figure 4-6)¹¹⁾。



Figure 4-6. Structures of diclofenac 67 and prodrug of diclofenac 68

第五節 反応機構の推定と考察

AZIHY 41 とグリニャール試薬 61 の反応から、3-アミノインドリン誘導体 63 およびア ミド誘導体 65 を与える反応機構を明らかにするべく、¹⁸O 標識実験を行うこととした。本 反応が期待通り AZIHY 41 のヘミアミナールの互変異性により 2 種類の生成物を与えるな ら、¹⁸O の存在比が維持されるものと考えた。

まず、¹⁸O 標識された AZIHY ¹⁸O-41 を合成した (Scheme 4-14)。



Scheme 4-14. Synthesis of ¹⁸O-AZIHY 41

1-トシルインドール (5a) をアセトン溶媒中、5 当量の¹⁸O-水とともに N-ブロモスクシン イミドを用いて反応させることで、¹⁸O 標識した 3-ブロモ-2-ヒドロキシインドリン ¹⁸O-42 へと導いた。この反応溶液へアジ化ナトリウム水溶液を加えて攪拌したところ、¹⁸O 標識 した AZIHY ¹⁸O-41 を 86%の収率で得ることができた^{注釈10}。

注釈 10: ¹⁸O-AZIHY **41**の標識率は、高分解能質量分析結果より、¹⁶O: ¹⁸O = 25%: 75%であると算 出した。なお、HITAB **10**の¹⁸O 標識実験は、当研究室の清水香帆修士 (令和3年度) が報告してお り、その詳細は修士論文に詳しい。
続いて、この AZIHY ¹⁸O-41 を用い、前節で述べたグリニャール試薬 61a によるスイッ チング反応を行い、アミノインドリン誘導体 ¹⁸O-63a とアミド誘導体 ¹⁸O-65a を選択的に 合成した (Table 4-3)。



Table 4-3. Switching reaction with Grignard reagent using AZIHY ¹⁸O-41

これらアミノインドール誘導体 ¹⁸O-63a とアミド誘導体 ¹⁸O-65a の ¹⁸O 標識率を高分解 能質量分析装置にて確認したところ、AZIHY ¹⁸O-41 と同様の標識率であった。本結果のみ では、必ずしも環化型 AZIHY 41 と開環型 AZIHY 64 がヘミアミナールの互変異性により 生じているとは判断できないものの、AZIHY ¹⁸O-41 由来の ¹⁸O 原子が完全に保持される機 構で本反応が進行することがわかった。 以上の結果から、本反応の予想反応機構を示す。

環化型 AZIHY 41 に由来する 3-アミノインドール誘導体 63 の生成機構は、Yadav らⁿや Knochel ら⁸⁾の報告と同様であると考えられる。すなわち、AZIHY 41 のアジド基α窒素原 子におけるグリニャール試薬 61 の反応と、窒素ガスの脱離が連続して起こり、これが酸性 水溶液を用いたクエンチによってアミン誘導体 63 を与えると予想している (Scheme 4-15)。



Scheme 4-15. Possible mechanism of synthesis of 3-aminoindole 63 from AZIHY 41

一方で、アミド誘導体 65 の生成機構は、その詳細を示唆する結果に乏しいが、窒素原子の転位を伴うことから、アジリジン誘導体を経由して反応が進行すると予想される¹²⁾。環 化型 AZIHY 41 とグリニャール試薬 61 の反応からは、窒素ガスの脱離に伴って中間体 70 を生成した後、アジリジン 71 を生じる。他方、環化型 AZIHY 41 がヘミアミナールの互変 異性により開環型 AZIHY 64 となり、ここへグリニャール試薬 61 が反応した場合、アルデ ヒドに対するグリニャール試薬 61 の反応により二級アルコール 72 が生成すると考えられ るが、現時点ではこのような副生成物を確認していないため、開環型 AZIHY 64 を経由す る反応経路はその根拠に乏しい。アジリジン 71 はその後、ヒドリド転位を伴いアジリジン 環が開環することでアミド誘導体 65 を与えると予想している (Scheme 4-16)。



Scheme 4-16. Possible mechanism of synthesis of amide 65 from AZIHY 41

第六節 AZIHY を用いた今後の応用可能性

AZIN 3 と HITAB 10 の両者の性質を持つ極性転換型インドール試薬として設計した AZIHY 41 は、期待通りの反応性を示しただけでなく、アジド基に由来する窒素原子を利 用した誘導体の合成も達成したことから、今後、インドール3位に窒素原子を持つ誘導体 の合成へ利用できる可能性がある (Scheme 4-13 参照)。

さらに、2 位ヒドロキシ基を¹⁸O で標識した AZIHY ¹⁸O-41 を用い、¹⁸O 標識率を維持し てアミノインドール誘導体¹⁸O-63a とアミド誘導体¹⁸O-65a が合成できるため、これら標 識化合物を利用した薬物動態や代謝経路解析への応用が期待される。 参考文献

- (a) Yamashiro, T.; Yamada, K.; Yoshida, H.; Tomisaka, Y.; Nishi, T.; Abe, T. *Synlett* 2019, *30*, 2247–2252. (b) Hirao, S.; Yamashiro, T.; Kohira, K.; Mishima, N.; Abe, T. *Chem. Commun.* 2020, *56*, 5139–5142.
- 2) (a) Abe, T.; Suzuki, T.; Anada, M.; Matsunaga, S.; Yamada, K. Org. Lett. 2017, 19, 4275–4278.
 (b) Abe, T.; Yamashiro, T.; Shimizu, K.; Sawada, D. Chem. Eur. J. 2022, 28, e202201113. (c) 清水香帆, 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 令和 3 年度修士論文.
- (a) Hallad, N.; Braunton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 4790–4791. (b) Zhu, W.; Ma, D. Chem. Commun. 2004, 888–889. (c) Davies, H. M. L.; Cantrell, W. R. Jr.; Romines, K. R.; Baum, J. S. Org. Synth. 1992, 70, 93–100. (d) Ruppel, J. V.; Jones, J. E.; Huff, C. A.; Kamble, R. M.; Chen, Y.; Zhang, P. Org. Lett. 2008, 10, 1995–1998. (e) Brodsky, B. H.; Du Bois, J. Org. Lett. 2004, 6, 2619–2621. (f) Green, S. P.; Wheelhouse, K. M.; Payne, A. D.; Hallett, J. P.; Miller, P. W.; Bull, J. A. Org. Process Res. Dev. 2020, 24, 67–84. (f) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5188–5240.
- 4) Dimroth, O. Chem. Ber. 1903, 36, 909–913.
- 5) Trost, B. M.; Pearson, W. H. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 1054–1056.
- 6) Kabalka, G. W.; Li, G. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 5777–5778.
- Kumar, H. M. S.; Reddy, B. V. S. Anjaneyulu, S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8305– 8306.
- 8) Graßl, S.; Singer, J.; Knochel, P. Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 335-338.
- 9) (a) Dimroth, O. *Chem. Ber.* 1905, *38*, 670–688. (b) Dimroth, O. *Chem. Ber.* 1906, *39*, 3905–3912.
 (c) Dimroth, O.; Eble, M.; Gruhl. W. *Chem. Ber.* 1907, *40*, 2390–2401. (d) Boyer, J. H.; Canter, F. C. *Chem. Rev.* 1954, *54*, 1–57. (e) Akimova, G. S.; Kolokol'tseva, I. G.; Chistokletov, V. N.; Petrov, A. A. *Zh. Org. Khim.* 1968, *4*, 954–958. (f) Jones, W. M.; Maness, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, *92*, 5457–5464. (f) Lee, C. C.; Ko, E. C. F. *Can. J. Chem.* 1976, *54*, 3041–3044.
- 10) (a) catellatolactam C: Liu, C.; Zhang, Z.; Fukaya, K.; Urabe, D.; Harunari, E.; Oku, N.; Igarashi, Y. J. Nat. Prod. 2022, 85, 1993–1999. (b) juanlimycin A, B: Zhang, J.; Qian, Z.; Qu, X.; Ding, Y.; Li, J.; Lu, C.; Shen, Y. Org. Lett. 2014, 16, 2752–2755.
- Elsaman, T.; Aldeeb, O. A. A.; Aboul-Fedl, T.; Hamedelneil, E. I. *Bioorg. Chem.* 2017, 70, 144– 152.
- 12) (a) Ferrini, S.; Cini, E.; Taddei, M. *Synlett* 2013, 24, 491–495. (b) Del'tsova, D. I.; Gambaryan, N. P. *Russ, Chem. Bull.* 1993, 42, 333–336.

結論

以上、筆者は、インドリルアジド安定等価体の設計および合成を行い、これを用いた反応開拓について検討した。得られた結果を以下に総括する。

- 3-アジド-2-アルコキシインドリン (通称: AZIN)の合成に成功した。これのX線単結晶 構造解析により、アジド基β窒素原子とメトキシ基酸素原子の相互作用である分子内 O-N_β結合の存在を発見し、AZIN が安定に単離可能な要因を見出した。
- インジウム(III)クロライド四水和物存在下での AZIN と炭素ないし硫黄求核剤の反応 により、AZIN がインドリルアジド等価体かつ極性転換型インドール試薬として機能し、 3位置換インドール誘導体を与えることがわかった。さらに、反応の観察と副生成物の 精査により、本反応がアジド基からナイトレンを発生し得る機構で進行する可能性が 高いことを示した。
- 3. 合成が困難とされてきた2-アルコキシ/アシルオキシインドリン-3-オン誘導体が、AZIN と酸素求核剤の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いた反応により得られるこ とを発見した。本反応では、生理活性物質や天然物、医薬品の late-stage での官能基修 飾とインドール化に成功した。
- 4. 3-アジド-2-ヒドロキシインドリン (通称: AZIHY) の合成に成功した。これが求核剤と ルイス酸存在下での反応において、インドリルアジド等価体として機能し、3 位または 2 位置換体が得られることを見出した。さらに、AZIHY とグリニャール試薬の反応に おいて、反応条件の変化による、3-アミノインドール誘導体とアミド誘導体の選択的合 成に成功した。本反応では、AZIHY からアジド基由来の窒素原子を利用した誘導体が 合成できることを示した。

以上の結果は、インドリルアジドの反応性とアジドインドリンの有用性を示すものであ る。本研究がアジドインドリンならびにインドリルアジドの性質を理解する上での一助と なり、今後の反応開拓やインドール誘導体合成に貢献することを期待する。

実験の部 (Experimental Section)

General Experimental

Melting points were recorded with a METTLER TOLEDO MP50 and are uncorrected. Highresolution MS spectra were recorded with a Brucker micrOTOF mass spectrometers (ESI-TOF-MS). IR spectra were measured with a Shimadzu IR Affinity-1 spectrometer. The NMR experiments were performed with JEOL JNM-ECZ600R (¹H NMR: 600 MHz, ¹³C NMR: 151 MHz) spectrometer, Varian 600-MR ASW (¹H NMR: 400 MHz, ¹³C NMR: 100 MHz) spectrometer and Varian 400-MR ASW (¹H NMR: 400 MHz, ¹³C NMR: 100 MHz), and chemical shifts are expressed in ppm (δ) using residual undeuterated solvent as an internal reference (CDCl₃, ¹H NMR: δ 7.25, ¹³C NMR: δ 77.1). The following abbreviations were used to explain NMR peak multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, sep = septet, m = multiplet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublet of doublets, dq = doublet of quartets, tt = triplet of triplets, br = broad; coupling constants in Hz; integration.

The crystal structure of 2107262 was determined by the singlecrystal X-ray diffraction method at T = 103 K. The diffraction data was collected using Rigaku XtaLAB Synergy-i diffractometer (Cu–K α radiation). The structure was solved using the SHELXT ^{S1} and refined with SHELXL-2018/3 ^{S2} via OLEX2.^{S3} All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All the hydrogen atoms were put on calculated geometrically, and were refined by applying riding models. Crystallographic data have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre: Deposition code CCDC 2107262 (*cis*-AZIN **3a**).

Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) carried out on a silica gel plates (60F-254) and visualized under UV illumination at 254 or 365 nm depending on the compounds. Flash column chromatography was performed on silica gel (WAKO Gel 75–150 mesh, WAKO Co., Ltd.).

第一章に関する実験

■Synthesis of *N*-protected indoles 5

The *N*-protected indoles **5** as *N*-tosylindoles **5a**–**5g**, *N*-benzenesulfonylindole **5h**, *N*-(4-methoxybenzenesulfonyl)indole **5i**, *N*-mesylindole **5j**, *N*-(2-nitrobenzenesulfonyl)indole **5k**, *N*-benzoylindole **5l** and *N*-acetylindole **5m** were prepared by reported methods.^{S4–6)} All substrates were used as received from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Kanto Chemical,

TCI and Wako) and all reagents were weighed and handled in air at room temperature. Analytical data are in accordance with the literature values.^{S4-10)}



1-Tosylindole (5a) S4)



100 mmol scale: 24.1 g, 89% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.30–7.27 (m, 3H), 6.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.1, 135.4, 135.0, 130.9, 130.0, 127.0, 126.5, 124.7, 123.4, 121.5, 113.7, 109.2, 21.7.

5-Methoxy-1-tosylindole (5b) ^{S7)}



10 mmol scale: 2.44 g, 81% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 156.5, 144.9, 135.3, 131.8, 129.9, 129.6, 127.2, 126.8, 114.5, 113.8, 109.3, 103.7, 55.7, 21.7.

5-Chloro-1-tosylindole (5c) S7)



10 mmol scale: 2.51 g, 82% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.4, 135.0, 133.2, 132.0, 130.0, 129.2, 127.8, 126.9, 124.9, 121.1, 114.6, 108.5, 21.7.

5-Bromo-1-tosylindole (5d) S8)



10 mmol scale: 2.77 g, 79% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 145.4, 135.0, 133.6, 132.6, 130.1, 127.6, 127.5, 126.9, 124.1, 116.9, 115.0, 108.4, 21.7.

4-Chloro-1-tosylindole (5e) S7)



10 mmol scale: 2.78 g, 91% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (dd, *J* = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.23–7.20 (m, 4H), 6.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 145.4, 135.5, 135.0, 130.1, 129.6, 126.9, 126.6, 125.4, 123.2, 112.1, 107.2, 21.7.

6-Chloro-1-tosylindole (5f) S7)



10 mmol scale: 2.94 g, 96% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 145.4, 135.2, 135.1, 130.6, 130.1, 129.3, 127.0, 126.9, 124.1, 122.2, 113.8, 108.8, 21.7.

7-Chloro-1-tosylindole (5g)^{S7)}



5 mmol scale: 780 mg, 51% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 144.8, 137.2, 134.8, 131.8, 130.4, 129.8, 127.2, 126.9, 124.2, 120.2, 119.0, 107.5, 21.7.

1-Benzenesulfonylindole (5h)^{S8)}



10 mmol scale: 1.75 g, 68% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.53–7.49 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (ddd, *J* = 8.4, 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.4, 6.6, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 138.3, 134.9, 133.9, 130.8, 129.4, 126.8, 126.4, 124.8, 123.5, 121.5, 113.6, 109.4.

1-(4-Methoxybenzeneesulfonyl)indole (5i) ^{S9)}



10 mmol scale: 2.15 g, 75% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.4, 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.4, 7.8, 0.6 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 163.8, 134.9, 130.8, 129.8, 129.1, 126.4, 124.6, 123.3, 121.5, 114.5, 113.6, 109.0, 55.7.

1-Methanesulfonylindole (5j)^{S7)}



10 mmol scale: 1.56 g, 80% yield. orange oil; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 134.9, 130.8, 126.2, 125.0, 123.6, 121.7, 113.9, 109.0, 40.8.

1-(2-Nitrobenzenesulfonyl)indole (5k) S10)



10 mmol scale: 2.09 g, 69% yield. pale yellow solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75–7.67 (m, 3H), 7.61–7.58 (m, 3H), 7.32–7.25 (m, 2H), 6.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 148.0, 134.9, 134.7, 132.6, 132.0, 130.8, 129.8, 127.4, 125.1, 125.0, 124.0, 121.8, 113.4, 109.0.

1-Benzoylindole (5l) S7)



10 mmol scale: 3.10 g, 72% yield. colorless crystal; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74–7.73 (m, 2H), 7.62–7.59 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 168.8, 136.1, 134.7, 132.0, 130.9, 129.3, 128.7, 127.7, 125.0, 124.1, 121.0, 116.5, 108.7.

1-Acetylindole (5m) S7)



40 mmol scale: 5.27 g, 83% yield. yellow oil; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.35 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 168.7, 135.6, 130.5, 125.3, 125.2, 123.8, 120.9, 116.6, 109.3, 24.1.

■Bromoalkoxylation of 6 ^{S11)}

To a solution of *N*-protected indoles **5** (2.0 mmol) in MeOH (20 mL, 0.1 M) was added *N*bromosuccinimide (NBS) (2.2 mmol, 1.1 eq). The mixture was stirred at room temperature until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. After addition of H₂O, the whole was extracted with AcOEt (3 x 25 mL), washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization to give **6a**– **6m**.

The other **6** compounds (**6n–6q**) were prepared by reported method.^{S12}) Analytical data are in accordance with the literature values.^{S11–13})



trans-3-Bromo-2-methoxy-1-tosylindoline (6a) ^{S11)}



696 mg, 91% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 144.6, 140.6, 135.2, 131.4, 130.7, 129.6, 127.8, 126.2, 125.4, 117.1, 99.9, 56.4, 47.3, 21.7.

trans-3-Bromo-2,5-dimethoxy-1-tosylindoline (6b) S11)



733 mg, 89% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 157.7, 144.5, 135.2, 134.1, 132.8, 129.6, 127.8, 118.5, 117.0, 110.7, 100.2, 56.4, 55.8, 47.4, 21.6.

trans-3-Bromo-5-chloro-2-methoxy-1-tosylindoline (6c) S11)



552 mg, 66% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.9, 139.2, 134.9, 133.2, 130.7, 130.6, 129.7, 127.8, 126.3, 118.2, 100.2, 56.5, 46.1, 21.7.

trans-3,5-Dibromo-2-methoxy-1-tosylindoline (6d) ^{S11)}



718 mg, 78% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.9, 139.7, 134.9, 133.6, 129.8, 129.3, 127.8, 118.5, 118.0, 100.1, 56.5, 46.0, 21.7.

trans-3-Bromo-4-chloro-2-methoxy-1-tosylindoline (6e) S11)



709 mg, 85% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.9, 141.9, 135.0, 132.1, 132.0, 129.7, 129.4, 127.8, 125.6, 115.2, 99.8, 56.5, 45.9, 21.7.

trans-3-Bromo-6-chloro-2-methoxy-1-tosylindoline (6f) S11)



698 mg, 84% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.0, 141.7, 136.6, 135.0, 130.0, 129.8, 127.8, 127.0, 125.6, 117.3, 100.4, 56.5, 46.4, 21.7.

trans-3-Bromo-7-chloro-2-methoxy-1-tosylindoline (6g)



753 mg, 89% yield. colorless solid; mp 126–128 °C; IR (KBr) v: 1464, 1364, 1163, 1034, 991 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.26–7.24 (m, 3H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.5, 138.8, 136.5, 136.1, 132.6, 129.5, 128.2, 127.2, 125.0, 124.7, 101.0, 56.4, 45.9, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 437.9544, 439.9516, 439.9522, 441.9492 (Calcd for C₁₆H₁₅BrClNO₃SNa [M+Na]⁺: 437.9542, 439.9513, 439.9522, 441.9492).

trans-1-Benzenesulfonyl-3-bromo-2-methoxyindoline (6h)



671 mg, 91% yield. colorless solid; mp 108–110 °C; IR (KBr) v: 1468, 1354, 1169, 991 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.80–7.78 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40–7.38 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.60 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 140.5, 138.1, 133.7, 131.5, 130.7, 129.0, 127.7, 126.3, 125.6, 117.2, 99.9, 56.4, 47.1; HRMS (ESI) *m/z*: 389.9776, 391.9757 (Calcd for C₁₅H₁₄BrNO₃SNa [M+Na]⁺: 389.9776, 391.9755).

trans-1-(4-Methoxybenzenesulfonyl)-3-bromo-2-methoxyindoline (6i)



708 mg, 89% yield. colorless solid; mp 121–123 °C; IR (KBr) v: 1499, 1352, 1155, 974 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.73 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.4, 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.4, 7.8, 0.6 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J =

8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 163.7, 140.7, 131.5, 130.6, 130.0, 129.9, 126.2, 125.4, 117.1, 114.1, 99.9, 56.4, 55.6, 47.3; HRMS (ESI) *m/z*: 419.9882, 421.9860 (Calcd for C₁₆H₁₆BrNO₄SNa [M+Na]⁺: 419.9881, 421.9861).

trans-3-Bromo-2-methoxy-1-methanesulfonylindoline (6j)



557 mg, 79% yield. colorless solid; mp 114–115 °C; IR (KBr) v: 1462, 1342, 1155, 995 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.05 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 140.5, 131.4, 131.1, 126.6, 125.7, 116.2, 100.1, 56.3, 47.9, 39.0; HRMS (ESI) *m/z*: 327.9619, 329.9599 (Calcd for C₁₀H₁₂BrNO₃SNa [M+Na]⁺: 327.9619, 329.9599).

trans-1-(2-Nitrobenzenesulfonyl)-3-bromo-2-methoxy-indoline (6k) S11)



520 mg, 63% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69– 7.64 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.41–7.35 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.57 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 148.6, 140.1, 134.7, 131.8, 131.7, 131.3, 131.0, 129.9, 126.5, 126.3, 124.1, 117.5, 99.0, 57.0, 47.1.

trans-1-Benzoyl-3-bromo-2-methoxyindoline (61) \$11)



465 mg, 70% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.65–7.64 (m, 2H), 7.54–7.42 (m, 5H), 7.27 (br s, 1H), 7.14–7.11 (m, 1H), 5.54 (br s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.27 (br s, 3H); ¹³C NMR (151

MHz, CDCl₃) δ: 170.0, 141.9, 135.5, , 131.0, 130.7, 130.4, 128.7, 127.7, 126.0, 125.1, 117.9, 98.3, 55.6, 46.9.

trans-1-Acetyl-3-bromo-2-methoxyindoline (6m) S11)



10 mmol scale: 622 mg, 23% yield. colorless oil. This compound was unstable and decomposed quickly, thus it was used as is in the next reaction without any analysis.

trans-3-Bromo-2-ethoxy-1-tosylindoline (6n) S12)



626 mg, 79% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.00 (dq, *J* = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.77 (dq, *J* = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 144.5, 140.6, 135.3, 131.5, 130.6, 129.6, 127.8, 126.3, 125.3, 116.9, 98.8, 64.7, 21.6, 15.0.

trans-3-Bromo-2-(iso-propoxy)-1-tosylindoline (60) S12)



671 mg, 82% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.69 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.36 (sep, J = 6.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.0, 3H), 1.18 (d, J = 6.0, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 144.5, 140.7, 135.5, 131.4, 130.5, 129.6, 127.7, 126.4, 125.1, 116.7, 97.0, 70.5, 48.6, 23.0, 21.7, 21.6.

trans-3-Bromo-2-(tert-butyl)-1-tosylindoline (6p) S12)



432 mg, 51% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.77 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28–7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.2, 141.3, 136.2, 130.5, 130.3, 129.6, 127.6, 126.5, 124.6, 115.6, 94.1, 51.1, 28.8, 21.6.

trans-3-Bromo-2-benzyloxy-1-tosylindoline (6q) S13)



715 mg, 78% yield. colorless solid; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.69–7.66 (m, 3H), 7.37–7.25 (m, 7H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.00 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 140.5, 131.4, 131.1, 126.6, 125.7, 116.2, 100.1, 56.3, 47.9, 39.0.

Synthesis of 3-azido-2-alkoxyindolines 3

Synthesis of cis-AZIN 3a and occurrence of trans-AZIN 3a and 7a (Scheme 1-4)



The solution of triethylamine (Et₃N) (5 mmol, 5 eq) and sodiumazide (NaN₃) (5 mmol, 5 eq) in *N*,*N*-dimethylformamide (DMF) (10 mL, 0.1 M) was stirred at 100 °C in oil bath. To the mixture was added 3-bromo-2-methoxy-1-tosylindole (**6a**) (382 mg, 1 mmol) and the mixture was stirred until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. After addition of H₂O, the whole was extracted with AcOEt/hexane = 1/5 (3 x 25 mL), washed with H₂O (25 mL) and brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/2) to give *cis*-**3a** (244 mg, 74% yield), *trans*-**3a** (13.4 mg, 4% yield) and **7a** ^{S12} (27.0 mg, 9% yield).

cis-3-Azido-2-methoxy-1-tosylindoline (cis-3a)



244 mg, 74% yield. colorless solid; mp 97–100 °C; IR (KBr) v: 2106, 1464, 1348, 1167 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.6, 139.8, 135.8, 130.0, 130.0, 129.6, 126.9, 125.6, 124.4, 118.0, 95.6, 62.9, 56.8, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 367.0839 (Calcd for C₁₆H₁₆N₄O₃SNa [M+Na]⁺: 367.0841).

trans-3-Azido-2-methoxy-1-tosylindoline (trans-3a)

13.4 mg, 4% yield. colorless solid; mp 78–80 °C; IR (KBr) v: 2102, 1477, 1354, 1171 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 9.0, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.41 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.6, 141.5, 134.8, 131.1, 129.7, 127.6, 127.4, 126.1, 125.2, 117.9, 97.6, 65.2, 56.1, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 367.0841 (Calcd for C₁₆H₁₆N₄O₃SNa [M+Na]⁺: 367.0841).

Optimization of reaction conditions for synthesis of AZIN 3a (Table 1-1)



The suspension of NaN₃ (X mmol, X eq) and base (Y mmol, Y eq) in DMA (10 mL, 0.1 M) was stirred at 100 °C in oil bath. To the mixture was added 3-bromo-2-methoxy-1-tosylindoline (**6a**) (1 mmol) and the mixture was stirred until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. After addition of H₂O, the whole was extracted with AcOEt/hexane = 1/5 (3 x 25 mL), washed with H₂O (25 mL) and brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/3) to give **3a** and **7a**.

General procedure for the synthesis of AZINs 3



The suspension of K₂CO₃ (1 mmol, 1 eq) and NaN₃ (5 mmol, 5 eq) in DMA (10 mL, 0.1 M) was stirred at 100 °C in oil bath. To the mixture was added 3-bromo-2-alkoxyindolines **6** (1 mmol) and the mixture was stirred until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. After addition of H₂O, the whole was extracted with AcOEt/hexane = 1/5 (3 x 25 mL), washed with H₂O (25 mL) then brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization and/or silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/1) to give *cis-***3**.



cis-3-Azido-2,5-dimethoxy-1-tosylindoline (3b)



321 mg, 85% yield. colorless solid; mp 132–134 °C; IR (KBr) v: 2118, 1489, 1350, 1167 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 158.3, 144.5, 135.6, 132.8, 131.8, 130.0, 126.8, 120.0, 115.1, 110.1, 95.1, 63.0, 56.4, 55.8, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 397.0948 (Calcd for C₁₇H₁₈N₄O₄SNa [M+Na]⁺: 397.0947).

cis-3-Azido-5-chloro-2-methoxy-1-tosylindoline (3c)



377 mg, 99% yield. colorless solid; mp 101–103 °C; IR (KBr) v: 2118, 1468, 1360, 1167, 1105 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.9, 138.4, 135.6, 131.7, 131.1, 130.1, 126.8, 124.7, 119.1, 94.8, 62.6, 56.8, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 401.0451, 403.0422 (Calcd for C₁₆H₁₅ClN₄O₃SNa [M+Na]⁺: 401.0451, 403.0422).

cis-3-Azido-5-bromo-2-methoxy-1-tosylindoline (3d)



333 mg, 79% yield. colorless solid; mp 111–112 °C; IR (KBr) v: 2116, 1466, 1364, 1167, 999 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 144.9, 138.9, 135.6, 133.1, 131.2, 130.1, 127.6, 126.8, 119.4, 118.5, 94.7, 62.5, 56.8, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 444.9946, 446.9925 (Calcd for C₁₆H₁₅BrN₄O₃SNa [M+Na]⁺: 444.9946, 446.9926).

cis-3-Azido-4-chloro-2-methoxy-1-tosylindoline (3e)



360 mg, 95% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 2112, 1466, 1362, 1171, 1005 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27–7.23 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.9, 141.9, 135.6, 131.7, 131.4, 130.1, 127.0, 126.1, 115.2, 94.0, 63.2, 57.3, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 401.0450, 403.0422 (Calcd for C₁₆H₁₅ClN₄O₃SNa [M+Na]⁺: 401.0451, 403.0422).

cis-3-Azido-6-chloro-2-methoxy-1-tosylindoline (3f)



345 mg, 91% yield. colorless solid; mp 129–128 °C; IR (KBr) v: 2114, 1474, 1350, 1169, 995 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12–7.12 (m, 2H), 5.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.9, 141.0, 135.8, 135.7, 130.1, 128.0, 126.9, 125.6, 125.2, 118.1, 94.8, 62.4, 56.9, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 401.0451, 403.0422 (Calcd for C₁₆H₁₅ClN₄O₃SNa [M+Na]⁺: 401.0451, 403.0422). cis-3-Azido-7-chloro-2-methoxy-1-tosylindoline (3g)



371 mg, 98% yield. colorless solid; mp 120–122 °C; IR (KBr) v: 2112, 1464, 1364, 1173, 959 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.67 (ddd, J = 9.0, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 9.0, 1.2, 1.2 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.1, 138.0, 136.0, 135.5, 131.7, 130.0, 128.5, 128.4, 127.6, 122.6, 97.6, 63.3, 56.2, 21.8; HRMS (ESI) m/z: 401.0451, 403.0422 (Calcd for C₁₆H₁₅ClN₄O₃SNa [M+Na]⁺: 401.0451, 403.0422).

cis-3-Azido-2-methoxy-1-benzenesulfonylindoline (3h)



290 mg, 88% yield. colorless solid; mp 129–131 °C; IR (KBr) v: 2120, 1464, 1354, 1169 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.70 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 7.8, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.8, 6.0, 1.8 Hz, 2H), 7.33 (tt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 7.8, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 139.7, 138.8, 133.6, 130.1, 129.5, 129.4, 126.8, 125.6, 124.5, 117.8, 94.6, 62.9, 56.8; HRMS (ESI) *m/z*: 353.0684 (Calcd for C₁₅H₁₄N₄O₃SNa [M+Na]⁺: 353.0684).

cis-3-Azido-2-methoxy-1-(4-methoxybenzenesulfonyl)indoline (3i)

320 mg, 89% yield. colorless solid; mp 109–111 °C; IR (KBr) v: 2114, 1462, 1356, 1167 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.61 (ddd, J = 9.0, 2.4, 2.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd,

J = 9.0, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 7.2, 6.0, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.4, 2.4 Hz, 2H), 5.39 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 163.6, 139.9, 130.3, 130.0, 129.6, 129.1, 125.5, 124.4, 118.0, 114.5, 94.5, 63.0, 56.8, 55.7; HRMS (ESI) *m/z*: 383.0790 (Calcd for C₁₆H₁₆N₄O₄SNa [M+Na]⁺: 383.0790).

cis-3-Azido-1-methanesulhonyl-2-methoxyindoline (3j)



231 mg, 86% yield. colorless solid; mp 91–93 °C; IR (KBr) v: 2110, 1460, 1348, 1161 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 140.2, 130.4, 126.5, 125.2, 124.2, 113.4, 95.2, 62.4, 58.8, 40.2; HRMS (ESI) *m/z*: 291.0527 (Calcd for C₁₀H₁₂N₄O₃SNa [M+Na]⁺: 291.0528).

cis-3-Azido-2-methoxy-1-(2-nitrobenzenesulfonyl)indoline (3k)



30.6 mg, 8% yield. pale yellow solid; mp 116–117 °C; IR (KBr) v: 2116, 1474, 1346, 1167 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.08 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.28–7.27 (m, 2H), 7.22–7.17 (m, 3H), 7.07 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 138.9, 138.1, 134.9, 132.8, 129.9, 128.7, 128.6, 124.8, 124.8, 124.6, 120.0, 115.5, 95.4, 62.9, 56.9; HRMS (ESI) *m/z*: 398.0537 (Calcd for C₁₅H₁₃N₅O₅SNa [M+Na]⁺: 398.0535).

cis-3-Azido-2-methoxy-1-benzoylindoline (31)



220 mg, 75% yield. colorless crystalline; mp 98–99 °C; 0.44; IR (KBr) v: 2104, 1649, 1479, 1383 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (tt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.52–7.49 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.75 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 170.0, 141.3, 135.9, 131.0, 129.7, 128.8, 128.0, 127.6, 124.9, 124.3, 117.7, 93.3, 62.6, 57.7; HRMS (ESI) *m/z*: 317.1015 (Calcd for C₁₆H₁₄N₄O₂SNa [M+Na]⁺: 317.1015).

cis-1-Acetyl-3-azido-2-methoxyindoline (3m)



341 mg, 73% yield. yellow oil; IR (KBr) v: 2108, 1683, 1479, 1389 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41–7.27 (m, 2H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 169.6, 141.6, 130.1, 126.4, 124.6, 124.1, 117.1, 91.5, 62.6, 56.4, 23.5; HRMS (ESI) *m/z*: 225.0858 (Calcd for C₁₁H₁₂N₄O₂SNa [M+Na]⁺: 225.0858).

cis-3-Azido-2-ethoxy-1-tosylindoline (3n)



240 mg, 67% yield. colorless solid; mp 89–90 °C; IR (KBr) v: 2118, 1466, 1350, 1165 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.58 (ddd, J = 9.0, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.8, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (ddd, J = 8.4, 7.8, 0.6 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.30 (dq, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 3.77 (dq, J =

8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 144.5, 139.9, 136.0, 130.0, 129.9, 129.6, 126.9, 125.4, 124.4, 117.7, 93.2, 65.3, 62.8, 21.3, 15.0; HRMS (ESI) *m/z*: 381.0997 (Calcd for C₁₇H₁₈N₄O₃SNa [M+Na]⁺: 381.0997).

cis-3-Azido-2-isopropoxy-1-tosylindoline (30)



362 mg, 97% yield. colorless solid; mp 107–109 °C; IR (KBr) v: 2118, 1466, 1350, 1165 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 7.8, 6.0, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (sep, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.4, 139.9, 136.1, 130.0, 129.9, 129.9, 126.8, 125.5, 124.4, 118.1, 91.5, 71.1, 62.7, 23.0, 21.6, 21.4; HRMS (ESI) *m/z*: 395.1154 (Calcd for C₁₈H₂₀N₄O₃SNa [M+Na]⁺: 395.1154).

cis-3-Azido-2-*tert*-butoxy-1-tosylindoline (3p)



308 mg, 80% yield. colorless solid; mp 149–150 °C; IR (KBr) v: 2110, 1460, 1348, 1169 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.35–7.32 (m, 1H), 7.19–7.16 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.4, 140.4, 135.9, 131.3, 129.8, 129.7, 126.8, 126.1, 124.2, 119.9, 89.7, 78.1, 63.2, 28.6, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 409.1310 (Calcd for C₁₉H₂₂N₄O₃SNa [M+Na]⁺: 409.1310).

cis-3-Azido-2-benzyloxy-1-tosylindoline (3q)



348 mg, 83% yield. colorless solid; mp 110–111 °C; IR (KBr) v: 2104, 1462, 1364, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35–7.32 (m, 3H), 7.29 (tt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.6, 139.9, 137.0, 135.8, 130.1, 130.0, 129.7, 128.5, 128.0, 127.9, 126.8, 125.7, 124.4, 118.2, 92.6, 70.7, 63.0, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 443.1154 (Calcd for C₂₂H₂₀N₄O₃SNa [M+Na]⁺: 443.1154).

Gram-scale synthesis of AZIN 3a



The suspension of K₂CO₃ (4.16 g, 30 mmol) and NaN₃ (9.75 g, 150 mmol) in DMA (300 mL, 0.1 M) was stirred at 100 °C. To the mixture was added 3-bromo-2-mathoxy-1-tosylindoline (**6a**) (11.5 g, 30 mmol) and the mixture was stirred for 1 h. After addition of H₂O, the whole was extracted with AcOEt/hexane = 1/5 (3 x 100 mL), washed with H₂O (100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization from CHCl₃/hexane to give **3a** (8.81 g, 85% yield).

■X-ray crystallographic Analysis

The structure of *cis*-AZIN **3a** was also elucidated by X-ray crystallographic analysis. The single crystal for the analysis was grown by vapor diffusion of hexane to CHCl₃ solution of *cis*-AZIN **3a**. The data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. CCDC 2107262 contains the supplementary crystallographic data.



ORTEP drawing of cis-AZIN 3a

Figure S1-1. ORTEP drawing of cis-AZIN 3a and indication of $O-N_{\beta}$ bonding

The dashed line in the figure indicates $O-N_{\beta}$ bonding. Nitrogen is depicted in blue, oxygen in red, sulfur in yellow, carbon in black. The interatomic distances between N_{β} of azide (labeled as N16) and the closest oxygen atom (labeled as O13) are given in **figure S1-1**.

X-ray structure, crystal data and thermal ellipsoid plots of *cis*-AZIN **3a** (at the 50% probability level unless otherwise stated).

Table S1-1. Crystal data of cis-AZIN 3a

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S
Formula weight	344.39
Crystal system	Orthorhombic
Space sroup [No.]	P b c a [61]
Crystal color, habit	Colorless, block
Crystal size	0.90×0.29×0.11 mm
Unit cell parameters	a = 18.1042(1) Å
	b = 8.5594(1) Å
	c = 21.0097(1) Å
	α = 90°
	β = 90°
	γ = 90°
Temperature	103 K
Wavelength	1.54184 Å
Volume	3255.69(4) Å ³
Ζ	8
<i>F</i> (100)	1440.0
h, k, l, max	21, 8, 25
<i>R1</i> (<i>I</i> > 2.00σ(i))	0.0287
R (all reflection)	0.0294
GOF	1.049

atom 1	atom 2	distance	atom 1	atom 2	distance
S10	N1	1.649(1)	C4	C5	1.381(2)
S10	O11	1.4349(9)	C4	C9	1.389(2)
S10	O12	1.431(1)	C5	C6	1.392(2)
S10	C18	1.759(1)	C6	C7	1.386(2)
O13	C2	1.393(2)	C7	C8	1.394(2)
O13	C14	1.433(2)	C8	C9	1.386(2)
N1	C2	1.493(2)	C18	C19	1.393(2)
N1	C9	1.435(2)	C18	C23	1.392(2)
N15	N16	1.246(2)	C19	C20	1.384(2)
N15	C3	1.478(2)	C20	C21	1.395(2)
N16	N17	1.132(2)	C21	C22	1.393(2)
C2	C3	1.549(2)	C21	C24	1.505(2)
C3	C4	1.509(2)	C22	C23	1.384(2)

Table S1-2. Bond distance in angstroms of cis-AZIN 3a

atom 1	atom 2	atom 3	angle	atom 1	atom 2	atom 3	angle
011	S10	N1	105.48(5)	C3	C4	C9	109.8(1)
011	S10	012	119.81(6)	C5	C4	C9	120.6(1)
011	S10	C18	109.67(6)	C4	C5	C6	118.6(1)
O12	S10	N1	107.29(6)	C5	C6	C7	120.3(1)
O12	S10	C18	107.39(6)	C6	C7	C8	121.7(1)
N1	S10	C18	106.45(6)	C7	C8	C9	117.0(1)
C2	O13	C14	112.6(1)	N1	C9	C4	109.9(1)
S10	N1	C2	121.38(8)	N1	C9	C8	128.2(1)
S10	N1	C9	119.92(9)	C4	C9	C8	121.8(1)
C2	N1	C9	108.4(1)	S10	C18	C19	119.3(1)
N16	N15	C3	113.5(1)	S10	C18	C23	119.8(1)
N15	N16	N17	172.4(2)	C19	C18	C23	120.8(1)
O13	C2	N1	110.2(1)	C18	C19	C20	119.1(1)
O13	C2	C3	108.9(1)	C19	C20	C21	121.2(1)
N1	C2	C3	103.6(1)	C20	C21	C22	118.4(1)
N15	C3	C2	114.5(1)	C20	C21	C24	120.2(1)
N15	C3	C4	115.6(1)	C22	C21	C24	121.3(1)
C2	C3	C4	103.5(1)	C21	C22	C23	121.4(1)
C3	C4	C5	129.6(1)	C18	C23	C22	119.0(1)

Table S1-3. Bond angle in degrees of *cis*-AZIN 3a

atom 1	atom 2	atom 3	atom 4	angle	atom 1	atom 2	atom 3	atom 4	angle
011	S10	N1	C2	-27.2(1)	N1	C2	C3	N15	-147.4(1)
011	S10	N1	C9	-168.11(9)	N1	C2	C3	C4	-20.7(1)
O12	S10	N1	C2	-155.97(9)	N15	C3	C4	C5	-41.6(2)
O12	S10	N1	C9	63.1(1)	N15	C3	C4	C9	139.9(1)
C18	S10	N1	C2	89.3(1)	C2	C3	C4	C5	-167.7(1)
C18	S10	N1	C9	-51.6(1)	C2	C3	C4	C9	13.8(1)
O11	S10	C18	C19	-152.2(1)	C3	C4	C5	C6	-178.1(1)
011	S10	C18	C23	29.5(1)	C9	C4	C5	C6	0.2(2)
O12	S10	C18	C19	-20.5(1)	C3	C4	C9	N1	-0.8(1)
O12	S10	C18	C23	161.2(1)	C3	C4	C9	C8	179.0(1)
N1	S10	C18	C19	94.2(1)	C5	C4	C9	N1	-179.5(1)
N1	S10	C18	C23	-84.1(1)	C5	C4	C9	C8	0.3(2)
C14	O13	C2	N1	-71.3(1)	C4	C5	C6	C7	-0.4(2)
C14	O13	C2	C3	175.7(1)	C5	C6	C7	C8	0.0(2)
S10	N1	C2	O13	119.9(1)	C6	C7	C8	C9	0.5(2)
S10	N1	C2	C3	-123.7(1)	C7	C8	C9	N1	179.1(1)
C9	N1	C2	O13	-95.2(1)	C7	C8	C9	C4	-0.6(2)
C9	N1	C2	C3	21.2(1)	S10	C18	C19	C20	-178.7(1)
S10	N1	C9	C4	132.1(1)	C23	C18	C19	C20	-0.4(2)
S10	N1	C9	C8	-47.7(2)	S10	C18	C23	C22	179.2(1)
C2	N1	C9	C4	-13.3(1)	C19	C18	C23	C22	0.9(2)
C2	N1	C9	C8	166.9(1)	C18	C19	C20	C21	-1.0(2)
N16	N15	C3	C2	78.9(1)	C19	C20	C21	C22	1.8(2)
N16	N15	C3	C4	-41.3(2)	C19	C20	C21	C24	-177.7(1)
C3	N15	N16	N17	171(1)	C20	C21	C22	C23	-1.3(2)
O13	C2	C3	N15	-30.1(1)	C24	C21	C22	C23	178.2(1)
O13	C2	C3	C4	96.6(1)	C21	C22	C23	C18	-0.1(2)

Table S1-4. Torsion angles in degrees of *cis*-AZIN 3a

Table S1-5. Atomic coordinates for *cis*-AZIN 3a

atom	Xfrac + ESD	Yfrac + ESD	Zfrac + ESD	atom	Xfrac + ESD	Yfrac + ESD	Zfrac + ESD
S10	0.37962(2)	0.50891(3)	0.41332(2)	C21	0.25745(7)	0.25218(15)	0.57062(6)
011	0.33091(5)	0.61732(10)	0.38247(4)	C22	0.21984(7)	0.30742(16)	0.51731(6)
012	0.44807(5)	0.56268(11)	0.43936(4)	C23	0.25623(7)	0.38641(15)	0.46917(6)
O13	0.38095(5)	0.36995(12)	0.24750(4)	C24	0.21742(8)	0.17045(18)	0.62384(7)
N1	0.39947(6)	0.37621(12)	0.35903(5)	H2	0.300215	0.400206	0.310459
N15	0.32149(6)	0.08024(15)	0.25151(6)	H3	0.289005	0.147356	0.339299
N16	0.37939(7)	0.05352(16)	0.22135(6)	H5	0.399701	-0.130523	0.343578
N17	0.42728(8)	0.0196(2)	0.18962(7)	H6	0.503388	-0.166578	0.409247
C2	0.34736(7)	0.34035(16)	0.30594(6)	H7	0.563367	0.047355	0.45334
C3	0.33407(7)	0.16228(16)	0.31245(6)	H8	0.522288	0.303637	0.433464
C4	0.39963(7)	0.10689(15)	0.35059(6)	H14A	0.410884	0.548609	0.192848
C5	0.42424(8)	-0.04332(16)	0.36189(7)	H14B	0.424108	0.577923	0.267209
C6	0.48577(8)	-0.06416(17)	0.40071(7)	H14C	0.342348	0.586195	0.238452
C7	0.52147(8)	0.06384(17)	0.42696(6)	H19	0.422915	0.37181	0.529965
C8	0.49747(7)	0.21614(16)	0.41567(6)	H20	0.360229	0.235869	0.609555
C9	0.43576(7)	0.23410(15)	0.37729(6)	H22	0.168127	0.290495	0.513959
C14	0.39031(9)	0.53361(19)	0.23556(7)	H23	0.229897	0.423338	0.433065
C18	0.33199(7)	0.41096(14)	0.47442(6)	H24A	0.164067	0.185251	0.618732
C19	0.37116(7)	0.35527(15)	0.52677(6)	H24B	0.233173	0.21426	0.664735
C20	0.33363(7)	0.27549(16)	0.57408(6)	H24C	0.228936	0.058613	0.622691
第二章に関する実験

Synthesis of 1-Tosyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9aa) and 3,3'-(2,4,6-trimethoxy-1,3-phenylene)bis-1-tosylindole (16aa) (Scheme 2-5)



To a solution of AZIN **3a** (103 mg, 0.3 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (**11a**) (55.5 mg, 0.33 mmol) in DCE (3 mL, 0.1 M) was added $In(OTf)_3$ (16.9 mg, 0.03 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath for 2 h. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 50 mL) and washed with brine (50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/2) to give **9aa** (23.7 mg, 18% yield) and **16aa** (8.3 mg, 8% yield).

1-Tosyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9aa)



23.7 mg, 18% yield. colorless solid; mp 122–123 °C; IR (KBr) v: 1454, 1364, 1179, 1125 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.4, 1.2, 1.2 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H),

7.24 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (ddd, J = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.2, 159.2, 144.7, 135.6, 134.9, 131.5, 129.8, 1267.0, 126.5, 124.0, 122.9, 121.7, 115.3, 113.5, 102.7, 91.0, 55.8, 55.5, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 460.1195 (Calcd for C₂₄H₂₃NO₅SNa [M+Na]⁺: 460.1195).

3,3'-(2,4,6-trimethoxy-1,3-phenylene)bis-1-tosylindole (16aa)



8.3 mg, 8% yield. colorless solid; mp 229–231 °C; IR (KBr) v: 1445, 1366, 1175, 1109 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.77 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 4H), 7.64 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (ddd, *J* = 7.8, 6.6, 1.2 Hz, 2H), 7.20 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 6.46 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 159.0, 158.8, 144.8, 135.5, 135.0, 131.3, 129.8, 126.9, 126.1, 124.4, 123.2, 121.6, 115.7, 113.6, 107.9, 91.9, 60.5, 55.9, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 729.1706 (Calcd for C₃₉H₃₄N₂O₇S₂Na [M+Na]⁺: 729.1705).

Deptimization of reaction conditions at the indole 3 position of AZIN

Optimization of reaction conditions at the indole 3 position with respect to catalyst (Table 2-1)



To a solution of AZIN **3a** (0.3 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (**11a**) (0.33 mmol, 1.1 eq) in DCE (3 mL, 0.1 M) was added catalyst (0.03 mmol, 10 mol%) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC or for 2 h. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/2) to give **9aa** and **16aa**.

Optimization of reaction conditions at the indole 3 position with respect to solvent (Table 2-2)



To a solution of AZIN **3a** (0.3 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (**11a**) (0.33 mmol, 1.1 eq) in solvent (3 mL, 0.1 M) was added $InCl_3 \cdot 4H_2O$ (0.03 mmol, 10 mol%) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC or for 2 h. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/2) to give **9aa** and **16aa**.

Optimization of reaction conditions at the indole 3 position with respect to alkoxy group (Table 2-3)



 $R^2 = Et, iPr, Bn$

To a solution of AZIN 3 (0.3 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (11a) (0.33 mmol, 1.1 eq) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (0.03 mmol, 10 mol%) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole 4 indicated by TLC or for 2 h. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/2) to give 9aa.

■General procedure for the substitution reaction at the indole 3 position of AZINs (3) with 1,3,5trimethoxybenzene (11a) (Scheme 2-7)



To a solution of AZINs **3** (0.3 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (**11a**) (0.33 mmol, 1.1 eq) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (0.03 mmol, 10 mol%) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC or for 24 h. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/3) to give **9**.

5-Methoxy-1-tosyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9ba)



118 mg, 84% yield. colorless solid; mp 107–109 °C; IR (KBr) v: 1472, 1364, 1173, 1126 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.2, 159.2, 156.2, 144.5, 135.6, 132.6, 129.7, 127.4, 126.9, 115.5, 114.4, 113.2, 104.1, 102.8, 91.0, 55.8, 55.7, 55.5, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 490.1300 (Calcd for C₂₅H₂₅NO₆SNa [M+Na]⁺: 490.1300).

5-Chloro-1-tosyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9ca)



111 mg, 79% yield. colorless solid; mp 142–143 °C; IR (KBr) v: 1468, 1371, 1175, 1126, 1009 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.88 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.22–7.19 (m, 4H), 6.22 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.5, 159.1, 144.9, 135.3, 133.3, 132.9, 129.9, 128.8, 127.8, 126.9, 124.2, 121.4, 114.9, 114.6, 102.0, 91.0, 55.8, 55.5, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 494.0806, 496.0775 (Calcd for C₂₄H₂₂ClNO₅SNa [M+Na]⁺: 494.0805, 496.0775).

5-Bromo-1-tosyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9da)



118 mg, 76% yield. colorless solid; mp 153–154 °C; IR (KBr) v: 1456, 1371, 1175, 1125, 1009 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.35– 7.32 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.5, 159.1, 145.0, 135.3, 133.7, 133.3, 129.9, 127.6, 126.9, 126.8, 124.5, 116.6, 115.0, 114.8, 102.0, 91.0, 55.8, 55.5, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 538.0300, 540.0279 (Calcd for C₂₄H₂₂BrNO₅SNa [M+Na]⁺: 538.0300. 540.0279). 4-Chloro-1-tosyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9ea)



109 mg, 77% yield. colorless solid; mp 166–168°C; IR (KBr) v: 1456, 1377, 1175, 1132, 1024 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.88 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 6.6, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.5, 159.7, 145.0, 136.4, 135.3, 129.9, 128.6, 127.4, 127.2, 127.0, 124.6, 124.4, 114.9, 112.3, 103.2, 90.5, 55.8, 55.4, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 494.0805, 496.0776 (Calcd for C₂₄H₂₂ClNO₅SNa [M+Na]⁺: 494.0805, 496.0775).

6-Chloro-1-tosyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9fa)



103 mg, 73% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1456, 1371, 1177, 1128, 1011 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.4, 159.1, 145.0, 135.4, 135.2, 130.0, 129.9, 127.0, 126.9, 123.5, 122.6, 115.1, 113.7, 102.2, 91.0, 55.8, 55.5, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 494.0804, 496.0776 (Calcd for C₂₄H₂₂CINO₅SNa [M+Na]⁺: 494.0805, 496.0775).

7-Chloro-1-tosyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9ga)



49.0 mg, 35% yield. colorless solid; mp 173–175 °C; IR (KBr) v: 1458, 1362, 1177, 1128, 1003 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.5, 159.4, 144.4, 137.4, 135.4, 131.9, 130.3, 129.7, 127.3, 126.3, 123.7, 120.1, 118.9, 113.8, 102.1, 90.9, 55.9, 55.5, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 494.0806, 496.0774 (Calcd for C₂₄H₂₂ClNO₅SNa [M+Na]⁺: 494.0805, 496.0775).

1-Bezenesulfonyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9ha)



101 mg, 80% yield. colorless solid; mp 96–98 °C; IR (KBr) v: 1447, 1364, 1182, 1128 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 7.2, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.2, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.27 (ddd, *J* = 7.8, 6.6, 0.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.3, 159.2, 138.5, 135.0, 133.6, 131.6, 129.2, 126.9, 126.4, 124.1, 123.0, 121.8, 115.7, 113.6, 102.7, 91.1, 55.8, 55.5; HRMS (ESI) *m/z*: 446.1037 (Calcd for C₂₃H₂₁NO₅SNa [M+Na]⁺: 446.1038).

1-(2-Nitrobenzenesulfonyl)-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9ka)



0.05 mmol scale: 18.8 mg, 80% yield. colorless solid; mp 171–173 °C; IR (KBr) v: 1466, 1371, 1180, 1016 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27–7.24 (m, 2H), 7.19–7.13 (m, 3H), 6.25 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 161.2, 159.4, 139.2, 135.0, 134.3, 131.4, 131.0, 129.1, 127.8, 124.6, 123.6, 122.7, 121.6, 120.2, 113.3, 112.8, 102.7, 90.9, 55.9, 55.5; HRMS (ESI) *m/z*: 491.0892 (Calcd for C₂₃H₂₀N₂O₇SNa [M+Na]⁺: 491.0889).

1-Benzoyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9la)



71.0 mg, 61% yield. colorless solid; mp 138–139 °C; IR (KBr) v: 1678, 1126 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 168.6, 161.2, 159.3, 136.1, 135.1, 131.7, 131.4, 129.4, 128.5, 127.5, 124.5, 123.6, 121.1, 116.4, 114.7, 103.0, 91.0, 55.9, 55.5; HRMS (ESI) *m/z*: 410.1368 (Calcd for C₂₄H₂₁NO₄SNa [M+Na]⁺: 410.1368).

1-Acetyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9ma)



14.5 mg, 15% yield. colorless solid; mp 142–144 °C; IR (KBr) v: 1717, 1125 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.4, 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 2.63 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 168.4, 161.3, 159.5, 135.7, 131.2, 125.0, 124.6, 123.2, 120.9, 116.5, 115.4, 103.3, 91.4, 55.9, 55.5, 24.0; HRMS (ESI) *m/z*: 348.1212 (Calcd for C₁₉H₁₉NO₄SNa [M+Na]⁺: 348.1212).

■General procedure for the substitution reaction at the indole 3 position of AZIN 3a with nucleophiles as alkoxybenzenes or indoles (Scheme 2-8)



To a solution of AZIN **3a** (1 mmol) and nucleophiles **11** (1.1 mmol, 1.1 eq) in DCE (0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (0.1 mmol, 10 mol%) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC or for 24 h. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/1, and/or toluene/hexane = 1/2-1/1) to give **9a**.

Nucleophiles **11b** ^{S14}, **11c** ^{S15} and **11d** ^{S16} were prepared by reported methods. The other **11** compounds were used as received from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Kanto Chemical, TCI and Wako).

1-Tosyl-3-(3-chloro-2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9ab)



324 mg, 69% yield. colorless solid; mp 158–160 °C; IR (KBr) v: 1450, 1379, 1177, 1119, 1018 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 9.0, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 157.4, 156.3, 156.1, 144.9, 135.5, 135.0, 130.9, 129.8, 126.9, 126.3, 124.5, 123.2, 121.5, 115.0, 113.7, 109.0, 92.9, 60.5, 56.5, 56.1, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 494.0805, 496.0774 (Calcd for C₂₄H₂₂ClNO₅SNa [M+Na]⁺: 494.0805, 496.0775). 1-Tosyl-3-(3-bromo-2,4,6-trimethoxyphenyl)indole (9ac)



275 mg, 53% yield. colorless solid; mp 145–146 °C; IR (KBr) v: 1449, 1369, 1177, 1115, 1016 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21–7.17 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 158.4, 157.2, 157.1, 144.9, 135.5, 135.0, 130.9, 129.8, 126.9, 126.3, 124.5, 123.2, 121.5, 115.2, 113.7, 109.1, 98.7, 92.8, 60.4, 56.6, 56.1, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 538.0301, 540.0280 (Calcd for C₂₄H₂₂BrNO₅SNa [M+Na]⁺: 538.0300. 540.0279).





0.3 mmol scale: 117 mg, 76% yield. colorless solid; mp 174–175 °C; IR (KBr) v: 1456, 1383, 1172, 1109 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.40–7.39 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 7.19 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 158.4, 158.1, 157.9, 144.7, 135.6, 135.0, 134.2, 131.3, 131.0, 129.8, 127.9, 126.9, 126.8, 126.1, 124.3, 123.1, 121.7, 117.8, 116.0, 113.6, 107.7, 92.0, 60.4, 56.1, 55.9, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 536.1508 (Calcd for C₃₀H₂₇NO₅SNa [M+Na]⁺: 536.1508).

1-Tosyl-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl)indole (9ae)



270 mg, 62% yield. colorless solid; mp 133–135 °C; IR (KBr) v: 1447, 1364, 1211, 1169, 1125 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.25–7.21 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 151.5, 149.3, 144.9, 143.2, 135.4, 135.1, 130.4, 129.9, 127.0, 125.0, 124.5, 123.3, 121.0, 119.4, 114.4, 113.8, 113.3, 98.4, 56.8, 56.6, 56.3, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 460.1195 (Calcd for C₂₄H₂₃NO₅SNa [M+Na]⁺: 460.1195).

Mixture of 1-tosyl-3-(2,4-dimethoxyphenyl)indole and isomer (1-Tosyl-3-(2,6-dimethoxyphenyl)indole) (9af)



249 mg, 61% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1447, 1369, 1175, 1128 cm⁻¹; major product: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.23–7.20 (m, 3H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); minor product: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32–7.20 (m, 5H), 7.15 (ddd, J = 8.4, 7.8, 0.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.32 (s, 3H); mixture: ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 160.5, 158.5, 158.1, 144.8, 144.7, 135.6, 135.5, 135.1, 134.9, 131.3, 131.2, 130.6, 129.9, 129.8, 129.4, 127.2, 127.0, 126.7, 124.8, 124.4, 124.0, 123.2, 122.9, 121.7, 121.2, 119.5, 115.2, 114.5, 113.7, 113.5, 110.1, 104.5, 104.2, 99.2, 55.9, 55.6, 55.6, 21.6, 21.6; HRMS

(ESI) *m/z*: 430.1090 (Calcd for C₂₃H₂₁NO₄SNa [M+Na]⁺: 430.1089).

Mixture of 1-tosyl-3-(2,4-diethoxyphenyl)indole and isomer (1-Tosyl-3-(2,6diethoxyphenyl)indole) (9ag)



230 mg, 53% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1447, 1369, 1175, 1132 cm⁻¹; major product: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.26–7.14 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.03 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); minor product: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26–7.14 (m, 5H), 3.95 (q, *J* = 6.6 Hz, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); mixture: ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 159.7, 157.8, 157.3, 144.8, 144.6, 135.7, 135.5, 135.1, 134.8, 131.2, 130.9, 130.6, 129.9, 129.8, 129.2, 126.9, 126.9, 126.6, 125.0, 124.4, 123.9, 123.1, 122.5, 122.2, 121.1, 119.3, 115.5, 114.4, 113.7, 113.3, 110.5, 105.2, 105.1, 100.5, 64.1, 63.9, 63.7, 21.6, 21.6, 15.0, 14.9, 14.8; HRMS (ESI) *m/z*: 458.1403 (Calcd for C₂₅H₂₅NO₄SNa [M+Na]⁺: 458.1402).

3-(Indol-3-yl)-1-tosylindole (9ah)



287 mg, 74% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 3422, 1447, 1364 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.31 (br s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82–7.80 (m, 3H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.29– 7.25 (m, 2H), 7.21–7.20 (m, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 144.9, 136.4, 135.5, 135.3, 130.5, 130.0, 126.9, 126.3, 124.9, 123.4, 122.9, 122.6, 122.5, 120.9, 120.5, 120.0, 117.4, 114.0, 111.5, 108.9, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 409.0987 (Calcd for C₂₃H₁₈N₂O₂SNa [M+Na]⁺: 409.0987).

3-(5-Methoxyindol-3-yl)-1-tosylindole (9ai)



250 mg, 60% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 3422, 1447, 1364, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.24 (br s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 9.0, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 8.4, 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 154.8, 145.0, 135.5, 135.4, 131.5, 130.5, 130.0, 126.9, 126.9, 124.9, 123.4, 122.4, 120.9, 117.5, 114.0, 113.0, 112.2, 108.6, 101.9, 56.1, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 439.1093 (Calcd for C₂₄H₂₀N₂O₃SNa [M+Na]⁺: 439.1092).

3-(5-Methylindol-3-yl)-1-tosylindole (9aj)



323 mg, 81% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 3420, 1447, 1364 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.23 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82–7.81 (m, 3H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40–7.39 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.0, 135.5, 135.3, 134.7, 130.6, 130.0, 129.8, 126.9, 126.5, 124.9, 124.5, 123.5, 122.8, 122.4, 121.0, 119.5, 117.7, 114.0, 111.2, 108.2, 21.7, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 423.1143 (Calcd for C₂₄H₂₀N₂O₂SNa [M+Na]⁺: 423.1143).

3-(5-Chloroindol-3-yl)-1-tosylindole (9ak)



270 mg, 64% yield. colorless solid; mp 149–150 °C; IR (KBr) v: 3435, 1449, 1368, 1086 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.40 (br s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.21–7.20 (m, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.1, 135.5, 135.2, 134.7, 130.3, 130.0, 127.5, 126.9, 126.2, 125.1, 124.0, 123.6, 123.2, 122.6, 120.7, 119.4, 116.8, 114.0, 112.6, 108.6, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 443.0596, 445.0568 (Calcd for C₂₃H₁₇ClN₂O₂SNa [M+Na]⁺: 443.0597, 445.0568).

3-(5-Bromoindol-3-yl)-1-tosylindole (9al)



256 mg, 55% yield. colorless solid; mp 154–156 °C; IR (KBr) v: 3433, 1447, 1368, 1094 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.38 (br s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83–7.81 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.1, 135.5, 135.2, 135.0, 130.3, 130.0, 128.2, 126.9, 125.7, 125.1, 123.8, 123.6, 122.7, 122.5, 120.7, 116.8, 114.0, 113.7, 113.0, 108.5, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 487.0091, 489.0070 (Calcd for C₂₃H₁₇BrN₂O₂SNa [M+Na]⁺: 487.0092, 489.0071).

3-(2-Methylindol-3-yl)-1-tosylindole (9am)



287 mg, 71% yield. colorless solid; mp 103–105 °C; IR (KBr) v: 3399, 1458, 1364 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.10 (br s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (ddd, *J* = 9.0, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.0, 135.5, 135.4, 135.3, 132.9, 131.3, 130.0, 128.4, 127.0, 124.8, 124.0, 123.2, 121.7, 121.6, 119.9, 119.3, 117.3, 113.9, 110.5, 105.0, 21.7, 12.7; HRMS (ESI) *m/z*: 423.1142 (Calcd for C₂₄H₂₀N₂O₂SNa [M+Na]⁺: 423.1143).

3-(1-Methylindol-3-yl)-1-tosylindole (9an)



208 mg, 52% yield. red oil; IR (KBr) v: 1447, 1368 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.80–7.79 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.4, 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 8.4, 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 144.9, 137.2, 135.5, 135.4, 130.5, 129.9, 127.2, 126.9, 126.8, 124.9, 123.4, 122.4, 122.2, 120.9, 120.2, 120.0, 117.6, 114.0, 109.7, 107.2, 33.1, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 423.1144 (Calcd for C₂₄H₂₀N₂O₂SNa [M+Na]⁺: 423.1143).

■General procedure for the substitution reaction at the indole 3 position of AZIN 3a with nucleophiles as thiophenols 8 (Scheme 2-8)



To a solution of AZIN **3a** (1 mmol) and thiophenols **11** (1.1 mmol, 1.1 eq) in DCE (5 mL, 0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (0.1 mmol, 10 mol%) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC or for 24 h. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/1, and/or toluene/hexane = 1/2-1/1) to give **9a** and **5a**.

3-Phenylthio-1-tosylindole (9aq)



190 mg, 50% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1445, 1373, 1265 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 9.0, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.18–7.15 (m, 2H), 7.12–7.08 (m, 3H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.5, 136.3, 135.5, 135.0, 131.1, 130.9, 130.1, 129.0, 127.3, 127.1, 125.9, 125.5, 123.9, 120.5, 113.9, 111.9, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 402.0598 (Calcd for C₂₁H₁₇NO₂S₂Na [M+Na]⁺: 402.0598). 3-(4-Methoxyphenylthio)-1-tosylindole (9ar)



82.6 mg, 20% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1493, 1373, 1265, 1175 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 5H), 6.80 (ddd, J = 9.6, 2.4, 2.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 158.8, 145.4, 135.5, 135.0, 131.0, 130.9, 130.1, 129.3, 127.0, 125.9, 125.4, 123.8, 120.4, 114.8, 114.4, 113.8, 55.4, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 432.0704 (Calcd for C₂₂H₁₉NO₃S₂Na [M+Na]⁺: 432.0704).

3-(4-Bromophenylthio)-1-tosylindole (9as)



321 mg, 70% yield. colorless solid; mp 149–151 °C; IR (KBr) v: 1474, 1369, 1260, 1005 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.28–7.25 (m, 4H), 7.21 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.6, 135.7, 135.5, 134.9, 132.0, 131.2, 130.8, 130.2, 128.7, 127.1, 125.7, 124.0, 120.4, 119.6, 113.9, 111.0, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 479.9704, 481.9682 (Calcd for C₂₁H₁₆BrNO₂S₂Na [M+Na]⁺: 479.9704, 481.9683).

3-(2-Naphthalenylthio)-1-tosylindole (9at)



228 mg, 53% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1445, 1375, 1263 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 9.0, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.42–7.37 (m, 3H), 7.34 (ddd, *J* = 8.4, 0.6, 0.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.5, 135.5, 135.0, 133.7, 131.8, 131.1, 131.0, 130.2, 128.7, 127.8, 127.1, 127.1, 126.6, 125.7, 125.6, 125.4, 124.0, 120.5, 113.9, 111.9, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 452.0755 (Calcd for C₂₅H₁₉NO₂S₂Na [M+Na]⁺: 452.0755). Mechanism Studies of nucleophilic substitution at the indole 3 position

Synthesis of 3-Azido-1-tosylindole (4a) (Scheme 2-9)



To a solution of **3a** (344 mg, 1 mmol) in DCE (5 mL, 0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (29.3 mg, 0.1 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/1) to give **4a** (25.9 mg, 8% yield). The structure of this product was determined by ¹H NMR (400 MHz) and HRMS (ESI-TOF-MS) analyses. This compound was unstable and decomposed quickly. Therefore, ¹³C NMR chart, melting point and IR data were unavailable.

3-Azido-1-tosylindole (4a)



25.9 mg, 8% yield. orange solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28–7.23 (m, 3H), 2.23 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z*: 335.0579 (Calcd for C₁₅H₁₂N₄O₂SNa [M+Na]⁺: 335.0579).

Substitution reaction at the indole 3 position using 3-azido-1-tosylindole (4a) (Scheme 2-10)



To a solution of 3-azido-1-tosylindole (4a) (15.4 mg, 0.05 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (11a)

(9.3 mg, 0.055 mmol) in DCE (0.25 mL, 0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (1.5 mg, 0.005 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 10 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/2) to give **9aa** (10.4 mg, 48% yield).

Substitution reaction of AZIN 3a with 2,6-di-*tert*-butyl-4-hydroxytoluene (BHT, 21) as radical inhibitor (Scheme 2-11)



To a solution of AZIN **3a** (104 mg, 0.3 mmol), 1,3,5-trimethoxybenzene (**11a**) (55.5 mg, 0.33 mmol) and BHT (**21**) (66.1 mg, 0.3 mmol) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (8.8 mg, 0.03 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C for 1 h. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/2) to give **9aa** (101 mg, 77% yield) and **16aa** (18.0 mg, 17% yield).

Substitution reaction at the indole 3 position with *trans*-AZIN 3a (Scheme 2-12)



To a solution of *trans*-AZIN **3a** (17.2 mg, 0.05 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (**11a**) (9.3 mg, 0.055 mmol) in DCE (0.25 mL, 0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (1.5 mg, 0.005 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C for 1 h. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 10 mL) and washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/2) to give *trans*-AZIN **3a** (3.3 mg, 19% yield) and **9aa** (12.5 mg, 57% yield).

Isolation of 3-[N-(3-chloro-2,4,6-trimethoxyphenyl)-N-tosylamino]indole (16) (Scheme 2-13)



To a solution of AZIN 3a (345 mg, 1 mmol) and 1-chloro-2,4,6-trimethoxybenzene (11b) (224 mg,

1.1 mmol) in DCE (5 mL, 0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (29.5 mg, 0.1 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC or for 24 h. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, and the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/1) to give **9ab** (324 mg, 69% yield) and **23** (9.2 mg, 2% yield). This structure was determined by 2D NMR (H-H COSY, HMQC, HMBC) analyses.

3-[*N*-(3-chloro-2,4,6-trimethoxyphenyl)-*N*-tosylamino]indole (23)



9.2 mg, 2% yield. dark purple oil; IR (KBr) v: 3379, 1456, 1341, 1161, 1107 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.35 (br s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.22 (ddd, *J* = 7.8, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 7.8, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 156.7, 155.7, 154.4, 142.0, 136.4, 134.8, 128.6, 127.1, 126.1, 125.0, 123.1, 120.5, 119.9, 111.7, 110.7, 109.8, 107.4, 92.8, 61.1, 56.6, 56.4, 21.6; HRMS (ESI) *m/z*: 509.0912, 511.0884 (Calcd for C₂₄H₂₃ClN₂O₅SNa [M+Na]⁺: 509.0914, 511.0884).

The NH moiety of the indole was disclosed by HMBC correlations between H-1 and C-3a, and H-1 and C-7a; then the structure of **23** was elucidated to be shown in **figure S2-4**.



Figure S2-1. ¹H NMR spectrum of 23 in CDCl₃ (600 MHz)



Figure S2-2. ¹³C NMR spectrum of 23 in CDCl₃ (151 MHz)



Figure S2-3. HMBC spectrum of 23 in CDCl₃ (600 MHz)



Figure S2-4. Enlarged view of HMBC spectrum of 23 in CDCl₃ (600 MHz)

第三章に関する実験

Isolation of 2-(indol-3-yl)-1-tosylindolin-3-one (28ah) (Scheme 3-1)



To a solution of AZIN **3a** (345 mg, 1 mmol) and indole (**11h**) (129 mg, 1.1 mmol) in DCE (5 mL, 0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (29.3 mg, 0.1 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL), washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/1 and toluene/hexane = 1/2-1/1) to give **9ah** (287 mg, 74% yield) and **28ah** (36.8 mg, 9% yield). The structure of this product was determined by ¹H NMR (600 MHz) and HRMS (ESI-TOF-MS) analyses. This compound was unstable and decomposed quickly. Therefore, ¹³C NMR chart, melting point and IR data were unavailable.

2-(indol-3-yl)-1-tosylindolin-3-one (28ah)



36.8 mg, 9% yield. brown oil; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.47 (br s, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50–7.50 (m, 1H) 7.46–7.41 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t,

J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 2.18 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z*: 425.0936 (Calcd for C₂₃H₁₈N₂O₃SNa [M+Na]⁺: 425.0936).

Synthesis of 1-Tosylindolin-3-on-2-yl benzoate (31aa) (Scheme 3-4)



To a solution of AZIN **3a** (103 mg, 0.3 mmol), benzoic acid (**30a**) (183 mg, 1.5 mmol) and H₂O (5.4 μ L, 0.3 mmol) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (0.19 mL, 1.5 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (3 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/5) to give **31aa** (104 mg, 85% yield).

1-Tosylindolin-3-on-2-yl benzoate (31aa)



104 mg, 85% yield. colorless solid; mp 138–140 °C; IR (KBr) v: 1740, 1462, 1375, 1177 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.02–7.99 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.3, 164.7, 152.1, 145.5, 138.1, 134.3, 134.0, 130.4, 130.2, 128.5, 128.4, 127.5, 125.2, 124.8, 122.5, 115.8, 80.5, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 430.0725 (Calcd for C₂₂H₁₇NO₅SNa [M+Na]⁺: 430.0725).

■Optimization of reaction conditions at the indole 2 position of AZIN Synthesis of 1-Tosylindolin-3-on-2-yl benzoate (31aa) (Scheme 3-6)



To a solution of *cis*-AZIN **3a** (103 mg, 0.3 mmol), benzoic acid (**30a**) (183 mg, 1.5 mmol) and H₂O (5.4 μ L, 0.3 mmol) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (8.9 mg, 0.03 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (3 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/5) to give *cis*-AZIN **3a** (30.0 mg, 29% yield), *trans*-AZIN **3a** (37.2 mg, 36 % yield) and **31aa** (104 mg, 85% yield).

Optimization of reaction conditions at the indole 2 position with respect to Lewis acid (Table 3-1)



To a solution of cis-AZIN 3a (0.3 mmol), benzoic acid (30a) (1.5 mmol, 5 eq) and H₂O (0.3 mmol, 1

eq) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added Lewis acid (X eq) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC or for 16 h. The reaction mixture was quenched with H₂O (3 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/5) to give *trans*-AZIN **3a**, **31aa** and **37a**.

2-Methoxy-1-tosylindolin-3-one (37a)



colorless solid; mp 131–133 °C; IR (KBr) v: 1726, 1460, 1357, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.64 (ddd, *J* = 8.4, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H) 5.12 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 194.4, 152.5, 145.2, 138.1, 134.9, 130.1, 127.4, 125.1, 124.6, 122.9, 116.2, 88.9, 55.7, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 340.0620 (Calcd for C₁₆H₁₅NO₄SNa [M+Na]⁺: 340.0620).

Optimization of reaction conditions at the indole 2 position with respect to solvent (Table 3-2)



To a solution of AZIN **3a** (0.3 mmol), benzoic acid (**30a**) (1.5 mmol, 5 eq) and H_2O (0.3 mmol, 1 eq) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added Lewis acid (X eq) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC.

The reaction mixture was quenched with H_2O (3 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/5) to give **31aa** and **37a**.

Optimization of substitution reaction conditions at the indole 2 position with respect to equivalent of nucleophile and Lewis acid (Table 3-3)



To a solution of *cis*-AZIN **3a** (0.3 mmol), benzoic acid (**30a**) (X eq) and H₂O (0.3 mmol, 1 eq) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (Y eq) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (3 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/5) to give *trans*-AZIN **3a**, **31aa** and **37a**.

■General procedure for the substitution reaction at the indole 2 position of AZINs (3) with benzoic acid (24a) (Scheme 3-7)



To a solution of AZINs **3** (0.3 mmol), benzoic acid (**30a**) (1.5 mmol, 5 eq) and H₂O (0.3 mmol, 1 eq) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (1.5 mmol, 5 eq) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (3 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/5) to give **31**.

5-Methoxy-1-tosylindolin-3-on-2-yl benzoate (31ba)



108 mg, 82% yield. colorless solid; mp 154–156 °C; IR (KBr) v: 1743, 1732, 1498, 1366, 1171 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.03 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 1.2, 1.2 Hz, 2H), 7.59 (tt, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.4, 164.8, 157.3, 146.6, 145.4, 134.0, 133.8, 130.4, 130.2, 128.6, 128.4, 127.6, 126.9, 123.5, 117.5, 106.0, 81.1, 55.9, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 460.0830 (Calcd for C₂₃H₁₉NO₆SNa [M+Na]⁺: 460.0831).

5-Chloro-1-tosylindolin-3-on-2-yl benzoate (31ca)



107 mg, 81% yield. colorless solid; mp 165–167 °C; IR (KBr) v: 1753, 1736, 1460, 1369, 1179, 1024 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.66–7.63 (m, 2H), 7.60 (tt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 190.2, 164.6, 150.3, 145.7, 137.6, 134.1, 134.1, 130.7, 130.4, 130.3, 128.6, 128.1, 127.5, 124.6, 123.9, 117.1, 81.0, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 464.0333, 466.0307 (Calcd for C₂₂H₁₆ClNO₅SNa [M+Na]⁺: 464.0335, 466.0306).

5-Bromo-1-tosylindolin-3-on-2-yl benzoate (31da)



126 mg, 86% yield. colorless solid; mp 158–160 °C; IR (KBr) v: 1751, 1736, 1452, 1369, 1179, 955 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.60 (tt, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 190.0, 164.6, 150.8, 145.7, 140.4, 134.1, 134.1, 130.4, 130.3, 128.6, 128.1, 127.7, 127.5, 124.2, 118.0, 117.4, 80.8, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 507.9832, 509.9810 (Calcd for C₂₂H₁₆BrNO₅SNa [M+Na]⁺: 507.9830, 509.9810).

4-Chloro-1-tosylindolin-3-on-2-yl benzoate (31ea)



114 mg, 86% yield. colorless solid; mp 168–170 °C; IR (KBr) v: 1749, 1724, 1470, 1375, 1177, 1024 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.61–7.57 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 188.4, 164.6, 153.3, 145.8, 137.9, 134.1, 134.0, 133.3, 130.4, 130.3, 128.6, 128.3, 127.5, 126.1, 119.4, 113.8, 80.5, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 464.0335, 466.0306 (Calcd for C₂₂H₁₆ClNO₅SNa [M+Na]⁺: 464.0335, 466.0306).

6-Chloro-1-tosylindolin-3-on-2-yl benzoate (31fa)



117 mg, 88% yield. colorless solid; mp 177–179 °C; IR (KBr) v: 1749, 1740, 1452, 1371, 1171, 1026 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.77 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (tt, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21–7.19 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 190.0, 164.6, 152.6, 145.7, 144.7, 134.3, 134.1, 130.4, 130.3, 128.6, 128.2, 127.5, 125.9, 125.4, 121.0, 116.0, 80.9, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 464.0335, 466.0306 (Calcd for C₂₂H₁₆ClNO₅SNa [M+Na]⁺: 464.0335, 466.0306).

7-Chloro-1-tosylindolin-3-on-2-yl benzoate (31ga)



98.3 mg, 74% yield. purple solid; mp 156–158 °C; IR (KBr) v: 1748, 1726, 1470, 1356, 1169, 1018 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.05 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.79 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.5, 164.6, 149.6, 144.6, 139.3, 137.2, 134.2, 130.3, 129.6, 128.8, 128.1, 127.9, 127.4, 126.8, 124.1, 123.4, 82.2, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 464.0335, 466.0308 (Calcd for C₂₂H₁₆ClNO₅SNa [M+Na]⁺: 464.0335, 466.0306).

1-Benzenesulfonylindolin-3-on-2-yl benzoate (31ha)



108 mg, 92% yield. colorless solid; mp 155–157; IR (KBr) v: 1744, 1732, 1464, 1371, 1175 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.02–7.99 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44–7.40 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.2, 164.7, 152.0, 138.1, 137.3, 134.3, 134.0, 130.4, 129.6, 128.6, 128.4, 127.5, 125.2, 124.9, 122.5, 115.7, 80.5; HRMS (ESI) *m/z*: 416.0569 (Calcd for C₂₁H₁₅NO₅SNa [M+Na]⁺: 416.0569).

1-(4-Methoxybenzenesulfonyl)indolin-3-on-2-yl benzoate (31ia)



114 mg, 90% yield. colorless solid; mp 158–160 °C; IR (KBr) v: 1726, 1460, 1358, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J =
8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.72–7.69 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.77 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.4, 164.8, 164.2, 152.2, 138.1, 134.0, 130.4, 129.8, 128.7, 128.6, 128.5, 125.2, 124.7, 122.5, 115.8, 114.8, 80.5, 55.7; HRMS (ESI) *m*/*z*: 446.0675 (Calcd for C₂₂H₁₇NO₆SNa [M+Na]⁺: 446.0674).

1-Mesylindolin-3-on-2-yl benzoate (31ja)



88.2 mg, 89% yield. colorless solid; mp 161–163 °C; IR (KBr) v: 1746, 1466, 1356, 1163 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.06 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73–7.70 (m, 2H), 7.60 (tt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (ddd, J = 7.8, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.11 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.0, 164.5, 151.6, 138.2, 134.2, 130.3, 128.8, 128.2, 125.5, 124.8, 122.3, 114.8, 80.8, 40.2; HRMS (ESI) *m/z*: 354.0412 (Calcd for C₁₆H₁₃NO₅SNa [M+Na]⁺: 354.0412).

■General procedure for the substitution reaction at the indole 2 position of AZIN 3a with carboxylic acids 24 (Table 3-4)



To a solution of AZIN **3a** (1 mmol), carboxylic acid **30** (5 mmol, 5 eq) and H₂O (1 mmol, 1 eq) in DCE (5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (5 mmol, 5 eq) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/5 and/or CHCl₃/hexane = 1/3-1/1) and/or to give **31a** and **37a**.

1-Tosylindolin-3-on-2-yl 4-methoxybenzoate (31ab)



371 mg, 85% yield. colorless solid; mp 178–180 °C; IR (KBr) v: 1736, 1719, 1458, 1368, 1175 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.71–7.68 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.6, 164.4, 164.2, 152.0, 145.4, 138.0, 134.3, 132.6, 130.2, 127.5, 125.1, 124.7, 122.6, 120.6, 115.7, 113.8, 80.5, 55.6, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 460.0830 (Calcd for C₂₃H₁₉NO₆SNa [M+Na]⁺: 460.0831). 1-Tosylindolin-3-on-2-yl 4-bromobenzoate (31ac)



282 mg, 58% yield. colorless solid; mp 165–167 °C; IR (KBr) v: 1736, 1724, 1464, 1364, 1173, 1036 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73–7.69 (m, 2H), 7.58 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.24–7.21 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.1, 164.1, 152.1, 145.6, 138.2, 134.1, 132.0, 131.8, 130.3, 129.3, 127.5, 127.3, 125.2, 124.9, 122.4, 115.8, 80.5, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 507.9831, 509.9809 (Calcd for C₂₂H₁₆BrNO₅SNa [M+Na]⁺: 507.9830, 509.9810).

1-Tosylindolin-3-on-2-yl 3-bromobenzoate (31ad)



418 mg, 86% yield. colorless solid; mp 140–142 °C; IR (KBr) v: 1739, 1728, 1460, 1375, 1175, 1049 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.09 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73–7.69 (m, 3H), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24–7.21 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.0, 163.5, 152.2, 145.7, 138.3, 136.9, 134.2, 133.2, 130.3, 130.3, 130.2, 129.0, 127.5, 125.3, 124.9, 122.6, 122.3, 115.8, 80.5, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 507.9832, 509.9810 (Calcd for C₂₂H₁₆BrNO₅SNa [M+Na]⁺: 507.9830, 509.9810).

1-Tosylindolin-3-on-2-yl 2-bromobenzoate (31ae)



404 mg, 83% yield. colorless solid; mp 170–172 °C; IR (KBr) v: 1749, 1462, 1362, 1175, 1022 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96–7.94 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72–7.67 (m, 3H), 7.38–7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 190.9, 163.7, 152.1, 145.7, 138.2, 134.7, 133.8, 133.6, 132.5, 130.3, 129.7, 127.6, 127.3, 125.3, 124.9, 122.9, 122.3, 115.8, 80.3, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 507.9830, 509.9811 (Calcd for C₂₂H₁₆BrNO₅SNa [M+Na]⁺: 507.9830, 509.9810).

1-Tosylindolin-3-on-2-yl acetate (31af)



321 mg, 93% yield. colorless solid; mp 159–161 °C; IR (KBr) v: 1761, 1742, 1462, 1373, 1175 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (ddd, *J* = 7.8, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.4, 169.2, 152.1, 145.7, 138.2, 133.8, 130.3, 127.6, 125.2, 124.9, 122.3, 115.9, 79.6, 21.7, 20.7; HRMS (ESI) *m/z*: 368.0567 (Calcd for C₁₇H₁₅NO₅SNa [M+Na]⁺: 368.0569).

1-Tosylindolin-3-on-2-yl propionate (31ag)



331 mg, 92% yield. colorless solid; mp 129–130 °C; IR (KBr) v: 1736, 1462, 1371, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (ddd, J = 8.4, 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.52–2.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.5, 172.7, 152.1, 145.6, 138.1, 133.8, 130.3, 127.6, 125.1, 124.9, 122.3, 115.9, 79.7, 27.3, 21.7, 8.7; HRMS (ESI) *m/z*: 382.0725 (Calcd for C₁₈H₁₇NO₅SNa [M+Na]⁺: 382.0725).

1-Tosylindolin-3-on-2-yl pivalate (31ah)



311 mg, 80% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1740, 1462, 1371, 1175 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.68 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.5, 176.7, 152.1, 145.6, 138.0, 133.7, 130.3, 127.6, 125.0, 124.9, 122.5, 116.0, 79.9, 38.9, 27.0, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 410.1039 (Calcd for C₂₀H₂₁NO₅SNa [M+Na]⁺: 410.1038).

■General procedure for the substitution reaction at the indole 2 position of AZIN 3a with alcohols 24 (Table 3-5)



To a solution of AZIN **3a** (1 mmol), alcohol **30** (5 mmol, 5 eq) and H₂O (1 mmol, 1 eq) in DCE (5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (5 mmol, 5 eq) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/5 and/or CHCl₃/hexane = 1/3-1/1) and/or to give **31a** and **37a**.

2-Hydroxy-1-tosylindolin-3-one (31ai)



107 mg, 32% yield. colorless needle; mp 165–167 °C; IR (KBr) v: 3480, 1724, 1462, 1358, 1161 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.81 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 192.9, 151.3, 145.5, 138.3, 134.4, 130.3, 127.5, 125.5, 124.5, 122.1, 115.0, 82.7, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 326.0462 (Calcd for C₁₃H₁₃NO₄SNa [M+Na]⁺: 326.0463).

2-Ethoxy-1-tosylindolin-3-one (31ak)



199 mg, 60% yield. colorless solid; mp 94–96 °C; IR (KBr) v: 1734, 1460, 1364, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.62 (ddd, *J* = 7.8, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (ddd, *J* = 8.4, 7.8, 0.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.86–3.81 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 194.6, 152.4, 145.1, 138.0, 135.1, 130.0, 127.4, 125.1, 124.5, 122.9, 116.1, 88.2, 64.8, 21.7, 15.1; HRMS (ESI) *m/z*: 354.0776 (Calcd for C₁₇H₁₇NO₄SNa [M+Na]⁺: 354.0776).

2-iso-Propoxy-1-tosylindolin-3-one (31al)



214 mg, 62% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1734, 1464, 1362, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.75 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (ddd, J = 7.8, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.36 (sep, J = 6.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 194.8, 152.2, 144.9, 137.8, 135.3, 130.0, 127.4, 125.2, 124.4, 122.8, 116.1, 87.0, 73.3, 23.0, 22.7, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 368.0933 (Calcd for C₁₈H₁₉NO₄SNa [M+Na]⁺: 368.0933).

2-Benzyloxy-1-tosylindolin-3-one (31an)



237 mg, 59% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1732, 1462, 1364, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65–7.62 (m, 2H), 7.41–7.40 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 3H), 7.18–7.15 (m, 3H), 5.28 (s, 1H), 4.90 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 10.2 Hz,

1H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 194.3, 152.4, 145.1, 138.0, 136.5, 134.9, 130.0, 128.6, 128.5, 128.2, 127.5, 125.2, 124.6, 122.9, 116.3, 87.6, 71.0, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 416.0933 (Calcd for C₂₂H₁₉NO₄SNa [M+Na]⁺: 416.0933).

Mechanism Studies of nucleophilic substitution at the indole 2 position

Mechanism study of substitution reaction at the indole 2 position: alkoxy group (Table 3-6)



To a solution of AZINs **3** (0.3 mmol), benzoic acid (**30a**) (1.5 mmol, 5 eq) and H₂O (0.3 mmol, 1 eq) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (1.5 mmol, 5 eq) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (3 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL), washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/2) to give **31aa** and **37** (**37o** = **31al**, **37p** = **31ai**, **37q** = **31an**).

Scrambling experiments of 1-tosylindolin-3-on-2-yl benzoate (31aa) with methanol (30j) (Scheme 3-11)



To a solution of 1-tosylindolin-3-on-2-yl benzoate **31aa** (40.7 mg, 0.1 mmol) and methanol **30j** (8 μ L, 0.2 mmol) in DCE (0.5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (25 μ L, 0.2 mmol) under Ar. The reaction

mixture was quenched with H₂O (2 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 10 mL), washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/5) to give **37a** (2.5 mg, 8% yield) and **31aa** (35.8 mg, 88% yield).

Scrambling experiments of 2-methoxy-1-tosylindolin-3-one (37a) with benzoic acid (30a) (Scheme 3-11)



To a solution of 2-methoxy-1-tosylindolin-3-one **37a** (31.7 mg, 0.1 mmol) and benzoic acid **30a** (24.4 mg, 0.2 mmol) in DCE (0.5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (25 μ L, 0.2 mmol) under Ar. The reaction mixture was quenched with H₂O (2 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 10 mL), washed with brine (10 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/5) to give **31aa** (2.7 mg, 7% yield) and **37a** (23.7 mg, 75% yield).

Substitution reaction at the indole 2 position of AZIN 3a with natural products and bioactive agents 30 (Table 3-7) and pharmaceuticals 24 (Table 3-8)



Nucleophiles **30q** ^{S17)} and **30r** ^{S18)} were prepared by reported methods. ^{S17)} The other nucleophiles were used as received from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Kanto Chemical, TCI and Wako).

1-Tosylindolin-3-on-2-yl oleate (31ao)

31ao

To a solution of AZIN **3a** (103 mg, 0.3 mmol), oleic acid (**30o**) (423 mg, 1.5 mmol) and H₂O (5.4 μ L, 0.3 mmol) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (0.19 mL, 1.5 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/5 and CHCl₃/hexane = 1/3–1/1) to give **31ao** (66.9 mg, 39% yield) and **37a** (8.5 mg, 9% yield).

0.3 mmol scale: 66.9 mg, 39% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1740, 1462, 1373, 1177 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.37–5.32 (m, 2H), 2.43–2.37 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.01–1.94 (m, 4H), 1.69–1.62 (m, 2H), 1.35–1.25 (m, 20H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.5, 172.0, 152.1, 145.6, 138.0, 133.9, 130.3, 130.1, 129.9, 127.6, 125.1, 124.8, 122.4, 115.9, 79.7, 33.9, 32.0, 29.9, 29.8, 29.6, 29.4, 29.2, 29.2, 29.0, 27.3, 27.3, 24.6, 22.8, 21.7, 14.2; HRMS (ESI) *m/z*: 590.2916 (Calcd for C₃₃H₄₅NO₅SNa [M+Na]⁺: 590.2916).

2-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexan-1-yl)oxy-1-tosylindolin-3-one (31ap, mixture of diastereomer)



31ap: mixture of diastereomer (dr = 3 : 1)

To a solution of AZIN **3a** (343 mg, 1 mmol), *l*-menthol (**30p**) (782 mg, 5 mmol) and H₂O (18 μ L, 1 mmol) in DCE (5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (0.63 mL, 5 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (20 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 50 mL) and washed with brine (50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/5) to give **31ap** (142 mg, 32% yield) and **37a** (25.5 mg, 8% yield).

1 mmol scale: 142 mg, 32% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1736, 1464, 1369, 1173 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.80–7.55 (m, 5H), 7.23–7.13 (m, 3H), 5.25 and 5.23 (s, 1H), 4.03–3.95 (m, 1H), 2.36 and 2.34 (s, 3H), 2.29–2.25 (m, 1H), 2.14–2.08 (m, 1H), 1.68–1.61 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 2H), 1.28–1.23 (m, 1H), 1.09–0.74 (m, 11H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 195.1, 194.6, 152.5, 152.4, 145.0, 144.8, 137.7, 137.6, 135.4, 134.4, 130.0, 129.9, 127.6, 127.3, 125.3, 125.2, 124.5, 124.1, 123.1, 118.1, 116.54, 86.2, 85.6, 78.6, 78.3, 48.8, 48.1, 40.8, 40.4, 34.4, 31.7, 31.5, 25.3, 25.0, 23.2, 22.5, 22.4, 21.6, 21.2, 21.1, 16.0, 16.0; HRMS (ESI) *m/z*: 464.1872 (Calcd for C₂₅H₃₁NO₄SNa [M+Na]⁺: 464.1872).

1-Tosylindolin-3-on-2-yl 2-(*N*,*N*-phthaloylamino)acetate (31aq)



To a solution of AZIN 3a (103 mg, 0.3 mmol), 2-(N,N-phthaloylamino)acetic acid (30q) (307 mg, 1.5

mmol) and H₂O (5.4 μ L, 0.3 mmol) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (0.19 mL, 1.5 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/5) to give **31aq** (91.0 mg, 62% yield) and **37a** (12.3 mg, 13% yield).

0.3 mmol scale: 91.0 mg, 62% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1771, 1724, 1464, 1369, 1175 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89–7.88 (m, 2H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 7.74–7.73 (m, 2H), 7.67 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.57 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 190.2, 167.1, 166.1, 152.1, 145.8, 138.2, 134.4, 134.0, 132.0, 130.4, 127.6, 125.3, 124.9, 123.8, 122.1, 115.8, 80.3, 38.7, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 513.0732 (Calcd for C₂₅H₁₈N₂O₇SNa [M+Na]⁺: 513.0732).

1-Tosylindolin-3-on-2-yl (2S)-2-(N,N-phthaloylamino)-4-methylpentanoate (31ar, mixture of diastereomer)



31ar: mixture of diastereomer (dr = 1 : 1)

To a solution of AZIN **3a** (104 mg, 0.3 mmol), 2-(*N*,*N*-phthaloylamino)-4-methylpentanoic acid (**30r**) (391 mg, 1.5 mmol) and H₂O (5.4 μ L, 0.3 mmol) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (0.19 mL, 1.5 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/5) to give **31ar** (118 mg, 72% yield) and **37a** (12.1 mg, 13% yield).

0.3 mmol scale: 118 mg, 72% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1763, 1740, 1717, 1464, 1387, 1175

cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.89–7.88 (m, 1H), 7.86–7.82 (m, 2H), 7.77–7.73 (m, 2H), 7.72–7.68 (m, 2H), 7.66–7.58 (m, 2H), 7.28–7.26 (m, 2H), 7.19–7.13 (m, 1H), 6.19 and 6.16 (s, 1H), 5.04–5.00 (m, 1H), 2.46–2.40 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.96–1.81 (m, 1H), 1.50–1.43 (m, 1H), 0.93–0.85 (m, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 190.4, 190.3, 168.4, 167.4, 167.3, 152.0, 145.7, 145.7, 138.1, 134.3, 134.3, 134.1, 134.0, 131.8, 130.4, 130.4, 127.6, 127.5, 125.2, 125.2, 124.9, 123.7, 122.3, 122.2, 115.8, 80.6, 80.4, 50.7, 50.5, 37.0, 36.8, 25.1, 23.2, 23.2, 21.7, 21.1, 21.0; HRMS (ESI) *m/z*: 569.1358 (Calcd for C₂₉H₂₆N₂O₇SNa [M+Na]⁺: 569.1358).

Substitution reaction at the indole 2 position of AZIN 3a with pharmaceuticals 30 (Table 3-8)



To a solution of AZIN **3a** (1 mmol), pharmaceuticals **30** (5 mmol, 5 eq) and H₂O (1 mmol, 1 eq) in DCE (5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (5 mmol, 5 eq) or Zn(OTf)₂ (2 mmol, 2 eq) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/5 and/or CHCl₃/hexane = 1/3-1/1) and/or to give **31a** and **37a**.

1-Tosylindolin-3-on-2-yl 2-acetoxybenzoate (31as)



To a solution of AZIN **3a** (344 mg, 1 mmol), aspirin (**30s**) (901 mg, 5 mmol) and H₂O (18 μ L, 1 mmol) in DCE (5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (0.63 mL, 5 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (20 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 50 mL) and washed with brine (50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/2 and CHCl₃/hexane = 1/3–1/1) to give **31as** (146 mg, 31% yield) and **37a** (12.7 mg, 4% yield).

1 mmol scale: 146 mg, 31% yield. colorless solid; mp 137–139 °C; IR (KBr) v: 1771, 1744, 1736, 1464, 1369, 1175 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* =

7.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 190.9, 169.5, 162.6, 152.2, 151.1, 145.6, 138.1, 134.6, 134.1, 132.3, 130.3, 127.5, 126.1, 125.2, 124.9, 124.2, 122.4, 122.0, 115.8, 80.1, 21.7, 21.0; HRMS (ESI) *m/z*: 488.0781 (Calcd for C₂₄H₁₉NO₇SNa [M+Na]⁺: 488.0780).

1-Tosylindolin-3-on-2-yl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (31at, mixture of diastereomer)



31at: mixture of diastereomer (dr = 1 : 1)

To a solution of AZIN **3a** (103 mg, 0.3 mmol), ibuprofen (**30t**) (536 mg, 1.5 mmol) and H₂O (5.4 μ L, 0.3 mmol) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (0.19 mL, 1.5 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/5 and/or CHCl₃/hexane = 1/3–1/1) to give **31at** (116 mg, 78% yield) and **37a** (6.6 mg, 7% yield).

0.3 mmol scale: 116 mg, 78% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1757, 1740, 1464, 1373, 1175 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.91–7.85 (m, 1H), 7.74–7.59 (m, 4H), 7.25–7.10 (m, 7H), 6.21–6.12 (s, 1H), 3.86–3.78 (m, 1H), 2.44–2.36 (m, 6H), 1.86–1.81 (m, 1H), 1.59–1.50 (m, 2H), 0.89–0.87 (m, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 191.2, 191.1, 173.2, 172.9, 152.1, 152.0, 145.5, 145.4, 140.8, 140.8, 138.0, 137.9, 136.7, 134.0, 133.8, 130.32, 130.2, 129.5, 129.5, 127.6, 127.5, 127.5, 125.1, 125.0, 124.8, 124.7, 122.5, 122.4, 115.9, 115.8, 80.2, 79.8, 45.2, 44.9, 44.8, 30.2, 22.5, 21.7, 19.0, 18.8; HRMS (ESI) *m/z*: 514.1665 (Calcd for C₂₈H₂₉NO₅SNa [M+Na]⁺: 514.1664). 1-Tosylindolin-3-on-2-yl 2-(1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl)acetate (31au)



To a solution of AZIN **3a** (104 mg, 0.3 mmol), indomethacin (**30u**) (536 mg, 1.5 mmol) and H₂O (5.4 μ L, 0.3 mmol) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added Zn(OTf)₂ (218 mg, 0.6 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material and 3-azidoindole **4** indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 25 mL) and washed with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/5 and CHCl₃/hexane = 1/3–1/1) to give **31au** (55.4 mg, 29% yield) and **37a** (1.9 mg, 2% yield).

0.3 mmol scale, reaction with Zn(OTf)₂: 55.4 mg, 29% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 1761, 1738, 1462, 1364, 1175, 1089 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69–7.64 (m, 4H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23–7.19 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 191.1, 169.3, 168.4, 156.3, 152.1, 145.7, 139.3, 138.2, 136.2, 134.0, 133.6, 131.4, 130.9, 130.6, 130.4, 129.2, 127.6, 125.2, 125.0, 122.2, 115.8, 115.1, 112.5, 111.6, 100.8, 79.9, 55.8, 29.8, 21.7, 13.6; HRMS (ESI) *m/z*: 665.1124, 667.1097 (Calcd for C₃₄H₂₇ClN₂O₇SNa [M+Na]⁺: 665.1125, 667.1096).

第四章に関する実験

Synthesis of 3-azido-2-hydroxy-1-tosylindoline (41)

Preparation of 3-bromo-2-hydroxy-1-tosylindoline (42) ^{S19)} (Scheme 4-4)



To a solution of 1-tosylindole (**5a**) (542 mg, 2 mmol) and H₂O (0.36 mL, 20 mmol) in acetone (20 mL, 0.1 M) was added NBS (392 mg, 2.2 mmol). The mixture was stirred at room temperature until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. After addition of H₂O (50 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 50 mL) and washed with brine (50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/5) to give **42** ^{S19} (684 mg, 93% yield) and **43** ^{S19} (28.2 mg, 4% yield).

Azidation of 3-bromo-2-hydroxyindoline 42 at 100 °C (Scheme 4-5)



The solution of K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol) and NaN₃ (325 mg, 5 mmol) in DMA (10 mL, 0.1 M) was stirred at 100 °C in oil bath. The mixture was added 3-bromo-2-hydroxy-1-tosylindoline (**42**) (368 mg, 1 mmol) and stirred until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. After addition of H₂O, the whole was extracted with AcOEt/hexane = 1/5 (3 x 25 mL), washed with H₂O (25 mL) and then with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/3) to give **43** ^{S19} (304 mg, 87% yield).





The solution of K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol) and NaN₃ (326 mg, 5 mmol) in DMA (10 mL, 0.1 M) was stirred at room temperature. The mixture was added 3-bromo-2-hydroxy-1-tosylindoline (**42**) (368 mg, 1 mmol) and stirred until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. After addition of H₂O, the whole was extracted with AcOEt/hexane = 1/5 (3 x 25 mL), washed with H₂O (25 mL) and then with brine (25 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/3) to give **43** ^{S19} (293 mg, 84% yield).





To a solution of 1-tosylindole (**5a**) (542 mg, 2 mmol) and H₂O (0.36 mL, 20 mmol) in acetone (20 mL, 0.1 M) was added NBS (392 mg, 2.2 mmol). The mixture was stirred at room temperature until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. Then, NaN₃ (261 mg, 4 mmol) was dissolved in 10 mL of H₂O and added to the reaction mixture. The mixture was stirred at room temperature until the complete disappearance of 3-bromo-2-hydroxy-1-tosylindoline (**42**) indicated by TLC. After addition of H₂O (50 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 50 mL) and washed with brine (50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/5) to give **41** (614 mg, 93% yield).

trans-3-Azido-2-hydroxy-1-tosylindoline (41)



614 mg, 93% yield. colorless solid; mp 94–96 °C; IR (KBr) v: 3468, 2102, 1477, 1354, 1161 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 145.0, 140.7, 134.8, 131.2, 130.1, 127.0, 126.1, 125.8, 124.6, 115.0, 91.2, 66.4, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 367.0841 (Calcd for C₁₆H₁₆N₄O₃SNa [M+Na]⁺: 367.0841).

Gram-scale synthesis of 3-azido-2-hydroxy-1-tosylindoline (41)



To a solution of 1-tosylindole (**5a**) (27.1 g, 100 mmol) and H_2O (18 mL, 1000 mmol) in acetone (500 mL, 0.2 M) was added NBS (19.6 g, 110 mmol). The mixture was stirred at room temperature until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. Then, NaN₃ (13.0 g, 200 mmol) was dissolved in 250 mL of H_2O and added to the reaction mixture. The mixture was stirred at room temperature until the complete disappearance of 3-bromo-2-hydroxy-1-tosylindoline (**42**) indicated by TLC. After addition of H_2O (250 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 250 mL) and washed with brine (250 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization from CHCl₃/hexane to give **41** (31.1 g, 94% yield).

■Substitution reaction using AZIHY 35

Substitution reaction at the indole 3 position using AZIHY 41 (Scheme 4-8)



To a solution of AZIHY **41** (100 mg, 0.3 mmol) and 1,3,5-trimethoxybenzene (**11a**) (55.5 mg, 0.33 mmol) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added InCl₃•4H₂O (8.9 mg, 0.03 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. After H₂O (0.1 mL) was added to the mixture at 80 °C, the mixture was stirred at 80 °C for 0.5 h. The whole was cooled to room temperature, quenched with H₂O, extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/2) to give **9aa** (101 mg, 77% yield).

Substitution reaction at the indole 2 position using AZIHY 41 (Scheme 4-9)



To a solution of AZIHY **41** (99.6 mg, 0.3 mmol), benzoic acid (**30a**) (183 mg, 1.5 mmol) and H₂O (5.4 μ L, 0.3 mmol) in DCE (1.5 mL, 0.2 M) was added BF₃•OEt₂ (0.19 mL, 1.5 mmol) under Ar. The mixture was stirred at 80 °C in oil bath until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with H₂O (3 mL) and cooled to room temperature. Then, the whole was extracted with CHCl₃ (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/5) to give **31aa** (104 mg, 85% yield).

■Reaction of AZIHY 35 with Grignard reagent

Reaction of AZIHY 35 with phenyl Grignard reagent 61a (Scheme 4-12)



The solution of AZIHY **41** (99.2 mg, 0.3 mmol) in THF (3 mL, 0.1 M) was stirred at 50 °C in oil bath. To the mixture was added phenylmagnesium chloride **61a** (2 M, THF solution) (0.45 mL, 0.9 mmol) and the mixture was stirred until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. The whole was cooled to room temperature, quenched with sat. aqueous NH₄Cl, extracted with AcOEt (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/1) to give **63a** (trace) ^{S19} and **65a** (87.8 mg, 77% yield).

N-Phenyl-2-[(2-tosylamino)phenyl]acetamide (65a)



87.8 mg, 77% yield. colorless oil; IR (KBr) v: 3310, 3210, 1504, 1356, 1163 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 9.12 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24–7.19 (m, 5H), 7.16–7.11 (m, 2H), 7.08–7.05 (m, 2), 3.47 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 170.5, 143.9, 137.6, 137.3, 135.7, 131.0, 130.0, 129.8, 129.0, 128.5, 127.2, 126.6, 125.5, 124.8, 121.3, 41.2, 21.7; HRMS (ESI) *m/z*: 403.1092 (Calcd for C₂₁H₂₀N₂O₃SNa [M+Na]⁺: 403.1092).

Optimization of reaction conditions of AZIHY 41 with Grignard reagent 61a (Table 4-1)



The solution of AZIHY **41** (0.3 mmol) in THF (X mL) was stirred at room temperature or 50 °C in oil bath. To the mixture was added phenylmagnesium chloride **61a** (2 M, THF solution) (0.45 mL, 0.9 mmol) and the mixture was stirred until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. The whole was cooled to room temperature, quenched with sat. aqueous NH₄Cl, extracted with AcOEt (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/1) to give **63a** and **65a**.



Reaction of AZIHY 41 with alkyl Grignard reagent 61b (Table 4-2)

^a Isolated yield.

The solution of AZIHY 41 (0.3 mmol) in THF (X mL) was stirred at room temperature or 50 °C in oil bath. To the mixture was added isopropylmagnesium bromide 61b (1 M, THF solution) (0.9 mL, 0.9 mmol) and the mixture was stirred until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. The whole was cooled to room temperature, quenched with sat. aqueous NH₄Cl, extracted with AcOEt (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/1) to give **63b** and **65b**.

trans-3-Isopropylamino-2-hydroxy-1-tosylindoline (63b)



Table 4-2, entry 1: 68.4 mg, 66% yield. colorless solid; mp 127–128°C; IR (KBr) v: 3449, 3298, 1464, 1360, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 9.12 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.66 (d, J =7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24–7.19 (m, 5H), 7.16–7.11 (m, 2H), 7.08–7.05 (m, 2), 3.47 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 143.8, 140.1, 138.5, 129.8, 129.5, 127.8, 124.3, 123.2, 117.5, 113.6, 84.3, 59.2, 49.3, 23.2, 21.5; HRMS (ESI) *m/z*: 403.1092 (Calcd for C₂₁H₂₀N₂O₃SNa [M+Na]⁺: 403.1092).

N-Isopropyl-2-[(2-tosylamino)phenyl]acetamide (65b)



Table 4-2, entry 2: 62.1 mg, 60% yield. colorless solid; mp 161–163°C; IR (KBr) v: 3294, 3096, 1566, 1337, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 9.12 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24–7.19 (m, 5H), 7.16–7.11 (m, 2H), 7.08–7.05 (m, 2), 3.47 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.0, 143.3, 138.6, 130.5, 129.6, 128.4, 128.4, 126.9, 125.4, 124.2, 42.0, 41.2, 22.4, 21.5; HRMS (ESI) *m/z*: 403.1092 (Calcd for C₂₁H₂₀N₂O₃SNa [M+Na]⁺: 403.1092).

■¹⁸O-Incorporation experiment

Synthesis of AZIHY ¹⁸O-41 (Scheme 4-14)



To a solution of 1-tosylindole (**5a**) (542 mg, 2 mmol) and H₂¹⁸O (0.18 mL, 10 mmol) in acetone (20 mL, 0.1 M) was added NBS (393 mg, 2.2 mmol). The mixture was stirred at room temperature until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. Then, NaN₃ (260 mg, 4 mmol) was dissolved in 10 mL of H₂O and added to the reaction mixture. The mixture was stirred at room temperature until the complete disappearance of 3-bromo-2-hydroxy-1-tosylindoline (¹⁸O-42) indicated by TLC. After addition of H₂O (50 mL), the whole was extracted with AcOEt (3 x 50 mL) and washed with brine (50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10–1/5) to give ¹⁸O-41 (570 mg, 86% yield).

¹⁸O-41: 570 mg, 86% yield. HRMS (ESI) *m/z*: 353.0684 (¹⁶O), 355.0727 (¹⁸O) (Calcd for $C_{15}H_{14}N_4O_3SNa [M+Na]^+$: 353.0684, $C_{15}H_{14}N_4O_2^{18}OSNa [M+Na]^+$: 355.0727).



Switching reaction using AZIHY ¹⁸O-41 (Table 4-3)

^a Isolated yield.

The solution of AZIHY ¹⁸O-41 (0.1 mmol) in THF (X mL) was stirred at room temperature or 50 °C in oil bath. To the mixture was added phenylmagnesium chloride **61a** (2 M, THF solution) (0.45 mL, 0.9 mmol) and the mixture was stirred until the complete disappearance of starting material indicated by TLC. The whole was cooled to room temperature, quenched with sat. aqueous NH₄Cl, extracted with AcOEt (3 x 20 mL) and washed with brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1/10-1/1) to give ¹⁸O-63a and ¹⁸O-65a.

¹⁸O-63a (Table 4-3, entry 1): 26.3 mg, 69% yield. HRMS (ESI) m/z: 403.1092 (¹⁶O), 405.1135 (¹⁸O) (Calcd for C₂₁H₂₀N₂O₃SNa [M+Na]⁺: 403.1092, C₂₁H₂₀N₂O₂¹⁸OSNa [M+Na]⁺: 405.1135).

¹⁸O-65a (Table 4-3, entry 2): 27.5 mg, 72% yield. HRMS (ESI) *m/z*: 403.1092 (¹⁶O), 405.1135 (¹⁸O) (Calcd for C₂₁H₂₀N₂O₃SNa [M+Na]⁺: 403.1092, C₂₁H₂₀N₂O₂¹⁸OSNa [M+Na]⁺: 405.1135).

参考文献

- S1) Sheldrick, G. M. Acta Cryst. 2015, A71, 3.
- S2) Sheldrick, G. M. Acta Cryst. 2015, C71, 3.
- S3) Dolomanov, O. V.; Bourish, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339–341.
- S4) N-Tosylation, N-benzenesulfonylation, N-(4-methoxybenzene)sulfonylation and N-benzoylation and 5a: (a) Hodson, H. F.; Madge, D. J.; Slawin, A. N. Z.; Widdowson, D. A.; Williams, D. J. *Tetrahedron* 1994, *50*, 1899–1906. (b) Rivinoja, D. J.; Gee, Y. S.; Gardiner, M. G.; Ryan, J. H.; Hyland, C. J. T. ACS Catal. 2017, *7*, 1053–1056.
- S5) N-Mesylation: Laha, J. K.; Dayal, N. Org. Lett. 2015, 17, 4742–4745.
- S6) N-Acetylation: Medina-Mercado, I.; Asomoza-Solís, E. O.; Martínez-González, E.; Ugalde-Saldívar, V. M.; Ledesma-Olvera, L. G.; Barquera-Lozada, J. E.; Gómez-Vidales, V.; Barroso-Flores, J.; Frontana-Uribe, B. A.; Porcel, S. *Chem. Eur. J.* 2020, *26*, 634–642.
- S7) 5b, 5c, 5e–5g, 5j, 5l, 5m: Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A.
 J. Org. Chem. 2006, 71, 4255–4261.
- S8) 5d, 5h: Jayaraman, A.; Misal Castro, L. C.; Fontaine, F.-G. Org. Process Res. Dev. 2018, 22, 1489–1499.
- S9) 5i: Ramalingan, C.; Lee, I.-S.; Kwak, Y.-W. Chem. Pharm. Bull. 2009, 57, 591–596.
- S10) 5k: Heredia, M. D.; Guerra, W. D.; Barolo, S. M.; Fornasier, S. J.; Rossi, R. A.; Budén, M. E. J. Org. Chem. 2020, 85, 13481–13494.
- S11) Synthesis of 3-bromo-2-alkoxyindolines and 6a–6f, 6k–6m: Hirao, S.; Yamashiro T.; Kohira, K.; Mishima, N.; Abe, T. *Chem. Commun.* 2020, *56*, 5139–5142.
- S12) 6n–6p: Abe, T.; Kosaka, Y.; Kawasaki, T.; Ohata, Y.; Yamashiro, T.; Yamada, K. Chem. Pharm. Bull. 2020, 68, 555–558.
- S13) 6q: Abe, T.; Kosaka, Y.; Asano, M.; Harasawa, N.; Mishina, A.; Nagasue, M.; Sugimoto, Y.; Katakawa, K.; Sueki, S.; Anada, M.; Yamada, K. Org. Lett. 2019, 21, 826–829.
- S14) Synthesis of 1-chloro-2,4,6-trimethoxybenzene (11b) and 11b: Tang, R.-J.; Milcent, T.; Crousse, B. J. Org. Chem. 2018, 83, 930–938.
- S15) Synthesis of 1-bromo-2,4,6-trimethoxybenzene (11c) and 11c: Mondal, M.; Puranik, V. G.; Argade, N. P. J. Org. Chem. 2006, 71, 4992–4995.
- S16) Synthesis of 1-phenyl-2,4,6-trimethoxybenzene (11d) and 11d: Wang, X.; Huang, D.; Wang, X.; Zeng, X.; Wang, X.; Huhn, Y. *Tetrahedron Lett.* 2016, *57*, 4235–4238.

- S17) N-Phthaloylation of amino acids and 30q: Kanyiva, K. S.; Makino, S.; Shibata, T. Chem. Asian J. 2018, 13, 496–499.
- S18) 30r: Vincent, A.; Deschamps, D.; Martzel, T.; Lohier, J.-F.; Richards, C. J.; Gaumont, A.-C.; Perrio, S. J. Org. Chem. 2016, 81, 3961–3966.
- S19) 42, 43, 63a: Abe, T.; Suzuki, T.; Anada, M.; Matsunaga, S.; Yamada, K. Org. Lett. 2017, 19, 4275–4278.

謝辞

本研究の遂行および論文の作製、研究発表など、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜り、 また研究に打ち込める環境を与えてくださいました岡山大学学術研究院医歯薬学域 澤田 大介 教授に心より謝意を表します。

本研究の遂行および論文の作製、研究発表に加え、一研究者としての心構えに至るまで、 終始懇切丁寧な御指導と御鞭撻、ならびに貴重な御助言、熱烈な激励と多大なお力添えを 賜りました岡山大学学術研究院医歯薬学域 阿部匠 講師に謹んで感謝申し上げます。

本研究の遂行を見守り頂き、多くの御指導と御助言を賜りました、岡山大学学術研究院 医歯薬学域 山下敦子 教授に心より感謝の意を表します。

本論文の審査にあたり、主査として数々の有益な御教示と御指導を賜りました岡山大学 学術研究院医歯薬学域 好光健彦 教授に感謝申し上げます。また、副査として有益な御意 見と御助言を賜りました岡山大学学術研究院医歯薬学域 久保田高明 教授、田中智博 准 教授に感謝申し上げます。

本研究において X 線単結晶構造解析の実施と、各種データの解釈について丁寧な御助言 を賜りました、愛知学院大学薬学部 神野伸一郎 教授、谷岡卓 助教(現 富山大学薬学部 助教)に深く御礼申し上げます。

博士課程1年次から2年次にかけ、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜り、岡山大学大 学院医歯薬学総合研究科への進学の機会を与えてくださいました北海道医療大学薬学部 西剛秀 教授、山田康司 准教授に感謝申し上げます。

日々、活発な御討論、御助言をいただくと共に、様々な形で御支援、御協力くださいました精密有機合成化学研究室の皆様、ならびに卒業生の皆様に御礼申し上げます。

博士課程において大きな不安であった経済的負担を軽減し、岡山での研究生活に専念す る御機会と御支援を与えてくださいました岡山大学科学技術イノベーション創出フェロー シップ、日本薬学会長井記念薬学研究奨励支援事業に深く感謝致します。

最後に、学生生活を支援して下さいました両親、兄、ならびに友人、そして終始学生生 活を共に支え合い、暖かく見守り、時に激励して下さいました妻山城美紗子に心より感謝 致します。

202