

インドール誘導体における分子間 interrupted Pummerer 反応の開発と

ピロロインドリンアルカロイド合成への応用

Development of Intermolecular Interrupted Pummerer Reaction
with Indole Derivatives and Application to Synthesis of
Pyrroloindoline Alkaloids

平成 27 年度

論文博士申請者

田湯正法 (Tayu, Masanori)

指導教員

齋藤 望

目次

序章	1
第一章 分子間 interrupted Pummerer 反応によるインドール 2 α 位 官能基化反応の開発	11
第 1 節 Ar ₂ SO/TFAA を用いた 2 α 位への置換基導入反応の 開発	11
第 2 節 DMSO/TFAA を用いたインドール 2 α 位置換反応に おける一般性の拡張	18
第二章 Interrupted Pummerer 反応を利用した 3a 位置換ピロロ インドリン合成法の開発	22
第 1 節 スルホニウム種を用いた 3a 位置換ピロロインドリン骨格 構築反応の開発	26
第 2 節 ビスピロロインドリン骨格構築反応の開発と天然物合成 への応用	32
第三章 キラルスルホキシドを用いたエナンチオ選択的反応への 展開	38
結論	47
謝辞	50
Experimental Section	51
References and Notes	129

略語表

本文中以下の用語および試薬は下記のように略記した。

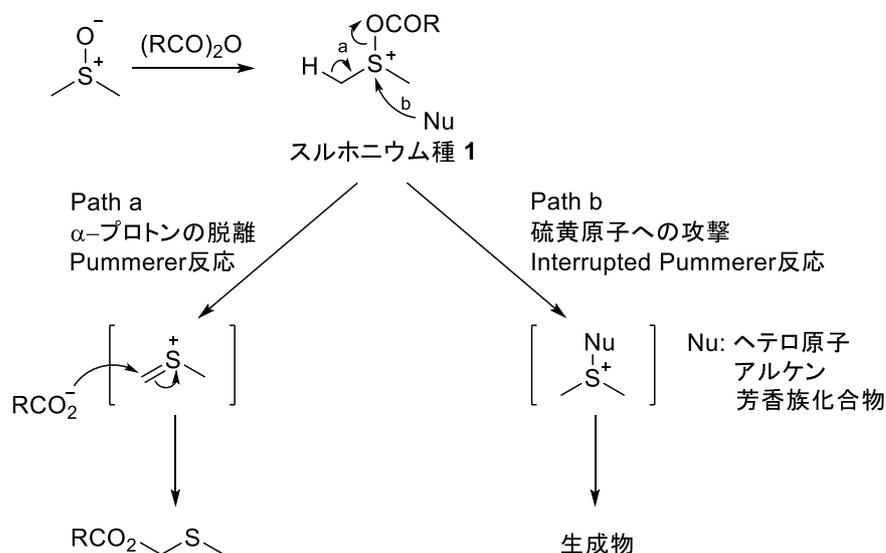
Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobis(2-methylpropionitrile)
An	anisyl
aq.	aqueous solution
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
bpy	bipyridyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DMSO	dimethyl sulfoxide
DTBP	2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine
ee	enantiomeric excess
<i>ent</i>	enantiomer
equiv	equivalent
Et	ethyl
HIV	human immunodeficiency virus
HPV	human papillomavirus
LED	light-emitting diode

<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
Ms	methanesulfonyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
Nu	nucleophile
Oct	octyl
PG	prostaglandin
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
Pr	propyl
quant.	quantitative
Red-Al [®]	sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
TCAA	trichloroacetic anhydride
Temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Tol	tolyl
TTBP	2,4,6-tri- <i>tert</i> -butylpyrimidine
r.t.	room temperature

序章

スルホキシドと酸無水物などの求電子種から生じるスルホニウム種 **1** は、その硫黄原子の強い求電子性により合成化学上有用な反応中間体であり、**1** を用いた様々な反応は 2 つの反応形式に大別される (Fig. 1)。¹⁾ ひとつは、Pummerer 転位反応のように、**1** の硫黄原子の α 位の脱プロトン化を経由する反応である (Path a)。もうひとつは、Swern 酸化に代表されるように、**1** の硫黄原子への求核剤の攻撃を経由する反応であり (Path b)、電子豊富なヘテロ原子やオレフィン、芳香環などが硫黄原子上で置換反応を起こすもので、interrupted Pummerer 反応と称されている。

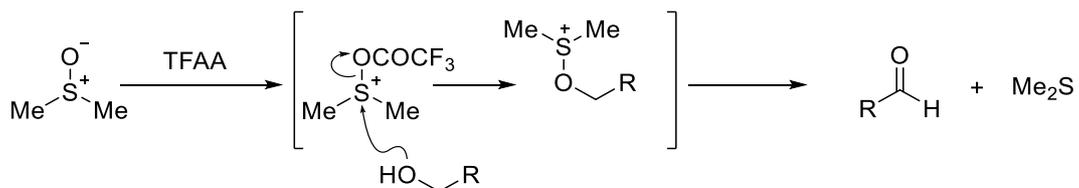
Fig. 1



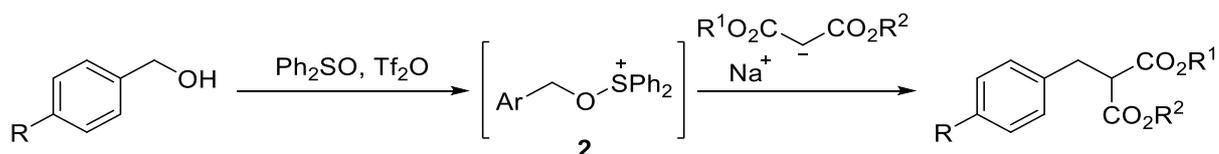
後者の反応を求核剤別に分類すると次のようになる。まずヘテロ原子との反応例として、酸素求核種では、Swern 酸化^{2a-c)} (Eq. 1) の他、ベンジルアルコールとの反応で生じる中間体 **2** に、求核剤としてエノラートを作用させる炭素-炭素結合形成反応がある (Eq. 2)。^{2d)} また、1-ヒドロキシ糖では、生じたチオニウム中間体 **3**

に、第二求核剤を加えるグリコシル化反応があり (Eq. 3)、^{2e,2f)} また β -ケトエステルのエノラートから生じた中間体 **4** での[3,3]-シグマトロピー転位により、カルボニル α 位をアリール化する例もある (Eq. 4)。^{2g,2h)} さらに、フェノールとの反応では、一工程でベンゾフラン環 **5** が構築される (Eq. 5)。²ⁱ⁾

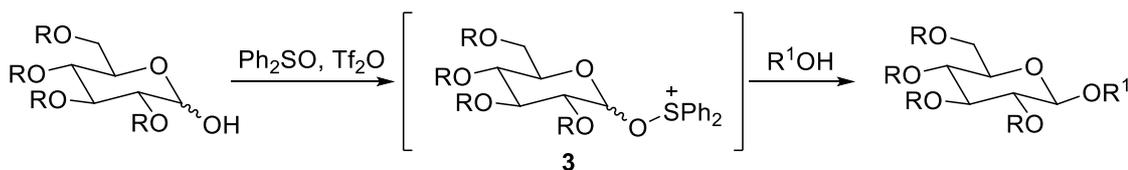
Eq. 1



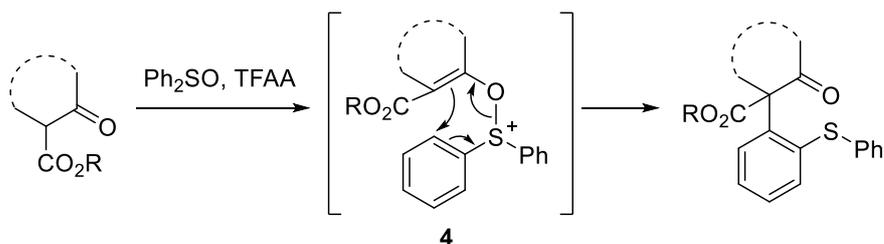
Eq. 2



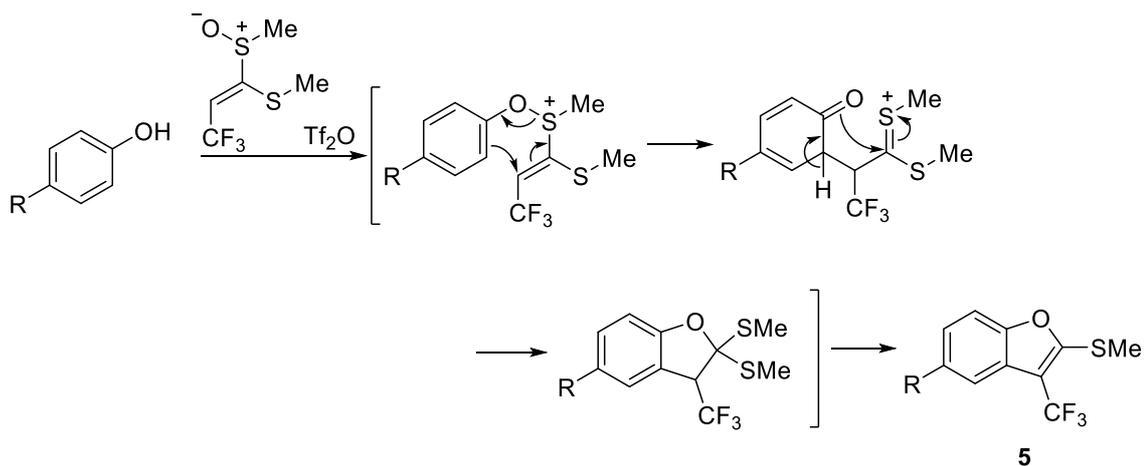
Eq. 3



Eq. 4

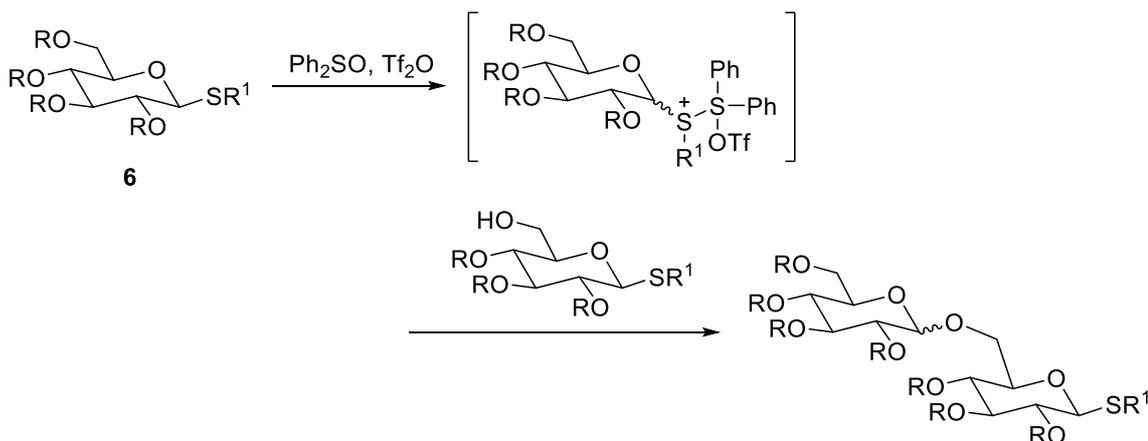


Eq. 5



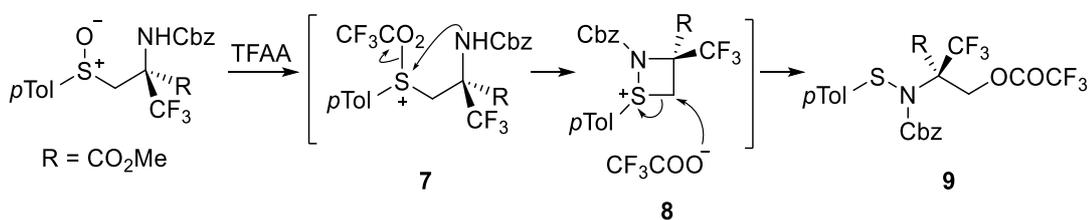
さらに硫黄原子との反応では、アルキルチオ糖 **6** でのグリコシル化反応が報告されている (Eq. 6)。³⁾

Eq. 6



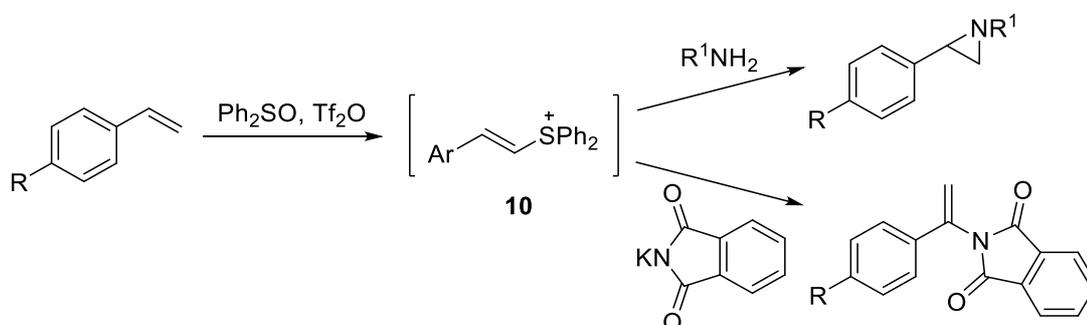
窒素求核種との反応例として、スルホキドと TFAA から生じるスルホニウム中間体 **7** の硫黄原子に分子内窒素原子が攻撃し、生じる中間体 **8** での置換反応により、スルフェニルアミン **9** を与える反応がある (Eq. 7)。⁴⁾

Eq. 7

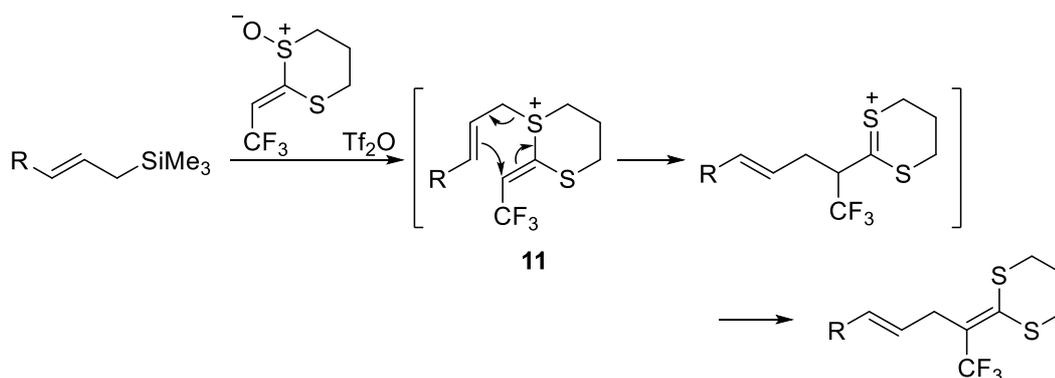


アルケンを求核種とする反応例はいくつか報告されている。すなわち、スチレンとの反応では、ビニルチオニウム中間体 **10** が生じ、求核剤としてアミンやイミドを反応させることで、合成上有用なビルディングブロックであるアジリジンやエナミドが形成され (Eq. 8)、^{5a,5b)} アリルトリメチルシランとの反応では、生じる中間体 **11** または **12** の[3,3]-シグマトロピー転位によりビニル基 ^{5c)} やベンゼン環 ^{5d)} にアリル基が導入される (Eqs. 9 and 10)。また、グリカルとの反応では、生じる中間体 **13** へのメタノールの攻撃により形成されたエポキシド **14** に第二求核剤を反応させるグリコシル化がある (Eq. 11)。^{5e)}

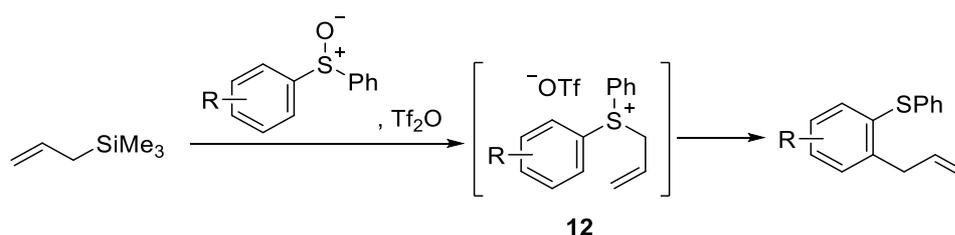
Eq. 8



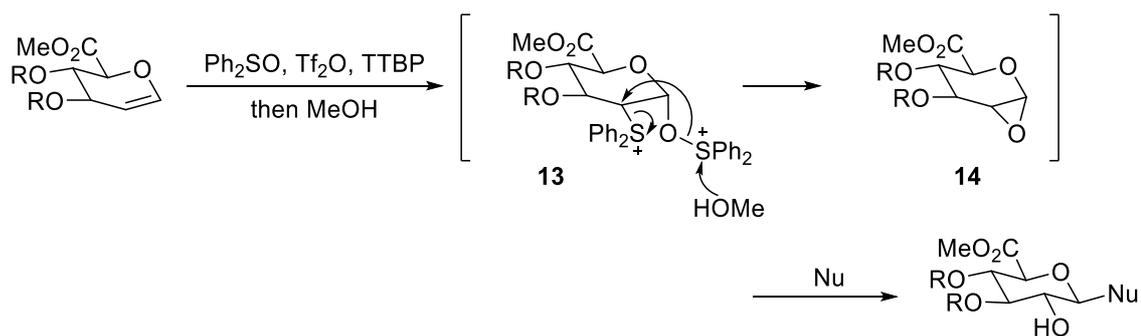
Eq. 9



Eq. 10

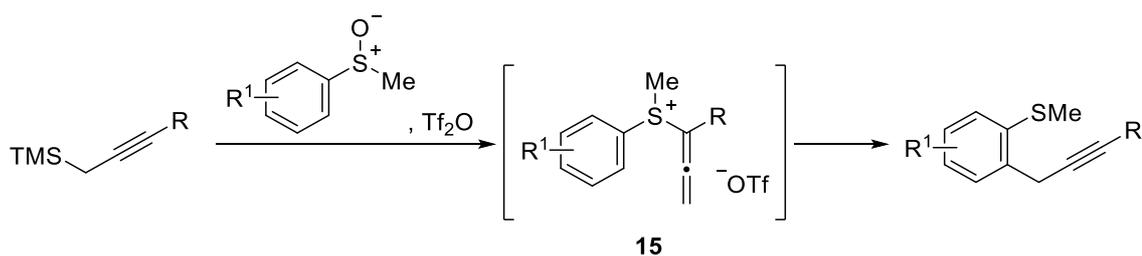


Eq. 11



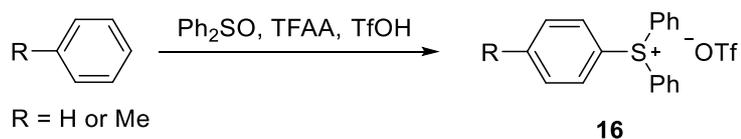
さらに、アルキンとの反応で生じるアレン中間体 **15** のチオクライゼン転位反応により、硫黄原子のオルト位に位置選択的にプロパルギル化する例がある (Eq. 12)。⁶⁾

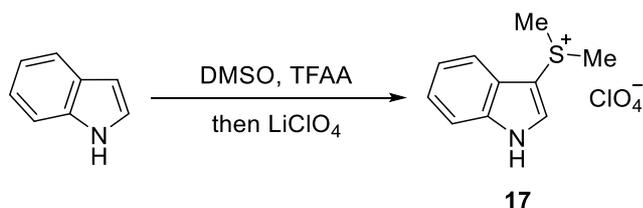
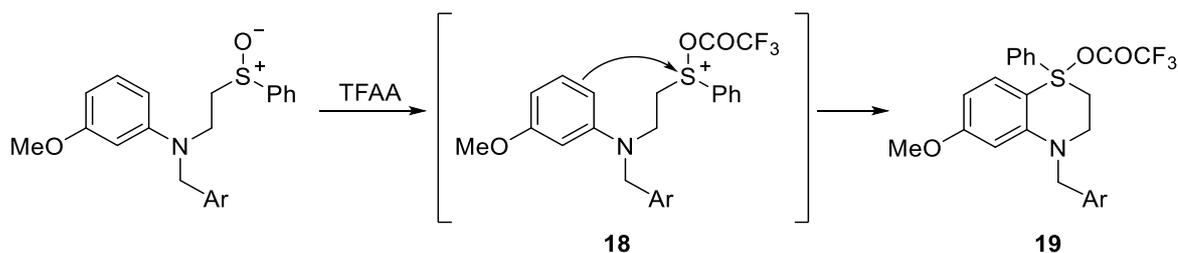
Eq. 12



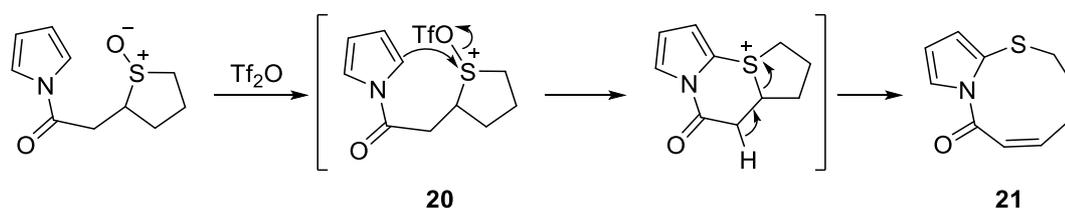
芳香族求核種のベンゼンやトルエン、インドールとの反応では、対応する安定なチオニウムトリフルオロメタンスルホン酸塩 **16** や過塩素酸塩 **17** が生じる (Eqs. 13 and 14)。^{7a,7b)} さらに、スルホニウム **18** の硫黄原子に芳香環が分子内攻撃し、スルフラン **19** を単離する例もある (Eq. 15)。^{1a)}

Eq. 13

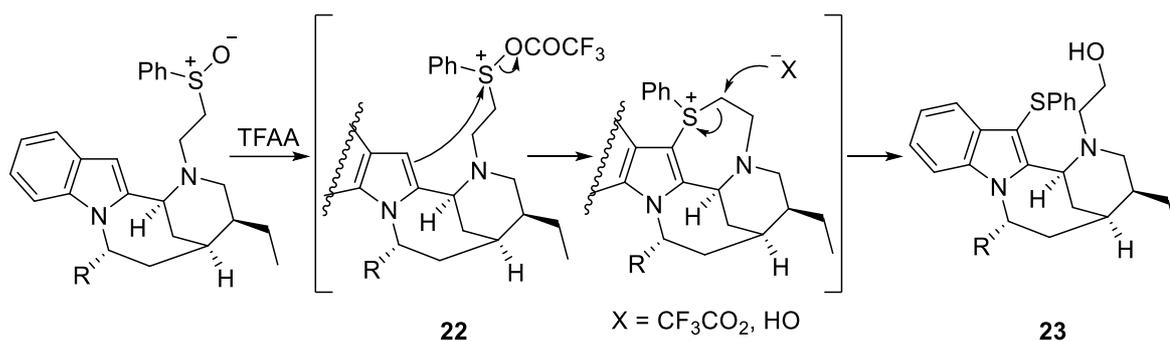


Eq. 14**Eq. 15**

このようにスルホニウム種と芳香族求核種との反応は安定なアリールチオニウム塩を形成することが多いが、いくつかの例において、さらに連続する開裂反応が起こる場合もある。例えば Eq. 16 のように、スルホキシドと Tf_2O から生じるスルホニウム **20** の硫黄原子に、分子内でピロールが攻撃後、脱プロトン化に伴う開裂により 9 員環ラクタム **21** が構築される反応や、^{8a)} Eq. 17 のようにインドール 3 位が分子内のスルホニウムに攻撃し、7 員環 **22** の形成後、反応系内に存在するトリフルオロアセテートまたは水酸化物イオンの攻撃により 7 員環が開裂し、インドリルスルフィド **23** を生じる反応も知られている。^{8b)}

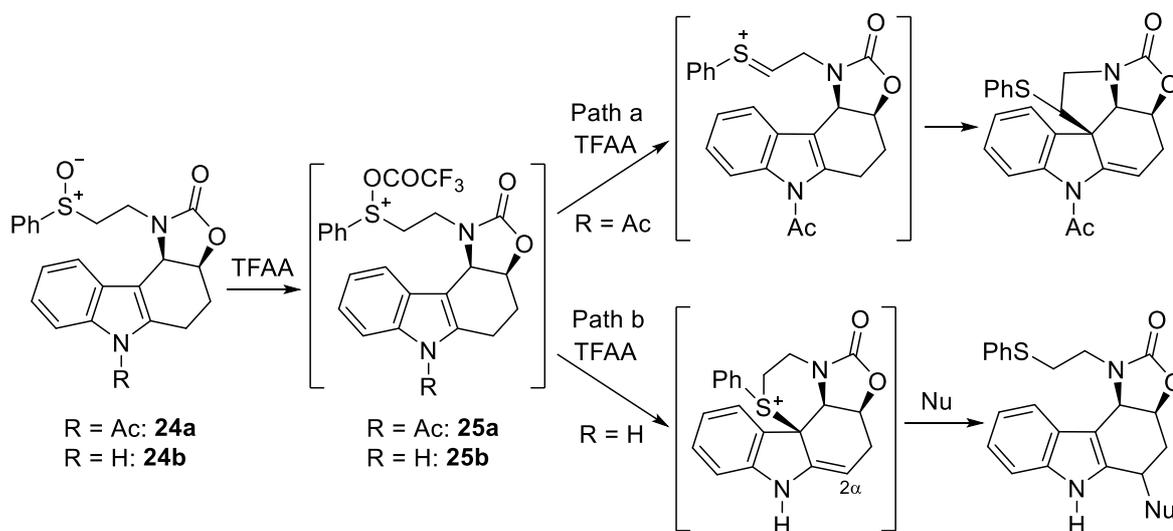
Eq. 16

Eq. 17



また、インドールアルカロイド合成研究の過程で、インドール核の求核力の違いによりPummerer反応とinterrupted Pummerer反応をコントロールできることが見出されている (Eq. 18)。⁹⁾ すなわち、*N*-アセチル体のスルホキシド**24a**とTFAAとの反応では、生じるスルホニウム中間体**25a**の硫黄原子 α 位の脱プロトン化が起き、続くインドール3位の攻撃によるPummerer環化が進行するものの (Path a)、*N*-無置換体**24b**では生じるスルホニウム中間体**25b**の硫黄原子にインドールが分子内攻撃し、脱プロトン化の後、第二求核剤がインドール2 α 位に導入される反応である (Path b)。

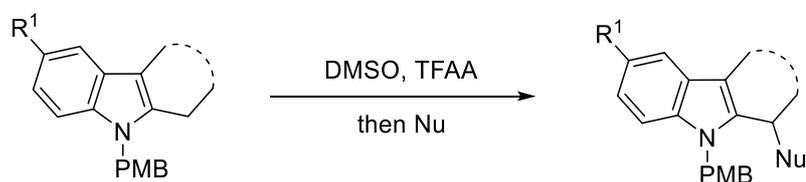
Eq. 18



Eqs. 16-18 の反応は芳香環でのinterrupted Pummerer反応を経由した反応ではあるものの、いずれも分子内反応であり、特有な基質での反応に限られているため、より一般的な合成法としては未開拓のものであった。そこで著者は、Eq. 18、Path b の反応の一般性を拡張できれば、インドール化合物の新たな官能基化反応の開発になるとともに、芳香環でのinterrupted Pummerer反応の合成化学的有用性の発掘と、スルホニウム種の新規利用法の開発につながると考え、分子間反応への展開に着手し、次の結果を得た。

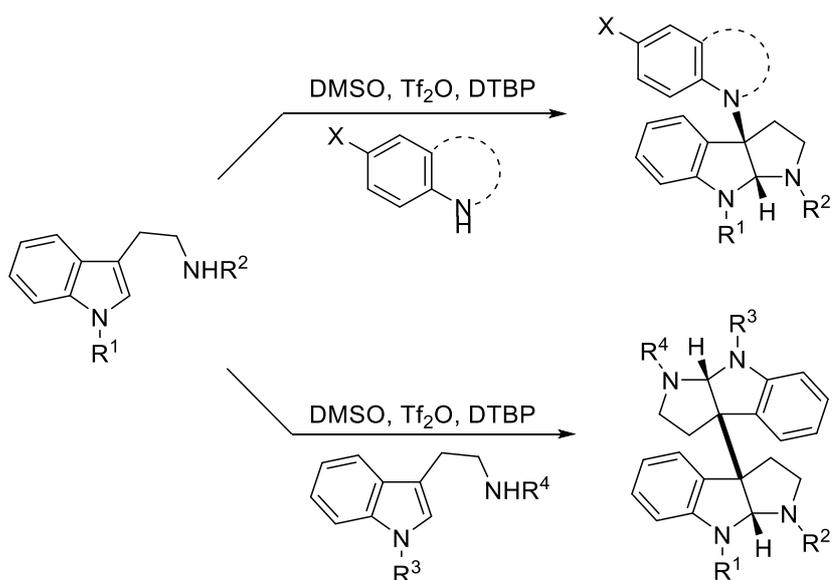
まず、スルホニウムを2,3-ジ置換インドールと反応させ、様々な置換基を導入可能なインドール2 α 位ワンポット官能基化反応を見出した (Scheme 1; 第一章)。¹⁰⁾

Scheme 1



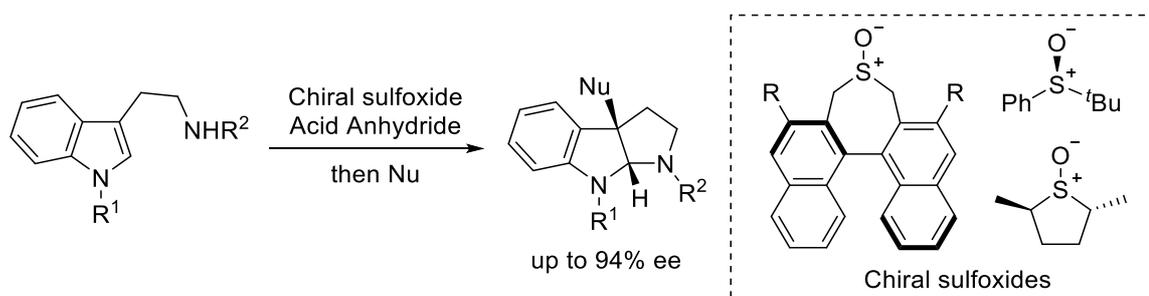
次に、トリプタミンを原料に用いた3a位置置換ピロロインドリン骨格構築反応を開発し、主に3a位への窒素置換基の導入について検討した (Scheme 2; 第二章、第1節)。^{12,13)} さらに、トリプタミンの二量化反応へ展開し、二連続第四級炭素を有するビスピロロインドリン骨格の構築法の開発と、これまで困難であったワンポットヘテロ二量化を実現した (第二章、第2節)。¹¹⁾

Scheme 2



最後に、 C_2 対称キラルスルホキsidを用いて、エナンチオ選択的 **interrupted Pummerer**反応へ展開し、ピロロインドリン骨格の不斉構築法の開発、および天然物の不斉合成を行った (Scheme 3; 第三章)。¹²⁾

Scheme 3



第一章

分子間 interrupted Pummerer 反応による

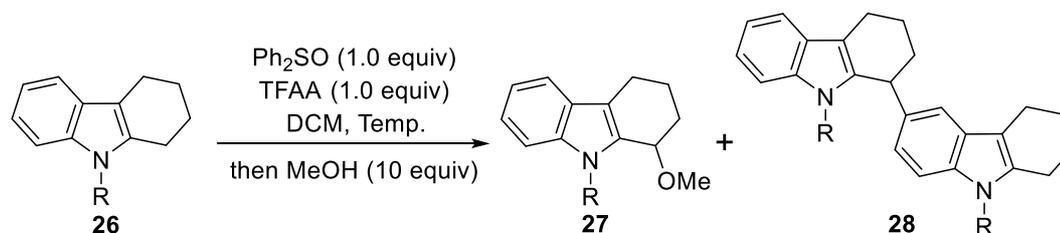
インドール 2 α 位官能基化反応の開発

第 1 節 Ar₂SO/TFAA を用いた 2 α 位への置換基導入反応の開発

著者は、スルホニウム種を用いたインドール 2 α 位での分子間官能基化反応 (Scheme 1) を実現するべく、ジフェニルスルホキシドを用いて詳細な検討を行うことにした。

まず、*N*-無置換のテトラヒドロカルバゾール **26a** とジフェニルスルホキシドのジクロロメタン溶液に TFAA を添加し、原料の消失を確認した後に、求核剤としてメタノールを加えたところ、反応は複雑な生成物を与えた (Table 1, Entry 1)。

Table 1



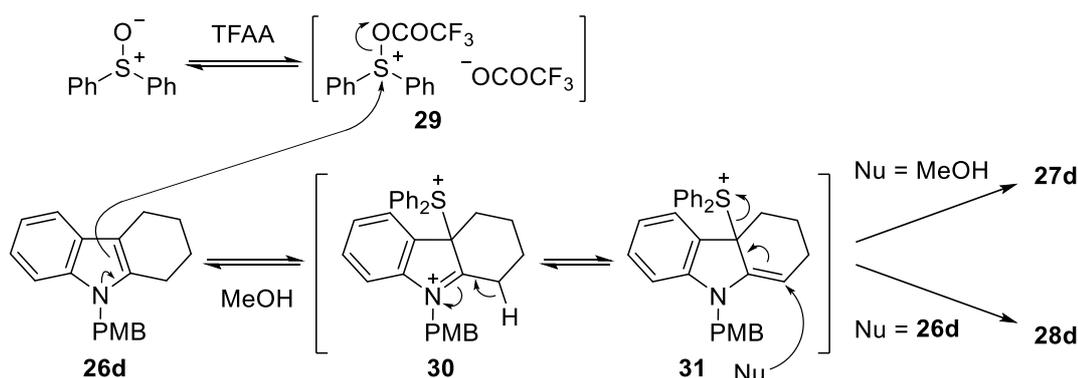
Entry	26	R	Temp. (°C)	Yield (%)		Recovery of 26 (%)
				27	28	
1	26a	H	-40	27a -	28a -	-
2	26b	Ac	-40 to r.t.	27b 9	28b -	87
3	26c	CO ₂ Me	-40 to r.t.	27c 20	28c -	71
4	26d	PMB	-40	27d 32	28d 33	-

そこで、**26** の窒素原子の保護基として、アセチル基やメキシカルボニル基を用いた場合、目的の反応は進行するものの、2 α 位にメキシ基の導入された化合物

27b、**27c** がわずかに得られるのみであった (Entries 2 and 3)。次に、電子供与基である PMB 基で保護した基質 **26d** を用いて検討したところ、目的物 **27d** を収率 32% で与えるとともに、二量体 **28d** が 33% で副生した (Entry 4)。なお、いくつかの酸無水物について検討したところ、TFAA が最も良い結果を与えることがわかった。

本反応のメカニズムを Scheme 4 のように考察した。すなわち、ジフェニルスルホキシドと TFAA から生じたスルホニウム種 **29** に **26d** が反応し、生成した中間体 **31** にメタノールが攻撃して目的物 **27d** を与えたと説明できる。一方、二量体 **28d** の生成は、一旦 **26d** がすべて **31** へ変換されるものの、**30** の硫黄原子へのメタノールの攻撃^{5e)} により再生し、**31** と反応したものと考えている。

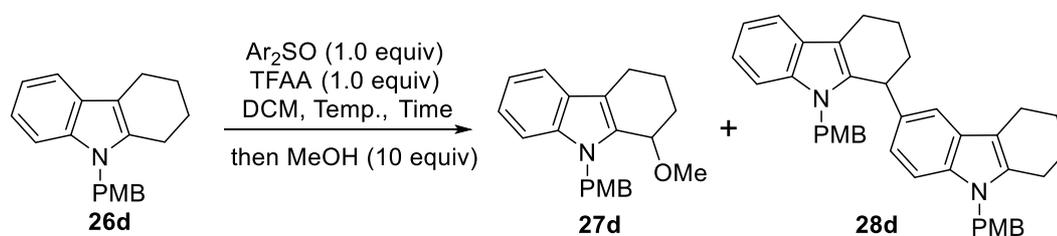
Scheme 4



よって、二量体 **28d** の生成抑制には、**30** の硫黄原子へメタノールの攻撃を防ぐことが有効であると考え、次にスルホキシドのアリール基の置換基効果を調べた (Table 2)。まず電子的効果を検討したところ、置換基が電子供与基であるジ *p*-トルイル-やジ *p*-アニシルスルホキシドを用いると、**30** の硫黄原子のカチオン性の低下により、メタノールの攻撃は抑えられ、期待通り **27d** の収率が向上した (Entries 2 and 3)。一方、電子求引性の塩素や臭素原子で置換した場合、**27d** は得られず、**28d** のみが生じた。これは、Scheme 4 におけるスルホキシドと TFAA との反応が遅くなるためと、**30** と **31** が不安定化されて **26d** と **30** との間の平衡が **26d** に偏るた

め、**26d** の消失は遅くなり、メタノールを添加する前に **26d** が **31** を攻撃して **28d** を与えたものと考えられる (Entries 4 and 5)。次に、アール基の立体的効果についても検討した (Entries 6 and 7)。ジ(2,4-ジメチルフェニル)-やジ(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホキシドを用いると反応の進行が遅くなり、多くの原料を回収した。これは硫黄原子のオルト位にあるメチル基が立体的に障害となるため、Scheme 4 におけるスルホキシドから TFAA への攻撃と **26d** から **29** への攻撃が抑えられた結果であると考察した。

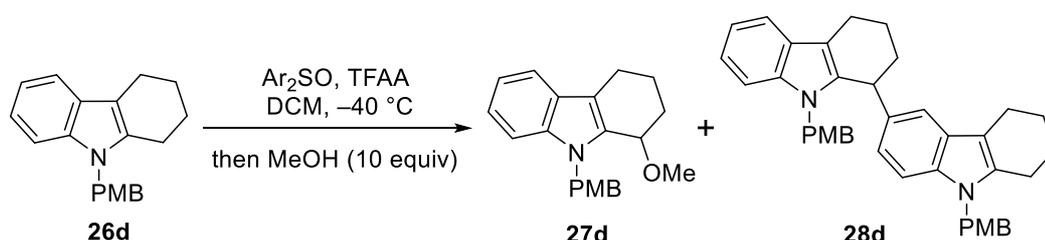
Table 2



Entry	Ar	Temp. (°C)	Time (min.)	Yield (%)		Recovery of 26d (%)
				26d	27d	
1		-40	10	32	33	—
2		-40	10	42	27	—
3		-40	10	54	10	—
4		-40 to r.t.	90	—	22	42
5		-40 to r.t.	90	—	13	60
6		-40 to r.t.	90	4	8	38
7		-40 to r.t.	90	—	29	28

次に、スルホニウムの当量について検討を行った (Table 3)。その結果、ジ(*p*-トルイル)スルホキシドと TFAA を 3 当量ずつ用いた場合に 93% という高収率で **27d** が得られた (Entry 3)。**27d** の収率が向上した理由は Scheme 4 において、メタノールの添加により再生成した **26d** が反応系内に過剰量存在するスルホニウム種 **29** と反応し、再度 **31** へ変換したためと考えられる。

Table 3

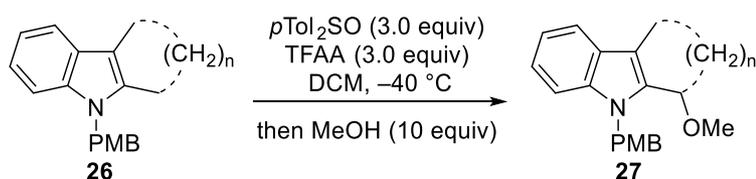


Entry	Ar	Ar ₂ SO (equiv)	TFAA (equiv)	Yield (%)	
				27d	28d
1	<i>p</i> Tol	1.0	1.0	42	27
2		2.0	2.0	79	4
3		3.0	3.0	93	–

4	<i>p</i> An	1.0	1.0	54	15
5		1.2	1.2	39	11
6		1.5	1.5	24	–

続いて、この反応の基質一般性について検討したところ (Table 4)、6 員環 **26d** 以外に、5 員環や 7 員環が縮環したインドール **26e** と **26f** にも本反応は適用できた (Entries 1-3)。一方、非環状の 1-PMB-2,3-ジメチルインドール **26g** については、ジ(*p*-トルイル)スルホキシドと TFAA を 3 当量ずつ用いる条件では収率、原料回収率ともに低かったが、それぞれ 1 当量ずつ用いる条件では目的物 **27g** を収率 50% で得ることができ、原料を 42% 回収した (Entries 4 and 5)。

Table 4



Entry	26	n	Yield(%)	Recovery of 2 (%)
1	26d	2	27d 93	–
2	26e	1	27e 72	–
3	26f	3	27f 57	–
4	26g	0 ^{a)}	27g 29	12
5 ^{b)}	26g	0 ^{a)}	27g 50	42

a) 1-PMB-2,3-dimethylindole

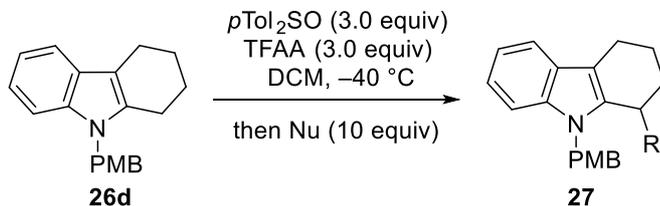
b) *p*Tol₂SO (1.0 equiv), TFAA (1.0 equiv)

さらに **26d** を基質として、求核剤の適用範囲について検討した (Table 5)。まず酸素求核剤の嵩高さについて検討したところ、第二級アルコールでは対応する目的物 **27h** が 51% で生成したが、第三級アルコールでは得られなかった (Entries 2 and 3)。次に窒素求核種であるアジドや第一級アミンは良好な収率で導入できたが (Entries 4 and 5)、硫黄求核剤である *n*-オクタンチオールを導入することはできなかった (Entry 6)。また、炭素求核剤としてトリメチルシリルシアニドを用いた場合は対応する目的物 **27l** と **27m** は得られなかったが、芳香族求核剤の *N*-メチルインドールでは定量的に **27n** が得られた (Entries 7 and 8)。

続いて、種々の有機金属試薬を用いて炭素鎖導入反応を試みた (Table 6)。ヨウ化メチルマグネシウムでは目的物 **27o** が収率 44% で得られたが、塩化メチルマグネシウムでは 2 α 位が酸化されたケトン体 **32a** を、臭化メチルマグネシウムでは 5 位が臭素化されたケトン体 **32b** を与え、Grignard 試薬のハロゲン原子の種類によって生成物が異なることがわかった (Entries 1-3)。また、トリメチルアルミニウムを用いた場合には **27o** がまずまずの収率で得られた (Entry 4)。さらなる検討の結果、ジメチル亜鉛やジエチル亜鉛を用いると目的物 **27o** および **27p** が良好な収率で

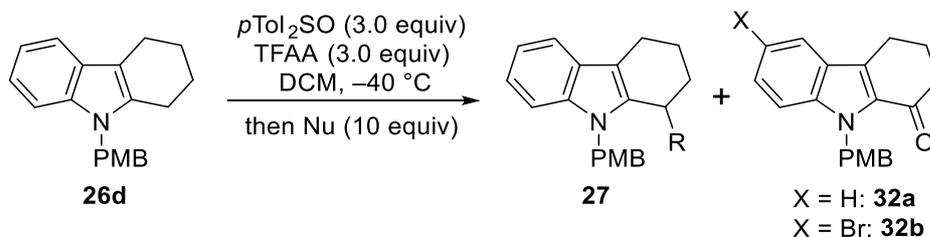
得られた (Entries 6 and 7)。このように本反応に適用できる炭素求核種に限りがあるものの、炭素-炭素結合形成反応に応用できる可能性を示すことができた。

Table 5



Entry	Nu	27	R	Yield (%)	Entry	Nu	27	R	Yield (%)
1	MeOH	27d	OMe	93	6	ⁿ OctSH	27l	S ⁿ Oct	–
2	ⁱ PrOH	27h	O ⁱ Pr	51	7	TMSCN	27m	CN	–
3	^t BuOH	27i	O ^t Bu	–	8		27n		99
4	TMSN ₃	27j	N ₃	93					
5	BnNH ₂	27k	NHBn	75					

Table 6



Entry	Nu	R	Yield (%)			
			27	32a	32b	
1	MeMgI	Me	27o	44	–	–
2	MeMgCl	Me	27o	–	37	–
3	MeMgBr	Me	27o	–	–	47
4	Me ₃ Al	Me	27o	58	–	–
5	Me ₂ CuLi	Me	27o	–	38	–
6	Me ₂ Zn	Me	27o	76	–	–
7	Et ₂ Zn	Et	27p	76	–	–

以上のように著者は、入手容易なジアリールスルホキシドと TFAA から生じるスルホニウム種を用いて、interrupted Pummerer 反応を経たインドール 2 α 位での分子間置換反応を見出した。基質一般性として 5-7 員環縮環型インドールや、非環状の 2,3-ジ置換インドールに適用でき、なかでも 6 員環縮環型インドールに関しては、求核剤として酸素、窒素、炭素、芳香族化合物を導入することに成功した。

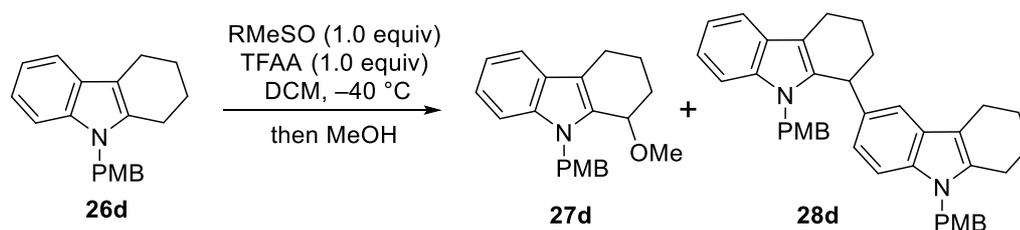
なお、現在までに報告されているインドール 2 α 位での置換反応は 2 つの形式に分類できる。すなわち、3-ハロゲン化インドレニンを経由する反応¹³⁾と 3-プロトン化インドレニンを経由する反応¹⁴⁾である。前者は ^tBuOCl、^{13a-c)} NBS-pyridine、^{13d)} IN₃^{13e)} を用いて 3 位をハロゲン化し、その後 2 α 位で求核的置換反応を起こすものである。後者は 3 位のプロトン化の後、TFAA^{14a)} や Vilsmeier 反応剤^{14b,14c)} による 2 α 位での求電子置換反応である。しかし、いずれの場合も 2 α 位に導入できる求核種 (シアン、^{13a)} アミン、^{13b)} β -ケトエステル、^{13d)} アジド、^{13e)} 芳香族^{13c)}) は基質により限定されるため、著者が見出した方法は、1 工程で様々な置換基を導入できるという点で非常に利便性が高いと考えられる。

第 2 節 DMSO/TFAA を用いたインドール 2a 位置換反応における一般性の拡張

第 1 節のジアリールスルホキッドから生成するスルホニウム種を用いた条件では、試薬を過剰量使用し、適用できる求核剤の種類にも制限があるという欠点があった。そのため、本反応の一般化にはさらなる反応条件の検討が必要であった。

Swern らの報告^{3c)}では、DMSO と TFAA から生じるスルホニウム種は、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下であれば α -プロトンの脱離を経る Pummerer 転位反応を起こさず、安定に存在できるということから、著者はスルホキッドのアリール基をメチル基へ変更して反応の検討を行った (Table 7)。スルホキッドと TFAA をそれぞれ 1 当量ずつ使い、スルホキッドの一方の置換基をメチル基とし、もう一方をフェニル-、*p*-トルイル-、*p*-アニシル-に変更した。その結果、順々に目的物 **27d** の収率が向上し、二量体 **28d** の副生が減少した (Entries 1-3)。最終的に両方の置換基がメチル基である DMSO の場合に、二量体 **28d** を生成することなく **27d** を高収率で与えることを見出した (Entry 4)。さらに、求核剤であるメタノールの当量を検討した結果、5 当量まで削減でき、より実用性の高い反応条件を見出すことができた (Entry 5)。

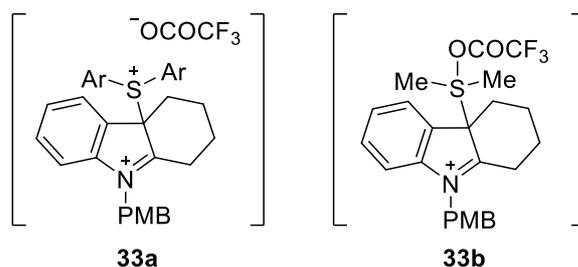
Table 7



Entry	R	MeOH (equiv)	Yield (%)	
			27d	28d
1	Ph	10	57	15
2	<i>p</i> Tol	10	74	10
3	<i>p</i> An	10	80	9
4	Me	10	93	–
5	Me	5.0	95	–
6	Me	2.0	72	–
7	Me	1.2	66	–

なお、DMSOを用いた条件で二量体の生成が抑えられた要因は Fig. 2 のように考察した。すなわち、チオニウム中間体 **30** (Scheme 4) において硫黄の置換基がフェニル基のようなアリール基では、チオニウム型中間体 **33a** の硫黄カチオンが安定化されるが、メチル置換体では安定化されず、スルフラン型中間体 **33b** を形成し、メタノールの硫黄原子への攻撃が抑えられたためと考えている。

Fig. 2



次に基質の一般性について検討を行った結果 (Table 8)、5-7 員環が縮環した基質 **26e**、**26f**、**26h** および **26i** や非環状の 1-PMB-2-エチル-3-メチルインドール **26j**、さらに縮環位置の異なる **26k** にも適用できた。

Table 8

Entry	26	R ¹	R ²	R ³	X	27	Yield (%)
1	26e	PMB	-(CH ₂) ₂ -		H	27e	72
2	26f	PMB	-(CH ₂) ₄ -		H	27f	90
3	26h	PMB	-(CH ₂) ₃ -		MeO	27q	76
4	26i	PMB	-(CH ₂) ₃ -		Br	27r	70
5	26j	PMB	Me	Me	H	27s	82
6	26k		-(CH ₂) ₃ -	Me	H	27t	61

続いて、求核剤の検討を行った結果、第 1 節では適用できなかったものも含めて様々な種類の求核剤が適用できた (Table 9)。酸素求核剤の *p*-クレゾールは 70% の収率で、窒素求核剤のトリメチルシリルアジドやベンジルアミンでは、非常に良い収率で 2 α 位に導入できた。さらに、Grignard 試薬を用いてメチル基を 99% の収率で導入でき (Entry 5)、炭素-炭素結合を高効率的に形成できただけでなく、合成化学上有用なビニル基やアリル基も定量的に導入できた (Entries 6 and 7)。また、芳香族求核剤である *N*-メチルインドールも 97% という高い収率で目的物を得ることができた (Entry 8)。

Table 9

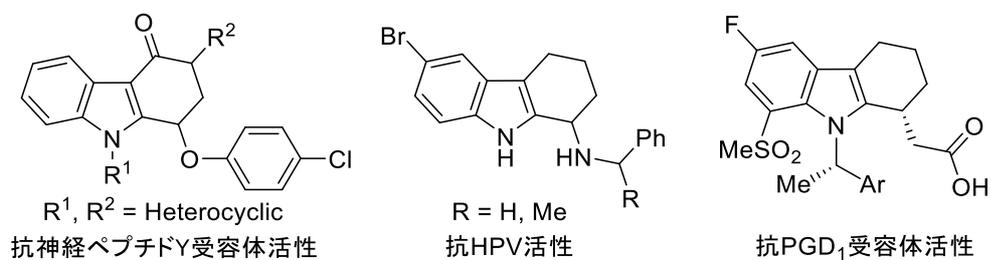
Reaction scheme showing the conversion of 26d to 27. Reagents: DMSO (1.0 equiv), TFAA (1.0 equiv), DCM, -40 °C, then Nu (5.0 equiv).

Entry	Nu	27	R	Yield (%)	Entry	Nu	27	R	Yield (%)
1	MeOH	27d	OMe	95	5	MeMgBr	27o	Me	99
2				70	6		27v		quant.
3	TMSN ₃	27j	N ₃	quant.	7		27w		quant.
4	BnNH ₂	27k	NHBn	82	8				97

以上のように、著者は DMSO と TFAA から生じるスルホニウム種と 2,3-ジ置換インドールおよび求核剤とを反応させ、分子間 interrupted Pummerer 反応を経由したインドール 2 α 位ワンポット官能基化反応を開発した。なお、近年 2 α 位置換インドール誘導体の生物活性が注目を集めており (Fig. 3)、例えばフェノキシ置換体は抗神経ペプチド Y 受容体活性^{15a-c)}が、ベンジルアミン置換体は抗 HPV

活性^{15d-f)}が、炭素鎖置換体は抗PGD₁受容体活性^{15g)}が報告されており、これら化合物群の効率的合成法の開発研究が活発に行われている。

Fig. 3



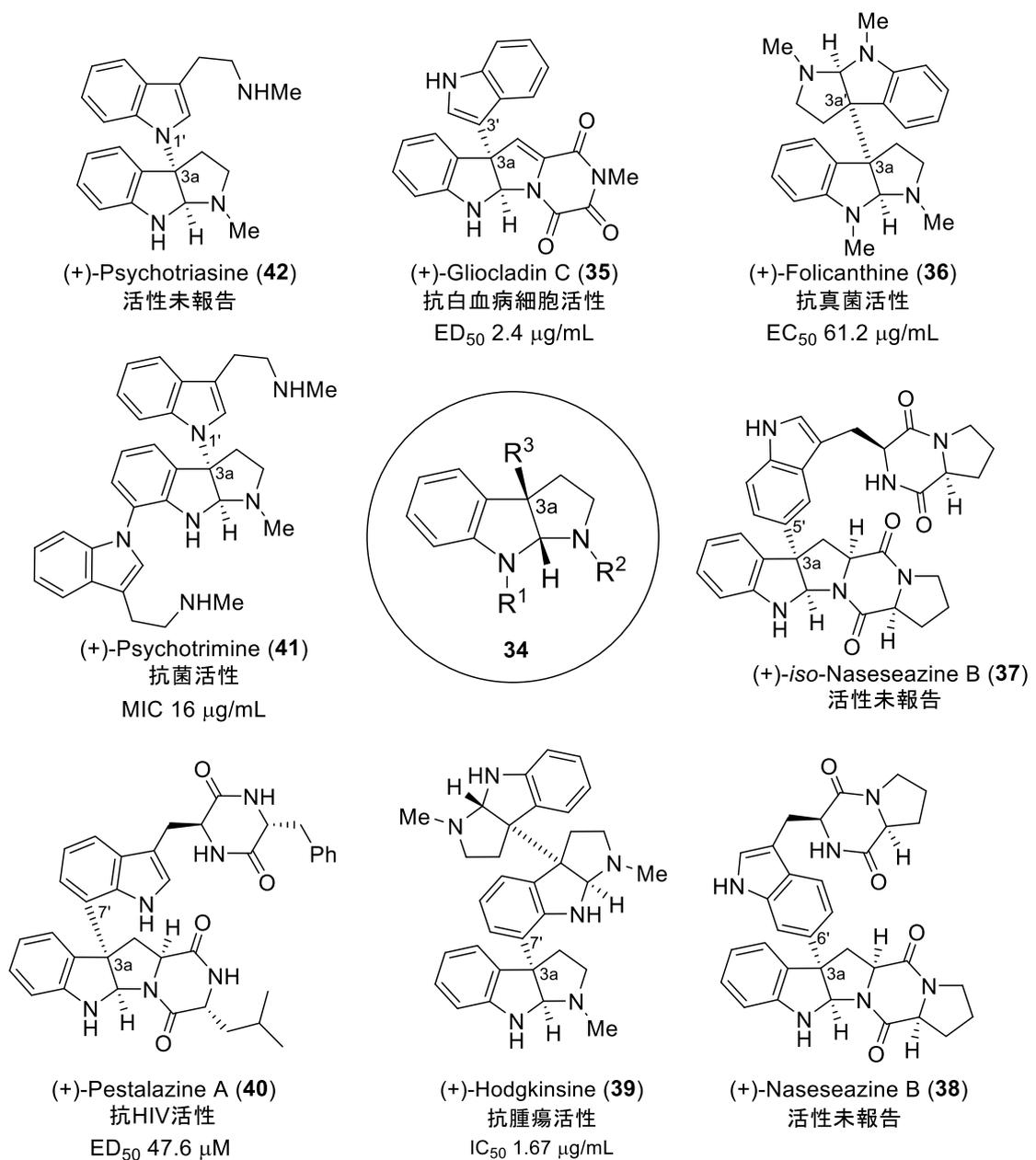
本反応は酸素、窒素、芳香族置換基を 2 α 位に導入できるだけでなく、種々の Grignard 試薬を用いて簡便に炭素-炭素結合を形成できるため、天然物や生物活性物質の合成に有用な方法となる可能性を秘めている。

第二章

Interrupted Pummerer 反応を利用した 3a 位置換ピロロインドリン合成法の開発

3a 位置換ピロロインドリン骨格 **34** は生物活性天然物の基本骨格であり、多様な生物活性が注目を集めている (Fig. 4)。¹⁶⁾

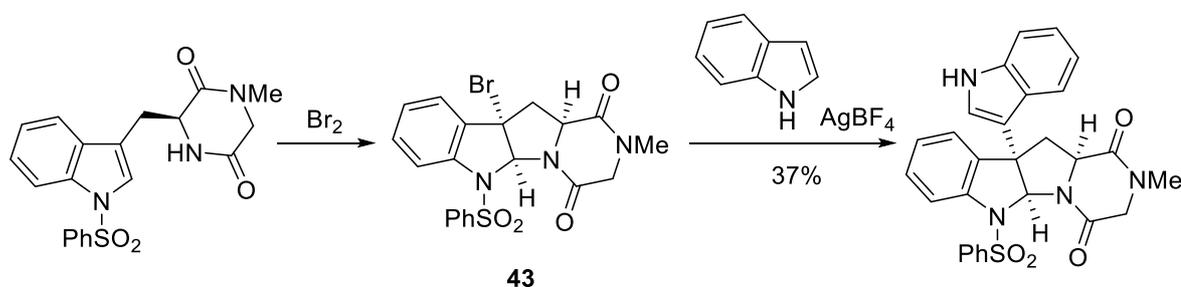
Fig. 4



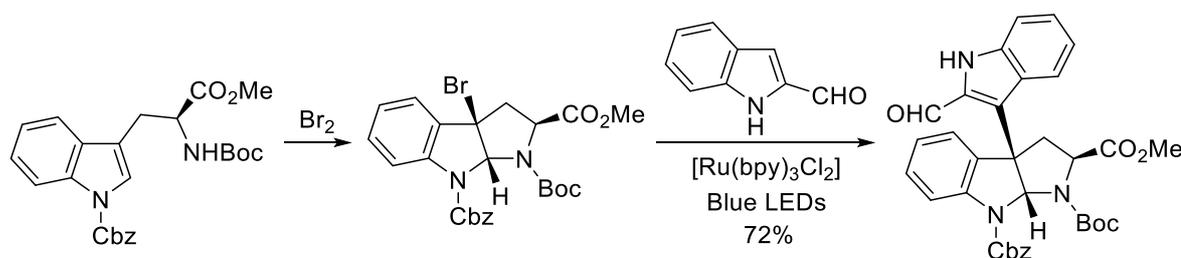
なかでも、ピロロインドリンの 3a 位に炭素-炭素結合でインドリル基が置換した骨格が多く知られており、例えば、C3a-C3'結合を有する骨格 (C3a-C3'骨格) を有する gliocladin C (35)、¹⁷⁾ C3a-C3a'二量体である folicanthine (36)、¹⁸⁾ C3a-C5'結合をもつ *iso*-naseaezine B (37)、¹⁹⁾ C3a-C6'で結合した naseaezine B (38)、¹⁹⁾ C3a-C7'結合の hodgkinsine (39)²⁰⁾ や pestalazine A (40)²¹⁾ などが代表例である。また最近では、psychotrimine (41)²²⁾ や psychotriasine (42)²³⁾ などの C3a-N1'結合を有する天然物も報告されており、これに伴い 3a-インドリルピロロインドリン骨格構築法の開発が現在活発に研究されている。

C3a-C3'骨格構築法の例として、トリプトファン誘導体の臭素化により 3a-ブロモピロロインドリン 43 とした後、銀塩とインドールを反応させる方法 (Eq. 19)^{24a)} や光レドックス触媒を用いて 2-ホルミルインドールと反応させる方法 (Eq. 20)^{24b)} がある。

Eq. 19

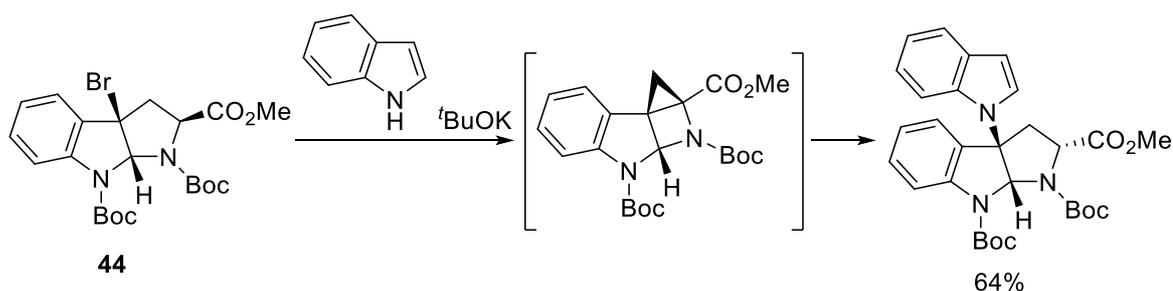


Eq. 20

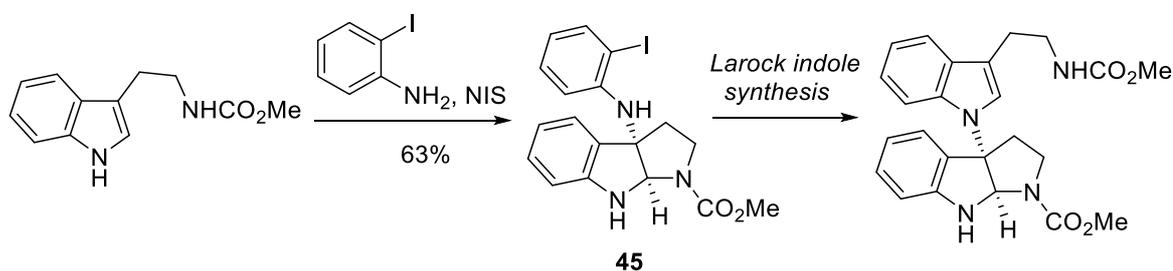


また、C3a-N1'骨格構築法としては、3a-ブロモピロロインドリン **44** に強塩基存在下でインドールを反応させるものや (Eq. 21)、^{25a)} アニリンに NIS を作用させ、続くトリプタミン誘導体との反応で、3a-アニロピロロインドリン **45** とした後、Larock の方法でインドール骨格へ変換する方法 (Eq. 22)^{25b)} が報告されている。

Eq. 21



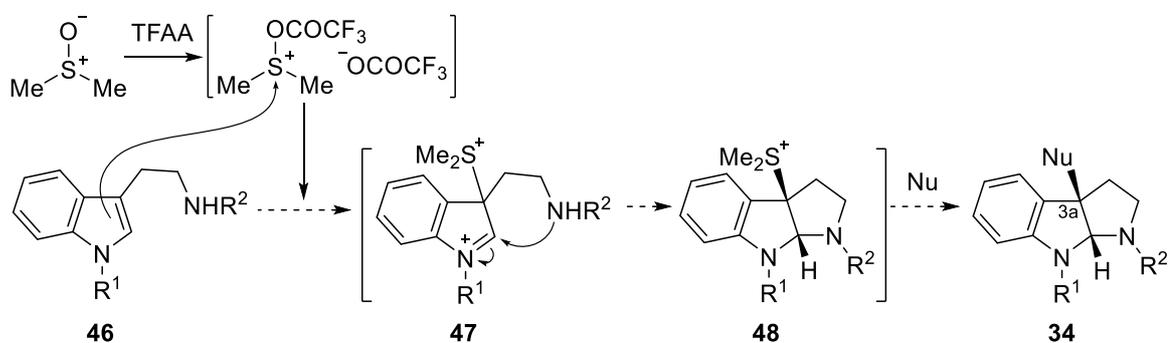
Eq. 22



しかし、前述のいずれの反応も、3a-インドリルピロロインドリン骨格の構築に多工程を要することや、高価な試薬または毒性のある試薬を使用すること、低収率であることが課題として残されている。また、それぞれの合成法において、3a 位に導入可能な置換基の種類は限られており、汎用性の高い骨格構築法の開発が求められていた。

そこで著者は、第一章で述べた 2,3-ジ置換インドールの 2 α 位官能基化反応において、基質に 3 位置換インドールであるトリプタミン **46** を適用すれば、ピロロインドリン骨格をワンポットで構築できると予想した。すなわち、DMSO/TFAA から生じるスルホニウム種に **46** が反応後、イミニウム **47** の側鎖の環化、チオニウム中間体 **48** における求核剤との置換反応が連続して起き、3a 位置換ピロロインドリン骨格 **34** をワンポットで構築できるという仮説を基に研究に着手した (Scheme 5)。

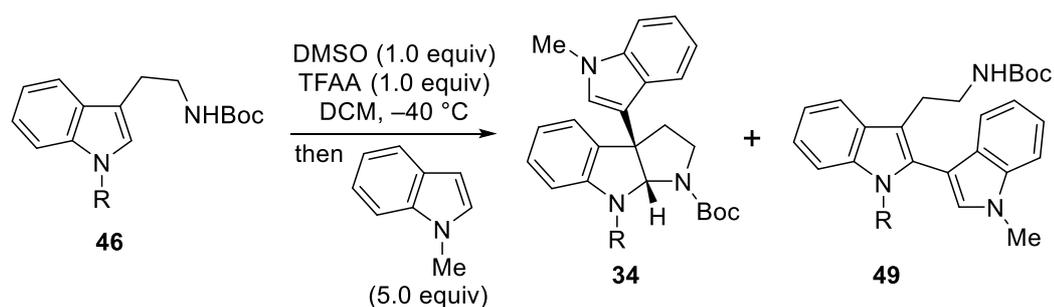
Scheme 5



第 1 節 スルホニウム種を用いた 3a 位置換ピロロインドリン骨格構築反応の開発

まず著者は、スルホニウム種による 3a 位置換ピロロインドリン骨格構築反応を実現すべく、第一章の反応と同様の試薬 (DMSO/TFAA) と反応条件を用いて検討を行った (Table 10)。はじめに、インドール窒素が無置換の *N*-Boc トリプタミン **46a** に対し、ジクロロメタン溶液中 -40°C で DMSO と TFAA を反応させた後、求核剤として *N*-メチルインドールを同温で加えると、原料 **46a** を回収するものの、収率 38% で目的の 3a-(3-インドリル)ピロロインドリン **34a** を得た (Entry 1)。インドール窒素上の置換基の検討を行った結果、Boc 基では反応が進行せず、原料回収のみであったが (Entry 2)、電子供与性のメチル基では目的物 **34c** を 74% で与えた (Entry 3)。続いて、メチル基より嵩高いベンジル基とアリル基で置換した基質 **46d** と **46e** を用いたところ、それぞれ目的物 **34d** および **34e** は低収率であり、2 位にインドール置換体 **49d** と **49e** が主生成物となった (Entries 4 and 5)。なお、本反応のメカニズムを Scheme 6 のように推定した。

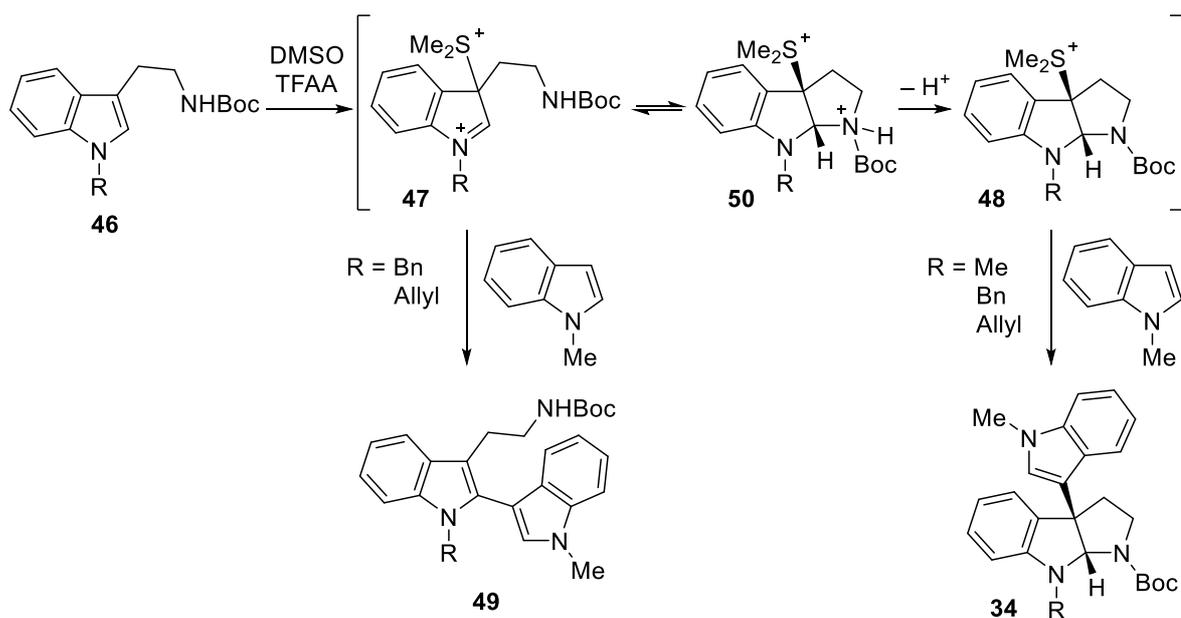
Table 10



Entry	16	R	Yield (%)		Recovery of 46 (%)
			34	49	
1	46a	H	34a 38	49a -	34
2	46b	Boc	34b -	49b -	96
3	46c	Me	34c 74	49c -	-
4	46d	Bn	34d 7	49d 62	-
5	46e	Allyl	34e 11	49e 60	-

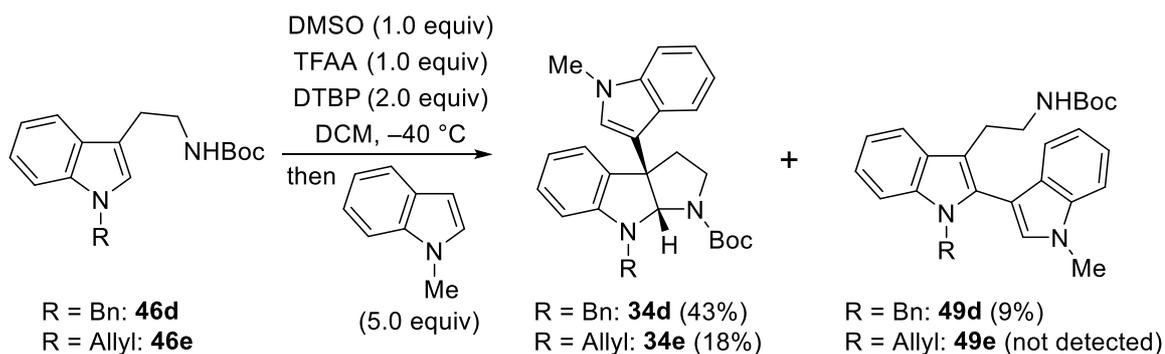
まず、目的物 **34** の生成については、DMSO と TFAA から生じるスルホニウム種の硫黄原子にトリプタミン誘導体が攻撃し、続く分子内環化によりチオニウム中間体 **48** が生じ、その後求核剤として加えた *N*-メチルインドールとジメチルスルフィドが置換することで生じたものである。一方、2 位置換体 **49** はイミニウム中間体 **47** への *N*-メチルインドールの攻撃により生じたものである。メチル基に比べ、ベンジル基、アリル基の嵩高さに影響され、中間体 **47** の分子内環化が抑制され、**47** と **50** の間の平衡が **47** に傾いたためと考えられる。ここで、中間体 **50** のプロトンを捕捉すれば **48** への変換が促進され、目的物 **34** の収率向上につながると考え、反応系内への塩基の添加を検討した。

Scheme 6



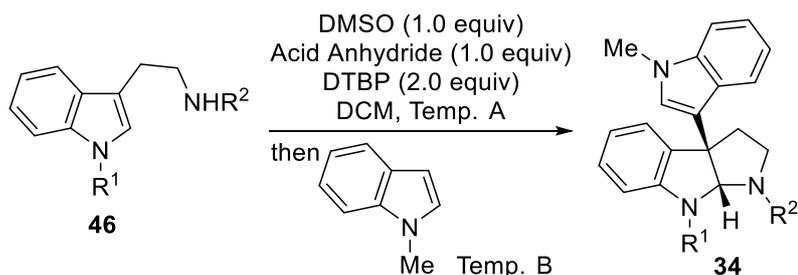
基質に **46d** および **46e** を用い、塩基として DTBP を添加すると、予想通り、Table 10、Entry 4 および 5 の結果に比べ目的物 **34d** と **34e** の収率が向上した (Scheme 7)。

Scheme 7



続いて、さらなる反応条件の最適化を目指し、**46e** を基質に用いて、酸無水物について検討を行った結果 (Table 11)、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 Tf_2O でスルホニウム種を発生させると、収率が 65% へ向上した (Entry 2)。また、求核剤を加えた後、外浴を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ へ昇温させることで **34e** の収率はさらに改善され (Entry 3)、求核剤を 5 当量から 1 当量に削減しても高い収率で **34e** を与えることがわかった (Entry 4)。なお、本条件は天然物に多く見られるインドール窒素上の水素がメチル基で置換された基質 **46c** にも適用でき (Entry 5)、アミン窒素をメキシカルボニル基で保護した **46f** においては 95% という高い収率で目的物 **34f** を得た (Entry 6)。

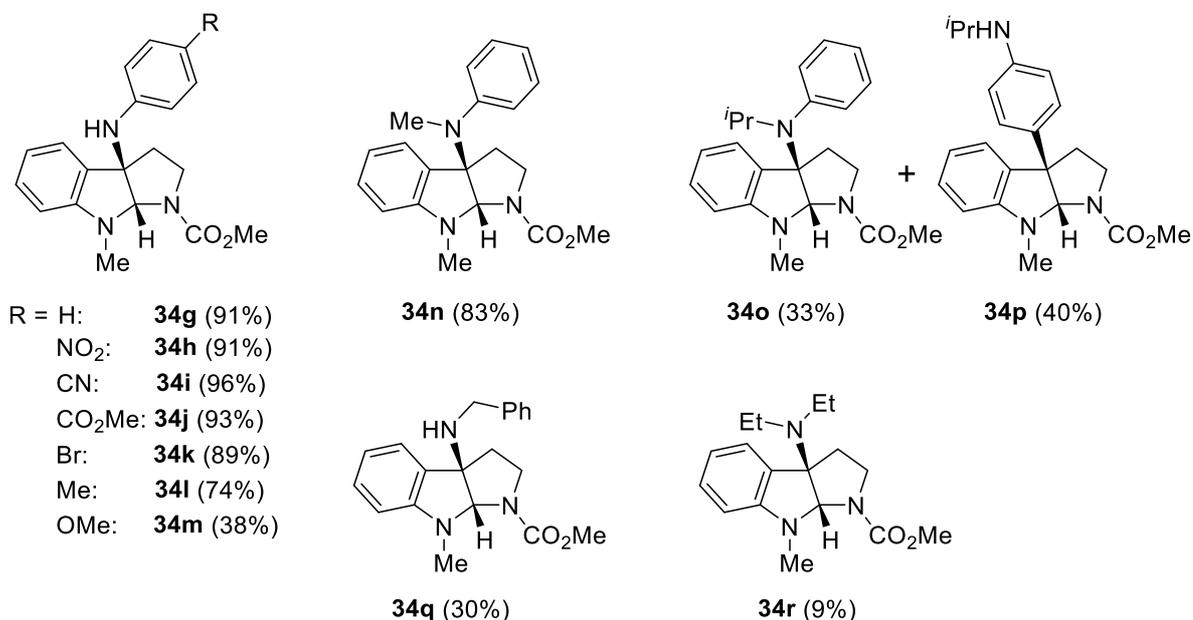
Table 11



Entry	46	R ¹	R ²	Acid Anhydride	Temp. A (°C)	Temp. B (°C)	N-Me indole (equiv)	34 Yield (%)
1	46e	Allyl	Boc	TFAA	-40	-40	5.0	34e 48
2	46e	Allyl	Boc	Tf_2O	-78	-78	5.0	34e 65
3	46e	Allyl	Boc	Tf_2O	-78	0	5.0	34e 73
4	46e	Allyl	Boc	Tf_2O	-78	0	1.0	34e 72
5	46c	Me	Boc	Tf_2O	-78	0	1.0	34c 71
6	46f	Me	CO_2Me	Tf_2O	-78	0	1.0	34f 95

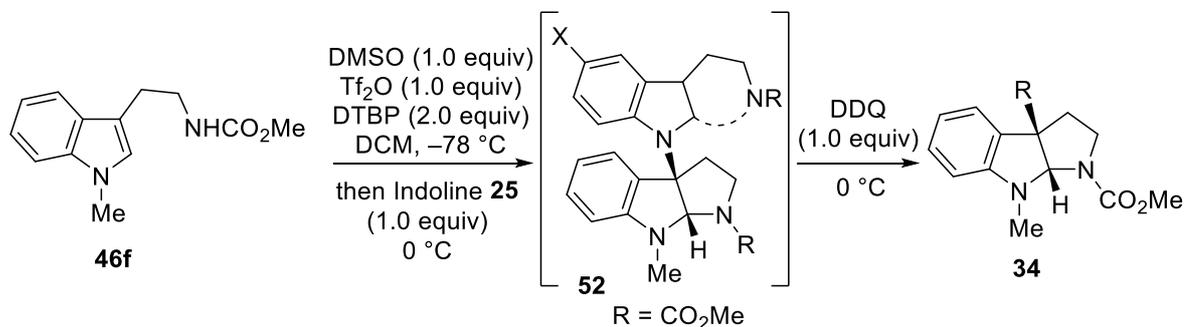
次に、Table 11 で最適化した反応条件を用いて、種々の求核剤の導入を検討した (Fig. 5)。まず、窒素求核剤として芳香族アミンであるアニリンを用いると、窒素原子が 3a 位に置換した化合物 **34g** を 91% で得た。アニリン誘導体について検討の結果、パラ位に電子求引基が置換した誘導体では高収率で対応する目的物 **34h-k** を与えたのに対し、電子供与基が置換した誘導体 **34l**、**34m** では収率が低下した。また、*N*-メチルアニリンを用いても、先と同様の窒素原子が 3a 位に置換した化合物 **34n** が生成したものの、嵩の高い *N*-イソプロピルアニリンでは対応する窒素原子置換体 **34o** と炭素原子が置換した化合物 **34p** が生じた。さらに、脂肪族アミンとしてベンジルアミンやジエチルアミンを反応させたところ、低収率ながら目的物 **34q**、**34r** を与えた。以上より、アミンの窒素原子周辺の嵩高さや、塩基性が位置選択性や収率に影響を与えることが明らかとなった。

Fig. 5



また、窒素求核剤としてインドリン誘導体を用い、C3a-N1'骨格の構築を検討した (Table 12)。まず、基質 **46f** に対し、同様の条件で反応を行い、求核剤としてインドリン **51a** を用いた。生成した 3a-(1-インドレニル)ピロロインドリン **52** は不安定であり、単離困難であったため、直ちに反応混合物に DDQ を加え、酸化したところ、C3a-N1'骨格を有する **34s** を収率 47% で得た。同時に、副反応として **51a** の芳香環部位で反応したと考えられる分離困難な位置異性体の混合物を生じた。そのため、芳香環の保護および反応性の低下を目的に、**51a** の代わりに 5 位臭化物 **51b** を用いたところ、期待通り対応する化合物 **34t** を高収率 (91%) で与えた。さらに、カルバゾール由来のインドリン **51c** を求核剤に用いた際も同様に反応が進行し、**34u** を 60% の収率で与えた。以上より、本反応は C3a-N1'骨格をワンポットで構築できる極めて効率の高い反応であることを明らかにした。

Table 12

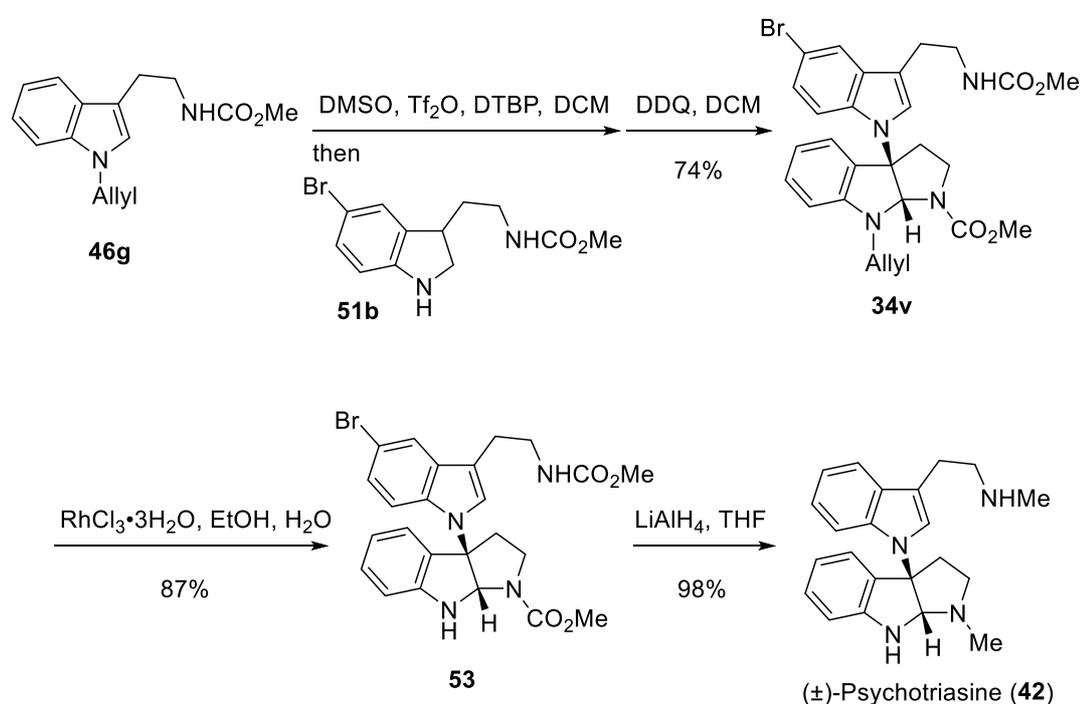


Entry	Indoline 51	34	R	Yield ^{a)} (%)
1				47 ^{b)}
2				91
3				60

a) The yield after DDQ oxidation. b) Inseparable regioisomers were obtained.

Table 12 の知見を基に、C3a-N1'骨格を有する天然物 psychotriasine (**42**) のラセミ合成に適用した (Scheme 8)。すなわち、脱保護可能なアリル基で保護した **46g** を原料に、**51b** を求核剤に用いて反応させ、直ちに DDQ で酸化すると **34v** が収率 74% で生じた。続いて、脱アリル化により **53** へ変換後、LiAlH₄ を用いて芳香環とメキシカルボニル基の還元を行い、(±)-psychotriasine (**42**) を合成し、各種スペクトルデータは天然物のものと一致した。²³⁾

Scheme 8

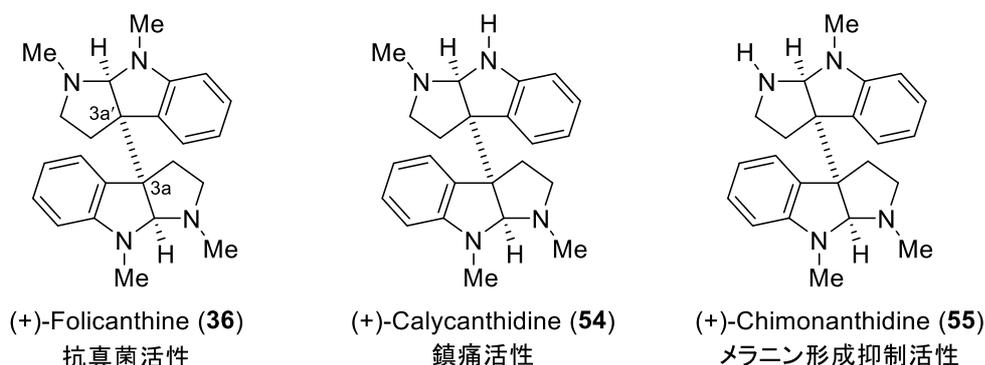


以上のように、3 位置換インドールであるトリプタミンを原料に用い、分子間 interrupted Pummerer 反応を経た 3a 位置換ピロロイドリン骨格のワンポット構築反応を開発した。その過程で、塩基の添加が収率に与える効果や、アミン求核剤の塩基性と嵩高さが及ぼす位置選択性と収率への影響を明らかにした。さらに、インドリン求核剤の導入に続く酸化反応により C3a-N1'骨格構築に成功し、(±)-psychotriasine (**42**) の短工程合成に適用した。

第 2 節 ビスピロロインドリン骨格構築反応の開発と天然物合成への応用

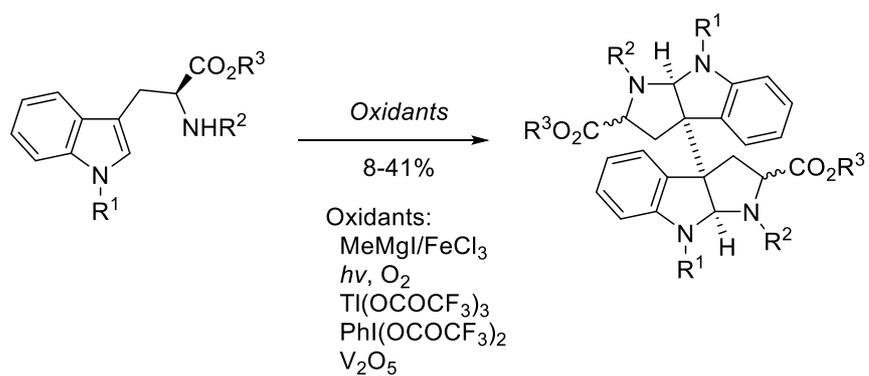
ビスピロロインドリン骨格を有する天然物は多数存在し、主にロウバイ科やアカネ科の植物、アスペルギルス属の真菌から単離、構造決定されている。例えば、ピロロインドリンのホモ二量体である folicanthine (36) やヘテロ二量体である calycanthidine (54)²⁶⁾ や chimonanthidine (55)²⁷⁾ などが知られており (Fig. 6)、これら一連の化合物群は強力ではないものの、抗真菌活性や、鎮痛活性、メラニン形成抑制活性など多様な生物活性を示すこと、および 2 つのピロロインドリン構造が C3a、C3a'位で全炭素不斉第四級中心により連結された特異な構造を有することから注目を集め、様々な合成法が開発されてきた。

Fig. 6

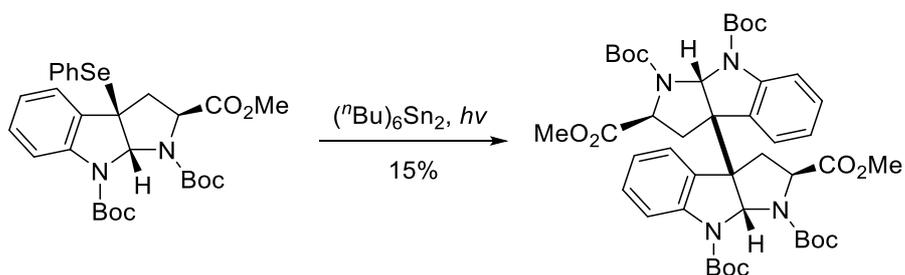


例えば、カップリング反応により本骨格を構築する反応として、ホモ二量化にはトリプトファン誘導体に各種酸化剤を作用させ、1 工程で酸化的二量化を行う方法 (Eq. 23)^{18d,28a-d)} や、トリプトファンから誘導した 3a-セレニル^{28e)} または 3a-ブロモピロロインドリン^{18k)} のラジカル二量化 (Eqs. 24 and 25)、1-ヒドロキシトリプタミンの二量化 (Eq. 26)^{28g)} が開発されている。

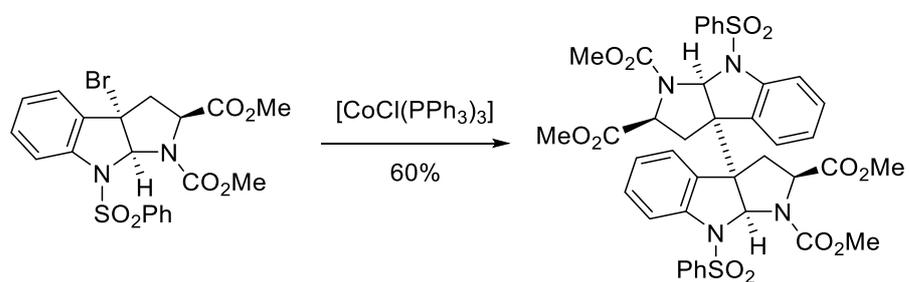
Eq. 23



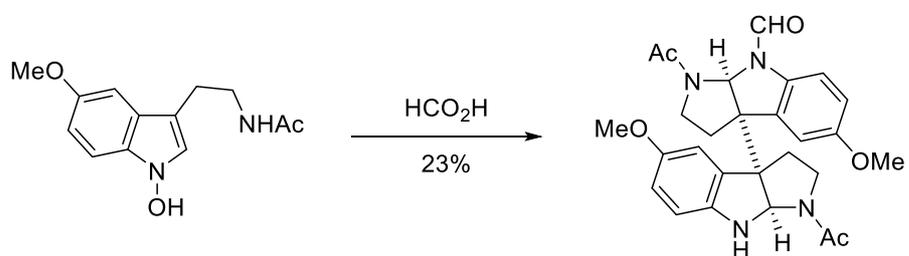
Eq. 24



Eq. 25

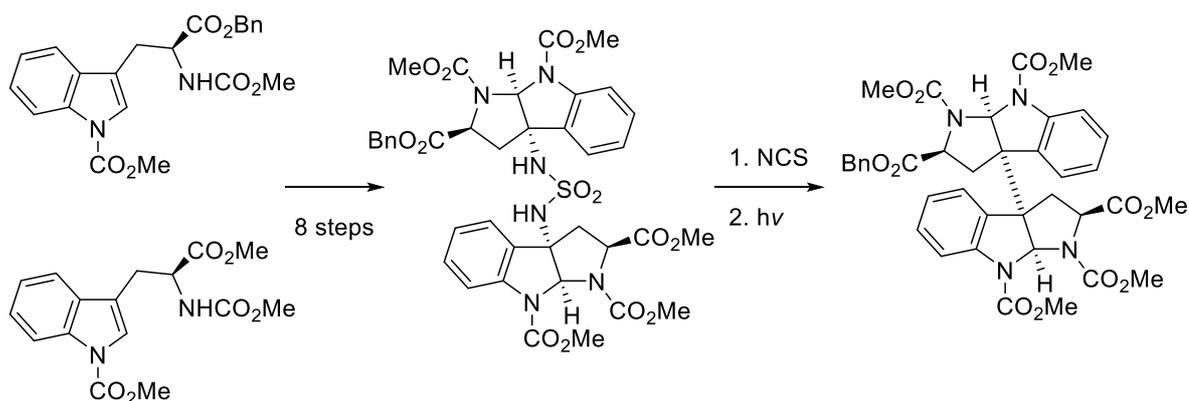


Eq. 26



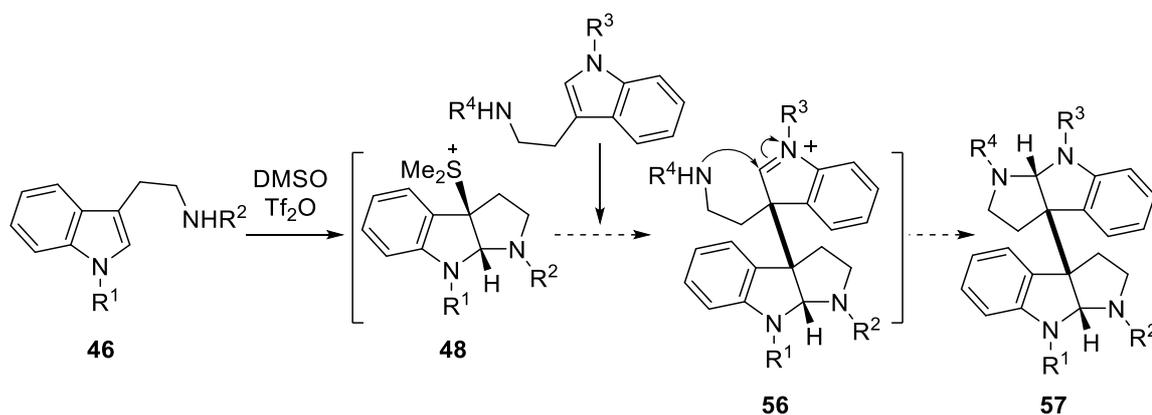
一方、ヘテロ二量化としては、上記 Eqs. 23-26 に示した手法では著しく効率が低い。これは、異なるトリプトファン誘導体を反応系中に混在させると、ホモ二量化とヘテロ二量化が競合するためである。^{28g)} 現在までに開発されたヘテロ二量化反応として、トリプトファン誘導体からヘテロスルファミドを経たカップリング反応²⁹⁾のみが知られ、多数の工程を要することが課題である (Eq. 27)。

Eq. 27



そこで、著者は先に開発した 3a 位置換ピロロインドリン合成法において、求核剤としてトリプタミン誘導体を用いれば、中間体 **48** へのトリプタミンの攻撃、**56** の分子内環化の連続反応により、ビスピロロインドリン骨格 **57** をワンポットで構築できると考えた。さらに本手法の実現により、基質と同じトリプタミン誘導体を用いるとホモ二量体が生じ、基質と異なるトリプタミン誘導体ではヘテロ二量体が生成すると考え、検討を行った (Scheme 9)。

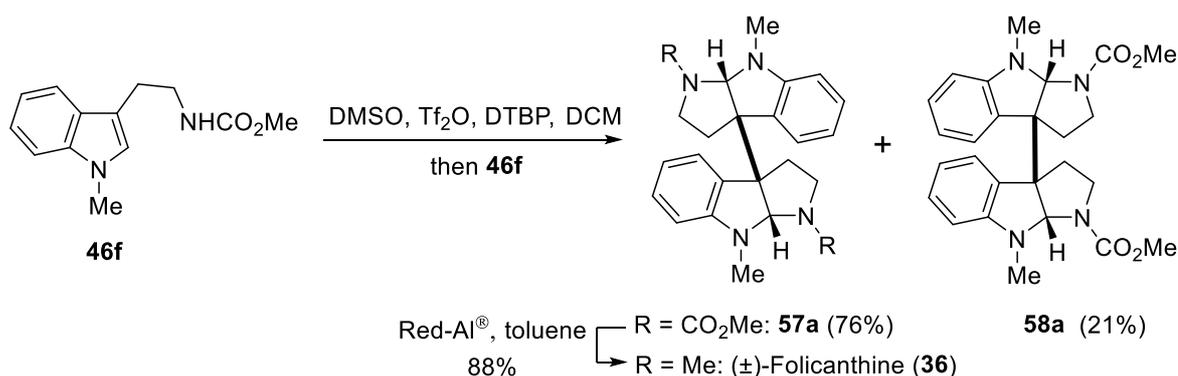
Scheme 9



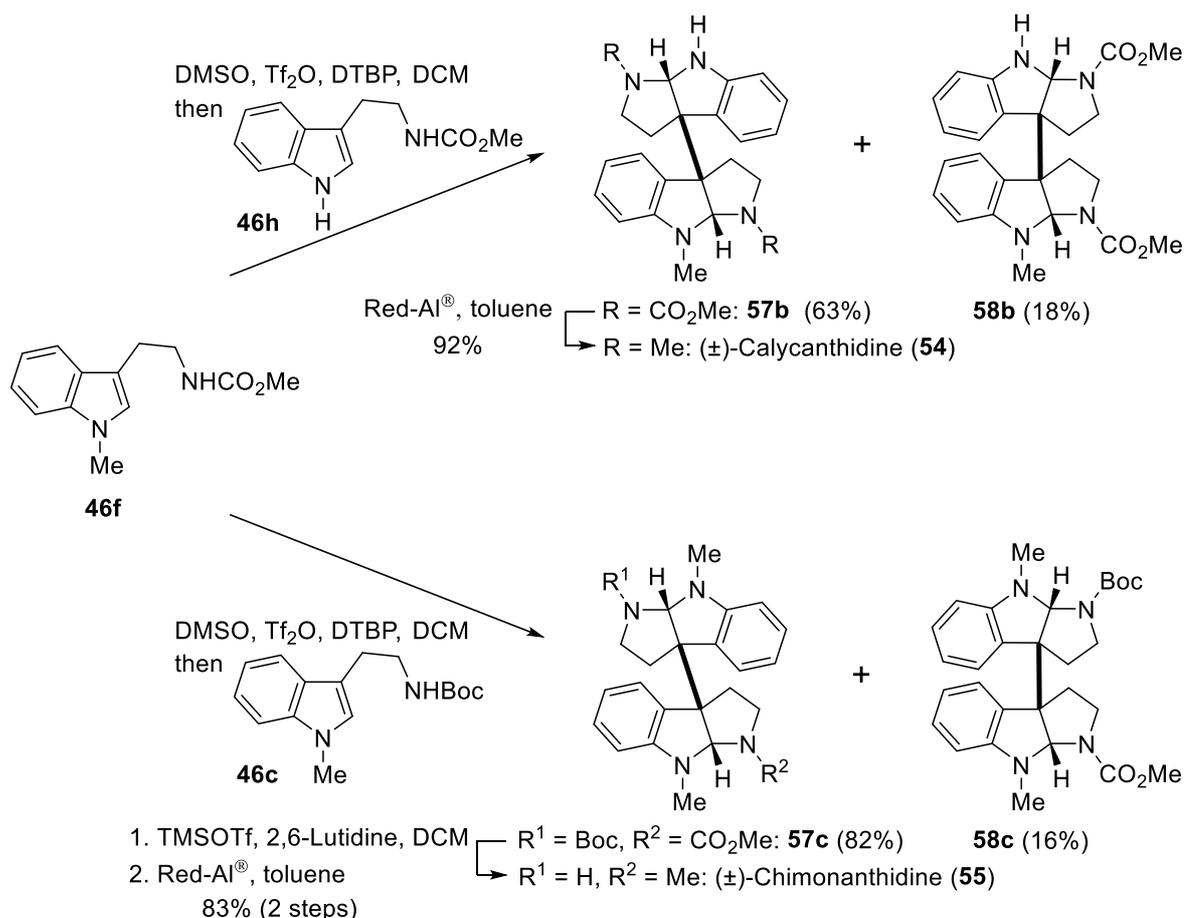
まず、トリプタミン誘導体 **46f** に DMSO/Tf₂O を反応させ、原料消失後に求核剤として 1 当量の **46f** を用いると、望みのホモ二量化反応が進行し、ラセミ体 **57a** を 76%、メソ体 **58a** を 21% で得た (Scheme 10)。続いて **57a** のメキシカルボニル基を Red-Al[®] により還元し、(±)-folicanthine (**36**) を合成した。

次に、ワンポットヘテロ二量化を検討した (Scheme 11)。**46f** に同様の反応条件を適用させ、原料消失後、求核剤として基質 **46f** と異なるトリプタミン誘導体 **46h** を加えたところ、期待通りヘテロ二量化が起き、二量体 **57b** を 63%、そのジアステレオマー **58b** を 22% で得た。続いて二量体 **57b** のメキシカルボニル基を Red-Al[®] により還元し、(±)-calycanthidine (**54**) へと導いた。また、別の求核剤としてトリプタミン **46c** を反応させると、ヘテロ二量体 **57c** とそのジアステレオマー **32c** が生じ、二量体 **58c** の脱 Boc 化と還元を行い、(±)-chimonanthidine (**55**) を合成した。なお、(±)-folicanthine (**36**)、(±)-calycanthidine (**54**)、(±)-chimonanthidine (**55**) はそれぞれ各種スペクトルデータが文献値と一致した。^{18,26,27)}

Scheme 10



Scheme 11



以上のように、第二章で著者は入手容易で安価な DMSO と Tf₂O から生じるスルホニウム種にトリプタミンと求核剤を反応させ、interrupted Pummerer 反応を経由した 3a 位置換ピロロインドリン骨格ワンポット構築反応を開発した。その過程で、求核剤としてインドリン誘導体を用いて、C3a-N1'骨格の構築に成功した。さらに、本手法を用いて (±)-psychotriasine (**42**) の短工程合成を達成し、合成化学的有用性を示した。また、求核剤としてトリプタミン誘導体を用いて、二連続第四級炭素を有するビスピロロインドリン骨格 (C3a-C3a'骨格) のワンポット構築反応へ展開し、ホモ二量体アルカロイド(±)-folicanthine (**36**) を合成しただけでなく、これまで困難であったヘテロ二量化もワンポットで実現させ、(±)-calycanthidine (**54**) および(±)-chimonanthidine (**55**) の合成を行った。

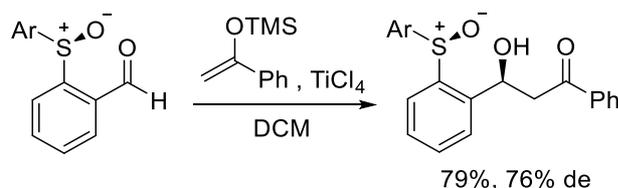
本反応は加える求核剤の種類を選ぶことで、C3a-C3'、C3a-N1'、C3a-C3a'骨格を選択的に構築できる高効率的な合成法であり、関連生物活性化合物の構造活性相関研究への貢献が大いに期待される。

第三章

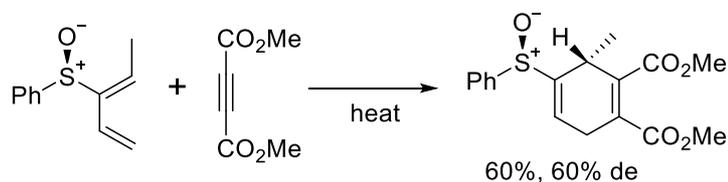
キラルスルホキッドを用いたエナンチオ選択的反応への展開

キラルスルホキッドは、種々の炭素-炭素結合形成反応における不斉補助基や金属触媒の不斉配位子として広く有機合成に用いられている。³⁰⁾ これは、一方のエナンチオマーを選択的に作り分ける方法が確立されていること、ハードおよびソフトな金属両方への配位能を有していること、スルホキッド部位は容易に除去可能なことが理由として挙げられる。まず、不斉補助基として、Eq. 28および29に示したように、アルドール反応^{31a)} やDiels-Alder反応での利用例や、^{31b)} イミンへの求核付加反応^{31c)} に適用した例もある (Eq. 30)。また不斉配位子として、パラジウム触媒によるアリル位置換反応^{31d)} やアリルシランを求核剤に用いたアリル化反応^{31e)} での利用が知られている (Eqs. 31 and 32)。いずれの反応も中程度から高い立体選択性で生成物を得ている。

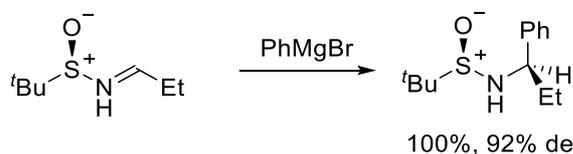
Eq. 28



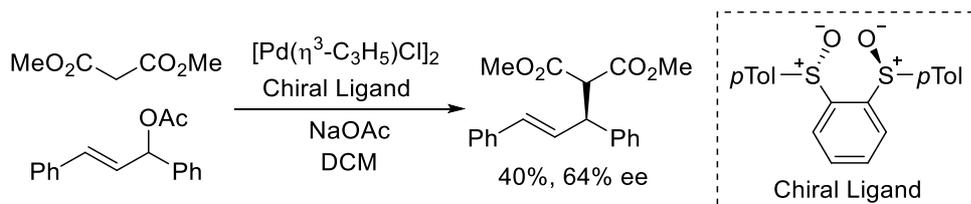
Eq. 29



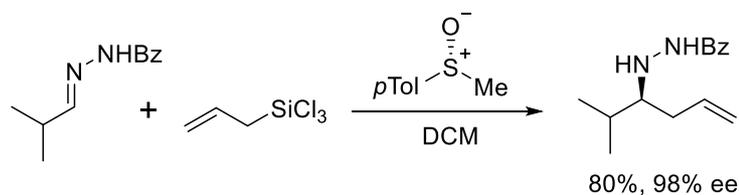
Eq. 30



Eq. 31

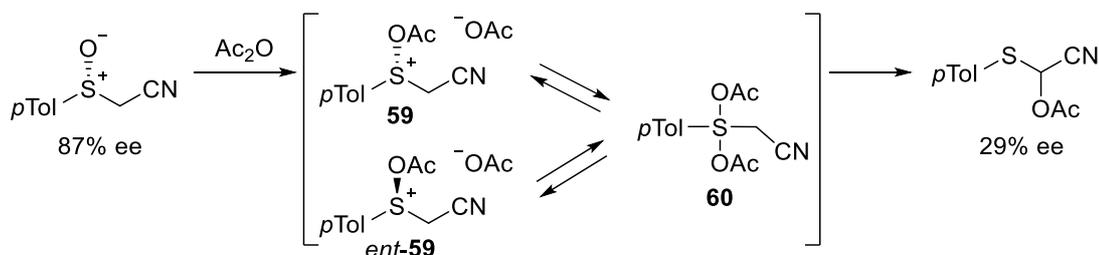


Eq. 32



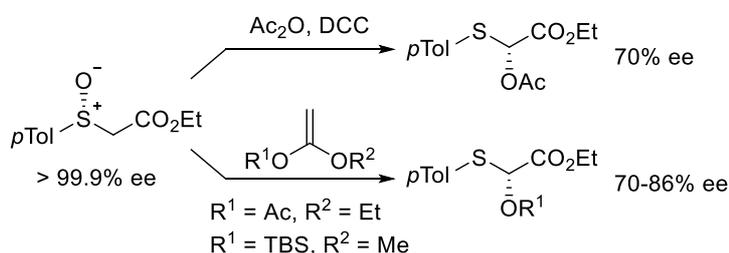
さらに、キラルスルホキッドを用いた Pummerer 反応についても様々な研究が行われているが、生成物の光学純度の著しい低下が問題である (Eq. 33)。³²⁾ これは、酸無水物との反応で生じるキラルなスルホニウム中間体 **59** が、反応系中に存在するアセテートアニオンと反応してアキラルなスルフラン中間体 **60** を与え、平衡により一部ラセミ化するためであると考えられている。

Eq. 33



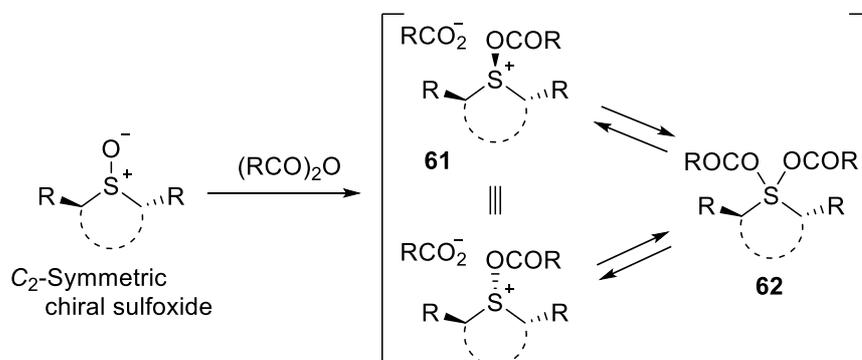
***脚注**

アキラルなスルフランの形成を抑えるため、アセテートアニオンのスカベンジャーとして DCC の添加 ^{33a)} や硫黄に低親和性の対アニオンとなる酸無水物の代用 ^{33b,c)} が改良法として開発されているが、生成物の光学純度の低下がみられ、硫黄原子上のキラリティーを生成物に完全に転写することは依然として困難である。



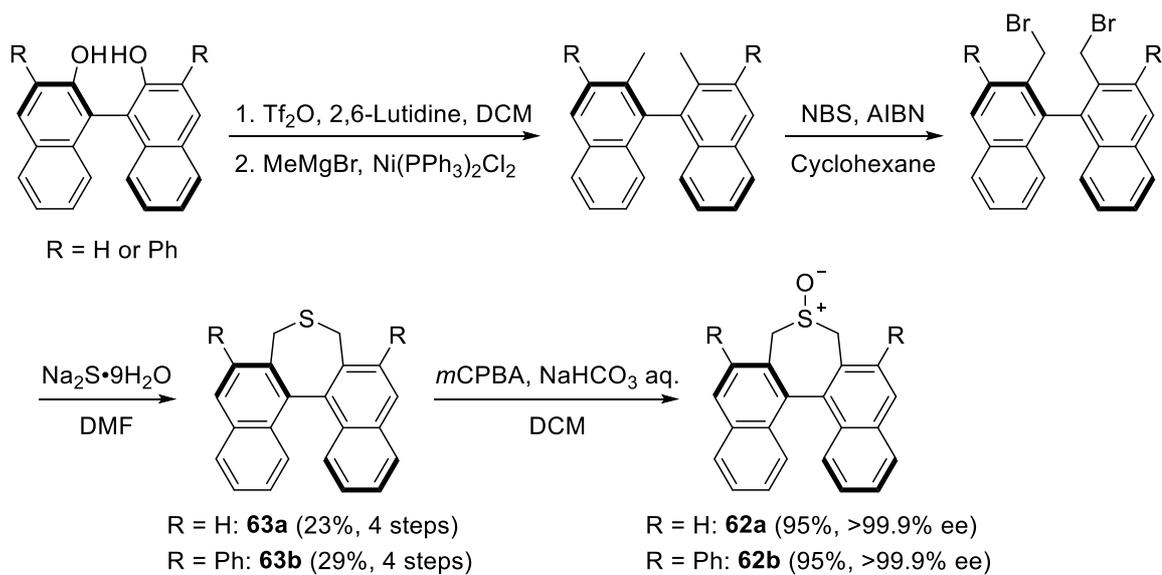
著者は、先に開発した分子間interrupted Pummerer反応を不斉反応へ展開するため、DMSOの代わりに骨格自体にキラリティーを持たせたC₂対称キラルスルホキシドを新規に設計した (Scheme 12)。すなわち、C₂対称キラルスルホキシドと酸無水物との反応でスルホニウム中間体**61**が生じるが、スルフラン中間体との平衡により、アシロキシ基の立体が反転したスルホニウム中間体**62**も生じる。しかし、不斉硫黄原子を持つスルホキシドとは異なり、骨格がC₂対称性を有するため、立体反転したスルホニウムは元のスルホニウム**61**と同じ化学種となり、分子全体として光学純度を保持できるという設計案である。

Scheme 12

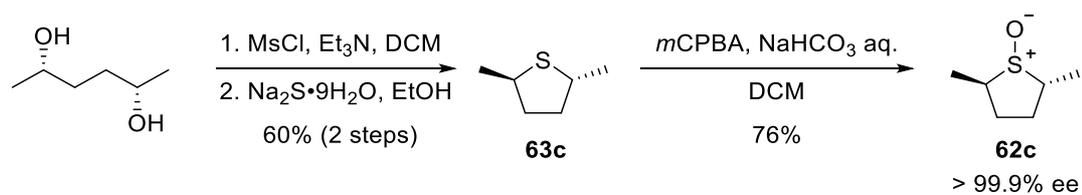


本案を実現するべく、3種のC₂対称キラルスルホキシド**62a-c**の合成を行った。まず、ビナフチル型C₂対称キラルスルホキシド**62a**は、(*R*)-BINOLから既知C₂対称キラルスルフィド**63a**^{34a)}を合成し、続いて*m*CPBA酸化を行うことでスルホキシドへ導いた (Scheme 13)。3,3'-ジフェニル-(*R*)-BINOLも同様の方法^{34b)}を用いてC₂対称キラルスルフィド**63b**へ導き、先と同様の酸化を行い、**62b**へ変換した (Scheme 13)。また、テトラヒドロチオフェン誘導体である**62c**は、キラルヘキサンジオールから導いたC₂対称キラルスルフィド**63c**^{34c)}を酸化することで得た (Scheme 14)。

Scheme 13



Scheme 14



先に合成したC₂対称キラルスルホキシド**62a-c**を用いて、まず基質トリプタミン**46i**と求核剤に*N*-メチルインドールを用い、反応を検討した (Table 13)。ビナフチル型の**62a**を用いたところ、目的物**34w**³⁵⁾が41%、61% eeで得られ、**62b**でも同様の結果となり、本反応において予想通りC₂対称キラルスルホキシドが有効であることがわかった (Entries 1 and 2)。一方、テトラヒドロチオフエン型の**62c**ではエナンチオ選択性は多少低下するものの、高収率で**34w**を与えた (94%、35% ee; Entry 3)。また、硫黄原子にキラリティーをもつ**62d**および**62e**を試したところ、**34w**は生じるものの、予想した通りエナンチオ選択性は発現しなかった (Entries 4 and 5)。

Table 13

Entry	Sulfoxide	Yield (%)	% ee ^{a)}	Rotation
1	62a	41	61	(+)
2	62b	40	58	(+)
3	62c	94	35	(-)
4	62d	35	2	(+)
5	62e	5	0	(±)

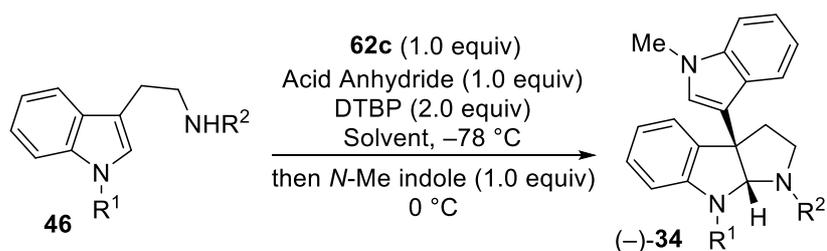
R = H: **62a**
R = Ph: **62b**

62c, **62d**, **62e**

a) % Ee was determined by chiral HPLC analysis.

続いて、C₂対称キラルスルホキシド**62c**を用いて反応条件の最適化を行った (Table 14)。まず、溶媒について検討した結果、ジクロロメタンからトルエンに変更すると、エナンチオ選択性が大幅に低下し、THFでは44% eeへわずかに向上した (Entries 1 and 2)。また、アセトニトリルを用いて凝固点以上の-40 °Cで反応を行ったところ、66% eeにエナンチオ選択性が高まった (Entry 3)。そこで、プロピオニトリルを使用し、-78 °Cで反応を行った結果、エナンチオ選択性は低下したものの、収率は大きく改善された (Entry 4)。

Table 14



Entry	46	R ¹	R ²	Acid Anhydride	Solvent	34	Yield (%)	% ee
1	46i	Bn	CO ₂ Me	Tf ₂ O	Toluene	34w	55	6
2	46i	Bn	CO ₂ Me	Tf ₂ O	THF	34w	45	44
3 ^{a)}	46i	Bn	CO ₂ Me	Tf ₂ O	MeCN	34w	65	66
4	46i	Bn	CO ₂ Me	Tf ₂ O	EtCN	34w	91	45
5	46i	Bn	CO ₂ Me	CF ₃ CO ₂ Tf	EtCN	34w	80	81
6	46i	Bn	CO ₂ Me	TFAA	EtCN	34w	73	92
7	46i	Bn	CO ₂ Me	TCAA	EtCN	34w	57	94
8	46i	Bn	CO ₂ Me	Ac ₂ O	EtCN	34w	n.d. ^{b)}	–

9	46d	Bn	Boc	TFAA	EtCN	34d ^{c)}	73	93
10	46g	Allyl	CO ₂ Me	TFAA	EtCN	34x ^{c)}	78	91
11	46f	Me	CO ₂ Me	TFAA	EtCN	34f ^{c)}	81	82

a) Reaction was performed at –40 °C.

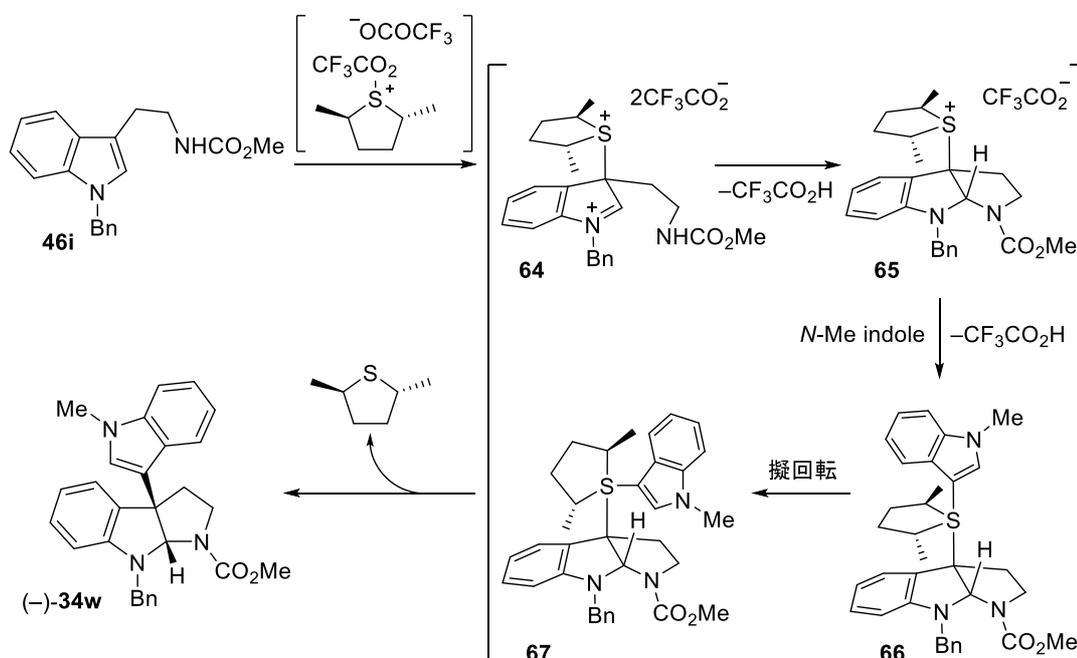
b) Not detected.

c) The tentative absolute configuration was estimated from 34w.

次に酸無水物の検討を行った結果、混合酸無水物のCF₃CO₂Tfでは81% ee、TFAAでは92% ee、TCAAでは94% eeと、酸無水物の求電子性の低下に従ってエナンチオ選択性が向上した (Entries 5-7)。しかし、より低い求電子性をもつ無水酢酸では、反応は進行しなかった (Entry 8)。以上の結果より、Entry 6の反応条件を最適条件とし、次に基質の置換基について検討したところ、側鎖アミノ基のメキシカルボニル基をBoc基に変更した46dや、インドール窒素上の置換基をアリル基に変えた46gでも、収率とエナンチオ選択性ともに46iを用いた際と同様の結果となった (Entries 9 and 10)。しかし、インドール窒素にメチル基を有する46fでは選択性が低下し (Entry 11)、基質の置換基R¹の嵩高さが選択性に影響することがわかった。

ここで、これらの結果を基に推定反応機構を考察した (Scheme 15)。まず、トリブタミン**46i**がキラルスルホキンドから生じたスルホニウム種に立体選択的に攻撃した後、**64**の側鎖の環化により、チオニウム中間体**65**が生じる。次に、*N*-メチルインドールが**65**の硫黄原子に攻撃し、スルフラン**66**を形成後、続く擬回転³⁶⁾によりアピカル位の*N*-メチルインドール部位がエクソリアル位に移動し、**67**へ変換され、スルフィドの脱離と同時にピロロインドリン部位と*N*-メチルインドール部位が結合することで**34w**が生じたものである。

Scheme 15



次に、求核剤の種類について検討を行った (Table 15)。芳香族求核剤として窒素原子無置換のインドールや *N,N*-ジメチルアニリンを用いると、高収率、高エナンチオ選択的に対応する 3a 位置換ピロロインドリン **34y** および **34z** を得た (Entries 1 and 2)。また、窒素求核剤である *N*-メチルアニリンや無置換のアニリンでも、目的物 **34aa** および **34ab** が生じ、その光学純度は 90% ee 以上であった (Entries 3

and 4)。さらに、原料と同じトリプタミン誘導体を求核剤に用いてホモ二量化を行ったところ、低収率ながら、目的のビスピロインドリン **57d** が 91% ee で生成し、二連続第四級炭素をエナンチオ選択的に構築できた。

Table 15

62c (1.0 equiv)
TFAA (1.0 equiv)
DTBP (2.0 equiv)
EtCN, -78 °C
then RH (1.0 equiv), 0 °C

Entry	RH	R	34	Yield (%)	% ee
1			34y	81	88
2			34z	72	91
3			34aa	80	90
4			34ab	79	91
5			57d	19 ^{b)}	91

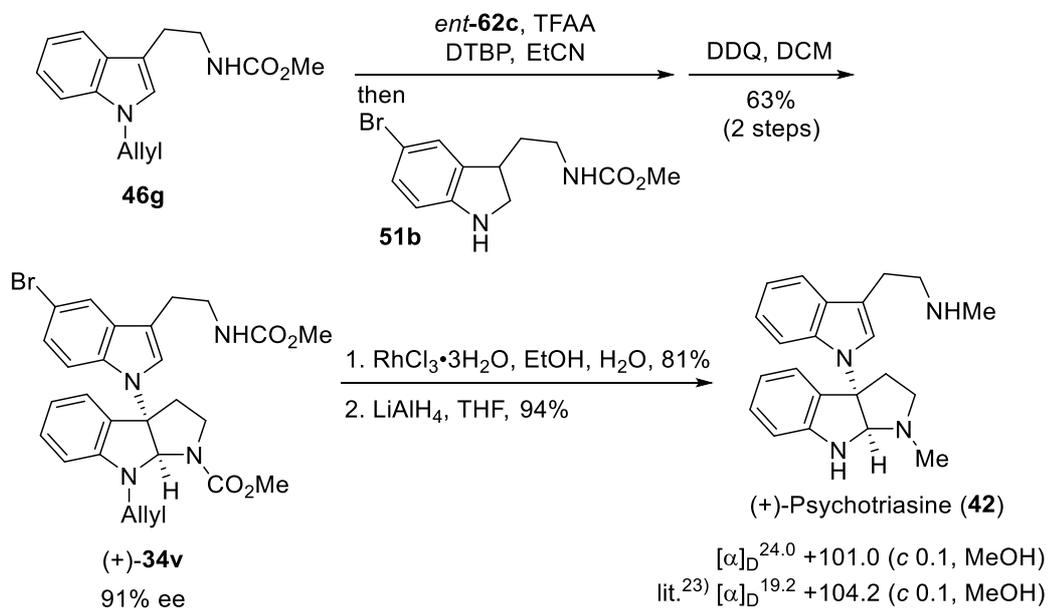
a) The tentative absolute configuration was estimated from **34w**.

b) Meso compound was also obtained in 8%.

続いて、本不斉反応の合成化学的有用性を明らかにすべく、第二章で述べた psychotriazine (**42**) のラセミ合成法を適用し、不斉合成へ展開した (Scheme 16)。すなわち、トリプタミン誘導体に C_2 対称キラルスルホキシド *ent*-**62c** と TFAA を反応させ、求核剤としてインドリン誘導体 **51b** を加えた後、直ちに DDQ で酸化し、目的の 1-インドリルピロインドリン(+)-**34v** を 91% ee の光学純度で得た。続いて、脱

アリル化と還元を行い、(+)-psychotriasine (**42**) の合成を達成した。なお、その比
旋光度は天然物と同様の値を示した。

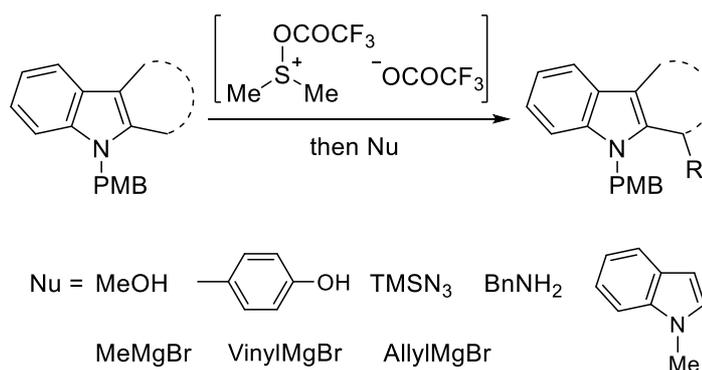
Scheme 16



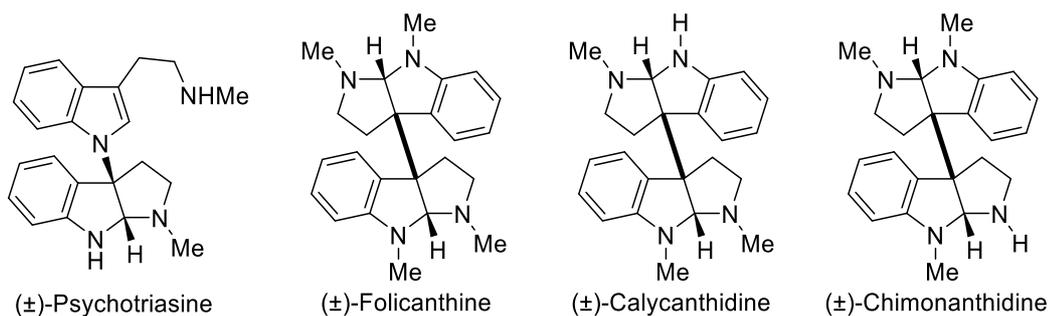
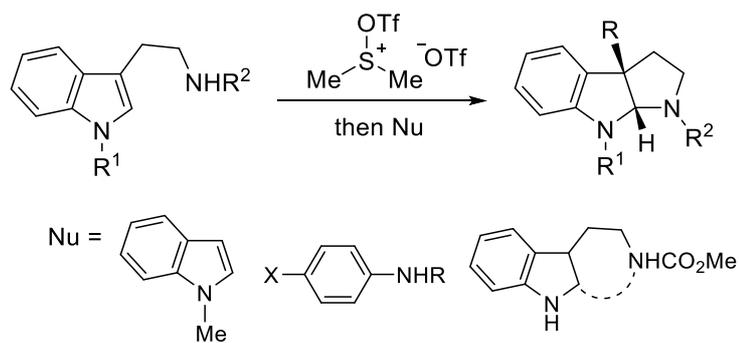
結論

著者は、スルホキシドと酸無水物から生じるスルホニウム種とインドール類との interrupted Pummerer 反応について研究し、次の知見を得た。

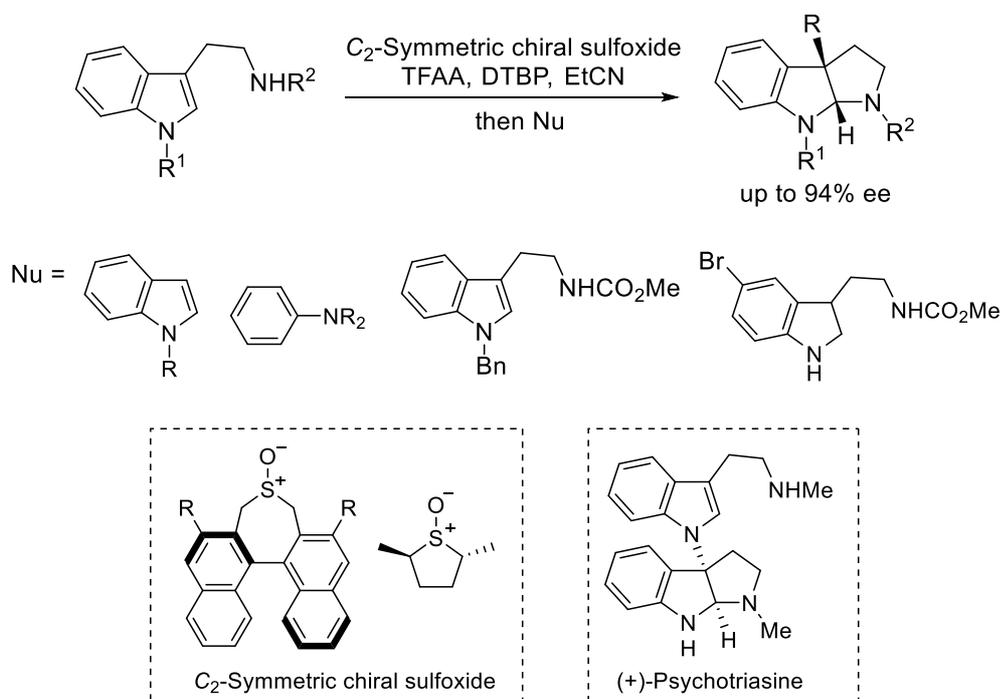
1. ジアリールスルホキシドと TFAA から生じるスルホニウム種を用いて分子間 interrupted Pummerer 反応を行い、インドール 2 α 位への置換基導入反応を見出した。また、DMSO/TFAA を用いて、試薬量の削減、基質の一般性および求核剤の適用範囲の拡張に成功し、一般的な合成法を確立した。



2. トリプタミン誘導体を原料とし、DMSO/Tf₂O と求核剤との組み合わせによる interrupted Pummerer 反応を経由した 3a 位置換ピロリンドリン骨格ワンポット構築反応を開発した。また、種々求核剤を検討するなかで、インドリン求核剤を用いた C3a-N1'骨格ワンポット構築法を見出し、(±)-psychotriasine の全合成に適用した。さらに、求核剤としてトリプタミン誘導体を用い、二連続第四級炭素を有するビスピロインドリン骨格のワンポット構築に成功した。また、適用するトリプタミン求核剤を適宜選択することで、初のヘテロ二量体ワンポット合成法を見出した。本二量化法を対応するビスピロインドリン天然物合成へ適用し、天然物合成における有用性を明らかにした。



3. 新規に設計した C_2 対称キラルスルホキッドを用いて、3a 位置換ピロロインドリン骨格のエナンチオ選択的構築法を開発し、(+)-psychotriasine の合成を達成し、合成化学的有用性を示した。



本研究は、**interrupted Pummerer** 反応を実用性の高い反応へと拡張したものであり、スルホニウム化学に新たな知見をもたらした。また、天然物を含めた生物活性物質の合成を簡便にし、さらにピロロインドリンアルカロイドの不斉合成も可能にしたことから、関連する化合物群の構造活性相関研究に貢献できると期待される。

謝辞

本論文の作成にあたり、御懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました明治薬科大学 齋藤望教授に心より謝意を表します。

また、作成の途上で数々の有益なご助言および親切なご指導を賜りました明治薬科大学 高波利克教授、杉山重夫教授に厚く御礼を申し上げます。

さらに、研究の遂行において貴重なご助言、多大なお力添えを賜りました明治薬科大学 樋口和宏講師に謹んで感謝いたします。

貴重なご意見をお聞かせ下さると共に、様々な形でご支援、ご協力下さいました明治薬科大学薬品製造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。そのなかでも、本研究の遂行に一部ご協力くださいました稲葉真里修士、石崎貴子学士、鈴木由衣学士に厚く御礼を申し上げます。

各種機器データを測定して下さった明治薬科大学機器センターの皆様(江口直光教授、小関珠美助手、窪田聖子助手)に深く感謝致します。

末筆ながら、学生時代から現在に至るまで、厳しくも優しいご指導、ご鞭撻を賜り、研究者としての心構えや研究に従事するきっかけを築いてくださった明治薬科大学 川崎知己名誉教授に心より御礼を申し上げます。

平成 28 年 3 月

田湯正法

Experimental Section

I. General

All melting points were measured on a Yanagimoto micro melting point apparatus, and are uncorrected. IR spectra were recorded on a Shimadzu IR Prestige-21 spectrophotometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were measured on a JEOL JNM-AL300 (300 MHz), a JEOL JNM-AL400 (400 MHz), a JEOL JNM-ECS400 (400 MHz), or a JEOL JNM-LA500 (500 MHz) spectrometer with tetramethylsilane as an internal standard. J-Values are given in Hertz. Mass spectra were recorded on a JEOL JMS 700 instrument with a direct inlet system. Elemental analyses were obtained using a Yanaco MT-6 elemental analyzer. Optical rotations were obtained using a JASCO P-2200 polarimeter. Optical purities were determined on a JASCO HPLC (PU-2089 plus, MD-2015 plus) instrument equipped with Daicel Chemical chiral columns. Column chromatography was carried out on a silica gel [Kanto Chemical Co. Inc. (Silica Gel 60N, Spherical, neutral 40-100 μm) or Fuji Silysia Co. Inc. (Silica Gel PSQ 60B)]. PTLC was performed Merck silica gel plates (60F₂₅₄, 1 mm).

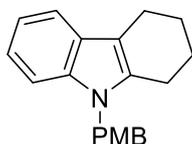
The following compounds have been prepared previously and characterized: **26c**,^{37a)} **26k**,^{37b)} **46b**,^{38a)} **46c**,^{38b)} **46d**,^{38c)} **46e**,^{38d)} **46f**,^{38d)} **46g**,^{38e)} **46h**,^{38d)} **46i**,^{38f)} **51a**,^{28f)} **51b**,^{39a)} **51c**,^{39b)} **57a**,⁴⁰⁾ **58a**,⁴⁰⁾ **63a**,^{34a)} **63b**,^{34b)} and **63c**.^{34c)}

II. Experimental Procedures and Characterization Data

General procedure for synthesis of **26**

Under a nitrogen atmosphere, to a suspension of NaH in dry DMF was added starting material at 0 °C. After stirring for time-1, tetrabutylammonium iodide and 4-methoxybenzyl chloride were added to the above reaction mixture, and stirred at room temperature for time-2. After the neutralization with saturated aqueous NH₄Cl, the mixture was extracted with DCM three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was chromatographed on a column with *n*-hexane/AcOEt as an eluent to provide **26**.

9-(4-Methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (**26d**)



NaH (0.36 g, 60%, 9.0 mmol); DMF (30 mL); 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazole (1.0 g, 5.8 mmol); Time-1 = 20 min; Tetrabutylammonium iodide (41 mg, 0.58 mmol); 4-Methoxybenzyl chloride (0.95 mL, 7.0 mmol); Time-2 = 2.5 h; **26d** (4.6 g, 90%). Colorless oil.

IR (CHCl₃): 3007, 2934, 1512, 1466, 1246, 1223 cm⁻¹.

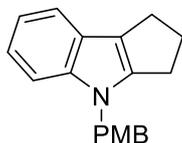
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.82-1.94 (4H, m), 2.63 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.75 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.74 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.78 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.93 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.04-7.12 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.49 (1H, dd, *J* = 7.1, 2.2 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.2, 22.3, 23.3, 23.4, 45.7, 55.2, 108.9, 109.7, 113.9, 117.6, 118.6, 120.5, 127.2, 127.3, 130.2, 135.3, 136.3, 158.5.

MS (EI): m/z (%) 291 (M^+ , 58), 121 (100).

HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{20}H_{21}NO$: 291.1623; Found: 291.1623.

4-(4-Methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole (26e)



NaH (0.39 g, 60%, 9.6 mmol); DMF (32 mL); 1,2,3,4-Tetrahydrocyclopenta[*b*]indole (1.0 g, 6.4 mmol). Time-1 = 15 min; Tetrabutylammonium iodide (45 mg, 0.64 mmol); 4-Methoxybenzyl chloride (1.0 mL, 7.7 mmol); Time-2 = 15 min; **26e** (1.5 g, 84%).

White powder.

Mp 62-64 °C.

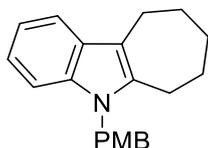
IR ($CHCl_3$): 3007, 2955, 2936, 1512, 1458, 1246 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.49 (2H, quint, $J = 6.6$ Hz), 2.73 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.72 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.66-6.83 (2H, m), 6.91-7.03 (2H, m), 7.03-7.12 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.42 (1H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 24.7, 25.3, 28.5, 47.8, 55.2, 109.7, 113.9, 118.0, 118.4, 118.9, 119.9, 124.4, 127.8, 129.9, 140.9, 145.9, 158.7.

Anal Calcd for $C_{19}H_{19}NO$: C, 82.28; H, 6.90; N, 5.05; Found: C, 82.17; H, 7.04; N, 5.03.

5-(4-Methoxybenzyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indole (26f)



NaH (0.34 g, 60%, 8.6 mmol); DMF (28 mL); 5,6,7,8,9,10-Hexahydro-

cyclohepta[*b*]indole (1.1 g, 5.7 mmol); Time-1 = 10 min; Tetrabutylammonium iodide (42 mg, 0.57 mmol); 4-Methoxybenzyl chloride (0.80 mL, 5.7 mmol); Time-2 = 15 min; **26f** (1.4 g, 80%).

White needles.

Mp 70-72 °C.

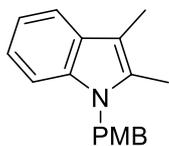
IR (CHCl₃): 3007, 2924, 1512, 1466, 1246 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.65 (2H, quint, *J* = 5.4 Hz), 1.74 (2H, quint, *J* = 5.4 Hz), 1.83 (2H, quint, *J* = 5.4 Hz), 2.71 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 2.84 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 3.63 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.66-6.76 (2H, m), 6.76-6.86 (2H, m), 7.05 (2H, dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz), 7.15 (1H, dt, *J* = 3.2, 6.0 Hz), 7.49 (1H, dt, *J* = 3.2, 6.0 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 24.5, 26.5, 27.2, 28.5, 31.7, 45.7, 55.1, 108.9, 113.8, 113.9, 117.4, 118.6, 120.3, 126.8, 127.8, 130.3, 135.5, 138.6, 158.4.

Anal Calcd for C₂₁H₂₃NO: C, 82.58; H, 7.59; N, 4.59; Found: C, 82.58; H, 7.74; N, 4.56.

1-(4-Methoxybenzyl)-2,3-dimethyl-1*H*-indole (**26g**)



NaH (0.62 g, 60%, 15 mmol); DMF (50 mL); 2,3-Dimethylindole (1.5 g, 10 mmol); Time-1 = 10 min; Tetrabutylammonium iodide (0.37 g, 1.0 mmol); 4-Methoxybenzyl chloride (1.7 mL, 12 mmol); Time-2 = 10 min; **26g** (1.2 g, 44%).
Yellowish oil.

IR (CHCl₃): 3007, 2916, 1612, 1512, 1468, 1246, 1175 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.260 (3H, s), 2.264 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.19

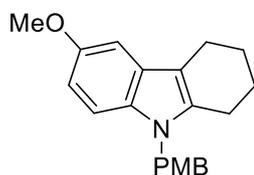
(2H, s), 6.64-6.80 (2H, m), 6.80-6.97 (2H, m), 7.02-7.13 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.51 (1H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 9.0, 10.3, 46.0, 55.2, 106.8, 108.7, 114.0, 117.8, 118.6, 120.6, 127.0, 128.5, 130.2, 132.2, 136.2, 158.5.

MS (EI): m/z (%) 265 (M^+ , 48), 121 (100).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$: 265.1467; Found: 265.1464.

6-Methoxy-9-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (26h)



NaH (0.24 g, 60%, 4.8 mmol); DMF (20 mL); 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (0.80 g, 4.0 mmol); Time-1 = 15 min; Tetrabutylammonium iodide (0.15 g, 0.40 mmol); 4-Methoxybenzyl chloride (0.65 mL, 4.8 mmol); Time-2 = 5 min; **26h** (1.2 g, 90%).

Colorless oil.

IR (CHCl_3): 3005, 2936, 1512, 1481, 1207 cm^{-1} .

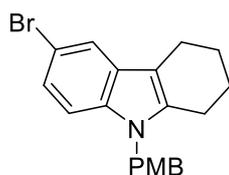
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.74-2.02 (4H, m), 2.62 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.73 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz), 6.74-6.84 (2H, m), 6.84-6.94 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 22.3, 23.2, 45.8, 55.2, 56.0, 100.2, 109.4, 109.6, 110.2, 114.0, 127.3, 127.7, 129.4, 130.4, 131.7, 136.3, 153.7, 158.7.

MS (EI): m/z (%) 321 (M^+ , 83), 121 (100).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 321.1729; Found: 321.1730.

6-Bromo-9-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (26i)



NaH (0.32 g, 60%, 8.1 mmol); DMF (27 mL); 6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (2.0 g, 5.4 mmol); Time-1 = 30 min; Tetrabutylammonium iodide (0.20 mg, 0.54 mmol); 4-Methoxybenzyl chloride (0.86 mL, 6.5 mmol); Time-2 = 65 min; **26i** (2.5 g, 92%).

Yellowish oil.

IR (CHCl₃): 3009, 2938, 2839, 1512, 1466, 1246, 1207 cm⁻¹.

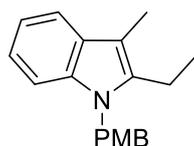
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.69-2.08 (4H, m), 2.62 (2H, t, *J* = 4.8 Hz), 2.69 (2H, t, *J* = 4.8 Hz), 3.75 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.70-6.84 (2H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.05 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 7.15 (1H, dd, *J* = 6.6, 1.4 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 1.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.1, 22.3, 23.16, 23.21, 45.9, 55.3, 109.5, 110.3, 112.0, 114.0, 120.3, 123.2, 127.2, 129.0, 129.6, 135.0, 136.8, 158.6.

MS (EI): *m/z* (%) 371 ([M⁺+2], 30), 369 (M⁺, 30), 121 (100).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₀H₂₀BrNO: 369.0728; Found: 369.0732.

2-Ethyl-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-1H-indole (26j)



NaH (0.72 g, 60%, 18 mmol); DMF (60 mL); 2-Ethyl-3-methyl-1H-indole (1.9 g, 12 mmol); Time-1 = 10 min; Tetrabutylammonium iodide (0.44 g, 1.2 mmol); 4-Methoxybenzyl chloride (1.9 mL, 14 mmol); Time-2 = 5 min; **26j** (2.5 g, 76%).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 3005, 2968, 2934, 1512, 1468, 1246 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.09 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.29 (3H, s), 2.72 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 3.73 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.63-6.80 (2H, m), 6.80-6.96 (2H, m), 7.00-7.20 (3H, m), 7.50 (1H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 8.7, 14.5, 17.8, 45.9, 55.2, 106.3, 109.1, 114.0, 118.0, 118.8, 120.8, 127.1, 128.7, 130.5, 136.3, 138.3, 158.7.

MS (EI): *m/z* (%) 279 (M⁺, 45), 121 (100).

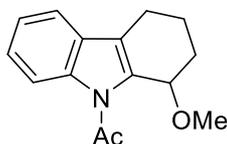
HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₁₉H₂₁NO: 279.1623; Found: 279.1621.

General procedure for 2 α -functionalization induced by sulfonium species generated from diaryl sulfoxide (1.0 equiv)/TFAA (1.0 equiv)

Under an argon atmosphere, to a solution of **26** and sulfoxide (1.0 equiv) in DCM (0.20 M) was added TFAA (1.0 equiv). After stirring for 10 or 90 min at –40 °C or r.t., MeOH (10 equiv) was added to the above reaction mixture, and the reaction mixture was stirred for 10 min at the same temperature. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO₃, then extracted with DCM. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with *n*-hexane/AcOEt as an eluent to give **27** and **28**.

For Table 1

9-Acetyl-1-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (27b)



Entry 2: **26b** (0.10 g, 0.47 mmol); Diphenyl sulfoxide (95 mg, 0.47 mmol); DCM (2.3 mL); TFAA (65 μ L, 0.47 mmol); 90 min; MeOH (0.19 mL, 4.7 mmol); **27b** (10 mg, 9 %). (Recovery of **26b**, 87 mg, 87%)

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 3007, 2943, 2824, 1730, 1456, 1443, 1375, 1364 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.71 (1H, tt, J = 13.2, 3.3 Hz), 1.80-2.20 (2H, m), 2.32 (1H, m), 2.57 (1H, ddd, J = 16.8, 10.8, 6.2 Hz), 2.83 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.46 (3H, s), 4.87 (1H, t, J = 3.3 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.5 Hz).

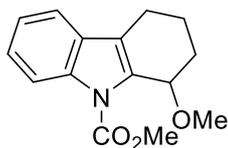
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 17.1, 21.1, 26.9, 53.4, 56.6, 70.9, 115.8, 118.6,

120.6, 122.7, 124.9, 129.0, 133.8, 136.2, 152.1.

MS (EI): m/z (%) 243 (M^+ , 1), 211 (43), 170 (12), 169 (70), 168 (100), 167 (47).

HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{15}H_{17}NO_3$: 243.1259; Found: 243.1263.

9-Methoxycarbonyl-1-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (**27c**)



Entry 3: **26c** (97 mg, 0.42 mmol); Diphenyl sulfoxide (86 mg, 0.42 mmol); DCM (2.1 mL); TFAA (59 μ L, 0.42 mmol); 90 min; MeOH (0.17 mL, 4.2 mmol); **27c** (22 mg, 20 %). (Recovery of **26c**, 69 mg, 71%)

Yellowish oil.

IR ($CHCl_3$): 3007, 2943, 1695, 1371, 1308 cm^{-1} .

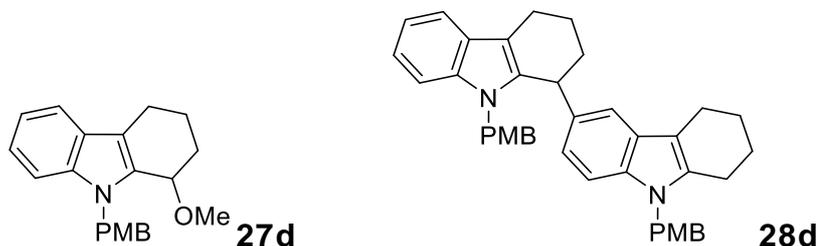
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.72 (1H, tt, $J = 13.9, 3.3$ Hz), 1.78-2.20 (2H, m), 2.32 (1H, ddt, $J = 13.9, 4.8, 3.3$ Hz), 2.57 (1H, ddd, $J = 17.4, 12.1, 6.0$ Hz), 2.81 (1H, ddd, $J = 17.4, 5.3, 1.6$ Hz), 3.48 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.90 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 7.24 (1H, dt, $J = 1.0, 7.2$ Hz), 7.30 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.3$ Hz), 7.46 (1H, ddd, $J = 7.2, 1.3, 0.8$ Hz), 8.03 (1H, dt, $J = 8.4, 0.8$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 17.1, 21.4, 26.5, 26.9, 60.0, 71.2, 115.6, 118.8, 121.4, 122.8, 125.1, 129.2, 133.8, 136.3, 169.6.

MS (EI): m/z (%) 259 (M^+ , 2), 228 (23), 227 (100), 266 (15), 194 (16), 168 (37), 167 (56), 106 (27).

HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{15}H_{17}NO_2$: 259.1208; Found: 259.1212.

1-Methoxy-9-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (27d) and Dimer 28d



Entry 4: **26d** (0.12 g, 0.42 mmol); Diphenyl sulfoxide (85 mg, 0.42 mmol); DCM (2.1 mL); TFAA (58 μ L, 0.42 mmol); 10 min; MeOH (0.17 mL, 4.2 mmol); **27d** (44 mg, 32 %); **28d** (40 mg, 33 %).

27d: Colorless oil.

IR (CHCl₃): 3007, 2940, 1512, 1464, 1246 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.70-1.82 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.61 (1H, ddd, $J = 15.6, 10.1, 5.1$ Hz), 2.84 (1H, dt, $J = 3.8, 15.6$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.34 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.24 (2H, s), 6.66-6.80 (2H, m), 6.89-7.00 (2H, m), 7.01-7.11 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.1, 21.3, 27.2, 46.2, 55.0, 55.6, 70.7, 109.4, 112.7, 113.7, 118.61, 118.62, 121.8, 126.4, 127.3, 130.3, 133.6, 136.9, 158.3.

MS (EI): m/z (%) 321 (M⁺, 3), 290 (10), 289 (42), 287 (13), 121 (100).

HRMS (EI): m/z Calcd for C₂₁H₂₃NO₂: 321.1729; Found: 321.1730.

28d: Yellowish amorphous.

IR (CHCl₃): 3003, 2936, 2837, 1512, 1462, 1246 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.12-1.34 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.70-1.97 (5H, m), 2.10 (1H, m), 2.45-2.77 (5H, m), 3.70 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.50 (1H, d, $J =$

16.1 Hz), 4.63 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.68-6.72 (2H, m), 6.72-6.82 (2H, m), 6.82-6.93 (2H, m), 6.94 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.10-7.25 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 17.6, 21.3, 22.3, 22.5, 23.3, 23.4, 33.5, 45.9, 46.7, 51.5, 55.3, 93.0, 105.6, 107.9, 109.4, 113.8, 113.9, 117.30, 117.33, 118.1, 122.6, 125.2, 127.1, 127.75, 127.83, 130.1, 130.4, 135.2, 136.3, 136.9, 137.7, 147.0, 150.1, 158.4, 158.48, 158.49.

MS (EI): m/z (%) 580 (M^+ , 42), 461 (13), 460 (37), 289 (23), 121 (100).

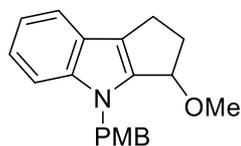
HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$: 580.3090; Found: 580.3089.

General procedure for indole 2 α -functionalization induced by sulfonium species generated from di(*p*-tolyl) sulfoxide (3.0 equiv)/TFAA (3.0 equiv)

Under an argon atmosphere, to a solution of **26** and di(*p*-tolyl) sulfoxide (3.0 equiv) in DCM (0.20 M) was added TFAA (3.0 equiv). After stirring at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min, MeOH (10 equiv) was added to the above reaction mixture, and the mixture was stirred at the same temperature for 10 min. The resulting mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO_3 , then extracted with DCM. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with *n*-hexane/AcOEt as an eluent to give **27**.

For Table 4

3-Methoxy-4-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole (27e)



Entry 2: **26e** (65 mg, 0.23 mmol); Di(*p*-tolyl) sulfoxide (0.16 g, 0.70 mmol); DCM (1.2 mL); TFAA (98 μL , 0.70 mmol); MeOH (95 μL , 2.3 mmol); **27e** (52 mg, 72%).

Purplish oil.

IR (CHCl_3): 3007, 2936, 1512, 1462, 1246 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.44 (1H, m), 2.63-2.85 (2H, m), 2.99 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.93 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 5.27 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.17 (4H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 23.0, 35.1, 47.4, 54.5, 55.2, 110.2, 113.8, 113.9,

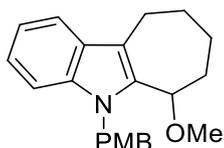
119.0, 119.5, 121.3, 121.5, 123.7, 128.0, 130.0, 141.7, 143.0, 158.6.

MS (EI): m/z (%) 307 (M^+ , 3), 276 (11), 275(50), 121 (100).

HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{20}H_{21}NO_2$: 307.1572; Found: 307.1575.

6-Methoxy-5-(4-methoxybenzyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indole

(27f)



Entry 3: **26f** (74 mg, 0.24 mmol); Di(*p*-tolyl) sulfoxide (0.17 mg, 0.72 mmol); DCM (1.2 mL); TFAA (0.10 mL, 0.72 mmol); MeOH (98 μ L, 2.4 mmol); **27f** (46 mg, 57%).

Colorless oil.

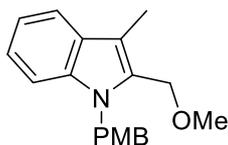
IR ($CHCl_3$): 3005, 2930, 1512, 1466, 1248 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.56-1.80 (3H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.28 (1H, m), 2.81-3.02 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.55 (1H, dd, $J = 6.0, 2.1$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.37 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 6.66-6.84 (2H, m), 6.84-7.00 (2H, m), 7.08 (1H, dt, $J = 1.3, 7.0$ Hz), 7.14 (1H, dt, $J = 1.3, 7.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 7.0$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 23.4, 23.6, 28.3, 29.8, 46.1, 55.3, 55.8, 73.5, 109.4, 113.9, 116.2, 118.6, 118.9, 121.6, 127.0, 127.4, 130.3, 136.0, 136.2, 158.5.

HRMS (FAB): m/z Calcd for $C_{22}H_{25}NO_2$: 335.1885; Found: 335.1885.

1-(4-Methoxybenzyl)-2-(methoxymethyl)-3-methyl-1H-indole (27g)



Entry 4: **26g** (0.11 g, 0.41 mmol); Di(*p*-tolyl) sulfoxide (0.28 g, 1.2 mmol); DCM (2.1 mL); TFAA (0.17 mL, 1.2 mmol); MeOH (0.17 mL, 4.1 mmol); **27g** (35 mg, 29%). (Recovery of **26g** 13 mg, 12%)

Yellowish oil.

IR (CHCl₃): 3007, 2930, 1512, 1466, 1246 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.52 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.60-6.84 (2H, m), 6.84-7.00 (2H, m), 7.09 (1H, dt, *J* = 1.0, 7.8 Hz), 7.15 (1H, dt, *J* = 1.0, 7.8 Hz), 7.23 (1H, m), 7.57 (1H, m).

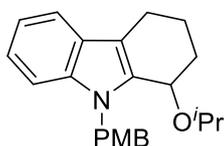
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 8.8, 46.3, 55.2, 57.1, 63.6, 109.5, 111.2, 114.0, 118.8, 118.9, 122.3, 127.3, 128.0, 130.5, 131.3, 137.0, 158.7.

MS (EI): *m/z* (%) 295 (M⁺, 50), 264 (11), 121 (100).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₁₉H₂₁NO₂: 295.1572; Found: 295.1569.

For Table 5

1-Isopropoxy-9-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (27h)



Entry 2: **26d** (0.12 g, 0.40 mmol); Di(*p*-tolyl) sulfoxide (0.27 g, 1.2mmol); DCM (2.0 mL); TFAA (0.17 mL, 1.2 mmol); *i*PrOH (0.30 mL, 4.0 mmol); **27h** (67 mg, 51 %).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 3005, 2970, 2936, 1612, 1512, 1464, 1246 cm⁻¹.

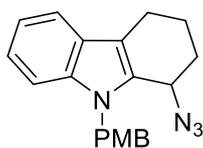
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.18 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.64-1.92 (2H, m), 1.93-2.32 (2H, m), 2.64 (1H, ddd, *J* = 15.7, 10.2, 5.5 Hz), 2.88 (1H, ddd, *J* = 15.7, 5.3, 3.1 Hz), 3.71 (3H, s), 3.81 (1H, sept, *J* = 6.2 Hz), 4.59 (1H, t, *J* = 3.3 Hz), 5.29 (1H, d, *J* = 16.7 Hz), 5.36 (1H, d, *J* = 16.7 Hz), 6.65-6.86 (2H, m), 6.86-7.00 (2H, m), 7.00-7.18 (3H, m), 7.51 (1H, dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 18.5, 21.2, 21.7, 24.1, 28.6, 45.7, 55.1, 66.5, 68.7, 109.5, 112.9, 113.9, 118.70, 118.74, 121.9, 16.7, 127.2, 130.5, 134.1, 137.1, 158.5.

MS (EI): *m/z* (%) 349 (M⁺, 5), 290 (13), 289 (48), 121(100).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₃H₂₇NO₂: 349.2042; Found: 349.2040.

1-Azido-9-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (27j)



Entry 4: **26d** (0.13 g, 0.45 mmol); Di(*p*-tolyl) sulfoxide (0.31 g, 1.4 mmol); DCM (2.2 mL); TFAA (0.19 mL, 1.4 mmol); Trimethylsilyl azide (0.60 mL, 4.5 mmol); **27j** (0.14 mg, 93%).

Yellowish oil.

IR (CHCl₃): 3007, 2940, 2097, 1512, 1464, 1246 cm⁻¹.

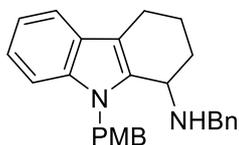
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.87-2.13 (3H, m), 2.15 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.43 (1H, t, *J* = 3.1 Hz), 5.27 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 5.37 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 6.72-6.82 (2H, m), 6.82-7.00 (2H, m), 7.06-7.26 (3H, m), 7.55 (1H, d, *J* = 7.5 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 19.2, 20.9, 30.4, 46.2, 53.1, 55.2, 109.7, 113.9, 114.1, 119.0, 119.3, 122.6, 126.3, 127.3, 129.8, 130.8, 137.3, 158.8.

MS (EI): m/z (%) 332 (M^+ , 1), 290 (14), 289 (47), 121 (100).

HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{20}H_{20}N_4O$: 332.1637; Found: 332.1641.

***N*-Benzylamino-9-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-carbazole (27k)**



Entry 5: **26d** (83 mg, 0.29 mmol); Di(*p*-tolyl) sulfoxide (0.12 g, 0.86 mmol); DCM (1.4 mL); TFAA (0.12 mL, 0.86 mmol); Benzylamine (0.31 mL, 2.9 mmol); **27k** (85 mg, 75%).

Colorless oil.

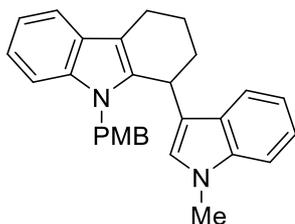
IR ($CHCl_3$): 3007, 2936, 2839, 1612, 1512, 1464, 1454, 1246, 1223, 1175 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65-2.05 (3H, m), 2.23 (1H, m), 2.64 (1H, dt, $J = 15.4, 8.0$ Hz), 2.85 (1H, dt, $J = 15.4, 3.8$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.86 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.62-6.79 (2H, m), 6.79-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, dt, $J = 1.3, 6.9$ Hz), 7.11 (1H, dt, $J = 1.3, 6.9$ Hz), 7.15-7.34 (6H, m), 7.51 (1H, dt, $J = 7.9, 0.7$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 18.4, 21.2, 27.1, 45.7, 48.8, 50.9, 55.2, 109.4, 111.5, 113.9, 118.4, 118.7, 121.5, 126.76, 126.84, 127.3, 128.2, 130.8, 136.2, 137.0, 140.5, 158.5.

HRMS (FAB): m/z Calcd for $C_{27}H_{29}N_2O$ [$M+H$] $^+$: 397.2280; Found: 397.2273.

**9-(4-Methoxybenzyl)-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-
carbazole (27n)**



Entry 8: **26d** (50 mg, 0.17 mmol); Di(*p*-tolyl) sulfoxide (0.12 g, 0.51 mmol); DCM (0.90 mL); TFAA (72 μ L, 0.51 mmol); *N*-Methylindole (0.22 mL, 1.7 mmol); **27n** (71 mg, 99%).

Yellowish amorphous.

IR (CHCl₃): 3007, 2936, 1512, 1466, 1246 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.73-1.88 (2H, m), 2.03-2.20 (2H, m), 2.75 (1H, dt, $J = 15.0, 7.7$ Hz), 2.92 (1H, dt, $J = 15.0, 4.1$ Hz), 3.58 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.40 (1H, t, $J = 4.1$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.35 (1H, s), 6.58-6.70 (2H, m), 6.70-6.78 (2H, m), 7.06-7.17 (3H, m), 7.18-7.30 (3H, m), 7.52-7.63 (2H, m).

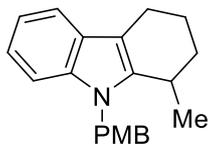
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.2, 21.3, 29.8, 31.2, 32.5, 45.9, 55.1, 109.1, 109.2, 110.6, 113.5, 117.0, 117.9, 118.56, 118.63, 118.7, 120.8, 121.3, 126.5, 127.15, 127.16, 127.9, 130.4, 136.7, 136.9, 137.0, 158.2.

MS (EI): m/z (%) 420 (M⁺, 100), 299 (13), 289 (39), 288 (29), 271 (18), 258 (16), 255 (11), 251 (16), 250 (13), 121 (68).

HRMS (EI): m/z Calcd for C₂₉H₂₈N₂O: 420.2202; Found: 420.2204.

For Table 6

9-(4-Methoxybenzyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (27o)



Entry 1: **26d** (0.12 g, 0.41 mmol); Di(*p*-tolyl) sulfoxide (0.29 g, 1.2 mmol); TFAA (0.18 mL, 1.2 mmol); DCM (2.1 mL); Methylmagnesium iodide (0.93 M solution in Et₂O, 4.4 mL, 4.1 mmol); **27o** (56 mg, 44 %).

White crystals.

Mp 106-108 °C.

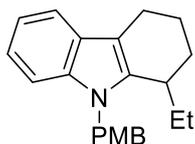
IR (CHCl₃): 3005, 2963, 2934, 1512, 1466, 1246 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 1.76 (1H, m), 1.82-2.00 (3H, m), 2.66 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.73 (3H, s), 5.18 (1H, d, *J* = 16.6 Hz), 5.28 (1H, d, *J* = 16.6 Hz), 6.70-6.82 (2H, m), 6.82-6.98 (2H, m), 7.03-7.13 (3H, m), 7.49 (1H, m).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 18.8, 21.0, 21.4, 26.5, 31.5, 45.9, 55.2, 109.0, 109.3, 113.9, 117.8, 118.7, 120.8, 126.9, 127.3, 130.2, 136.6, 139.8, 158.4.

Anal Calcd for C₂₁H₂₃NO: C, 82.58; H, 7.59; N, 4.59; Found: C, 82.72; H, 7.75; N, 4.52.

1-Ethyl-9-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (27p)



Entry 7: **26d** (0.10 g, 0.35 mmol); di(*p*-tolyl)sulfoxide (0.24 g, 1.1 mmol); CH₂Cl₂ (1.8 mL); TFAA (0.15 mL, 1.1 mmol); Diethylzinc (1.0 M solution in *n*-hexane, 3.5 mL, 3.5 mmol); **27p** (85 mg, 76 %).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 3005, 2959, 2936, 1512, 1466, 1246, 1223 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.30-1.70 (2H, m), 1.70-2.18 (4H, m), 2.66 (2H, dq, *J* = 15.4, 7.5 Hz), 2.81 (1H, dt, *J* = 15.4, 4.0 Hz), 3.72 (3H, s), 5.14 (1H, d, *J* = 16.7 Hz), 5.25 (1H, d, *J* = 16.7 Hz), 6.67-6.80 (2H, m), 6.80-6.96 (2H, m), 6.97-7.15 (3H, m), 7.48 (1H, dt, *J* = 8.9, 3.5 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 12.4, 18.6, 21.1, 26.1, 33.5, 45.9, 55.2, 109.4, 109.5, 114.0, 117.9, 118.8, 120.8, 127.1, 127.5, 130.3, 136.8, 139.6, 158.6.

MS (EI): *m/z* (%) 319 (M⁺, 56), 290 (29), 121 (100).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₂H₂₅NO: 319.1936; Found: 319.1936.

9-(4-Methoxybenzyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (32a)



Entry 2: **26d** (0.13 g, 0.43 mmol); Di(*p*-tolyl) sulfoxide (0.30 g, 1.3 mmol); TFAA (0.18 mL, 1.3 mmol); DCM (2.1 mL); Methylmagnesium chloride (3.0 M solution in THF, 1.4 mL, 4.3 mmol); **32a** (49 mg, 37%).

Yellowish oil.

IR (CHCl₃): 3009, 2934, 1653, 1512, 1462, 1246 cm⁻¹.

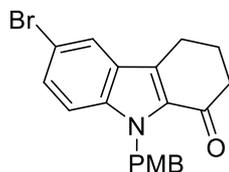
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (2H, quint, *J* = 6.3 Hz), 2.65 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.04 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.74 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.70-6.88 (2H, m), 7.04-7.13 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.67 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.0, 24.9, 29.8, 40.1, 47.4, 55.3, 110.9, 113.8, 120.1, 121.3, 124.9, 126.7, 128.0, 129.8, 130.5, 139.2, 158.5, 191.7.

MS (EI): m/z (%) 305 (M^+ , 49), 121 (100).

HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{20}H_{19}NO_2$: 305.1416; Found: 305.1420.

6-Bromo-9-(4-methoxybenzyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (32b)



Entry 3: **26d** (0.16 g, 0.56 mmol); Di(*p*-tolyl) sulfoxide (0.39 g, 1.7 mmol); TFAA (0.23 mL, 1.7 mmol); DCM (2.8 mL); Methylmagnesium bromide (1.06 M solution in THF, 5.2 mL, 5.6 mmol); **32b** (0.10 g, 47 %).

Yellowish amorphous.

IR ($CHCl_3$): 3011, 2949, 2936, 1659, 1512, 1464, 1275, 1246 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.20 (2H, quint, $J = 6.2$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.71 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.70-6.85 (2H, m), 6.98-7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.38 (1H, dt, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.78 (1H, brs).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.8, 24.6, 40.0, 47.5, 55.2, 112.4, 113.2, 113.8, 123.6, 126.5, 127.9, 128.6, 129.4, 129.9, 130.4, 137.6, 158.6, 191.6.

MS (EI): m/z (%) 385 ($[M^+ + 2]$, 21), 383 (M^+ , 21), 121 (100).

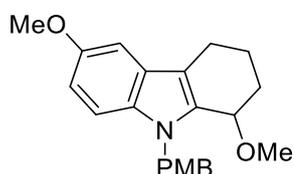
HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{20}H_{18}N_4O_2Br$: 383.0521; Found: 383.0522.

General procedure for 2 α -functionalization induced by sulfonium species generated from DMSO (1.0 equiv)/TFAA (1.0 equiv)

Under an argon atmosphere, to a solution of **2** (1.0 equiv) and DMSO (1.0 equiv) in DCM (0.20 M) was added TFAA (1.0 equiv). After stirring at -40 °C for 30 min, MeOH (5.0 equiv) was added to the above reaction mixture, and the mixture was stirred at the same temperature for 10 min. The resulting mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO₃, then extracted with DCM. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with *n*-hexane/AcOEt as an eluent to give **27**.

For Table 8

1,6-Dimethoxy-9-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (27q)



Entry 3: **26h** (96 mg, 0.30 mmol); DMSO (21 μ L, 0.30 mmol); DCM (1.5 mL); TFAA (42 μ L, 0.30 mmol); MeOH (61 μ L, 1.5 mmol); **27q** (80 mg, 76 %).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 3005, 2940, 1512, 1483, 1246, 1207 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.65-2.10 (3H, m), 2.21 (1H, ddt, J = 13.7, 5.5, 2.8 Hz), 2.60 (1H, ddd, J = 15.5, 9.9, 5.5 Hz), 2.82 (1H, dt, J = 15.5, 5.5), 3.38 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.37 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.25 (2H, s), 6.73-6.84 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.94-7.03 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz).

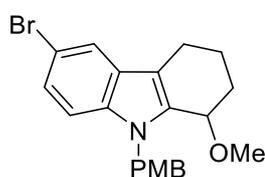
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 19.0, 21.3, 27.2, 46.4, 55.2, 55.7, 55.9, 70.8, 100.8, 110.3, 112.0, 112.5, 113.9, 126.8, 127.5, 130.6, 132.5, 134.5, 153.6, 158.6.

MS (EI): m/z (%) 351 (M^+ , 4), 321 (14), 320 (14), 319 (53), 317 (14), 121 (100).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: 351.1834; Found: 351.1837.

6-Bromo-1-methoxy-9-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole

(**27r**)



Entry 4: **26i** (0.13 g, 0.35 mmol); DMSO (25 μL , 0.35 mmol); DCM (1.8 mL); TFAA (49 μL , 0.35 mmol); MeOH (71 μL , 1.8 mmol); **27r** (98 mg, 70%).

Colorless oil.

IR (CHCl_3): 3007, 2938, 1512, 1464, 1246 cm^{-1} .

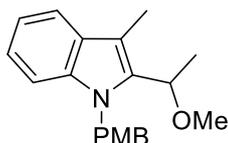
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.66-2.04 (3H, m), 2.21 (1H, ddt, $J = 13.5, 5.5, 2.9$ Hz), 2.57 (1H, ddd, $J = 15.2, 9.5, 5.5$ Hz), 2.79 (1H, dt, $J = 15.2, 5.5$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.35 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 5.25 (2H, s), 6.72-6.87 (2H, m), 6.87-7.02 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 18.8, 21.1, 27.0, 46.4, 55.2, 55.8, 70.6, 111.1, 112.1, 112.6, 114.0, 121.5, 124.7, 127.5, 128.3, 130.0, 135.1, 135.8, 158.8.

MS (EI): m/z (%) 401 ($[\text{M}^++2]$, 7), 399 (M^+ , 7), 369 (20), 367 (21), 121 (100).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$: 399.0834; Found: 399.0831.

1-(4-Methoxybenzyl)-2-(1-methoxyethyl)-3-methyl-1H-indole (27s)



Entry 5: **26j** (85 mg, 0.30 mmol); DMSO (22 μ L, 0.30 mmol); DCM (1.5 mL); TFAA (42 μ L, 0.30 mmol); MeOH (62 μ L, 1.5 mmol); **27s** (77 mg, 82%).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 3005, 2986, 2932, 1512, 1466, 1246 cm⁻¹.

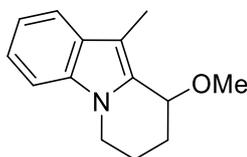
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.36 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.74 (1H, q, J = 6.8 Hz), 5.36 (1H, d, J = 17.0 Hz), 5.54 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.70-6.82 (2H, m), 6.82-6.98 (2H, m), 7.00-7.19 (3H, m), 7.57 (1H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 8.7, 21.7, 46.7, 55.2, 56.3, 72.0, 109.3, 109.6, 113.9, 118.6, 119.0, 121.8, 127.1, 128.4, 130.5, 134.8, 137.2, 158.5.

MS (EI): m/z (%) 309 (M⁺, 31), 277 (11), 121 (100).

HRMS (EI): m/z Calcd for C₂₀H₂₃NO₂: 309.1729; Found: 309.1726.

9-Methoxy-10-methyl-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indole (27t)



Entry 6: **26k** (50 mg, 0.27 mmol); DMSO (19 μ L, 0.27 mmol); DCM (1.4 mL); TFAA (38 μ L, 0.27 mmol); MeOH (55 μ L, 1.4 mmol); **27t** (40 mg, 61%).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 3007, 2953, 2932, 2920, 1460, 1325, 1082 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.79 (1H, tt, J = 13.0, 3.3 Hz), 1.95 (1H, m), 2.18-

2.60 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.73 (1H, dt, $J = 5.0, 11.5$ Hz), 4.25 (1H, ddd, $J = 11.5, 5.9, 2.6$ Hz), 4.66 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 7.11 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.4, 1.1$ Hz), 7.20 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.4, 1.3$ Hz), 7.26 (1H, dt, $J = 7.4, 1.1$ Hz), 7.65 (1H, ddd, $J = 7.4, 1.3, 1.1$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 8.8, 17.9, 27.0, 42.3, 55.8, 69.2, 109.1, 109.2, 118.8, 119.1, 121.6, 128.3, 131.3, 136.4.

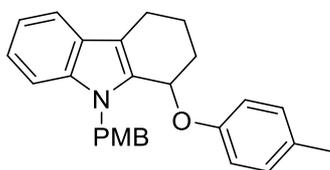
MS (EI): m/z (%) 215 (M^+ , 30), 185 (16), 184 (100), 183 (79), 182 (73), 180 (21), 169 (12), 168 (27), 167 (36).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$: 215.1310; Found: 215.1311.

For Table 9

9-(4-Methoxybenzyl)-1-(4-methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole

(27u)



Entry 2: **26d** (0.14 g, 0.47 mmol); DMSO (33 μL , 0.47 mmol); DCM (2.3 mL); TFAA (65 μL , 0.47 mmol); *p*-Cresol (0.25 g, 2.3 mmol); **27u** (0.13 g, 70%).

Colorless amorphous.

IR (CHCl_3): 3007, 2936, 1612, 1508, 1464, 1246, 1225 cm^{-1} .

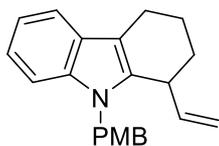
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.74-1.94 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.50-2.83 (2H, m), 2.95 (1H, ddd, $J = 15.9, 4.7, 2.7$ Hz), 3.73 (3H, s), 5.16 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 5.35 (1H, t, $J = 2.9$ Hz), 6.65-6.77 (2H, m), 6.77-6.85 (2H, m), 6.85-6.98 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.30 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J = 7.7$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 18.7, 20.4, 21.1, 28.2, 46.2, 55.1, 67.4, 109.6, 113.9, 114.0, 115.7, 119.0, 122.4, 126.5, 127.3, 127.6, 130.0, 130.2, 130.3, 132.5, 137.3, 155.1, 158.7.

MS (EI): m/z (%) 397 (M^+ , 1), 290 (16), 289 (55), 121 (100), 108 (10), 107 (11).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: 397.2042; Found: 397.2038.

9-(4-Methoxybenzyl)-1-vinyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (27v)



Entry 6: **26d** (0.11 g, 0.38 mmol); DMSO (27 μL , 0.38 mmol); DCM (1.9 mL); TFAA (53 μL , 0.38 mmol); Vinylmagnesium bromide (1.0 M solution in THF, 1.9 mL, 1.9 mmol); **27v** (0.12 g, quant.).

Colorless oil.

IR (CHCl_3): 3007, 2936, 1512, 1466, 1246, 1223 cm^{-1} .

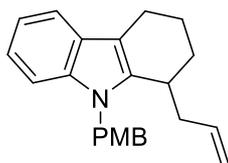
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.72-2.10 (4H, m), 2.46-2.95 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.87 (1H, dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz), 5.07 (1H, ddd, $J = 10.3, 1.5, 1.1$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 5.95 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz), 6.65-6.80 (2H, m), 6.80-6.92 (2H, m), 6.98-7.28 (3H, m), 7.50 (1H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 18.9, 21.1, 30.3, 36.7, 45.7, 55.1, 109.3, 110.7, 113.9, 115.9, 118.0, 118.7, 121.0, 127.1, 127.2, 130.5, 135.6, 136.9, 140.6, 158.6.

MS (EI): m/z (%) 317 (M^+ , 14), 121 (100).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$: 317.1780; Found: 317.1781.

1-Allyl-9-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazole (27w)



Entry 7: **26d** (95 mg, 0.33 mmol); DMSO (23 μ L, 0.33 mmol); DCM (1.6 mL); TFAA (45 μ L, 0.33 mmol); Allylmagnesium bromide (0.70 M solution in THF, 2.3 mL, 1.6 mmol); **27w** (0.11 g, quant.).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 3005, 2936, 1612, 1512, 1466, 1246 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.57-2.10 (4H, m), 2.10-2.50 (2H, m), 2.50-3.00 (3H, m), 3.73 (3H, s), 5.01 (2H, m), 5.19 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.80 (1H, m), 6.69-6.83 (2H, m), 6.83-6.98 (2H, m), 7.00-7.40 (3H, m), 7.53 (1H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 18.2, 21.0, 26.5, 31.4, 38.4, 45.9, 55.2, 109.5, 109.9, 114.0, 116.4, 118.0, 118.9, 121.0, 127.1, 127.4, 130.2, 136.8, 136.9, 138.5, 158.7.

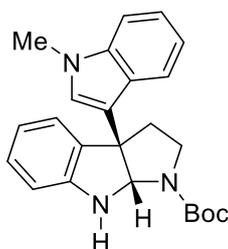
MS (EI): m/z (%) 331 (M⁺, 30), 291 (29), 290 (100), 121 (78).

HRMS (EI): m/z Calcd for C₂₃H₂₅NO: 331.1936; Found: 331.1941.

General procedure for the synthesis of 3a-(3-indolyl)pyrroloindolines 34 (Table 10)

Under an argon atmosphere, to a solution of **46** (1.0 equiv) and DMSO (1.0 equiv) in DCM (0.20 M) was added Tf₂O (1.0 equiv) at -40 °C. After stirring for 10 min at the same temperature, *N*-methylindole (5.0 equiv) was added to the above reaction mixture, which was stirred additionally for 10 min at -40 °C. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO₃, then extracted with DCM (6 mL) three times. The organic layers were combined and washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with *n*-hexane/AcOEt (2:1 to 1:2) as an eluent to give **34** and **49**.

***tert*-Butyl 3a-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]-indole-1(2*H*)-carboxylate (34a)**



Entry 1: **46a** (0.10 g, 0.40 mmol); DMSO (28 μL, 0.40 mmol); DCM (2.0 mL); TFAA (56 μL, 0.40 mmol); *N*-Methylindole (0.25 mL, 2.0 mmol); **34a** (60 mg, 38%); **46a** (35 mg, 34%).

White amorphous.

IR (CHCl₃): 3420, 1678, 1410 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 1.44 (9H, s), 2.41 (1H, ddd, *J* = 12.5, 6.0, 2.0 Hz), 2.74 (1H, ddd, *J* = 12.0, 10.0, 7.5 Hz), 2.86-3.28 (1H, m), 3.69 (3H,

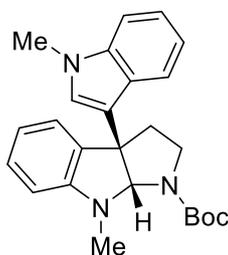
s), 3.75 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz), 5.52 (1H, s), 6.16 (1H, brs), 6.59 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 6.67 (1H, d, 8.0 Hz), 6.77 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 0.5$ Hz), 6.96-7.04 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.10 (1H, ddd, $J = 7.0, 7.0, 1.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 27.8, 31.8, 36.4, 44.8, 55.6, 78.6, 81.1, 108.3, 109.4, 117.0, 117.3, 118.2, 119.2, 120.8, 123.1, 125.3, 126.1, 127.5, 132.0, 137.3, 149.1, 152.9.

MS (EI): m/z (%) 389 (M^+ , 75), 334 (19), 333 (87), 316 (10), 289 (22), 261 (13), 260 (41), 259 (100), 257 (10), 246 (16), 245 (11).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3$: 389.2103; Found: 389.2105.

***tert*-Butyl 8-methyl-3a-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-pyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34c)**



Entry 3: **46c** (97 mg, 0.35 mmol); DMSO (25 μL , 0.35 mmol); DCM (1.8 mL); TFAA (50 μL , 0.35 mmol); *N*-Methylindole (0.22 mL, 1.8 mmol); **34c** (0.10 g, 74%).

White amorphous.

IR (CHCl_3): 1686, 1605, 1396 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 1.43 (9H, s), 2.29 (1H, ddd, $J = 12.8, 6.4, 3.2$ Hz), 2.69 (1H, ddd, $J = 12.8, 9.2, 7.2$ Hz), 2.96 (3H, s), 2.98-3.05 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.91 (1H, m), 5.59 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.59 (1H,

d, $J = 7.5$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.5$ Hz)

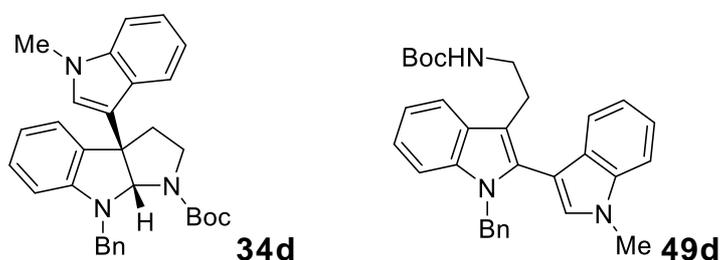
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 27.7, 31.8, 31.9, 37.4, 45.1, 55.0, 78.9, 87.3, 105.5, 109.5, 116.5, 116.9, 118.2, 118.9, 120.8, 122.9, 125.3, 126.3, 127.8, 132.5, 137.4, 150.0, 153.4.

MS (EI): m/z (%) 403 (M^+ , 78), 348 (22), 347 (100), 274 (29), 273 (77), 259 (16), 144 (12).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3$: 403.2260; Found: 403.2258.

***tert*-Butyl 8-benzyl-3a-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-pyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34d)**

***tert*-Butyl (2-(1-benzyl-1'-methyl-1*H*,1'*H*-[2,3'-biindol]-3-yl)ethyl)carbamate (49d)**



Entry 4: **46d** (97 mg, 0.28 mmol); DMSO (20 μL , 0.28 mmol); DCM (1.4 mL); TFAA (40 μL , 0.28 mmol); *N*-Methylindole (0.18 mL, 1.4 mmol); **34d** (10 mg, 7%); **49d** (83 mg, 62%).

34d: White amorphous.

IR (CHCl_3): 1686, 1493, 1406, 1395 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 1.28 (9H, s), 2.35 (1H, ddd, $J = 12.5, 6.5, 3.0$ Hz), 2.76 (1H, ddd, $J = 12.5, 9.5, 7.5$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 16.0, 9.5$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.83-4.10 (1H, m), 4.61 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.72 (1H, d, $J =$

16.5 Hz), 5.84 (1H, s), 6.35 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 6.92-7.02 (2H, m), 7.02-7.15 (3H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 7.22-7.32 (4H, m), 7.35 (1H, d, 8.5 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 27.5, 27.9, 31.8, 37.9, 44.7, 49.3, 55.3, 79.0, 86.7, 105.4, 109.5, 116.8, 116.9, 118.2, 118.9, 120.9, 123.2, 125.2, 126.1, 126.40, 126.43, 127.8, 132.4, 137.4, 138.8, 149.2, 153.2.

MS (EI): m/z (%) 479 (M^+ , 56), 350 (15), 349 (48), 336 (27), 335 (100), 259 (18), 258 (11), 257 (19), 91 (13).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_3$: 479.2573; Found: 479.2575.

49d: White amorphous.

IR (CHCl_3): 1703, 1600, 1506, 1462 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 1.31 (9H, s), 2.82 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.14 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.16 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.82 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.35 (1H, brs), 6.85 (2H, d, 7.0 Hz), 6.98-7.16 (6H, m), 7.20 (1H, dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 4.5, 2.5$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 6.5, 4.5$ Hz).

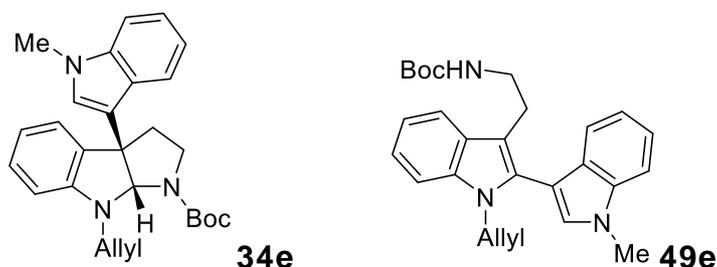
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 25.5, 27.8, 32.1, 41.1, 46.5, 77.0, 104.0, 109.6, 109.9, 111.3, 118.1, 118.4, 118.8, 119.4, 120.6, 121.3, 125.8, 126.3, 127.5, 127.7, 127.9, 130.1, 131.5, 136.2, 136.4, 138.2, 155.1.

MS (EI): m/z (%) 479 (M^+ , 29), 350 (27), 349 (100), 258 (14), 257 (30).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_3$: 479.2573; Found: 479.2580.

***tert*-Butyl 8-allyl-3a-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-pyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34e)**

***tert*-Butyl (2-(1-allyl-1'-methyl-1*H*,1'*H*-[2,3'-biindol]-3-yl)ethyl)carbamate (49e)**



Entry 5: **20e** (0.12 g, 0.40 mmol); DMSO (28 μ L, 0.40 mmol); DCM (2.0 mL); TFAA (56 μ L, 0.40 mmol); *N*-Methylindole (0.25 mL, 2.0 mmol); **34e** (25 mg, 11%); **49e** (0.10 g, 60%).

34e: White amorphous.

IR (CHCl₃): 1686, 1491, 1402 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 1.41 (9H, s), 2.29 (1H, ddd, *J* = 12.0, 6.0, 3.0 Hz), 2.72 (1H, ddd, *J* = 12.0, 9.0, 7.5 Hz), 3.00-3.15 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.80-3.96 (1H, m), 4.01 (1H, dd, *J* = 17.0, 5.5 Hz), 4.09 (1H, dd, *J* = 17.0, 5.5 Hz), 5.08 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 5.21 (1H, dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 5.74 (1H, s), 5.86 (1H, dddd, *J* = 17.0, 10.5, 5.5, 5.5 Hz), 6.46 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.58 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 6.91 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 7.04 (1H, ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.5 Hz), 7.0-7.20 (3H, m), 7.36 (1H, d, *J* = 7.5 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 27.7, 31.8, 37.9, 44.7, 47.5, 55.1, 78.9, 86.1, 105.5, 109.5, 115.2, 116.7, 118.2, 118.9, 120.9, 123.1, 125.2, 126.41, 126.44, 127.7, 132.4, 134.2, 137.5, 148.9, 153.2.

MS (EI): *m/z* (%) 429 (M⁺, 94), 374 (47), 373 (56), 329 (10), 300 (19), 299 (47),

286 (28), 285 (100), 259 (22), 258 (16), 257 (19), 245 (14), 170 (12).

HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{27}H_{31}O_2N_3$: 429.2416; Found: 429.2410.

49e: White amorphous.

IR ($CHCl_3$): 1703, 1506, 1462 cm^{-1} .

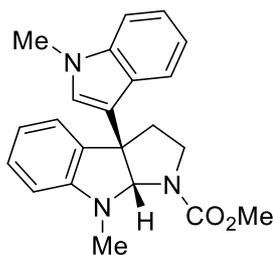
1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$, 80 °C): δ 1.30 (9H, s), 2.76 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.11 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.48-4.66 (2H, m), 4.79 (1H, dd, $J = 17.0$, 1.5 Hz), 4.95 (1H, dd, $J = 10.0$, 1.5 Hz), 5.75 (1H, dddd, $J = 17.0$, 10.0, 5.0, 5.0 Hz), 6.32 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.0$, 8.0 Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.0$, 8.0 Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$, 80 °C): δ 25.5, 27.8, 32.2, 41.1, 45.4, 77.0, 103.9, 109.6, 109.7, 111.0, 115.4, 118.0, 118.3, 118.8, 119.3, 120.5, 121.2, 127.5, 127.7, 130.0, 131.1, 134.2, 136.2, 136.4, 155.0.

MS (EI): m/z (%) 429 (M^+ , 22), 300 (23), 299 (100), 258 (14), 257 (34).

HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{27}H_{31}O_2N_3$: 429.2416; Found: 429.2415.

Methyl 8-methyl-3a-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo-[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34f)



Entry 6: **46f** (93 mg, 0.40 mmol); $DMSO$ (28 μL , 0.40 mmol); DCM (2.0 mL);

TFAA (56 μL , 0.40 mmol); *N*-Methylindole (50 μL , 0.40 mmol); **34f** (0.14 g, 95%).

White amorphous.

IR (CHCl_3): 1694, 1449, 1387 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 $^\circ\text{C}$): δ 2.32 (1H, ddd, $J = 12.6, 6.6, 3.8$ Hz), 2.73 (1H, ddd, $J = 12.6, 10.0, 8.0$ Hz), 2.95 (3H, s), 3.10 (1H, ddd, $J = 11.7, 10.0, 6.6$ Hz), 3.64 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.91 (1H, ddd, $J = 11.7, 8.0, 3.8$ Hz), 5.60 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.58 (1H, ddd, $J = 7.3, 7.3, 1.0$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz), 6.92 (1H, ddd, $J = 7.3, 1.0, 1.0$ Hz), 7.02-7.21 (3H, m), 7.17 (1H, s), 7.36 (1H, ddd, $J = 7.9, 1.0, 1.0$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 $^\circ\text{C}$): δ 31.8, 32.1, 37.1, 45.4, 51.7, 54.8, 87.8, 105.7, 109.5, 116.1, 117.1, 118.3, 118.9, 120.8, 122.8, 125.3, 126.4, 127.9, 132.7, 137.4, 149.8, 154.8.

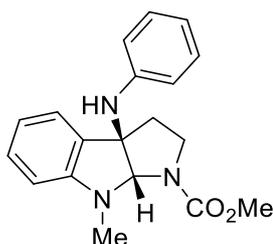
HRMS (FAB): m/z Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$: 361.1790; Found: 361.1798.

General procedure for the synthesis of 3a-substituted pyrroloindolines **34**

(Fig. 5)

Under an argon atmosphere, to a solution of **46** (0.40 mmol, 1.0 equiv) and DMSO (28 μ L, 0.40 mmol, 1.0 equiv) in DCM (2.0 mL, 0.20 M) was added Tf₂O (67 μ L, 0.40 mmol, 1.0 equiv) at -78 °C. After stirring for 10 min at the same temperature, DTBP (0.18 mL, 0.80 mmol, 2.0 equiv) was added. Subsequently, nucleophile was added to the above reaction mixture, and the reaction mixture was stirred for 10 min at -78 °C or 0 °C. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO₃, then extracted with DCM three times. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with *n*-hexane/AcOEt (2:1 to 1:2) as an eluent to give **34**.

Methyl 8-methyl-3a-phenylamino-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (**34g**)



Entry 1: Aniline (37 μ L); **34g** (0.12 g, 91%).

White amorphous.

IR (CHCl₃): 3586, 1695, 1603, 1450 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.11 (1H, ddd, *J* = 13.0, 7.5, 5.5 Hz), 2.39-2.55 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.00-3.20 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.82 (1H, ddd, *J* = 11.0, 7.8, 5.4 Hz), 5.53 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.31-6.41 (2H, m), 6.46-6.56

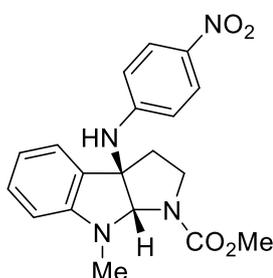
(2H, m), 6.61 (1H, ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.0$ Hz), 6.88-6.98 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz), 7.11 (1H, ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.0$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 32.6, 44.0, 51.82, 51.84, 70.8, 84.3, 106.2, 114.0, 116.3, 117.3, 122.0, 128.1, 128.6, 130.0, 145.9, 150.1, 155.1.

MS (EI): m/z (%) 323 (M^+ , 41), 232 (14), 231 (100), 230 (13), 171 (11), 144 (21).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 323.1634; Found: 323.1632.

Methyl 8-methyl-3a-((4-nitrophenyl)amino)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo-[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34h)



Entry 2: *p*-Nitroaniline (55 mg); **34h** (0.13 g, 91%).

Yellow powder.

Mp 215-216 °C.

IR (CHCl_3): 1713, 1697, 1599, 1506, 1454, 1327, 1314 cm^{-1} .

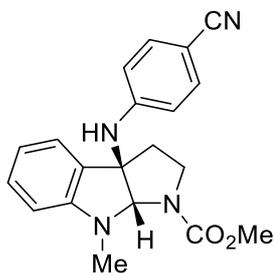
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 2.21 (1H, ddd, $J = 12.5, 7.0, 5.5$ Hz), 2.54 (1H, ddd, $J = 12.5, 7.0, 7.0$ Hz), 2.98 (3H, s), 3.04-3.22 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.85 (1H, ddd, $J = 12.0, 8.0, 5.5$ Hz), 5.56 (1H, s), 6.42-6.51 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.64 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.0$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz), 7.16 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.0$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.82-7.92 (2H, m).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 32.3, 44.0, 51.9, 52.0, 70.7, 84.3, 106.5, 112.6, 117.5, 122.0, 125.0, 128.3, 129.2, 136.8, 150.1, 151.9, 154.9.

MS (EI): m/z (%) 368 (M^+ , 54), 232 (14), 231 (100), 171 (10), 144 (21).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$: 368.1485; Found: 368.1479.

Methyl 3a-((4-cyanophenyl)amino)-8-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo-[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34i)



Entry 3: *p*-Cyanoaniline (47 mg); **34i** (0.13 g, 96%).

White amorphous.

IR (CHCl₃): 2218, 1697, 1607, 1518 cm⁻¹.

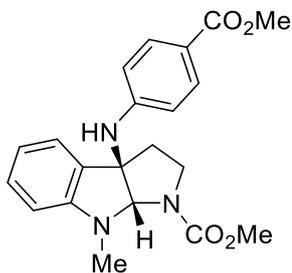
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.17 (1H, ddd, *J* = 13.0, 7.5, 5.5 Hz), 2.43-2.57 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.05-3.22 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.77-3.92 (1H, m), 5.53 (1H, s), 6.38-6.50 (2H, m), 6.57 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.63 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.02 (1H, br s), 7.14 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.26-7.39 (2H, m).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 32.3, 39.6, 44.0, 51.9, 70.5, 84.2, 97.2, 106.4, 113.6, 117.5, 119.5, 122.0, 128.6, 129.0, 132.5, 149.6, 150.0, 154.9.

MS (EI): *m/z* (%) 348 (M⁺, 42), 232 (16), 231 (100), 171 (12), 144 (22).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₀H₂₀N₄O₂: 348.1586; Found: 348.1587.

Methyl 3a-((4-(methoxycarbonyl)phenyl)amino)-8-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydroindolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34j)



Entry 4: *p*-Methoxycarbonylaniline (60 mg); **34j** (0.14 g, 93%).

White amorphous.

IR (CHCl₃): 1705, 1697, 1607, 1520, 1452 cm⁻¹.

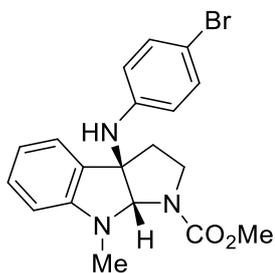
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.17 (1H, ddd, *J* = 12.8, 7.6, 5.6 Hz), 2.42-2.58 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.03-3.22 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.84 (1H, ddd, *J* = 12.0, 7.6, 5.6 Hz), 5.55 (1H, s), 6.33-6.48 (2H, m), 6.56 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.62 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 6.82 (1H, br s), 7.00 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.13 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.48-7.67 (2H, m).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 32.4, 39.6, 44.0, 50.6, 51.9, 70.6, 84.4, 106.3, 112.9, 117.1, 117.4, 122.0, 128.9, 129.0, 130.0, 150.09, 150.11, 154.9, 165.8.

MS (EI): *m/z* (%) 381 (M⁺, 32), 232 (15), 231 (100), 230 (12), 171 (11), 144 (18).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₁H₂₃N₃O₄: 381.1689; Found: 381.1689.

Methyl 3a-((4-bromophenyl)amino)-8-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo-[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34k)



Entry 5: *p*-Bromoaniline (69 mg); **34k** (0.14 g, 89%).

Yellowish solid.

Mp 173-174 °C.

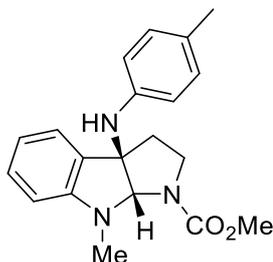
IR (CHCl₃): 1697, 1493, 1450 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.12 (1H, ddd, *J* = 13.0, 7.5, 5.5 Hz), 2.44 (1H, ddd, *J* = 15.0, 5.5, 5.5 Hz), 2.93 (3H, s), 3.03-3.20 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.81 (1H, ddd, *J* = 13.0, 7.5, 4.5 Hz), 5.50 (1H, s), 6.25 (1H, s), 6.27-6.34 (2H, m), 6.54 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.62 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 6.98 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.12 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 32.4, 32.5, 44.0, 51.9, 71.0, 84.3, 106.3, 107.5, 115.9, 117.3, 122.0, 128.8, 129.3, 130.7, 145.2, 150.1, 155.0.

Anal Calcd for C₁₉H₂₀N₃O₂Br: C, 56.73; H, 5.01; N, 10.45; Found: C, 56.94; H, 5.13; N, 10.22.

Methyl 8-methyl-3a-((4-methylphenyl)amino)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo-[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34I)



Entry 6: *p*-Toluidine (43 mg); **34I** (0.10 g, 74%).

Yellowish solid.

Mp 125-126 °C.

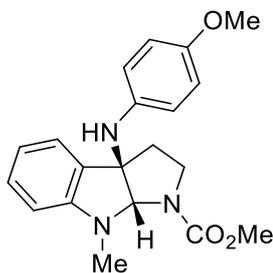
IR (CHCl₃): 1694, 1612, 1518, 1450, 1387 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.07 (3H, s), 2.10 (1H, ddd, *J* = 13.0, 7.5, 5.5 Hz), 2.43 (1H, ddd, *J* = 13.0, 7.5, 7.5 Hz), 2.92 (3H, s), 3.01-3.20 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.81 (1H, ddd, *J* = 11.5, 7.5, 5.5 Hz), 5.51 (1H, s), 5.74 (1H, s), 6.23-6.31 (2H, m), 6.52 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.60 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.99 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.10 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 19.41, 19.43, 32.6, 44.0, 51.8, 71.0, 84.3, 106.2, 114.4, 117.2, 122.0, 124.9, 128.5, 128.6, 130.3, 143.5, 150.1, 155.0.

Anal Calcd for C₂₀H₂₃N₃O₂: C, 71.19; H, 6.87; N, 12.45; Found: C, 71.03; H, 6.90; N, 12.23.

Methyl 3a-((4-methoxyphenyl)amino)-8-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo-[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34m)



Entry 7: *p*-Anisidine (49 mg); **34m** (54 mg, 38%).

Brown amorphous.

IR (CHCl₃): 1697, 1609, 1510, 1450, 1387 cm⁻¹.

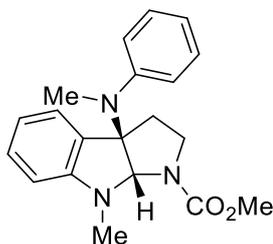
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.09 (1H, ddd, *J* = 13.0, 7.5, 5.5 Hz), 2.40 (1H, ddd, *J* = 13.0, 7.5, 7.5 Hz), 2.90 (3H, s), 3.01-3.20 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.80 (1H, ddd, *J* = 11.0, 7.5, 5.0 Hz), 5.47 (1H, s), 5.56 (1H, s), 6.28-6.36 (2H, m), 6.51 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.55-6.59 (2H, m), 6.61 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.10 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 32.6, 44.0, 51.8, 55.0, 59.9, 71.2, 84.3, 106.2, 114.1, 115.8, 117.2, 122.1, 128.5, 130.3, 139.8, 150.2, 151.3, 155.1.

MS (EI): *m/z* (%) 353 (M⁺, 35), 232 (14), 231 (100), 230 (43), 171 (12), 144 (19).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₀H₂₃N₃O₃: 353.1739; Found: 353.1738.

Methyl 8-methyl-3a-(methyl(phenyl)amino)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo-[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34n)



Entry 8: *N*-Methylaniline (44 μ L); **34n** (0.11 g, 83%).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 1694, 1491, 1450, 1391 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.11 (1H, ddd, $J = 12.5, 6.0, 2.5$ Hz), 2.38-2.51 (1H, m), 2.68 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.82 (1H, ddd, $J = 10.5, 10.5, 6.0$ Hz), 3.51-3.68 (1H, m), 3.63 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.66 (1H, ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.0$ Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 7.14-7.24 (2H, m).

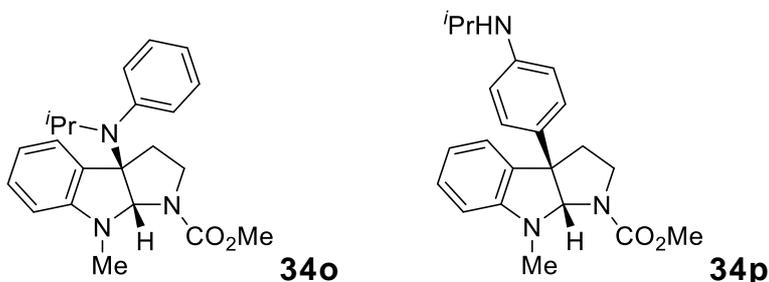
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 32.1, 36.5, 38.5, 44.7, 51.7, 77.1, 83.0, 106.1, 116.9, 123.40, 123.42, 125.2, 127.9, 128.3, 128.9, 149.6, 150.9, 154.5.

MS (EI): m/z (%) 337 (M⁺, 25), 249 (12), 232 (15), 231 (100), 230 (37), 171 (23), 144 (24).

HRMS (EI): m/z Calcd for C₂₀H₂₃N₃O₂: 337.1790; Found: 337.1789.

Methyl 3a-(isopropyl(phenyl)amino)-8-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo-[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34o)

Methyl 3a-(4-(isopropylamino)phenyl)-8-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34p)



Entry 9: *N*-Isopropylaniline (58 μ L); **34o** (48 mg, 33%); **34p** (58 mg, 40%).

34o; Colorless oil.

IR (CHCl₃): 1692, 1605, 1491, 1450, 1387 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 0.84 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.90 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.97 (1H, ddd, $J = 13.0, 6.3, 2.6$ Hz), 2.18 (1H, ddd, $J = 15.0, 6.3, 5.6$ Hz), 2.67-2.79 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.40 (1H, ddd, $J = 13.0, 6.5, 6.5$ Hz), 3.48-3.59 (1H, m), 3.65 (3H, s), 5.44 (1H, s), 6.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.21-7.34 (3H, m).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 22.0, 23.4, 32.3, 37.2, 44.2, 48.2, 51.8, 77.7, 85.1, 106.2, 117.1, 123.3, 125.0, 127.7, 128.7, 130.6, 131.4, 143.3, 150.8, 154.7.

MS (EI): m/z (%) 365 (M⁺, 25), 232 (15), 231 (100), 230 (17), 171 (12), 144 (15).

HRMS (EI): m/z Calcd for C₂₂H₂₇N₃O₂: 365.2103; Found: 365.2101.

34p; Colorless oil.

IR (CHCl₃): 1694, 1605, 1518, 1491, 1449, 1385 cm⁻¹.

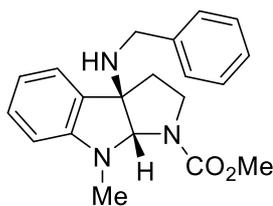
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 1.11 (6H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.26-2.38 (1H, m), 2.41-2.57 (1H, m), 2.83-3.02 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.48 (1H, ddd, *J* = 13.0, 6.5, 6.5 Hz), 3.64 (3H, s), 3.83 (1H, ddd, *J* = 10.5, 7.0, 2.5 Hz), 5.01 (1H, br s), 5.40 (1H, s), 6.46 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.47-6.54 (2H, m), 6.60 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.04 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 22.1, 31.9, 36.9, 42.9, 45.8, 51.7, 59.0, 88.5, 105.8, 112.2, 117.1, 122.8, 126.0, 127.6, 130.4, 133.5, 146.5, 149.9, 154.7.

MS (EI): *m/z* (%) 365 (M⁺, 100), 350 (10), 278 (16), 277 (68), 263 (20).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₂H₂₇N₃O₂: 365.2103; Found: 365.2102.

Methyl 3a-benzylamino-8-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34q)



Entry 11: Benzylamine (44 μL); **34q** (40 mg, 30%).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 1694, 1609, 1495, 1450, 1389 cm⁻¹.

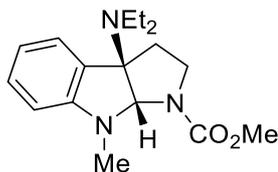
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.00-2.29 (2H, m), 2.73-3.03 (2H, m), 2.86 (3H, s), 3.38 (1H, d, *J* = 13.4 Hz), 3.50 (1H, d, *J* = 13.4 Hz), 3.65 (3H, s), 3.76 (1H, ddd, *J* = 11.4, 7.5, 3.9 Hz), 5.25 (1H, s), 6.46 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 6.68 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.10 (1H, td, *J* = 7.7, 1.3 Hz), 7.14-7.32 (6H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 32.5, 38.2, 44.5, 47.5, 51.6, 73.7, 84.9, 106.0, 117.0, 122.7, 125.9, 127.4, 127.5, 128.5, 129.7, 140.7, 150.9, 153.2.

MS (EI): m/z (%) 337 (M^+ , 100), 249 (10), 246 (39), 235 (14), 234 (18), 232 (40), 231 (15), 230 (12), 214 (20), 203 (11), 186 (20), 171 (14), 159 (19), 145 (21), 144 (35), 91 (22).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 337.1790; Found: 337.1788.

Methyl 3a-diethylamino-8-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34r)



Entry 12: Diethylamine (41 μL); **34r** (11 mg, 9%).

Colorless oil.

IR (CHCl_3): 1694, 1605, 1491, 1450, 1393 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 0.94 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.12 (1H, ddd, $J = 11.0, 6.0, 1.9$ Hz), 2.26 (1H, ddd, $J = 11.0, 11.0, 8.0$ Hz), 2.43-2.59 (4H, m), 2.76 (1H, ddd, $J = 11.0, 11.0, 6.0$ Hz), 2.87 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.75 (1H, ddd, $J = 11.0, 8.0, 1.9$ Hz), 5.21 (1H, s), 6.43 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.63 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$ Hz), 7.07-7.17 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 15.2, 31.8, 36.9, 43.6, 44.4, 51.7, 78.4, 83.5, 105.7, 116.8, 123.3, 128.6, 129.1, 151.1, 154.5.

MS (EI): m/z (%) 303 (M^+ , 80), 288 (12), 232 (21), 231 (100), 202 (10), 201 (15), 171 (14), 144 (30).

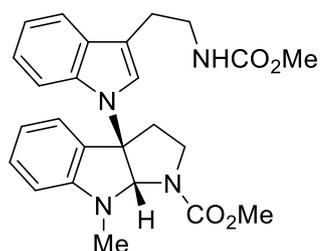
HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: 303.1947; Found: 303.1946.

General procedure for the synthesis of 3a-(1-indolyl)pyrroloindolines 34

(Table 12)

Tf₂O (1.0 equiv) was added to a solution of **34f** (1.0 equiv) and DMSO (1.0 equiv) in DCM (0.20 M) at -78 °C under an argon atmosphere. After stirring for 10 min, DTBP (2.0 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for further 10 min. Indoline **51** (1.0 equiv) was added and then the reaction mixture was warmed to 0 °C and stirred for 10 min. Subsequently DDQ (1.0 equiv) was added to the solution and stirred for 15 min under the same temperature. The reaction mixture was filtrated through Celite pad, and the filtrate was washed with 10% aqueous NaHCO₃. The organic layer were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with *n*-hexane/AcOEt (2:1 to 1:1) as an eluent to give **34**.

Methyl 3a-(3-(2-((methoxycarbonyl)amino)ethyl)-1*H*-indol-1-yl)-8-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (**34s**)



Entry 1; **46f** (93 mg, 0.40 mmol), DMSO (28 μ L, 0.40 mmol), Tf₂O (67 μ L, 0.40 mmol), DTBP (0.18 mL, 0.80 mmol), DCM (2.0 mL), **51a** (88 mg, 0.40 mmol); **34s** (84 mg, 47%).

White amorphous.

IR (CHCl₃): 1703, 1609, 1518, 1450, 1387 cm⁻¹.

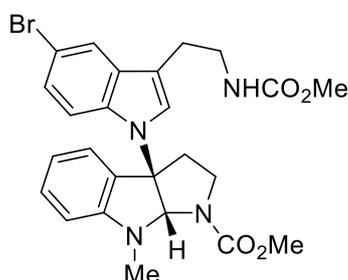
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.58 (1H, ddd, *J* = 9.0, 4.5, 4.5 Hz), 2.78-2.87 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.10-3.22 (2H, m), 3.24-3.34 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.95-4.06 (1H, m), 5.80 (1H, s), 6.59-6.67 (2H, m), 6.88 (1H, br s), 6.93-7.04 (4H, m), 7.19 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.34 (1H, s), 7.50-7.57 (1H, m).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 24.9, 31.8, 36.9, 40.6, 44.8, 50.7, 52.0, 73.9, 85.3, 106.6, 111.1, 111.8, 117.5, 118.55, 118.62, 121.0, 122.9, 123.7, 127.6, 129.2, 129.7, 134.9, 149.9, 154.7, 156.3.

MS (EI): *m/z* (%) 448 (M⁺, 21), 232 (14), 231 (100), 230 (29), 171 (11), 144 (18).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₅H₂₈N₄O₄: 448.2111; Found: 448.2110.

Methyl 3a-(5-bromo-3-(2-((methoxycarbonyl)amino)ethyl)-1*H*-indol-1-yl)-8-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (34t)



Entry 2; **46f** (93 mg, 0.40 mmol), DMSO (28 μL, 0.40 mmol), Tf₂O (67 μL, 0.40 mmol), DTBP (0.18 mL, 0.80 mmol), DCM (2.0 mL), **51b** (0.12 g, 0.40 mmol); **34t** (0.19 g, 91%).

White amorphous.

IR (CHCl₃): 1715, 1699, 1609, 1520, 1454, 1387 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.54-2.65 (1H, m), 2.80 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.00 (3H, s), 3.06-3.19 (2H, m), 3.26 (2H, td, *J* = 7.2, 7.2 Hz), 3.53 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.94-4.06 (1H, m), 5.76 (1H, s), 6.59-6.69 (2H, m), 6.87 (1H, br s),

6.91 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz), 7.20 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.0$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

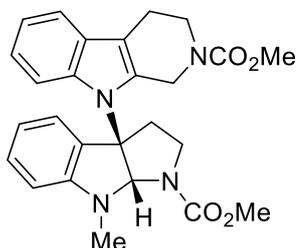
^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C): δ 24.7, 31.7, 36.9, 40.6, 44.8, 50.7, 52.0, 74.0, 85.3, 106.7, 111.6, 111.7, 113.0, 117.6, 120.9, 122.9, 123.5, 125.5, 127.3, 129.9, 131.1, 133.6, 149.9, 154.6, 156.3.

MS (EI): m/z (%) 528 (M^{+2} , 7), 526 (M^+ , 6), 232 (14), 231 (100), 230 (14), 171 (10), 144 (16).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4\text{Br}$: 526.1216; Found: 526.1211.

Methyl 9-(1-(methoxycarbonyl)-8-methyl-2,3,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]-indol-3a(1*H*)-yl)-1,3,4,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-2-carboxylate

(34u)



Entry 3; **20f** (46 mg, 0.20 mmol), DMSO (14 μL , 0.20 mmol), Tf_2O (34 μL , 0.20 mmol), DTBP (90 μL , 0.40 mmol), DCM (1.0 mL), **25c** (46 mg, 0.20 mmol); **34u** (55 mg, 60%).

White amorphous.

IR (CHCl_3): 1694, 1609, 1449, 1381 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C): δ 2.61-2.86 (3H, m), 2.92-3.07 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.18 (1H, ddd, $J = 11.5, 11.5, 8.0$ Hz), 3.54 (1H, ddd, $J = 13.5, 8.0, 5.5$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.81 (1H, ddd, $J = 13.0, 5.5, 5.5$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J = 9.8, 8.0$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 16.0$ Hz),

6.00 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

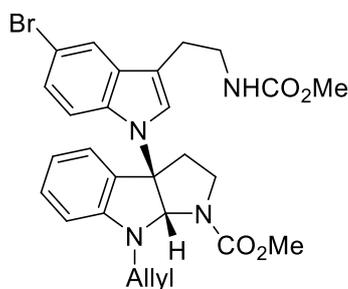
^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C): δ 20.5, 30.8, 38.6, 40.7, 43.6, 44.5, 52.0, 52.1, 75.7, 84.8, 105.9, 109.8, 111.3, 117.4, 117.6, 118.9, 121.5, 123.4, 127.4, 130.0, 132.8, 136.05, 136.11, 150.0, 154.3, 155.2.

MS (EI): m/z (%) 460 (M^+ , 18), 232 (16), 231 (100), 230 (45), 171 (13), 144 (23).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$: 460.2111; Found: 460.2103.

Total synthesis of (\pm)-psychotriasine (**42**) (Scheme 8)

Methyl 8-allyl-3a-(5-bromo-3-(2-((methoxycarbonyl)amino)ethyl)-1H-indol-1-yl)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2H)-carboxylate (**34v**)



Under an argon atmosphere, to a solution of **46g** (0.16 g, 0.64 mmol, 1.0 equiv) and DMSO (45 μL , 0.64 mmol, 1.0 equiv) in DCM (3.2 mL, 0.20 M) was added Tf_2O (0.11 mL, 0.64 mmol, 1.0 equiv). After being stirred for 10 min at -78 °C, DTBP (0.29 mL, 1.3 mmol, 2.0 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for 10 min additionally at the same temperature. Subsequently, **51b** (0.19 g, 0.64 mmol, 1.0 equiv) was added to the above reaction mixture, and the mixture was stirred for 10 min at 0 °C. DDQ was added to the solutions and stirred 15

min under the same temperature. The reaction mixture was filtrated through Celite pad, and the filtrate was washed with 10% aqueous NaHCO₃. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with *n*-hexane/AcOEt (2:1 to 1:1) as an eluent to give **34v** (0.26 g, 74%).

White amorphous.

IR (CHCl₃): 1705, 1520, 1452, 1389 cm⁻¹.

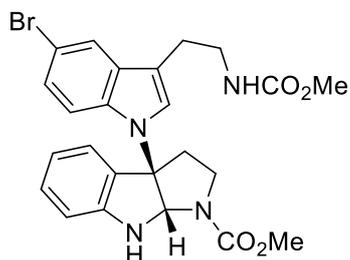
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.54-2.60 (1H, m), 2.79 (2H, dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz), 3.11-3.22 (2H, m), 3.25 (2H, dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz), 3.53 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.93-4.08 (2H, m), 4.13 (1H, dd, *J* = 16.6, 5.0 Hz), 5.11 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 5.20 (1H, dd, *J* = 15.0, 1.5 Hz), 5.80-5.94 (1H, m), 5.86 (1H, s), 6.59-6.67 (2H, m), 6.87 (1H, br s), 6.88 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.97 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz), 7.18 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.0 Hz), 7.40 (1H, s), 7.70 (1H, d, *J* = 1.8 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 24.7, 37.0, 40.6, 44.6, 47.5, 50.7, 52.0, 74.2, 84.1, 107.0, 111.67, 111.70, 113.1, 116.2, 117.6, 121.0, 123.1, 123.4, 125.4, 127.2, 129.8, 131.2, 133.5, 133.6, 148.7, 154.4, 156.3.

MS (EI): *m/z* (%) 554 (M⁺⁺², 7), 552 (M⁺, 7), 258 (16), 257 (100), 256 (14), 216 (23).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₇H₂₉N₄O₄Br: 552.1372; Found: 552.1371.

Methyl 3a-(5-bromo-3-(2-((methoxycarbonyl)amino)ethyl)-1H-indol-1-yl)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-b]indole-1(2H)-carboxylate (53)



A solution of **34v** (0.26 g, 0.47 mmol) and $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (40 mg, 0.15 mmol) in EtOH (5.0 mL) and H_2O (3.8 mL) was stirred at 90 °C. After stirring for 2 h, the reaction mixture was filtrated through Celite pad, and the filtrate was diluted with water and extracted three times with AcOEt. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with *n*-hexane/AcOEt (2:1 to 1:2) as an eluent to give **53** (0.20 g, 87%).

White amorphous.

IR (CHCl_3): 1715, 1697, 1454 cm^{-1} .

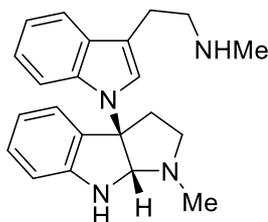
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C): δ 2.66-2.75 (1H, m), 2.78 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.08-3.18 (2H, m), 3.24 (2H, dt, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 3.53 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.83-3.91 (1H, m), 5.73 (1H, s), 6.63 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$ Hz), 6.68-6.74 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.88 (1H, br s), 7.04 (1H, ddd, $J = 7.6, 1.2, 1.2$ Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C): δ 24.7, 36.1, 40.6, 44.4, 50.7, 51.8, 75.1, 79.1, 109.4, 111.53, 111.55, 113.2, 117.9, 120.8, 123.3, 123.4, 125.5, 126.7, 129.7, 131.0, 133.6, 149.4, 153.9, 156.2.

MS (EI): m/z (%) 514 (M^{+2} , 8), 512 (M^{+} , 7), 218 (13), 217 (100), 216 (29), 157 (11), 130 (12).

HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{24}H_{25}N_4O_4Br$: 512.1059; Found: 512.1057.

(±)-Psychotriasine (42)



To a solution of $LiAlH_4$ (1.0 M in THF) was added **53** at 0 °C and the reaction mixture was heated at reflux. After 3 h, the reaction mixture was cooled back to room temperature and carefully quenched by dropwise addition of saturated aqueous Rochelle's salt. The solution was extracted three times with DCM. The organic layers were combined, washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with AcOEt/MeOH (10:1 to 5:1) as an eluent to give **42** (53 mg, 98%) as a colorless amorphous.

IR ($CHCl_3$): 3428, 1485, 1458 cm^{-1} .

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 2.42 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.47-2.51 (1H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 2.82-3.04 (5H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 5.22 (1H, s), 6.58 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.2$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz), 6.94 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.2$ Hz), 6.97 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.2$ Hz), 7.07 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.2$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 25.8, 35.9, 36.4, 40.0, 52.2, 52.9, 77.5, 87.1, 110.1, 113.0, 113.1, 119.5, 119.7, 120.2, 122.5, 124.8, 125.1, 130.6, 130.9, 131.5, 137.8, 152.5.

HRMS (FAB): m/z Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347.2236; Found: 347.2239.

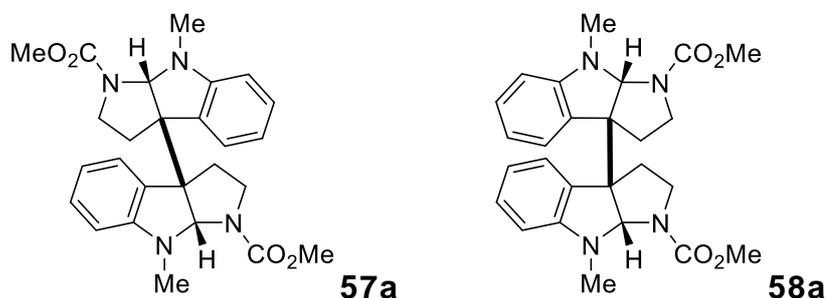
General procedure for the synthesis of bispyrroloindolines **57** and **58**

Tf₂O (1.0 equiv) was added to a solution of **46f** (1.0 equiv) and DMSO (1.0 equiv) in DCM (0.20 M) at -78 °C under an argon atmosphere. After stirring for 10 min, DTBP (2.0 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for further 10 min. The nucleophile (1.0 equiv) was added and then the reaction mixture was warmed to 0 °C over 10 min with stirring. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO₃ at 0 °C, and then extracted with DCM three times. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with *n*-hexane/AcOEt as the eluent to afford the corresponding bispyrroloindoline **57** and **58**.

For Scheme 10

rac-Dimethyl 8,8'-dimethyl-2,2',3,3',8,8a,8',8'a-octahydro-1*H*,1'*H*-[3a,3'a-bipyrrolo[2,3-*b*]indole]-1,1'-dicarboxylate (**57a**)

meso-Dimethyl 8,8'-dimethyl-2,2',3,3',8,8a,8',8'a-octahydro-1*H*,1'*H*-[3a,3'a-bipyrrolo[2,3-*b*]indole]-1,1'-dicarboxylate (**58a**)

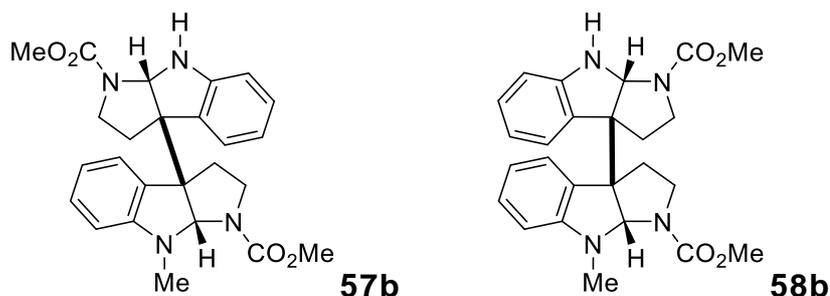


Starting material **46f** (0.14 g, 0.60 mmol); DMSO (43 μ L, 0.60 mmol); Tf₂O (0.10 mL, 0.60 mmol); DCM (3.0 mL); DTBP (0.27 mL, 1.2 mmol); Nucleophile **46f** (0.14 g, 0.60 mmol); **57a** (0.21 g, 76%); **58a** (58 mg, 21%).

For Scheme 11

Dimethyl (3a*SR*,3'a*SR*,8a*SR*,8'a*SR*)-8-methyl-2,2',3,3',8,8a,8',8'a-octahydro-1*H*,1'*H*-[3a,3'a-bipyrrolo-[2,3-*b*]indole]-1,1'-dicarboxylate (57b**)**

Dimethyl (3a*SR*,3'a*RS*,8a*SR*,8'a*RS*)-8-methyl-2,2',3,3',8,8a,8',8'a-octahydro-1*H*,1'*H*-[3a,3'a-bipyrrolo-[2,3-*b*]indole]-1,1'-dicarboxylate (58b**)**



Starting material **46f** (0.23 g, 1.0 mmol); DMSO (71 μ L, 1.0 mmol); Tf₂O (0.17 mL, 1.0 mmol); DCM (5.0 mL); DTBP (0.45 mL, 2.0 mmol); Nucleophile **46h** (0.22 g, 1.0 mmol); **57b** (0.28 g, 63%); **58b** (97 mg, 18%).

57b: White amorphous.

IR (CHCl₃): 1692, 1452, 1387 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.06 (1H, dd, *J* = 12.5, 5.8 Hz), 2.14 (1H, dd, *J* = 12.5, 5.8 Hz), 2.38-2.53 (2H, m), 2.65 (1H, ddd, *J* = 12.5, 12.5, 5.8 Hz), 2.74 (1H, ddd, *J* = 12.5, 12.5, 5.8 Hz), 2.84 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.53-3.60 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.71 (1H, dd, *J* = 11.0, 5.8 Hz), 4.80 (1H, s), 5.00 (1H, s), 6.20 (1H, s), 6.39 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.57 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.58-6.65 (2H, m), 7.00 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.07 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 7.6 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 31.7, 31.8, 33.0, 44.35, 44.40, 51.5, 51.6, 59.2, 60.6, 77.6, 83.1, 105.3, 108.5, 116.5, 117.1, 123.7, 123.8, 128.0, 128.2, 128.5, 128.7, 150.4, 151.2, 153.5, 154.1.

MS (EI): m/z (%) 448 (M^+ , 78), 232 (20), 231 (100), 230 (50), 217 (26), 216 (28), 171 (13), 157 (10), 144 (31), 130 (18).

HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{25}H_{28}O_4N_4$: 448.2111; Found: 448.2107.

58b: White amorphous.

IR ($CHCl_3$): 3451, 1697, 1449, 1385 cm^{-1} .

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$, 80 °C): δ 2.07-2.16 (1H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.23-2.36 (1H, m), 2.71-2.88 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.58-3.70 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.70-3.81 (1H, m), 5.17 (1H, s), 5.25 (1H, s), 6.14 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.21 (1H, s), 6.32 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.37 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz).

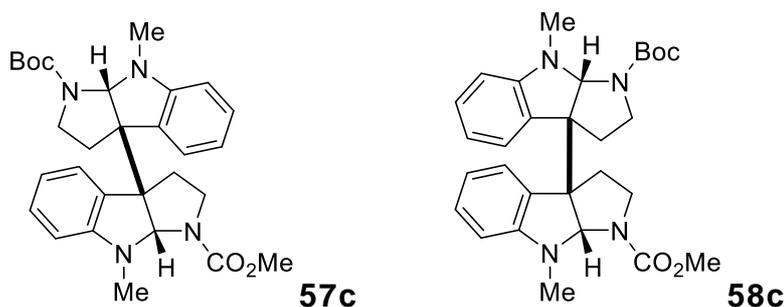
^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$, 80 °C): δ 32.8, 33.3, 33.4, 44.4, 44.5, 51.59, 51.64, 59.2, 61.2, 76.6, 82.6, 106.4, 107.9, 116.6, 116.9, 123.2, 123.3, 128.1, 128.2, 128.5, 129.5, 150.2, 151.9, 153.6, 154.1.

MS (EI): m/z (%) 448 (M^+ , 100), 416 (14), 361 (18), 360 (73), 328 (13), 286 (21), 285 (90), 272 (12), 271 (28), 270 (16), 259 (11), 258 (10), 257 (20), 231 (44), 230 (17), 144 (11).

HRMS (EI): m/z Calcd for $C_{25}H_{28}O_4N_4$: 448.2111; Found: 448.2115.

1-(*tert*-Butyl) 1'-methyl (3*aSR*,3'*aSR*,8*aSR*,8'*aSR*)-8,8'-dimethyl-2,2',3,3',8,8*a*,8',8'*a*-octahydro-1*H*,1'*H*-[3*a*,3'*a*-bipyrrolo[2,3-*b*]indole]-1,1'-dicarboxylate (57c)

1-(*tert*-Butyl) 1'-methyl (3*aRS*,3'*aSR*,8*aRS*,8'*aSR*)-8,8'-dimethyl-2,2',3,3',8,8*a*,8',8'*a*-octahydro-1*H*,1'*H*-[3*a*,3'*a*-bipyrrolo[2,3-*b*]indole]-1,1'-dicarboxylate (58c)



Starting material **46f** (0.28 g, 1.2 mmol); DMSO (85 μ L, 1.2 mmol); Tf₂O (0.20 mL, 1.2 mmol); DCM (6.0 mL); DTBP (0.54 mL, 2.4 mmol); Nucleophile **46c** (0.33 g, 1.2 mmol); **57c** (0.50 g, 82%); **58c** (0.10 g, 16%).

57c: Colorless amorphous.

IR (CHCl₃): 1688, 1602, 1495, 1450, 1395 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ : 1.30 (9H, s), 1.96-2.25 (2H, m), 2.26-2.62 (3H, m), 2.69 (1H, td, *J* = 11.2, 5.9 Hz), 2.82 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.61-3.94 (2H, m), 4.83 (1H, s), 4.87 (1H, s), 6.31-6.51 (2H, m), 6.52-6.71 (2H, m), 7.00-7.14 (2H, m), 7.14-7.31 (2H, m).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 24.5, 31.2, 31.9, 32.5, 33.1, 44.1, 44.5, 51.5, 60.6, 60.7, 78.6, 83.1, 83.3, 105.1, 105.4, 116.5, 116.6, 123.4, 123.5, 128.5, 128.6, 128.69, 128.74, 151.2, 151.3, 152.7, 154.1.

MS (EI): *m/z* (%) 504 (M⁺, 100), 448 (25), 232 (17), 231 (93), 230 (38), 218 (10), 217 (46), 216 (23), 173 (19), 171 (15), 144 (35).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₉H₃₆O₄N₄: 504.2737; Found: 504.2739.

58c: Colorless amorphous.

IR (CHCl₃): 1692, 1605, 1493, 1450, 1395 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ: 1.44 (9H, s), 1.99-2.27 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.63-2.88 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.55-3.68 (3H, m), 3.72-3.89 (2H, m), 5.07 (1H, s), 5.11 (1H, s), 6.28-6.41 (2H, m), 6.41-6.66 (4H, m), 6.97-7.13 (2H, m).

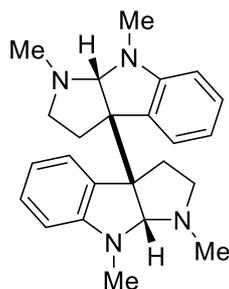
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 27.7, 32.3, 32.4, 33.9, 34.0, 44.1, 44.4, 51.7, 61.3, 61.6, 79.0, 82.7, 82.9, 105.77, 105.81, 116.5, 116.6, 123.17, 123.21, 128.47, 128.51, 129.19, 129.22, 151.5, 151.7, 152.7, 154.1.

MS (EI): *m/z* (%) 504 (M⁺, 100), 449 (13), 448 (45), 232 (16), 231 (89), 230 (37), 217 (32), 216 (22), 173 (18), 171 (17), 144 (34).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₉H₃₆O₄N₄: 504.2737; Found: 504.2733.

Conversion to each natural products

Folicanthine (36)



57a (93 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in toluene (8.9 mL) under an atmosphere of argon. Red-Al[®] (3.6 M solution in toluene, 1.1 mL, 4.0 mmol, 20 equiv) was added dropwise at room temperature and the reaction mixture was heated at reflux. After 60 min the reaction mixture was cooled back to room temperature and quenched by dropwise addition of saturated aqueous Rochelle's salt (50 mL). The solution was extracted with DCM (10 mL) three times. The

organic layers were combined, washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with AcOEt/MeOH (10:1 to 7:1) as an eluent to give **36** (66 mg, 88%).

Colorless needle.

Mp 170-171 °C.

IR (CHCl₃): 1603, 1493, 1155 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 50 °C): δ 1.90-2.00 (2H, m), 2.30-2.54 (10H, m), 2.56-2.74 (2H, m), 2.99 (6H, s), 4.35 (2H, s), 6.26 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.50 (2H, dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz), 6.82-7.02 (4H, m).

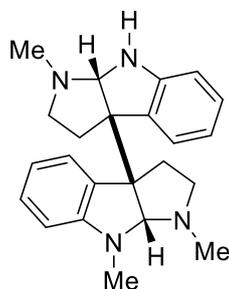
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 50 °C): δ 35.2, 35.3, 37.9, 52.7, 62.7, 92.1, 105.9, 116.8, 123.8, 128.2, 132.6, 152.9.

MS (EI): *m/z* (%) 374 (M⁺, 6), 187 (37), 186 (100), 185 (11), 145 (10), 144 (33).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₄H₃₀N₄: 374.2470; Found: 374.2467.

Anal Calcd for C₂₄H₃₀N₄: C, 76.97; H, 8.07; N, 14.96; Found: C, 77.22; H, 8.03; N, 14.91.

Calycanthidine (**54**)



(±)-Calycanthidine (**54**) was synthesized by the same procedure as (±)-folicanthine (**36**) using **57b** (45 mg, 0.10 mmol), toluene (4.4 mL), and Red-Al[®] (3.6 M solution in toluene, 0.56 mL, 2.0 mmol) in 92% (33 mg) yield.

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 1603, 1466, 1155 cm⁻¹.

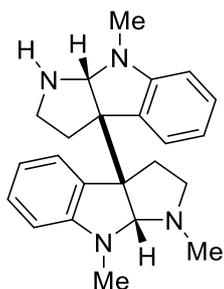
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 50 °C): δ 1.93-2.01 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.41-2.65 (6H, m), 2.98 (3H, s), 4.37 (1H, s), 4.46 (1H, s), 6.27 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.48 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.52 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 6.59 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 6.92 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 6.98 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 7.3 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 50 °C) δ: 35.6, 35.7, 36.0, 37.3, 38.1, 52.8, 52.9, 63.2, 63.7, 85.4, 92.3, 106.1, 109.2, 117.0, 118.5, 123.9, 124.6, 128.1, 128.3, 133.1, 133.7, 151.2, 153.2.

MS (EI): *m/z* (%) 360 (M⁺, 15), 188 (12), 187 (29), 186 (82), 185 (12), 173 (27), 172 (100), 171 (15), 145 (15), 144 (31), 130 (20).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₃H₂₈N₄: 360.2314; Found: 360.2313.

Chimonanthidine (55)



A solution of **57c** (0.21 g, 0.40 mmol) and 2,6-lutidine (0.23 mL, 2.0 mmol) in DCM (2.0 mL) was added to trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.29 mL, 1.6 mmol) at 0 °C, and stirring for 10 min at the same temperature. After diluted with water (30 mL), the mixture was extracted with DCM (15 mL) three times. The combined organic layer was washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by column chromatography with *n*-

hexane/AcOEt (1:20 to 1:30) as an eluent to provide a secondary amine (0.15 g, 92%). The amine (40 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in toluene (0.44 mL) under an atmosphere of argon. Red-Al[®] (3.6 M solution in toluene, 0.56 mL, 2.0 mmol, 20 equiv) was added dropwise at room temperature and the reaction mixture was heated at reflux. After 60 min the reaction mixture was cooled back to room temperature and quenched by dropwise addition of saturated aqueous Rochelle's salt (50 mL). The solution was extracted with DCM (10 mL) three times, washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with AcOEt/MeOH (10:1 to 7:1) as an eluent to give **55** (32 mg, 89%).

Colorless amorphous.

IR (CHCl₃): 1603, 1495, 1300 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.01-2.08 (2H, m), 2.23-2.32 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.44-2.53 (3H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.93-3.04 (1H, m), 2.98 (3H, s), 4.21 (1H, s), 4.60 (1H, s), 6.24 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.34 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.53 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 6.57 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 6.97-7.15 (4H, m).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 31.2, 35.1, 35.2, 38.1, 38.2, 45.6, 52.9, 62.3, 62.4, 87.1, 92.3, 104.6, 106.1, 116.1, 116.9, 123.9, 124.2, 128.31, 128.32, 131.6, 132.5, 152.4, 152.7.

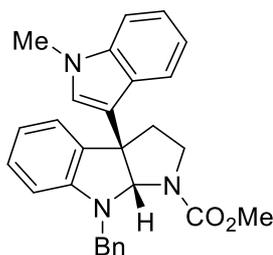
MS (EI): *m/z* (%) 360 (M⁺, 12), 188 (12), 187 (20), 186 (31), 173 (30), 172 (100), 171 (10), 145 (13), 144 (30).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₃H₂₈N₄: 360.2314; Found: 360.2313.

General procedure for enantioselective synthesis of C3a-(3-indolyl)-pyrroloindolines (Table 14)

Acid anhydride (0.20 mmol, 1.0 equiv) was added to a solution of **46** (0.20 mmol, 1.0 equiv) and sulfoxide **62c** (26 μ L, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in EtCN (1.0 mL, 0.20 M) at indicated temperature under an argon atmosphere. After stirring for 10 min, DTBP (90 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for further 10 min. *N*-Methylindole (25 μ L, 0.20 mmol, 1.0 equiv) was added and then the reaction mixture was warmed to 0 °C over 10 min with stirring. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO₃ at 0 °C, and then extracted three times with DCM. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/AcOEt as the eluent to afford the corresponding pyrroloindoline **34**.

Methyl (3a*R*,8a*S*)-8-benzyl-3a-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate ((-)-34w**)**



Entry 7; **46i** (62 mg, 0.20 mmol), **62c** (26 μ L, 0.20 mmol), TCAA (37 μ L, 0.20 mmol), DTBP (90 μ L, 0.40 mol), EtCN (1.0 mL), *N*-methylindole (25 μ L, 0.20 mmol); (-)-**34w** (50 mg, 57%).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 1692, 1493, 1452 cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27.8} = -155.7$ ($c = 0.07$, CHCl_3).

94% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK IA column eluted with hexane:2-propanol (95:5), flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $R_t = 19$ min for (+) and $R_t = 27$ min for (-)).

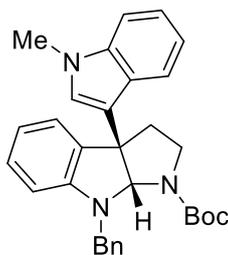
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C): δ 2.36 (1H, ddd, $J = 12.5, 6.3, 3.5$ Hz), 2.78 (1H, ddd, $J = 12.5, 9.0, 9.0$ Hz), 3.15-3.28 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.94 (1H, ddd, $J = 10.5, 7.5, 3.0$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 5.84 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.97-7.07 (2H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.16-7.22 (1H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C): δ 31.8, 37.6, 45.0, 49.1, 51.6, 55.1, 86.6, 105.7, 109.4, 116.3, 117.0, 118.2, 119.0, 120.8, 123.0, 125.3, 126.2, 126.48, 126.52, 126.6, 127.7, 132.6, 137.4, 138.7, 148.9, 154.6.

MS (EI): m/z (%) 437 (M^+ , 32), 405 (22), 350 (17), 349 (100), 335 (22), 258 (20), 257 (41), 91 (10).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: 437.2103; Found: 437.2102.

***tert*-Butyl (3*aRS*,8*aSR*)-8-benzyl-3*a*-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate ((-)-34d)**



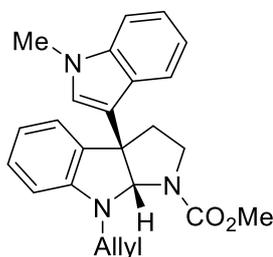
Entry 9; **46d** (70 mg, 0.20 mmol), **62c** (26 μL , 0.20 mmol), TFAA (28 μL , 0.20 mmol), DTBP (90 μL , 0.40 mol), EtCN (1.0 mL), *N*-methylindole (25 μL , 0.20

mmol); (-)-**34d** (70 mg, 73%).

$[\alpha]^{29.1}_D = -185.0$ ($c = 0.10$, CHCl_3).

93% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK IC column eluted with hexane:ethanol (99:1), flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $R_t = 14$ min for (+) and $R_t = 18$ min for (-)).

Methyl (3aRS,8aSR)-8-allyl-3a-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-pyrrolo[2,3-b]indole-1(2H)-carboxylate ((-)-34x)



Entry 10; **46g** (52 mg, 0.20 mmol), **62c** (26 μL , 0.20 mmol), TFAA (28 μL , 0.20 mmol), DTBP (90 μL , 0.40 mol), EtCN (1.0 mL), *N*-methylindole (25 μL , 0.20 mmol); (-)-**34x** (60 mg, 78%).

Colorless oil.

IR (CHCl_3): 1694, 1452 cm^{-1} .

$[\alpha]^{30.0}_D = -154.5$ ($c = 0.20$, CHCl_3).

91% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK IA column eluted with hexane:2-propanol (95:5), flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $R_t = 15$ min for (+) and $R_t = 18$ min for (-)).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 $^\circ\text{C}$) δ : 2.31 (1H, ddd, $J = 12.0, 6.5, 3.5$ Hz), 2.76 (1H, ddd, $J = 15.0, 7.5, 5.0$ Hz), 3.06-3.26 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.92 (1H, ddd, $J = 11.0, 7.5, 3.5$ Hz), 3.96-4.14 (2H, m), 5.09 (1H, dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz), 5.21 (1H, dd, $J = 16.0, 2.0$ Hz), 5.78 (1H, s), 5.80-5.94 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.57 (1H, ddd, $J = 7.0, 7.0, 1.0$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J =$

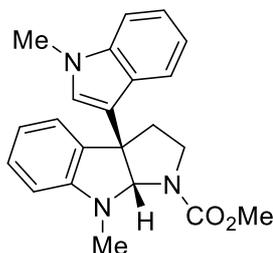
7.0, 1.0 Hz), 6.92 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz), 7.05 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 7.10 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 31.8, 37.6, 45.0, 47.6, 51.7, 54.9, 86.4, 105.8, 109.5, 115.6, 116.3, 116.9, 118.3, 119.0, 120.9, 123.0, 125.3, 126.5, 127.7, 132.6, 134.0, 137.5, 148.7, 154.6.

MS (EI): m/z (%) 387 (M^+ , 60), 355 (15), 300 (23), 299 (100), 286 (11), 285 (36), 259 (11), 258 (21), 257 (41).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: 387.1947; Found: 387.1943.

Methyl (3a*RS*,8a*SR*)-8-methyl-3a-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate ((-)-34f)



Entry 11; **46f** (46 mg, 0.20 mmol), **62c** (26 μL , 0.20 mmol), TFAA (28 μL , 0.20 mmol), DTBP (90 μL , 0.40 mol), DCM (1.0 mL), *N*-methylindole (25 μL , 0.20 mmol); (-)-**34f** (58 mg, 81%).

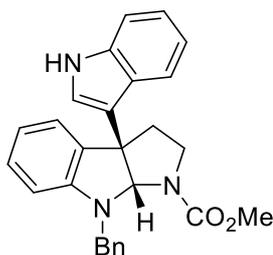
$[\alpha]^{23.5}_{\text{D}} = -150.0$ ($c = 0.20$, CHCl_3).

82% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK IC column eluted with hexane:ethanol (95:5), flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $R_t = 21$ min for (+) and $R_t = 31$ min for (-)).

General procedure for enantioselective synthesis of C3a-substituted pyrroloindolines (Table 15)

TFAA (0.20 mmol, 1.0 equiv) was added to a solution of **46i** (0.20 mmol, 1.0 equiv) and sulfoxide **62c** (26 μ L, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in EtCN (1.0 mL, 0.20 M) at indicated temperature under an argon atmosphere. After stirring for 10 min, DTBP (90 μ L, 0.40 mol, 2.0 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for further 10 min. Nucleophile (0.20 mmol, 1.0 equiv) was added and then the reaction mixture was warmed to 0 $^{\circ}$ C over 10 min with stirring. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO₃ at 0 $^{\circ}$ C, and then extracted three times with DCM. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/AcOEt as the eluent to afford the corresponding pyrroloindoline **34**.

Methyl (3a*RS*,8a*SR*)-8-benzyl-3a-(1*H*-indol-3-yl)-3,3a,8,8a-tetrahydro-pyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate ((-)-34y**)**



Entry 1: **46i** (31 mg, 0.10 mmol), **62c** (13 μ L, 0.10 mmol), TFAA (14 μ L, 0.10 mmol), DTBP (45 μ L, 0.20 mol), EtCN (0.50 mL), indole (12 mg, 0.10 mmol); (-)-**34y** (34 mg, 81%).

Colorless amorphous.

IR (CHCl₃): 1692, 1493, 1452, 1389 cm⁻¹.

$[\alpha]^{22.2}_D = -250.0$ ($c = 0.05$, CHCl_3).

88% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK IA column eluted with hexane:ethanol (95:5), flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $R_t = 33$ min for (+) and $R_t = 38$ min for (-)).

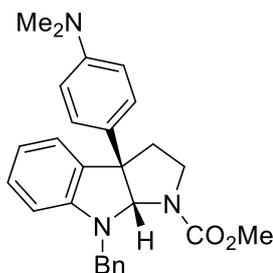
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C): δ 2.36 (1H, ddd, $J = 14.4, 7.2, 3.6$ Hz), 2.82 (1H, ddd, $J = 12.0, 8.8, 8.8$ Hz), 3.13-3.31 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.93 (1H, ddd, $J = 12.0, 8.8, 3.6$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.85 (1H, s), 6.44 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.97-7.10 (3H, m), 7.11-7.52 (7H, m), 10.77 (1H, s).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C): δ 37.6, 45.0, 49.0, 51.6, 55.0, 86.7, 105.6, 111.3, 116.9, 117.0, 118.1, 118.8, 120.7, 122.1, 123.0, 125.0, 126.2, 126.5, 127.67, 127.74, 132.7, 137.0, 138.8, 149.0, 154.6.

MS (EI): m/z (%) 423 (M^+ , 28), 391 (16), 336 (26), 335 (100), 244 (17), 243 (38), 91 (12).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: 423.1947; Found: 423.1945.

Methyl (3a*RS*,8a*SR*)-8-benzyl-3a-(4-(dimethylamino)phenyl)-3,3a,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate ((-)-34z)



Entry 2: **46i** (62 mg, 0.20 mmol), **62c** (26 μL , 0.20 mmol), TFAA (28 μL , 0.20 mmol), DTBP (90 μL , 0.40 mol), EtCN (1.0 mL), *N,N*-dimethylaniline (25 μL ,

0.20 mmol); (-)-**34z** (64 mg, 72%).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 1692, 1517, 1493, 1452, 1385 cm⁻¹.

[α]_D^{26.9} = -260.0 (*c* = 0.10, CHCl₃).

91% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK IB column eluted with hexane:ethanol (90:10), flow rate 0.5 mL/min, λ = 254 nm; Rt = 15 min for (+) and Rt = 18 min for (-)).

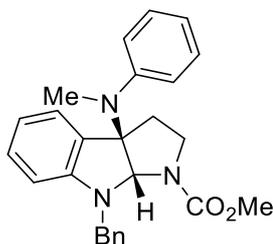
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.39 (1H, ddd, *J* = 12.5, 6.1, 2.4 Hz), 2.51-2.62 (1H, m), 2.83 (6H, s), 2.99-3.15 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.87 (1H, ddd, *J* = 10.5, 7.8, 2.5 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 5.63 (1H, s), 6.37 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.59 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 6.60-6.67 (2H, m), 6.92 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.97 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.23-7.32 (4H, m).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 37.3, 39.7, 45.4, 48.9, 51.6, 59.1, 87.3, 105.8, 112.1, 117.1, 123.2, 126.0, 126.2, 126.4, 127.6, 127.8, 131.5, 133.1, 138.7, 148.9, 149.0, 154.4.

MS (EI): *m/z* (%) 427 (M⁺, 57), 339 (26), 326 (25), 325 (100), 248 (10).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₂₇H₂₉N₃O₂: 427.2260; Found: 427.2261.

Methyl (3aRS,8aSR)-8-benzyl-3a-(methyl(phenyl)amino)-3,3a,8,8a-tetrahydroindolo[2,3-b]indole-1(2H)-carboxylate ((-)-34aa)



Entry 3: **46i** (31 mg, 0.10 mmol), **62c** (13 μ L, 0.10 mmol), TFAA (14 μ L, 0.10 mmol), DTBP (45 μ L, 0.20 mol), EtCN (0.50 mL), *N*-methylaniline (11 μ L, 0.10 mmol); (-)-**34aa** (33 mg, 80%).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 1692, 1493, 1452, 1391 cm⁻¹.

$[\alpha]^{23.1}_D = -271.3$ ($c = 0.02$, CHCl₃).

90% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK OJ-H column eluted with hexane:ethanol (99:1), flow rate 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $R_t = 17$ min for (+) and $R_t = 24$ min for (-)).

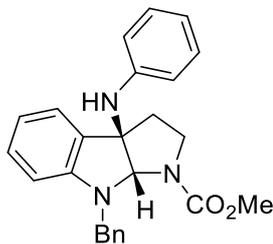
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.14 (1H, ddd, $J = 14.0, 5.5, 2.8$ Hz), 2.41-2.57 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.92 (1H, ddd, $J = 15.0, 5.5, 5.5$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.56-3.73 (1H, m), 4.40 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.75 (1H, s), 6.31 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.90-6.99 (2H, m), 6.99-7.11 (2H, m), 7.11-7.23 (6H, m), 7.23-7.37 (2H, m).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 37.4, 38.9, 44.7, 49.2, 51.9, 77.7, 81.2, 106.1, 117.1, 123.5, 123.8, 125.2, 126.4, 126.6, 128.0, 128.2, 128.7, 129.0, 138.8, 149.8, 150.2, 154.7.

MS (EI): m/z (%) 413 (M⁺, 24), 326 (10), 325 (41), 307 (43), 306 (100), 247 (13), 234 (16), 233 (25), 215 (18), 106 (11), 91 (36).

HRMS (EI): m/z Calcd for C₂₆H₂₇N₃O₂: 413.2103; Found: 413.2105.

Methyl (3*aRS*,8*aSR*)-8-benzyl-3*a*-(phenylamino)-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-pyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate ((-)-34ab**)**



Entry 4: **46i** (62 mg, 0.20 mmol), **62c** (26 μ L, 0.20 mmol), TFAA (27 μ L, 0.20 mmol), DTBP (90 μ L, 0.40 mol), EtCN (1.0 mL), aniline (25 μ L, 0.20 mmol); (-)-**34ab** (70 mg, 79%).

Colorless oil.

IR (CHCl₃): 1694, 1495, 1452, 1391 cm⁻¹.

$[\alpha]^{26.5}_{\text{D}} = -204.2$ ($c = 0.24$, CHCl₃).

91% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK IB column eluted with hexane:ethanol (90:10), flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $R_t = 12$ min for (-) and $R_t = 16$ min for (+)).

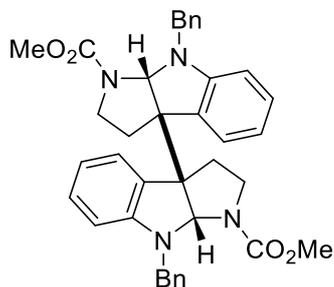
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 2.17 (1H, ddd, $J = 12.5, 7.5, 5.0$ Hz), 2.43-2.56 (1H, m), 3.11-3.26 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.84 (1H, ddd, $J = 11.0, 8.0, 5.5$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 5.80 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.29 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.44-6.52 (2H, m), 6.59 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.80-6.89 (2H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz), 7.04 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.0$ Hz), 7.13-7.25 (1H, m), 7.25-7.41 (4H, m).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 40.5, 43.7, 49.0, 51.8, 71.1, 82.6, 106.0, 114.1, 116.3, 117.1, 122.2, 126.4, 126.8, 127.8, 128.0, 128.5, 129.8, 138.6, 145.8, 149.1, 154.9.

MS (EI): m/z (%) 399 (M⁺, 53), 308 (24), 307 (100), 306 (22), 233 (11), 216 (17), 91 (41).

HRMS (EI): m/z Calcd for C₂₅H₂₅N₃O₂: 399.1947; Found: 399.1949.

Dimethyl (3a*SR*,3'a*SR*,8a*SR*,8'a*SR*)-8,8'-dibenzyl-2,2',3,3',8,8a,8',8'a-octa-hydro-1*H*,1'*H*-[3a,3'a-bipyrrolo[2,3-*b*]indole]-1,1'-dicarboxylate ((-)-57d)



Entry 5: **46i** (62 mg, 0.20 mmol), **62c** (26 μ L, 0.20 mmol), TFAA (37 μ L, 0.20 mmol), DTBP (90 μ L, 0.40 mol), EtCN (1.0 mL), **46i** (62 mg, 0.20 mmol); (-)-**57d** (50 mg, 19%).

Colorless amorphous.

IR (CHCl₃): 1694, 1493, 1452, 1395 cm⁻¹.

$[\alpha]^{27.2}_D = -360.0$ (*c* 0.05, CHCl₃).

91% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK IB column eluted with hexane:ethanol (90:10), flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm; Rt = 13 min for (+) and Rt = 16 min for (-)).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 1.90 (2H, dd, *J* = 12.4, 6.1 Hz), 2.09-2.30 (2H, m), 2.67 (2H, ddd, *J* = 11.2, 11.2, 6.0 Hz), 3.25 (6H, s), 3.63 (2H, dd, *J* = 10.2, 8.8 Hz), 4.25 (2H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.35 (2H, d, *J* = 16.0 Hz), 5.25 (2H, s), 6.11 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.36 (2H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 6.79 (2H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 6.95 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.02-7.32 (10H, m).

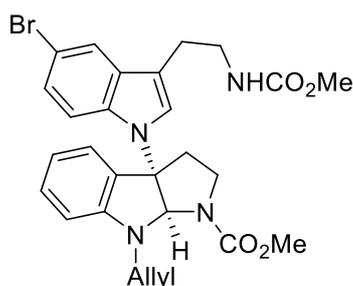
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ 34.3, 43.9, 48.6, 51.5, 61.4, 82.5, 105.1, 116.5, 123.3, 126.2, 126.4, 127.8, 128.2, 128.7, 138.6, 150.2, 153.8.

MS (EI): *m/z* (%) 614 (M⁺, 73), 308 (22), 307 (100), 306 (26), 216 (12), 91 (41).

HRMS (EI): *m/z* Calcd for C₃₈H₃₈N₄O₄: 614.2893; Found: 614.2894.

Enantioselective total synthesis of (+)-psychotriasine (**42**) (Scheme 16)

Methyl (3*aS*,8*aR*)-8-allyl-3*a*-(5-bromo-3-(2-((methoxycarbonyl)amino)ethyl)-1*H*-indol-1-yl)-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-1(2*H*)-carboxylate (+)-**34v**

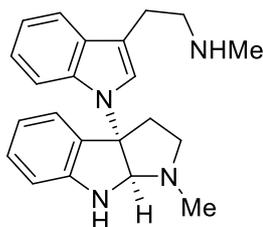


Under argon atmosphere, to a solution of **46g** (0.35 g, 1.4 mmol, 1.0 equiv) and *ent*-**62c** (0.18 mL, 1.4 mmol, 1.0 equiv) in EtCN (7.0 mL, 0.20 M) was added TFAA (0.19 mL, 1.4 mmol, 1.0 equiv). After being stirred for 10 min at -78 °C, DTBP (0.61 mL, 2.7 mmol, 2.0 equiv) was added and the reaction mixture was stirred for 10 min additionally at the same temperature. Subsequently, **51b** (0.40 g, 1.4 mmol, 1.0 equiv) was added to the above reaction mixture, and the mixture was stirred for 10 min at 0 °C. DDQ was added to the solution and stirred for 15 min under the same temperature. The reaction mixture was filtrated through Celite pad, and the filtrate was washed with 10% aqueous NaHCO₃. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with hexane/AcOEt (2:1 to 1:1) as an eluent to give (+)-**34v** (0.48 g, 63%).

$[\alpha]^{26.0}_{\text{D}} = +156.7$ ($c = 0.27$, CHCl₃).

91% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK AD column eluted with hexane:ethanol (90:10), flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $R_t = 23$ min for (+) and $R_t = 26$ min for (-)).

(+)-Psychotriazine (42)



A solution of (+)-**34v** (0.31 g, 0.56 mmol) and $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (74 mg, 0.28 mmol) in EtOH (5.6 mL) and H_2O (4.5 mL) was stirred at 90 °C. After stirring for 7 h, the reaction mixture was filtrated through Celite pad, and the filtrate was diluted with water and extracted three times with AcOEt. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with hexane/AcOEt (2:1 to 1:2) as an eluent to give deallylated product (0.24 g, 81%) as a white amorphous. To a solution of LiAlH_4 (2.0 mL, 1.0 M in THF) was added the deallylated product (50 mg, 0.10 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was heated at reflux. After 2 h, the reaction mixture was cooled back to room temperature and carefully quenched by dropwise addition of saturated aqueous Rochelle's salt. The solution was extracted three times with DCM. The extracts were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with AcOEt/MeOH (10:1 to 5:1) as an eluent to give (+)-**42** (32 mg, 94%).

Colorless amorphous.

IR (CHCl_3): 3428, 1485, 1458 cm^{-1} .

$[\alpha]^{24.2}_{\text{D}} = +101.0$ ($c = 0.10$, MeOH).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 2.44-2.51 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.56-2.65 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.99 (1H, ddd, $J = 9.0, 7.0, 2.0$ Hz), 3.02-3.10 (2H, m), 3.10-3.16 (2H, m), 3.21 (1H, ddd, $J = 12.0, 10.5, 6.0$ Hz), 5.22 (1H, s), 6.58 (1H, ddd,

$J = 7.6, 7.6, 1.0$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.96 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.0$ Hz), 7.00 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.0$ Hz), 7.07 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

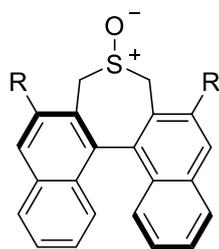
^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 24.2, 34.6, 36.3, 40.0, 51.6, 52.2, 77.6, 87.1, 110.2, 111.0, 113.2, 119.5 (2C), 120.4, 122.7, 124.8, 125.6, 130.5, 130.7, 131.3, 137.8, 152.6.

MS (EI): m/z (%) 346 (M^+ , 8), 303 (25), 174 (39), 173 (100), 172 (18), 131 (13), 130 (29).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4$: 346.2157; Found: 346.2152.

Synthesis of (*R*)-BINOL-derived C₂-symmetric chiral sulfoxides **62a** and **62b**.

(Scheme 13)



R = H: **62a**
R = Ph: **62b**

*m*CPBA (0.53 g, purity 77%, 2.4 mmol) was added to mixture of a solution of **63a** (0.74 g, 2.4 mmol) in DCM (24 mL) and 10% NaHCO₃ aq. (12 mL) at 0 °C. After stirring for 50 min, saturated aqueous Na₂SO₃ was added to the reaction mixture at 0 °C, and then extracted three times with DCM. The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/AcOEt as the eluent to afford **62a** (0.74 g, 95%). Sulfoxide **62b** was synthesized by similar procedure for the preparation of **62a** (**62b**, 0.37 g, 0.80 mmol; *m*CPBA, 0.15 g, purity 77%, 0.88 mmol; 10% NaHCO₃ aq., 4.0 mL; DCM, 8 mL; **62b**, 0.36 g, 95%). The chiral sulfides **63a**^{34a)} and **63b**^{34b)} were prepared by reported procedures, respectively.

62a

White powder.

Mp 197-198 °C

IR (CHCl₃): 2997, 1506, 1039 cm⁻¹.

[α]_D^{22.7} = -16.7 (*c* = 1.2, CHCl₃).

> 99% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK IC column eluted with hexane:ethanol

(95:5), flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $R_t = 24$ min for (-) and $R_t = 36$ min for (+)).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.24 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.89 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.54 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.87-7.97 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 54.2, 56.7, 126.1, 126.4, 126.5, 126.7, 126.8, 126.9, 127.2, 127.6, 128.4, 128.5, 128.58, 128.64, 128.8, 128.9, 131.6, 132.1, 133.5, 133.7, 134.60, 134.63.

Anal Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{OS}$: C, 80.46; H, 4.91; Found: C, 80.65; H, 5.07.

62b

White powder.

$M_p > 300$ °C.

IR (CHCl_3): 1504, 1495, 1314 cm^{-1} .

$[\alpha]^{22.8}_D = -26.7$ ($c = 0.15$, CHCl_3).

> 99% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK IB column eluted with hexane:ethanol (90:10), flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm; $R_t = 23$ min for (-) and $R_t = 28$ min for (+)).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.30 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.07-7.35 (4H, m), 7.35-7.58 (10H, m), 7.58-7.84 (2H, m), 7.84-8.07 (4H, m).

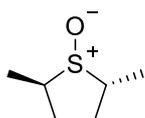
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 49.3, 53.4, 126.2, 126.4, 126.5, 126.6, 126.77, 126.83, 127.0, 127.2, 127.4, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6 (2C), 129.5 (2C),

129.6, 129.9, 130.3, 130.5, 130.8, 131.1, 131.5, 132.8, 133.0, 135.7, 135.9, 139.8, 140.18, 140.19, 141.5.

HRMS (FAB): m/z Calcd for $C_{34}H_{25}OS$ $[M+H]^+$: 481.1627; Found: 481.1623.

Synthesis of tetrahydrothiophene-derived C_2 -symmetric chiral sulfoxide **62c**

(Scheme 14)



*m*CPBA (2.2 g, purity 77%, 10 mmol) was added to mixture of a solution of **63c** (1.2 g, 10 mmol) in DCM (0.10 L) and 10% $NaHCO_3$ aq. (50 mL) at 0 °C. After stirring for 10 min, saturated aqueous Na_2SO_3 was added to the reaction mixture at 0 °C, and then extracted three times with DCM. The organic layers were combined, washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/AcOEt as the eluent to afford **62c** (1.0 g, 76%). The chiral sulfide **63c** was prepared according to the reported procedure.^{34c)}

Colorless oil.

IR ($CHCl_3$): 2984, 1452, 1020 cm^{-1} .

$[\alpha]^{23.4}_D = +140.0$ ($c = 1.1$, $CHCl_3$).

> 99% ee by HPLC analysis (CHIRALPAK AS column eluted with hexanes:ethanol (90:10), flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 220$ nm; $R_t = 25$ min for (–) and $R_t = 38$ min for (+)).

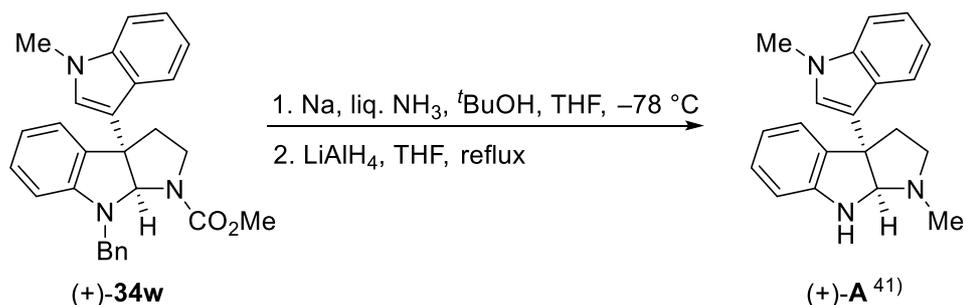
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.40 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.42-1.59 (1H, m), 2.00-2.32 (2H, m), 2.49 (1H, dddd, $J = 14.1, 7.5, 7.5, 3.0$ Hz), 2.81 (1H, dddd, $J = 13.5, 11.4, 6.9, 6.9$ Hz), 3.09 (1H, ddd, $J = 15.0, 15.0, 7.5$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 11.5, 16.6, 32.2, 33.6, 56.6, 66.3.

MS (EI): m/z (%) 132 (M^+ , 100), 101 (10), 83 (51), 77 (96), 67 (12), 59 (12), 55 (74), 41 (34), 39 (13).

HRMS (EI): m/z Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OS}$: 132.0609; Found: 132.0609.

Determination of absolute configuration of (+)-**34w**



Small portion of Na (90 mg) was added to a liquid ammonia (5.0 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 5 min, a solution of $t\text{BuOH}$ (0.18 mL) in THF (1.5 mL) was added to the ammonia solution, followed by a solution of (+)-**34w** (44 mg, 0.10 mmol, 61% ee) in THF (3.0 mL). The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 40 min. The reaction was quenched with addition of solid NH_4Cl (1.0 g), and ammonia was evaporated by the replace the cooling bath with a water bath. The residue was dissolved in DCM and filtered through a cotton plug. After concentration of the filtrate, the residue was purified by column chromatography with hexane/ AcOEt (2:1 to 1:2) as an eluent to give a debenzylated product (19 mg, 54%). To a solution of LiAlH_4 (1.0 mL, 1.0 M in THF) was added the above product (19 mg) at room temperature and the reaction mixture was heated at reflux. After 2.5 h, the reaction mixture was cooled back to room temperature and carefully quenched by dropwise addition of saturated aqueous Rochelle's salt. The solution was extracted three times with AcOEt , washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column

chromatography with DCM/MeOH (10:1 to 5:1) as an eluent to give a white amorphous **A** (10 mg, 59%), which specific rotation showed $[\alpha]^{24.0}_{\text{D}} = +11.5$ ($c = 0.10$, CHCl_3). The absolute configuration of this product was determined according to the reported (+)-**A**.⁴¹⁾

References and Notes

1. (a) Horiguchi Y., Sonobe A., Saitoh T., Toda J., Sano T., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1132 (2001); b) Bates D. K., Winters R. T., Picard J. A., *J. Org. Chem.*, **57**, 3094 (1992); c) Akai S., Kita Y., *Top. Curr. Chem.*, **274**, 35 (2007); d) Smith L. H. S., Coote S. C., Sneddon H. F., Procter D. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5832 (2010).
2. (a) Mancuso A. J., Swern D., *Synthesis*, 165 (1981); b) Tidwell T. T., *Synthesis*, 857 (1990); c) Omura K., Swern D., *Tetrahedron*, **34**, 1651 (1978); d) Takuwa T., Onishi J. Y., Matsuo J., Mukaiyama T., *Chem. Lett.*, **33**, 8 (2004); e) Garcia B. A., Poole J. L., Gin D. Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7597 (1997); f) Fascione M. A., Adshead S. J., Mandal P. K., Kilner C. A., Leach A. G., Turnbull W. B., *Chem. Eur. J.*, **18**, 2987 (2012); g) Huang X., Maulide N., *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 8510 (2011); h) Huang X., Patil M., Farès C., Thiel W., Maulide N., *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 7312 (2013); i) Kobatake T., Fujino D., Yoshida S., Yorimitsu H., Oshima K., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 11838 (2010); j) Crich D., Smith M., *Org. Lett.*, **2**, 4067 (2000); k) Codée J. D. C., Litjens R. E. J. N., den Heeten R., Overkleeft H. S., van Boom J. H., van der Marel G. A., *Org. Lett.*, **5**, 1519 (2003).
3. Bravo P., Zanda M., Zappalà C., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6005 (1996).
5. (a) Matsuo J., Yamanaka H., Kawana A., Mukaiyama T., *Chem. Lett.*, **32**, 392 (2003); b) Yamanaka H., Mukaiyama T., *Chem. Lett.*, **32**, 1192 (2003); c) Yoshida S., Yorimitsu H., Oshima K., *Org. Lett.*, **11**, 2185 (2009); d) Eberhart A. J., Imbriglio J. E., Procter D. J., *Org. Lett.*, **13**, 5882 (2011); e) Honda E., Gin Y. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7343 (2002).

6. (a) Eberhart A. J., Procter D. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 4008 (2013); b) Eberhart A. J., Shrivies H. J., Álvarez E., Carrër A., Zhang Y., Procter D. J., *Chem. Eur. J.*, **21**, 7428 (2015).
7. (a) Endo, Y., Shudo, K., Okamoto, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3753 (1981); b) Hartke, K., Strangemann, D., *Heterocycles*, **24**, 2399 (1986).
8. (a) Bates D. K., Xia M., *J. Org. Chem.*, **63**, 9190 (1998); b) Amat M., Bennasar M.-L., Hadida S., Sufi B. A., Zulaica E., Bosch J., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5217 (1996).
9. Kawasaki T., Suzuki H., Sakata I., Nakanishi H., Sakamoto M., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3251 (1997).
10. Higuchi K., Tayu M., Kawasaki T., *Chem. Commun.*, **47**, 6728 (2011); b) Tayu M., Higuchi K., Inaba M., Kawasaki T., *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 496 (2013).
11. Tayu M., Higuchi K., Ishizaki T., Kawasaki T., *Org. Lett.*, **16**, 3613 (2014); Tayu M., Ishizaki T., Higuchi K., Kawasaki T., *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 3863 (2015).
12. Tayu M., Suzuki Y., Higuchi K., Kawasaki T., *Synlett*, in press.
13. (a) Buchi G., Manning R. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2532 (1966); b) Wilson R. M., Farr R. A., Burlett D. J., *J. Org. Chem.*, **46**, 3293 (1981); c) Chan C., Li C., Zhang F., Danishefsky, S. J., *Tetrahedron Lett.* **47**, 4839 (2006); d) Sakakibara H., Kobayashi T., *Tetrahedron*, **22**, 2475 (1966); e) Ikeda M., Tabusa F., Nishimura Y., Kwon S., Tamura Y., *Tetrahedron Lett.*, **17**, 2347 (1976).
14. (a) Bailey A. S., Haxby J. B., Hilton A. N., Peach J. M., Vandrevalla M. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 382 (1981); b) Murakami Y., Ishii H., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 711 (1981); c) Murakami Y., Ishii A., Ozawa H., Okahira H.,

Hosokawa K., Tashiro T., Muto J., Suzuki H., Tani M., Yokoyama Y., *Heterocycles*, **61**, 225 (2003).

15. (a) Hipskind P. A., Lodd K. L., Nixon J. A., Britton T. C., Bruns R. F., Catlow J., Dieckman-McGinty D. K., Gackenheimer S. L., Gitter B. D., Iyengar S., Schober D. A., Simmons R. M. A., Swanson S., Zarrinmayeh H., Zimmerman D. M., Gehlert D. R., *J. Med. Chem.*, **40**, 3712 (1997); b) Di Fabio R., Giovannini R., Bertani B., Borriello M., Bozzoli A., Donati D., Falchi A., Ghirlanda D., Leslie C. P., Pecunioso A., Rumboldt G., Spada S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 1749 (2006); c) Leslie C. P., Di Fabio R., Bonetti F., Borriello M., Braggio S., Dal Forno G., Donati D., Falchi A., Ghirlanda D., Giovannini R., Pavone F., Pecunioso A., Pentassuglia G., Pizzi D. A., Rumboldt G., Stasi L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 1043 (2007); d) Boggs S. D., Cobb J. D., Gudmundsson K. S., Jones L. A., Matsuoka R. T., Millar A., Patterson D. E., Samano V., Trone M. D., Xie S., Zhou X., *Org. Process Res. Dev.*, **11**, 539 (2007); e) Gudmundsson K. S., Sebahar P. R., Richardson L. D., Catalano J. G., Boggs S. D., Spaltenstein A., Sethna P. B., Brown K. W., Harvey R., Romines K. R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 3489 (2009); f) Gudmundsson K. S., Boggs S. D., Sebahar P. R., Richardson L. D., Spaltenstein A., Golden P., Sethna P. B., Brown K. W., Moniri K., Harvey R., Romines K. R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 4110 (2009); g) Li L., Beaulieu C., Carriere M.-C., Denis D., Greig G., Guay D., O'Neill G., Zamboni R., Wang Z., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 7462 (2010).

16. (a) Cordell G. A., Saxton J. E., “*The Alkaloids: Chemistry and Physiology*,” Vol. 20, ed. by Manske R. H. F., Rodrigo R. G. A., Academic Press, New York, 1981, p.1; b) Hino T., Nakagawa M., “*The Alkaloids: Chemistry and*

- Pharmacology*,” Vol. 34, ed. by Brossi A., Academic Press, San Diego, 1988, p.1; c) Anthoni U., Christophersen C., Nielsen P. H., “*Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*,” Vol. 13, ed. by Pelletier S. W., Pergamon, Amsterdam, 1999, p.163; d) Kam T.-S., Choo Y.-M., “*The Alkaloids: Chemistry and Biology*,” Vol 63, ed. by Cordell G. A., Academic Press, 2006, p.181; e) Steven A., Overman L. E., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 5488 (2007); f) Schmidt M. A., Movassaghi M., *Synlett*, 313 (2008); g) Ruiz-Sanchis P., Savina S. A., Albericio F., Álvarez M., *Chem. Eur. J.*, **17**, 1388 (2011); h) Tadano S., Ishikawa H., *Synlett*, 157 (2014).
17. Usami Y., Yamaguchi J., Numata A., *Heterocycles*, **63**, 1123 (2004).
18. Isolation and structure, (a) Eiter K., Svierak O., *Monatsh. Chem.*, **82**, 186 (1951); b) Eiter K., Svierak O., *Monatsh. Chem.*, **83**, 1453 (1952); for racemic synthesis, (c) Fang C.-L., Horne S., Taylor N., Rodrigo R., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9480 (1994); d) Hino T., Kodato S., Takahashi K., Yamaguchi H., Nakagawa M., *Tetrahedron Lett.*, **19**, 4913 (1978); e) Hino T., Yamada S., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1757 (1963); f) Takayama H., Matsuda Y., Masubuchi, K., Ishida A., Kitajima M., Aimi N., *Tetrahedron*, **60**, 893 (2004); g) Li Y.-X., Wang H.-X., Ali S., Xia X.-F., Liang Y.-M., *Chem. Commun.*, **48**, 2343 (2012); h) Araki T., Manabe Y., Fujioka K., Yokoe H., Kanematsu M., Yoshida M., Shishido K., *Tetrahedron Lett.*, **54**, 1012 (2013); i) Peng Y., Luo L., Yan C.-S., Zhang J.-J., Wang Y.-W., *J. Org. Chem.*, **78**, 10960 (2013); j) Ghosh S., Chaudhuri S., Bisai A., *Org. Lett.*, **17**, 1373 (2015); for asymmetric synthesis see, (k) Movassaghi M., Schmidt M. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 3725 (2007); (l) Guo C., Song J., Huang J.-Z., Chen P.-H., Luo S.-W., Gong L.-Z., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 1046 (2012); m) Mitsunuma H., Shibasaki M.,

- Kanai M., Matsunaga S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 5217 (2012); n) Luo L., Zhang J.-J., Ling W.-J., Shao Y.-L., Wang Y.-W., Peng Y., *Synthesis*, 1908 (2014); o) Wada M., Murata T., Oikawa H., Oguri H., *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 298 (2014); p) Chen D.-F., Zhao F., Hu Y., Gong L.-Z., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 10763 (2014); q) Ding M., Liang K., Pan R., Zhang H., Xia C., *J. Org. Chem.*, **80**, 10309 (2015); r) Shen X., Zhou Y., Xi Y., Zhao J., Zhang H., *Chem. Commun.*, **51**, 14873 (2015); s) Tang X.-D., Li S., Guo R., Nie J., Ma J.-A., *Org. Lett.*, **17**, 1389 (2015); t) Ghosh S., Chaudhuri S., Bisai A., *Chem. Eur. J.*, **21**, 17479 (2015).
19. (a) Raju R., Piggott A. M., Conte M., Aalbersberg W. G. L., Feussner K., Capon R. J., *Org. Lett.*, **11**, 3862 (2009); structure revision, (b) Kim J., Movassaghi M., *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 14940 (2011).
20. Anet E. F. L. J., Hughes G. K., Ritchie E., *Aust. J. Chem.*, **14**, 173 (1961).
21. (a) Ding G., Jiang L., Guo L., Chen X., Zhang H., Che Y., *J. Nat. Prod.*, **71**, 1861 (2008); structure revision, b) Loach R. P., Fenton O. S., Movassaghi M., *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 1057 (2016).
22. Takayama H., Mori I., Kitajima M., Aimi N., Lajis N. H., *Org. Lett.*, **6**, 2945 (2004).
23. Isolation and structure, (a) Zhou H., He H.-P., Wang Y.-H., Hao X.-J., *Helv. Chim. Acta*, **93**, 1650 (2010); for racemic synthesis, (b) Newhouse T., Lewis C. A., Eastman K. J., Baran P. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 7119 (2010); for asymmetric synthesis, (c) Li Q., Xia T., Yao L., Deng H., Liao X., *Chem. Sci.*, **6**, 3599 (2015).
24. (a) Boyer N., Movassaghi M., *Chem. Sci.*, **3**, 1798 (2012); b) Furst L., Narayanam J. M. R., Tucker J. W., Stephenson C. R. J., *Angew. Chem. Int.*

- Ed.*, **50**, 9655 (2011).
25. (a) Espejo V. R., Rainier J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 12894 (2008); b) Newhouse T., Baran P. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 10886 (2008).
26. Isolation and structure, (a) Barger G., Jacob A., Madinaveitia J., *Recl. Trav. Chim.*, **57**, 548 (1938); b) Saxton J. E., Bardsley W. G., Smith G. F., *Proc. Chem. Soc.*, 148 (1962); for asymmetric synthesis, Lathrop S. P., Movassaghi M., *Chem. Sci.*, **5**, 333 (2014).
27. Isolation, structure, and racemic synthesis, see 18f
28. (a) Scott A. I., McCapra F., Hall E. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 302 (1964); b) Nakagawa M., Sugumi H., Kodato S., Hino T., *Tetrahedron Lett.*, **52**, 5323 (1981); c) Ishikawa H., Takayama H., Aimi N., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5637 (2002); d) Tadano S., Mukaeda Y., Ishikawa H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 7990 (2013); e) Depew K. M., Marsden S. P., Zatorska D., Zatorski A., Bornmann W. G., Danishefsky S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11953 (1999); f) Somei M., Oshikiri N., Hasegawa M., Yamada F., *Heterocycles* **51**, 1237 (1999).
29. Movassaghi M., Ahmad O. K., Lathrop S. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 13002 (2011).
30. (a) Carreno M. C., *Chem. Rev.*, **95**, 1717 (1995); b) Fernandez I., Khair N., *Chem. Rev.*, **103**, 3651 (2003); c) Pellissier H., *Tetrahedron*, **62**, 5559 (2006); d) Toru T., Bolm C., “*Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*,” Wiley-VCH, Weinheim, 2008; e) Carreno M. C., Hernandez-Torres G., Ribagorda M., Urbano A., *Chem. Commun.*, 6129 (2009); f) Trost B. M., Rao M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**, 5026 (2015); g) Sipos G., Drinkel E. E., Dorta R., *Chem. Soc. Rev.*, **44**, 3834 (2015).

31. (a) Nakamura S., Oda M., Yasuda H., Toru T., *Tetrahedron*, **57**, 8469 (2001);
b) Chou S.-S. P., Liang P.-W., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4865 (2002); c) Lui G.,
Cogan D. A., Ellman J.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9913 (1997); d) Tokunoh
R., Sodeoka M., Aoe K-i., Shibasaki M., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8035 (1995);
e) Kobayashi S., Ogawa C., Konishi H., Sugiura M., *J. Am. Chem. Soc.*,
125, 6610 (2003).
32. (a) Jonsson E., *Tetrahedron Lett.*, **8**, 3675 (1967); b) Oae S., Kise M., *Bull.*
Chem. Soc. Jpn., **43**, 1416 (1970).
33. (a) Numata T., Itoh O., Oae S., *Tetrahedron Lett.*, **20**, 1869 (1979); b) Kita Y.,
Shibata N., Yoshida N., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4063 (1993); c) Kita Y., Shibata
N., Kawano N., Fukui S., Fujimori C., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3575 (1994).
34. (a) Foubelo F., Moreno B., Soler T., Yus M., *Tetrahedron*, **61**, 9082 (2005);
b) Miyake Y., Oyamada A., Nishibayashi Y., Uemura S., *Heteroatom Chem.*,
13, 270 (2002); c) Brucks A. P., Treitler D. S., Liu S.-A., Snyder S. A.,
Synthesis, **45**, 1886 (2013).
35. The determination of the absolute configuration of (+)-**34w** is shown in
Experimental Section.
36. (a) Trost B. M., Amdt H. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5288 (1973); b) Oae S.,
Furukawa N., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **48**, 1 (1990).
37. (a) Takechi H., Machida M., Kanaoka Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3770
(1988); b) Artis D. R., Cho I.-S., Jaime-Figueroa S., Muchowski J. M., *J. Org.*
Chem., **59**, 2456 (1994).
38. (a) Zheng C., Lu Y., Zhang J., Chen X., Chai Z., Ma W., Zhao G., *Chem. Eur.*
J., **16**, 5853 (2010); b) Jacquemard U., Bénéteau V., Lefoix M., Routier S.,
Mérour J.-Y., Coudert G., *Tetrahedron*, **60**, 10039 (2004); c) Xiong H., Xu

- H., Liao S., Xie Z., Tang Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 7851 (2013); d) Austin J. F., Kim S.-G., Sinz C. J., Xiao W.-J., MacMillan D. W. C., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **101**, 5482 (2004); e) Yang Y., Jiang X., Qing F.-L., *J. Org. Chem.*, **77**, 7538 (2012); f) Liu C., Yin Q., Dai L.-X., You S.-L., *Chem. Commun.*, **51**, 5971 (2015).
39. (a) Hasegawa M., Yamada K., Nagahama Y., Somei M., *Heterocycles*, **51**, 2815 (1999); b) Somei M., *JP Pat.*, 08 157 475, 1994.
40. Matsuda, Y. Ph.D. Thesis, Chiba University, Japan, 2008.
41. Awata A., Wasai M., Masu H., Kado S., Arai T., *Chem. Eur. J.*, **20**, 2470 (2014).