

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 470 :  
CHIMIE DE PARIS SUD

Laboratoire : *ICMMO, Méthodologies, Synthèse et Molécule Thérapeutiques*

# THÈSE DE DOCTORAT

CHIMIE

par

**Rodolphe BEAUD**

Hydroarylation régiosélective d'indoles pour  
l'accès aux motifs 3-arylindolines.  
Etudes et applications d'une nouvelle  
réactivité de l'indole

**Date de soutenance : 03/11/2014**

**Composition du jury :**

Directeur de thèse :	Guillaume VINCENT	Chargé de recherche, Université Paris-Sud
Rapporteurs :	Jean-Marc CAMPAGNE Louis FENSTERBANK	Professeur, Université Montpellier 2 Professeur, Université Pierre et Marie Curie
Examineurs :	Jieping ZHU Vincent GANDON Cyrille KOUKLOVSKY	Professeur, EPF de Lausanne Professeur, Université Paris-Sud Professeur, Université Paris-Sud





*Notre peur la plus profonde n'est pas d'être inapte, notre peur la plus profonde est d'avoir un  
pouvoir extrêmement puissant.*

*C'est notre propre lumière et non notre noirceur qui nous effraie le plus. Nous déprécier ne  
servira jamais le monde et ce n'est pas une attitude éclairé de se faire plus petit qu'on est en  
espérant rassurer les gens qui nous entourent.*

*Nous sommes tous conçus pour briller comme les enfants.*

*Cette gloire n'est pas dans quelque uns, elle est en nous, et si nous laissons notre lumière  
briller, nous donnons inconsciemment aux autres la permission que leurs lumières brillent. Si  
nous sommes libérés de notre propre peur, notre présence suffit alors à libérer les autres.*

***Marianne Williamson***



## *Remerciements*

Mes premiers remerciements s'adressent tout naturellement aux Professeurs Jean-Marc Campagne et Louis Fensterbank pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail. Toute ma gratitude est également adressée aux Professeurs Jieping Zhu et Vincent Gandon pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

J'adresse des remerciements bien particuliers au Professeur Cyrille Kouklovsky pour ces 3 ans passés au sein de son laboratoire. Merci pour sa disponibilité, pour son soutien et pour l'ambiance générale qu'il a su instaurer au sein du laboratoire et qui ont rendu ces 3 années inoubliables.

Il est temps maintenant de remercier mon directeur de thèse, le Docteur Guillaume Vincent. D'abord, je le remercie de m'avoir donné l'occasion de travailler avec lui sur ce projet d'hydroarylation qu'il a initié et qui lui tenait tant à cœur. Pendant ces 3 années, merci pour cette confiance qu'il a su m'accorder en me laissant une grande autonomie pour mener avec lui ce sujet captivant.

Au-delà de ces travaux de recherches, je voulais simplement le remercier pour les discussions scientifiques, pour avoir su me transmettre sa passion pour la chimie en générale et surtout pour sa patience.

Enfin, une partie importante des résultats que je vais vous présenter tout au long de ce manuscrit sont de son fait. Un grand merci pour cette aide et ce soutien qui ont permis à ce projet d'être ce qu'il est.

J'aimerais également remercier certaines personnes qui ont apporté une contribution importante à ce projet. D'abord, les docteurs Régis Guillot et Noureddine Ghermani pour les analyses cristallographiques, le Docteur Alejandro Perez-Luna pour les analyses par Infrarouge in-situ, le docteur Mohammed Mellah pour les études de voltamétrie cyclique ainsi qu'encore une fois le Professeur Vincent Gandon pour toutes les discussions scientifiques très intéressantes pour les études mécanistiques.

Il n'a peut-être pas pris part à ce projet de recherche d'un point de vue scientifique mais il est une personne qui doit être remercié pour de multiples raisons. M. Didier Gori, merci pour tout. Non seulement pour ce week-end que tu as sacrifié pour préparer ma soutenance mais aussi pour l'ambiance que tu as mis dans le labo, peut-être un peu trop parfois (saches mon ami que les blagues les plus courtes restent les meilleures...). Tu as beau être pénible et communiste (je sais c'est redondant, les deux vont forcément de paires), c'était un plaisir de travailler avec toi pendant ces 3 ans.

Ma binôme est la suivante sur la liste. Huit ans qu'on se connaît maintenant et toujours binômes, même sur les publis. Je sais je t'ai vendu une thèse au labo avec une chimie trop bien, une ambiance au top et tout mais c'était juste une ruse pour que tu reviennes avec moi. La chimie sans toi, c'est beaucoup moins drôle. Je suis content que ma ruse ait fonctionné et d'avoir passé ces 2 dernières années de thèse avec toi. Bonne chance pour la suite de ton projet, tu vas tout déchirer, je le sais.

Morgan, copaaaaaaaaiiiiiiiiiiiiiiiiin, que dire ? Tu m'as abandonné lâchement en t'exilant au Texas... et au-delà du scientifique, j'ai perdu un partenaire de pause-café irremplaçable. J'espère que tu te régales là-bas et que tu as eu raison de m'abandonner de la sorte. En attendant merci de ne pas être parti avec ta sœur, elle a été d'un grand réconfort...

Dr Andrii Stanovych Vassiliovitch, 3 ans à galérer ensemble !! Bonne chance pour la suite mon ukrainien préféré, compte sur moi pour te retrouver sur Montpellier !

Tous les autres thésards du labo, dans l'ordre d'apparition, Thoa, Pierre et Freddy pour les anciens, Terry, Rémy, Pauline, Anaïs, Vincent pour ceux qui galèrent encore, merci pour tout. Je tiens également à remercier Annie Pouilhès, Valérie Alezra et Mgr Nicolas Rabasso pour l'ambiance générale du labo, c'est le top de travailler avec des permanents comme vous. Et Nicolas, sans rancune...

Lors de ces 3 ans de thèse, de nombreux « apéros » ont eu lieu au LCPSN ou Chez Yvette qui n'auraient pas été les mêmes sans 5 étrangers au laboratoire. Merci à Claire, Flo, Bastien, P-a et Filipe pour avoir été responsable de la disparition de nombreuses bières au LCPSN (bon d'accord, je parle surtout pour Claire...). Et souvenez-vous, si t'as faim et que t'as pas de pain, demandes à Bastien...

Tous ces gens que je viens de remercier ont fait de ces 3 ans quelque chose d'exceptionnel, merci pour tout et à bientôt à l'ICMMO !!

On rentre dans le dur, MES COLLOOOOOOOOOOOOOOOOCSSSSSSSSSSSSSSSS !!!

Mon tout ptit pour commencer (parce-que c'est mon tout ptit !!!!), 23 ans qu'on se connaît à peu de choses près. Que dire ? Le destin a voulu qu'on se retrouve sur Paris, ben laisse-moi te dire que je kiffe le destin. Un grand merci pour tout mon tout ptit, pour tes musiques, pour ton coté mauvais perdant à MarioKart, pour tes cheveux partout dans la salle de bains. Bonne chance pour la reprise de tes études et pour la suite à Palaiseau !

La seconde et pas des moindres, ma Pagès... Mon dieu, une fille dans la colloc, une gardoise en plus, il en fallait pas plus pour moi pour me dire, peuchère, ça va pas être triste la colloc. Il t'auras pas fallu longtemps pour me donner raison. J'ai tellement de souvenirs que je sais pas par quoi commencer pour te remercier, et si je commence ça risque d'être plus long que la thèse, alors voila... Merci ma Pagès, pour toutes ces soirées à parler à la vache (et Alex je parle de la peluche, pas d'amalgames...), je te kiffe ma gardoise préféré !

Alexaaaaaaaaaaaaandre !!!!!!! (à prononcer avec l'accent gardois...) Il chante mal, il est poilu, et il fait les blagues et les jeux de mots les plus mauvais que j'ai jamais entendu mais c'est mon colloc, et il est AU TOP ! Merci pour pleins de choses mais surtout pour 2 trucs : d'avoir tenu la maison à bout de bras, et de supporter la Pagès précédemment mentionné ! T'es un génie ! Régalez-vous toi et ta chérie en terre gardoise, et j'espère squatter à saint privat des vieux (pour tout ceux qui lisent ceci, si, si je vous jure c'est un vrai nom de village sauf que c'est en gardonie...) autant que je veux !

Benoit, ma grosse, mon phacochère préféré ! Tu m'auras bien saoulé avec tes soirées à thèmes, allez viens en se déguise, le thème c'est les animaux de la jungle, au final tu finissais toujours EN LEGGING !!! Mais que de souvenirs... Merci pour ton idée de la colloc, c'est probablement ta meilleure idée en 3 ans de thèse non ? (Oh sa va je déconne, un peu d'humour que diable !) Rendez-vous le 9 Février pour fêter ton avènement, je serais là compte sur moi !

Rodrigo ??? Ah oui Rodrigo !!!! C'est un bon compagnon, Rodrigo ! L'un des meilleurs mêmes ! Merci pour tout Céline, ça a été un plaisir d'avoir une sixième colloc aussi cool ! Je te charge d'une mission pendant que je suis outre-manche, prends soin de mon tout ptit ! Je sais que je peux compter sur toi.

Enfin, le dernier colloc, Flo. Que le monde est petit entre l'Essonne et le petit IUT de sète ! En tout cas je suis bien content de t'avoir reconnu dans les couloirs de l'ICSN ! Je te souhaite toute la chance possible pour tes projets futurs et compte sur moi pour venir squatter dans ton clic clac dans ton appart mansardé bizarre !

Merci pour tout mes collocs, j'ai pu voir le week-end de ma soutenance à quel point j'ai eu la chance énorme de me faire 6 amis irremplaçables, et je vous aime ! Vous allez me manquer !!

Je veux également remercier une personne en particulier. Merci pour tout Camille... Je ne pense pas qu'il y ait besoin de tant de mots... Tu sais tout ce que je te dois et merci d'avoir fait de cette fin de thèse ce qu'elle a été... Bonne chance pour la suite de la tienne, profite de la pire année de thèse qui t'attend !

Enfin, je tenais à remercier ma famille pour leur soutien tout au long de ces longues années d'études. Il n'y a pas vraiment de mots pour les remercier... Etre le petit frère d'une famille comme la nôtre c'est juste du bonheur... Merci pour toute votre aide et votre soutien.



## Liste des abréviations utilisées

ADN	Acide désoxyribonucléique
Ar	Aryle
DCE	Dichloroéthane
DDQ	Dichlorodicyanoquinone
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DMA	Diméthylacétamide
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppm	1,1-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
ee	excès énantiomérique
équiv.	Equivalent
GP	Groupe protecteur
Het	Hétéroaryle
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HSQC	Hetero Single Quantum Correlation
IAP	Inhibiteur d'apoptose
Mes	Mésityle
n.r.	Non renseigné
NBS	N-Bromosuccinimide
NCS	N-chlorosuccinimide
NMO	N-Oxyde de N-méthylmorpholine
NOE	Effet nucléaire Overhauser
[O]	Oxydation
OAT	Ornithine $\delta$ -aminotransférase
PIDA	Diacétate d'iodobenzène
PIFA	Ditrifluoroacétate d'iodobenzène
ppm	partie par millions
r.d.	ratio diastéréomérique
RMN	Résonance Magnétique nucléaire

t.a	température ambiante
TCA	Acide trichloroacétique
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium



# Table des matières

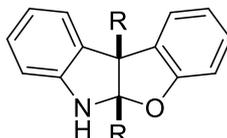
<b>Introduction Générale</b>	<b>1</b>
<b>I. Introduction</b>	<b>3</b>
<b>A. Le diazamide A : intérêt thérapeutique et challenge synthétique</b>	<b>3</b>
1. Isolement élucidation structurale	3
2. Première synthèse totale et révélation de la vraie structure	6
3. Le diazamide A : un mode d'action inattendu	10
<b>B. Benzofuroindolines : généralités et voies d'accès</b>	<b>15</b>
1. Autres molécules contenant un noyau benzofuroindoline	15
2. Voies d'accès aux benzofuroindolines	17
3. Accès aux benzofuroindolines en synthèse totale	19
4. Hypothèse biogénétique et exemples d'applications	23
<b>C. Réactivités de l'indole</b>	<b>28</b>
1. Histoire et réactivité générale	28
2. Synthèse et fonctionnalisations	31
<b>D. Synthèse de motifs 3-arylindolines</b>	<b>35</b>
1. Synthèse des 3-arylindolines ne partant pas d'indoles	36
2. A partir de 3-halogénoindolines	37
3. Par déaromatation arylante directe	39
4. Utilisation de l'indole comme électrophile	44
<b>E. Présentation du projet de recherche</b>	<b>49</b>
<b>II. Hydroarylation d'indoles pour la synthèse de benzofuroindolines</b>	<b>52</b>
<b>A. Optimisation des conditions réactionnelles</b>	<b>52</b>
1. Recherche du meilleur promoteur d'hydroarylation	52
2. Influence des autres paramètres de la réaction	55
<b>B. Champ d'application de la réaction</b>	<b>57</b>
1. Etude des phénols	57
2. Substitution de l'indole en C <sub>3</sub>	59
3. Substitution sur le cycle benzénique	62
<b>C. Formation des benzofuroindolines</b>	<b>64</b>
1. Via un intermédiaire N-acyliminium	64
2. Stratégie déprotection/oxydation	66
<b>D. Tests biologiques des benzofuroindolines contre les cellules KB</b>	<b>72</b>

<b>E. Conclusion.....</b>	<b>76</b>
<b>III. Champ d'applications et limites de la réaction d'hydroarylation _____</b>	<b>77</b>
<b>A. Etudes des paramètres de la réaction .....</b>	<b>77</b>
1. Etude des acides de Lewis.....	77
2. Solvants et groupements acyles .....	80
<b>B. Etude de l'hydroarylation par l'anisole .....</b>	<b>82</b>
1. Substitution de l'indole en C <sub>3</sub> .....	82
2. Substitution sur le cycle benzénique de l'indole .....	84
<b>C. Etude de l'hydroarylation par des dérivés du benzène.....</b>	<b>87</b>
<b>D. Etude de l'hydroarylation par des hétérocycles .....</b>	<b>91</b>
1. Hydroarylations sur le 1-Acétylskatole 154a .....	91
2. Hydroarylations sur des indoles diversement substitués .....	94
3. Synthèse d'hétérocycles C <sub>3</sub> -arylés .....	98
<b>E. Conclusion.....</b>	<b>101</b>
<b>IV. Etudes mécanistiques _____</b>	<b>102</b>
<b>A. Expériences de deutération et effets isotopiques .....</b>	<b>102</b>
1. Hypothèse mécanistique .....	102
2. Confirmation d'un transfert de proton de l'aromatique vers l'indole .....	104
3. Tentatives d'explications de la diastéréosélectivité observée .....	108
4. Mesure de l'effet isotopique.....	110
5. Conclusion .....	112
<b>B. Relation de Hammett .....</b>	<b>113</b>
1. Généralités sur la relation de Hammett .....	113
2. Expérience préliminaires.....	116
3. Mise en place des conditions de suivi réactionnel .....	117
4. Suivis réactionnels .....	119
5. Conclusion et perspectives.....	123
<b>C. Réactivité inattendue et indices mécanistiques.....</b>	<b>125</b>
1. Etudes des effets stériques et électroniques sur l'hydroarylation.....	125
2. Equations de Tafts.....	129
3. Conformation de la liaison amide et importance dans le mécanisme.....	134
<b>D. Hypothèses mécanistiques .....</b>	<b>138</b>
1. Complexation du FeCl <sub>3</sub> au carbonyle.....	138
2. Suivi de l'hydroarylation par infrarouge <i>in-situ</i> .....	141
3. Mécanisme hypothétique de la réaction .....	143

<b>E. Conclusion.....</b>	<b>145</b>
<b><i>Conclusion générale</i> _____</b>	<b>146</b>
<b><i>Perspectives</i> _____</b>	<b>149</b>
<b><i>Partie Expérimentale</i> _____</b>	

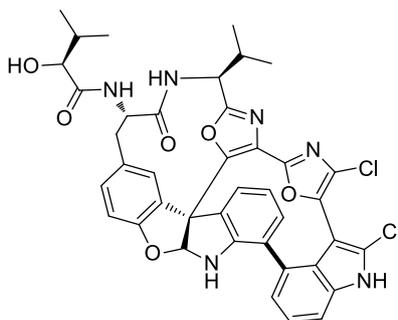
# Introduction Générale

Le motif benzofuroindoline, autrement nommée dihydrobenzofuro[2,3-*b*]indole, possède une structure particulière sous forme d'hémiacétal cyclique. (**Schéma 1**)



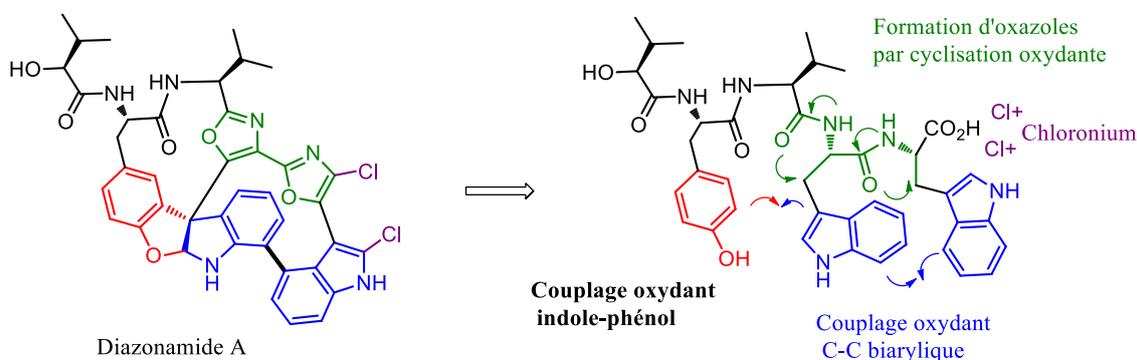
**Schéma 1** – Motif benzofuroindoline

Cette structure unique se retrouve dans plusieurs molécule naturelles issues de sources diverses, comme des champignons, des écorces ou des plantes. Parmi ces molécules naturelles contenant ce motif original, le diazonamide A, extrait d'une ascidie marine, a particulièrement attiré l'attention de la communauté des chimistes de synthèse. (**Schéma 2**)



**Schéma 2** – Structure du diazonamide A

De façon intuitive, le diazonamide A aurait pour origine biogénétique l'oxydation d'un tétrapeptide selon les processus suivants : (**Schéma 3**)



**Schéma 3** – Biogénèse probable du diazonamide A

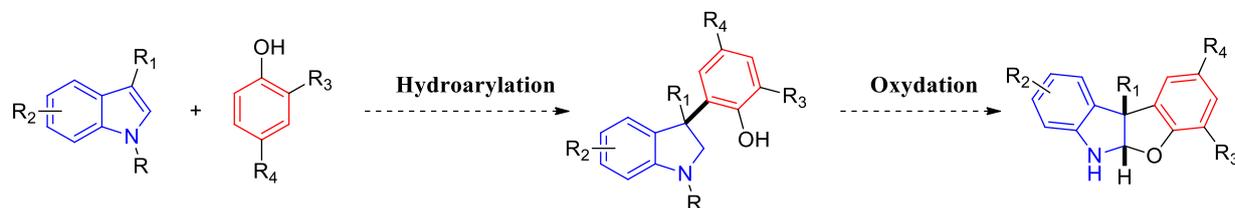
Comme décrit sur ce schéma, d'un point de vue conceptuel, la méthode la plus attirante pour former une benzofuroindoline est le couplage oxydant direct entre un indole et un phénol.

Nous nous sommes attachés au cours de ce projet de recherche à développer une méthode simple et efficace pour effectuer ce couplage oxydant entre un indole et un phénol avec pour objectif premier de synthétiser ce motif benzofuroindoline. Nous nous sommes tournés vers une stratégie en 2 phases : un couplage suivi d'une oxydation. Afin d'effectuer ce couplage entre deux entités nucléophiles, nous avons pour objectif d'étudier une réactivité méconnue de l'indole, son électrophilicité.

Ce manuscrit s'articulera autour de 4 chapitres principaux, le premier étant une introduction bibliographique concernant à la fois le diazonamide A, les méthodes de synthèse des benzofuroindolines, la réactivité générale de l'indole et les différentes méthodes d'arylation existantes.

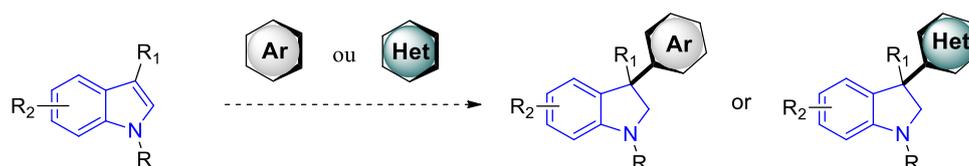
Le second chapitre sera consacré à la mise en place et au développement de la méthodologie d'hydroarylation d'indoles par des phénols suivi de la synthèse des benzofuroindolines.

**(Schéma 4)**



*Schéma 4 – Stratégie d'hydroarylation et oxydation pour la synthèse de benzofuroindolines*

Le troisième chapitre abordera l'extension du champ d'application de la réaction d'hydroarylation avec d'autres aromatiques nucléophiles et l'application à la synthèse d'hétérocycles indoliniques. **(Schéma 5)**



*Schéma 5 – Stratégie d'hydroarylation d'indoles par divers aromatiques*

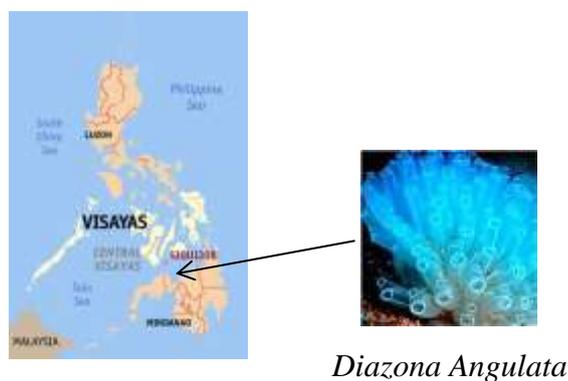
Enfin, le dernier chapitre de ce manuscrit abordera des considérations mécanistiques afin de tenter d'expliquer cette réactivité inhabituelle de l'indole.

# I. Introduction

## A. Le diazonamide A : intérêt thérapeutique et challenge synthétique

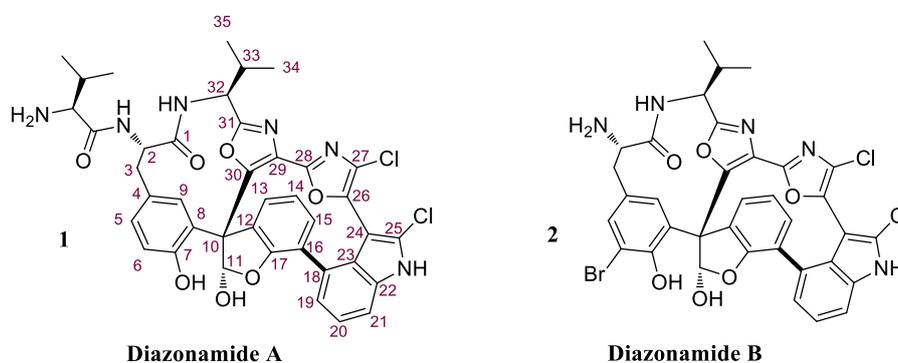
### 1. Isolement et élucidation structurale

Le diazonamide A est une molécule extraite d'une ascidie, petit animal marin en forme d'outre qui vit fixé aux rochers, la *Diazona Angulata* collectée sur les plafonds de caves le long de la côte nord de l'île Siquijor aux Philippines. (**Figure 1**)



**Figure 1** – Origine du diazonamide A

Au début des années 90, Fenical et son équipe ont été capables d'isoler à partir de 256 grammes d'extrait sec de cette ascidie, respectivement 52 et 132 mg de deux molécules aux propriétés spectroscopiques très proches. Après diverses expériences de RMN, les auteurs ont postulé 2 structures possibles pour ces molécules qu'ils ont respectivement nommé diazonamide A pour le composé **1** et diazonamide B pour le composé **2**.<sup>1</sup> (**Schéma 6**).

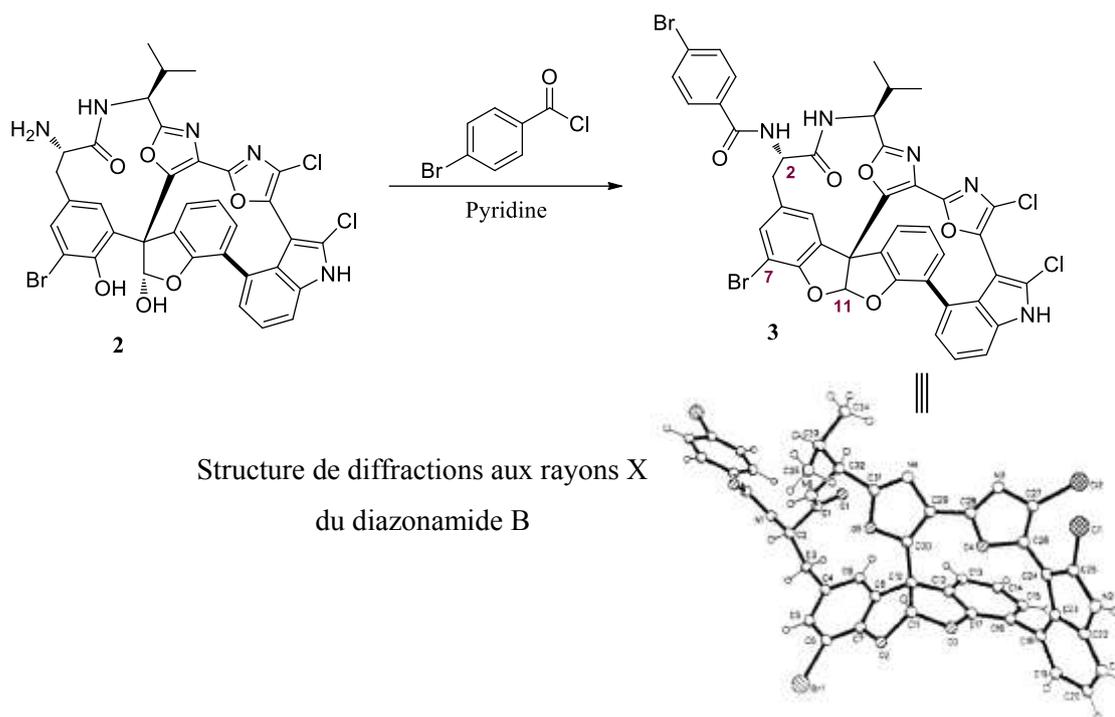


**Schéma 6** – Structures proposées des diazonamides A et B par Fenical

<sup>1</sup> N. Lindquist, W. Fenical, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2303–2304.

Ces deux molécules présentent 2 macrocycles hautement fonctionnalisés. Apparaît dans ces macrocycles, deux noyaux oxazoles directement liés, ainsi qu'un indole et un dihydrobenzofurane liés par une liaison biarylique. La présence d'un résidu tyrosine, lié au dihydrobenzofurane par un carbone quaternaire et deux acides aminés valine complètent la structure de ces molécules.

Afin de confirmer les structures proposées ci-dessus, les auteurs ont obtenu des clichés de rayons X du dérivé *p*-bromobenzoïque **3** du diazonamide B. (**Schéma 7**)



**Schéma 7** – Structure cristalline d'un dérivé du diazonamide B

La formation de l'acétal en remplacement de l'hémiacétal sur le carbone 11 a été justifiée à la fois par les conditions réactionnelles et confirmée par l'analyse par spectrométrie de masse des 2 molécules qui met en évidence dans les 2 cas le pic de l'ion  $[M+H-H_2O]^+$ .

Ces 2 molécules diffèrent par les carbones 7 possédant un atome de brome supplémentaire pour le diazonamide B. De plus, ce dernier possède une amine primaire sur le carbone 2 tandis que le diazonamide A possède un résidu valine supplémentaire sur cette amine.

Au cours de cette étude, l'équipe de Fenical a pu soumettre ces 2 molécules à des tests biologiques et a pu mettre en évidence une activité antitumorale très forte pour le diazonamide A. En effet, celui-ci posséderait une activité in-vitro contre le carcinome humain du colon HCT-116 ainsi que sur les cellules cancéreuses du mélanome murin B-16 avec des

valeurs d'IC<sub>50</sub> inférieures à 15 ng/mL. Les mêmes tests ont été effectués pour le diazonamide B mais ce dernier s'est avéré beaucoup moins actif.

A la suite de ces travaux préliminaires de Fenical, l'intérêt pour le diazonamide A a quelque peu diminué et il faudra attendre le début des années 2000 pour entendre parler à nouveau de cette molécule aux propriétés anti-cancéreuses prometteuses.

## 2. Première synthèse totale et révélation de la vraie structure

Leurs structures originales et les propriétés anti-cancéreuses intéressantes du diazonamide A ont amené l'équipe de Patrick G. Harran à proposer une synthèse totale de ces 2 molécules.<sup>2</sup>

La synthèse commence par l'élaboration du macrolactame sur la gauche de la molécule. Le composé **4** a été obtenu après plusieurs étapes à partir de l'*ortho*-iodotyrosine. Après un couplage de Heck, le produit résultant d'une cyclisation *endo* **5** a été isolé avec un rendement de 82%. Le produit de dihydroxylation **6** obtenu en 2 étapes à partir de **5** a été soumis à un réarrangement pinacolique acido-catalysé pour obtenir comme seul diastéréoisomère l'intermédiaire clé **7**. (Schéma 8)

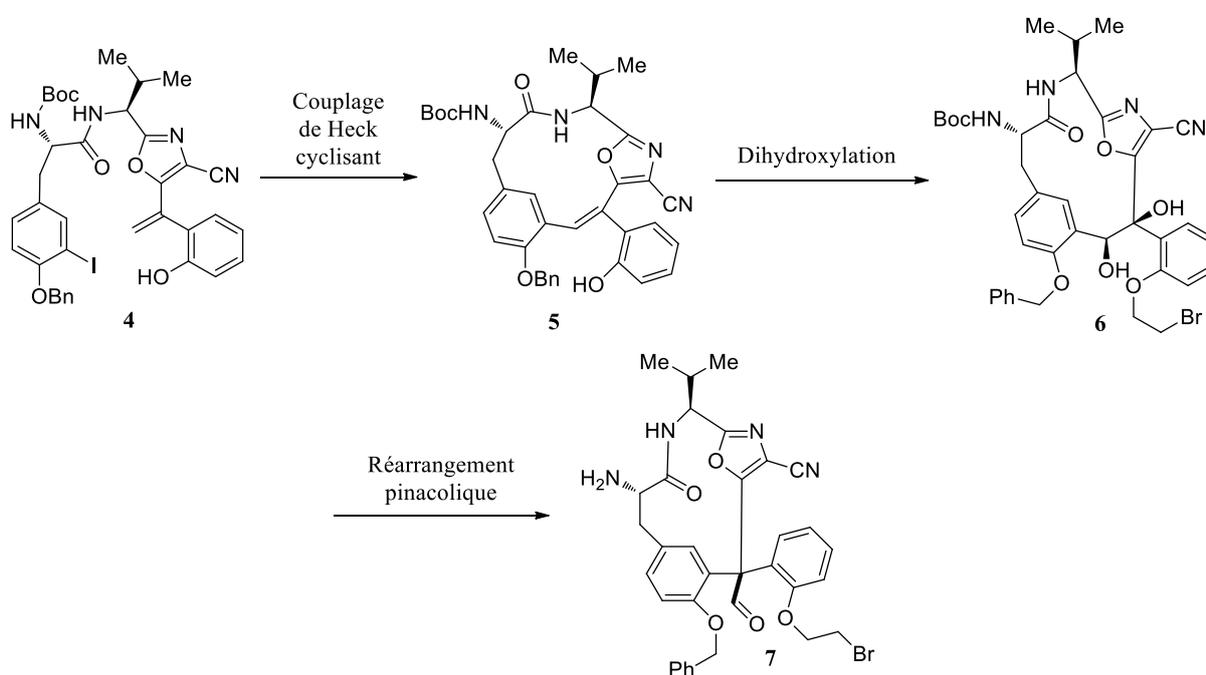


Schéma 8 – Elaboration du macrolactame du diazonamide A

Le second défi de cette synthèse totale a été d'élaborer le second macrocyle présent sur la droite de la molécule. Pour cela, l'équipe de Harran a envisagé comme rétrosynthèse possible, la coupure de la liaison biarylique entre les carbones 16 et 18.

Après divers arrangements fonctionnels à partir de **7**, le précurseur **8** du second macrocyle a été soumis à une cyclisation radicalaire de type Witkop par irradiation à 300 nm pour former la liaison biarylique. Après de multiples opérations d'optimisation, les auteurs ont pu obtenir le composé **9** avec des rendements allant de 32 à 40% avec un seul atropoisomère formé. (Schéma 9)

<sup>2</sup> J. Li, S. Jeong, L. Esser, P. G. Harran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4765–4769.

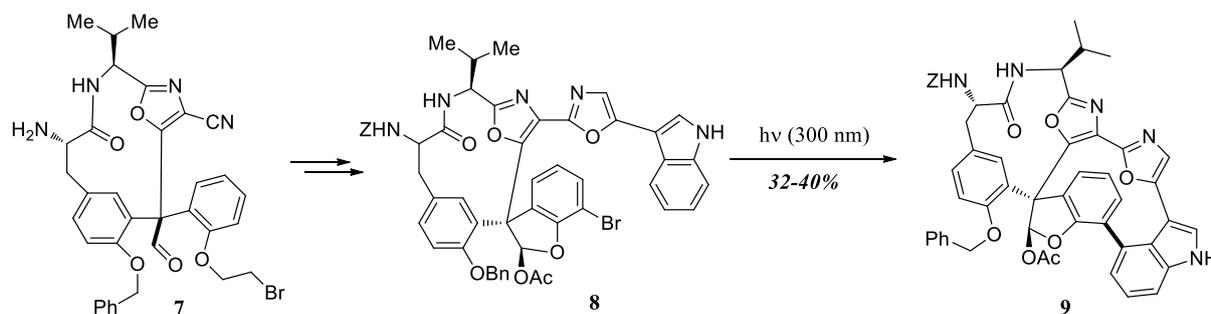


Schéma 9 – Couplage biarylique photocatalysé

Après la mise en place des 2 macrocycles de la molécule, il ne restait plus, à partir du même intermédiaire, qu'à finaliser la synthèse des deux diazonamides.

En 4 étapes, à partir de l'intermédiaire dichloré **10**, ils ont été capables d'aboutir aux 2 structures **1** et **3** proposées par Fenical. (Schéma 10)

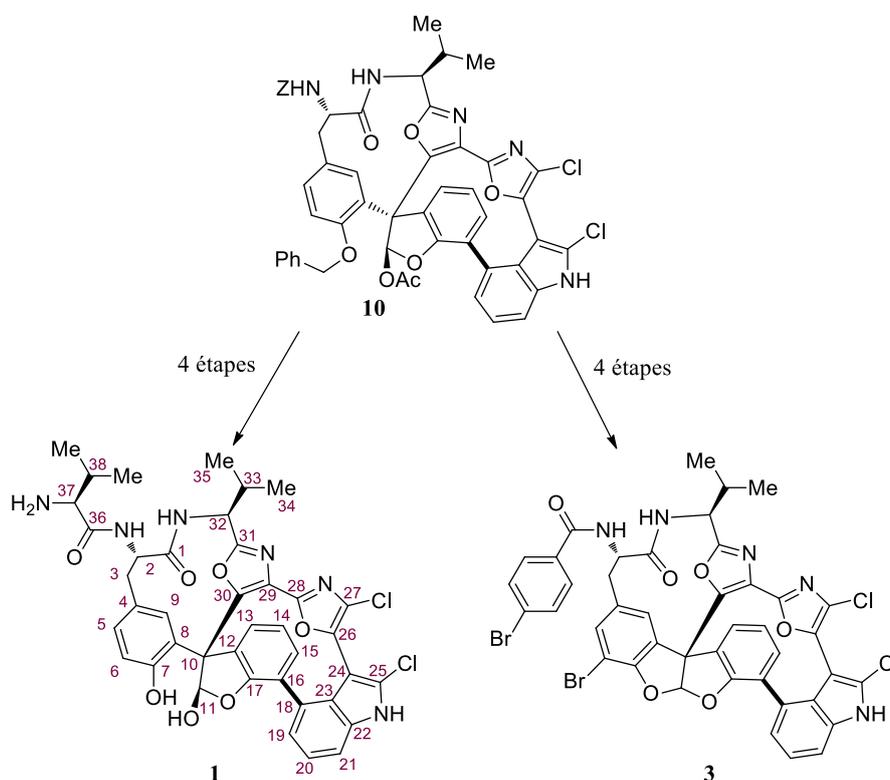


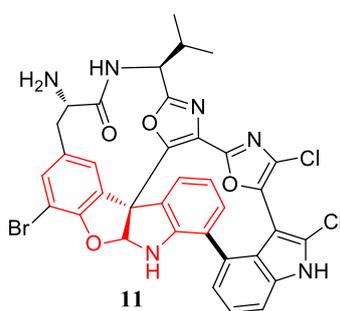
Schéma 10 – Synthèse des structures proposées par Fenical

Peu de temps après avoir isolé le composé **1**, l'équipe de Harran s'est vite rendu compte que les spectres RMN proton et carbone ne correspondaient pas à ceux de la molécule naturelle. De plus, le produit isolé présentait une forte instabilité, à savoir une déformylation quasi-instantanée sur le carbone 10 et une *trans*-lactamisation entre l'atome d'azote porté par le

carbone 37 et le carbonyle en position 1 ayant pour conséquence une ouverture du macrolactame.

Pour ce qui est de la structure 3 dérivé du diazonamide B, ils ont pu obtenir le même cliché cristallographique que Fenical mais les signaux en RMN du proton ne correspondaient pas non plus.

Dans une seconde communication,<sup>3</sup> après de multiples expériences RMN, de spectrométrie de masse et de diffraction au rayons X, ils ont pu finalement proposer la structure **11** du diazonamide B comportant un motif benzofuro[2,3-*b*]indoline en son cœur. (**Schéma 11**)

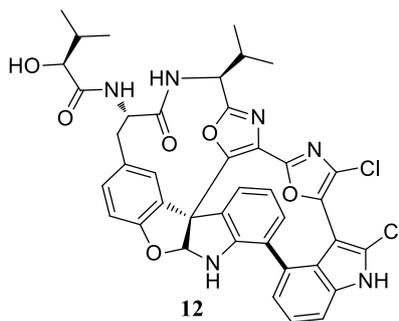


*Schéma 11 – Structure révisée du diazonamide B*

Des expériences de densité électronique sur la structure cristallographique du supposé diazonamide B, et notamment la détermination précise des distances de liaison, ont pu prouver que la présence d'un atome d'azote protoné porté par la carbone 11 semble beaucoup plus probable qu'un oxygène. Cette hypothèse a pu être vérifiée par des expériences HSQC  $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ .

Par analogie, la structure du diazonamide A a pu elle aussi être reconsidérée. Une expérience supplémentaire a néanmoins été nécessaire pour confirmer sa structure. Pour confirmer la présence du dérivé valine à l'extérieur du macrocycle les auteurs ont effectué un traitement acide sur un échantillon du produit naturel afin d'hydrolyser la liaison peptidique sur le carbone 36. Au lieu du dérivé valine attendu, ils ont isolé l'acide 3-hydroxyisovalérique. Cette expérience, plus la présence d'un cœur benzofuroindoline a permis de proposer que l'azote de la tyrosine était lié à un résidu de l'acide 3-hydroxyisovalérique au lieu de la valine. Ces 2 observations ont permis de proposer la structure **12** pour le diazonamide A. (**Schéma 12**)

<sup>3</sup> J. Li, A. W. G. Burgett, L. Esser, C. Amezcua, P. G. Harran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4770–4773.



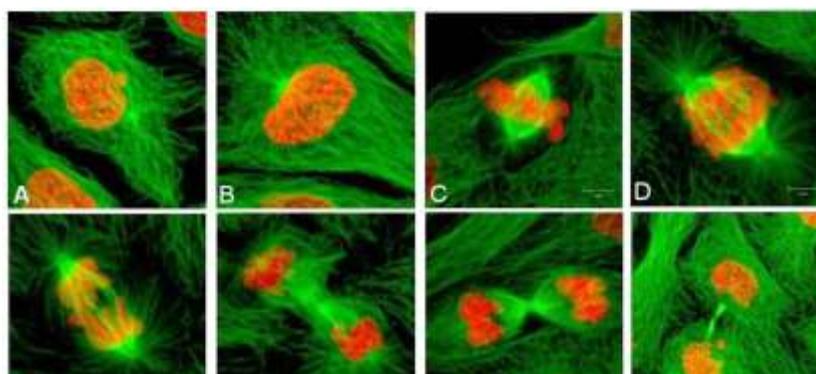
*Schéma 12 – Structure révisée du diazepam A*

Avant de s'intéresser au défi synthétique que peut représenter cette molécule décrite ici, il est important, dans un premier temps, de mettre en avant les études biologiques faites par Harran suite à la découverte de sa structure.

### 3. Le diazonamide A : un mode d'action inattendu

Les premières recherches concernant le traitement des cancers impliquaient l'arrêt de toutes les divisions cellulaires afin de détruire les cellules cancéreuses. Au fil des avancées scientifiques, et grâce à une compréhension de plus en plus accrue des mécanismes de cette maladie, des traitements plus ciblés des cellules cancéreuses ont pu voir le jour.

Malgré cela, le problème reste que la division des cellules, qu'elles soient saines ou cancéreuses, obéit au même schéma, la mitose. (**Figure 2**)



Rouge : ADN. Vert : Microtubules

A. Interphase - B. Prophase - C. Métaphase - D. Début d'anaphase - E. Fin d'anaphase - F. Début de télophase - G. Milieu de télophase - H. Fin de télophase.

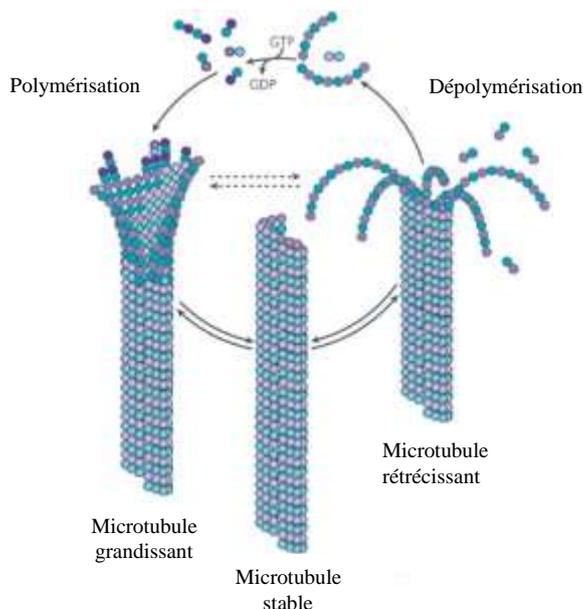
**Figure 2** – Les étapes clés de la mitose<sup>4</sup>

Cette division cellulaire inhérente à tous les êtres vivants se déroule selon un schéma général en 5 étapes. Au cours de ces étapes, l'ADN présent dans une cellule mère se réplique pour obtenir deux cellules filles possédant ainsi, après ségrégation cellulaire, une quantité de matériel génétique identique

Sur ces images de microscopie électronique de la mitose (**Figure 2**), on peut voir le rôle important des tubulines (en vert) dans ce processus.

En effet, en se polymérisant et en se dépolymérisant de façon continue, ces dernières sont des moteurs essentiels de la division des cellules, cancéreuses ou saines. (**Schéma 13**)

<sup>4</sup> <http://www.snv.jussieu.fr>



**Schéma 13** – Schéma général de fonctionnement des microtubules<sup>5</sup>

Au cours de la mitose, les microtubules s'assemblent afin de former le fuseau mitotique. Ce fuseau, autour duquel s'ancre les chromosomes, permet leur alignement sur le plan équatorial en métaphase. Au cours de l'anaphase, celui-ci est responsable de la migration des chromatides sœurs vers les deux pôles. Cela fait du fuseau mitotique un élément indispensable au phénomène de division cellulaire.

De ce fait, la perturbation de ce fuseau mitotique semble être une stratégie de choix pour des médicaments anticancéreux.<sup>6</sup>

Les 2 exemples les plus connus dans le monde de la chimie médicinale sont d'abord les alcaloïdes de la pervenche (Vinblastine, Vincristine...) qui, en se fixant sur la tubuline, bloquent la polymérisation des microtubules et empêche donc la division cellulaire.

Enfin, les Taxanes (Taxol, Taxotere...) s'attaquent eux aussi aux microtubules avec cependant un mécanisme différent. En effet, ces derniers en se fixant sur la tubuline empêchent la dépolymérisation de ces microtubules et entraînent donc la mort cellulaire.

Néanmoins, ces exemples de poisons du fuseau mitotique, en bloquant le fonctionnement des microtubules, perturbent les autres processus cellulaires et provoquent de nombreux effets secondaires en s'attaquant également aux cellules saines.

<sup>5</sup> C. Conde, A. Caceres, *Nat Rev Neurosci* **2009**, *10*, 319–332.

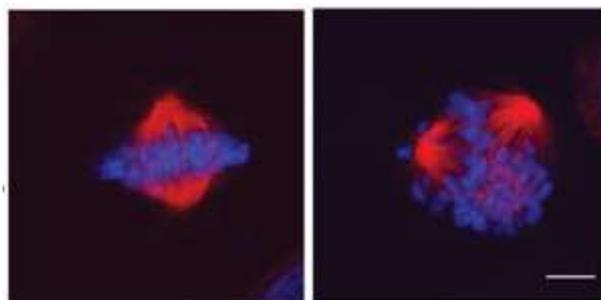
<sup>6</sup> E. K. Rowinsky, A. E. Tolcher, in *Cancer Princ. Pract. Oncol.*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2001**, pp. 431–452.

Il apparaît donc intéressant dans ce contexte de développer des anticancéreux plus sélectifs afin de bloquer l'assemblage de ce fuseau uniquement sur les cellules cancéreuses.

Dans cette optique, les groupes de Harran et Wang se sont intéressés à une enzyme, l'Ornithine- $\delta$ -aminotransferase (OAT) car ils ont prouvé grâce à un analogue biotinilé que le diazonamide A avait une affinité pour cette enzyme. A partir des résultats biologiques préliminaires de l'équipe de Fenical, ils ont supposé que l'OAT était impliqué d'une certaine façon dans la mitose et ils ont fait les expériences suivantes pour le prouver.

Cette enzyme est présente dans la mitochondrie (organite cellulaire) et dans le cytoplasme des cellules. Bien que sa fonction au sein de l'appareil mitochondrial de la cellule soit bien connue depuis longtemps (Cycle de l'urée), sa présence et son rôle au sein du cytoplasme cellulaire n'est pas encore bien établi. Au cours de l'étude biologique sur le diazonamide A faite par l'équipe de Harran, une nouvelle fonction de cette enzyme a été dévoilée.<sup>7</sup>

A l'aide d'un procédé complexe que nous ne détaillerons pas ici, ils ont inhibé l'expression de l'OAT présente dans le cytoplasme des cellules cancéreuses HeLa et ont pu observer une mort cellulaire massive inattendue. (**Figure 3**)



Bleu : ADN ; Rouge : Microtubules

**Figure 3** – Métaphase pour des cellules HeLa témoins (à gauche) et des cellules HeLa avec inhibition de l'OAT (à droite)

Il apparaît très clairement sur la seconde image qu'en l'absence d'OAT, la phase de mitose est perturbée et un dysfonctionnement du fuseau mitotique sera à l'origine d'une non-disjonction des deux cellules filles entraînant la mort de la cellule mère.

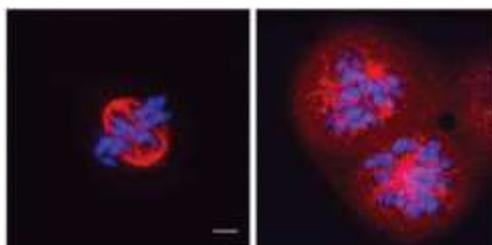
L'OAT joue donc un rôle important dans la division cellulaire des cellules cancéreuses.

De plus, l'élimination de cette protéine cytoplasmique dans une cellule non cancérigène ne perturberait pas le fonctionnement cellulaire.

<sup>7</sup> a. G. Wang, L. Shang, A. W. G. Burgett, P. G. Harran, X. Wang, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 2068–2073.  
b. N. S. Williams, A. W. G. Burgett, A. S. Atkins, X. Wang, P. G. Harran, S. L. McKnight, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 2074–2079.

Ainsi l'OAT semble nécessaire aux divisions cellulaires spécifiques aux cellules cancéreuses.

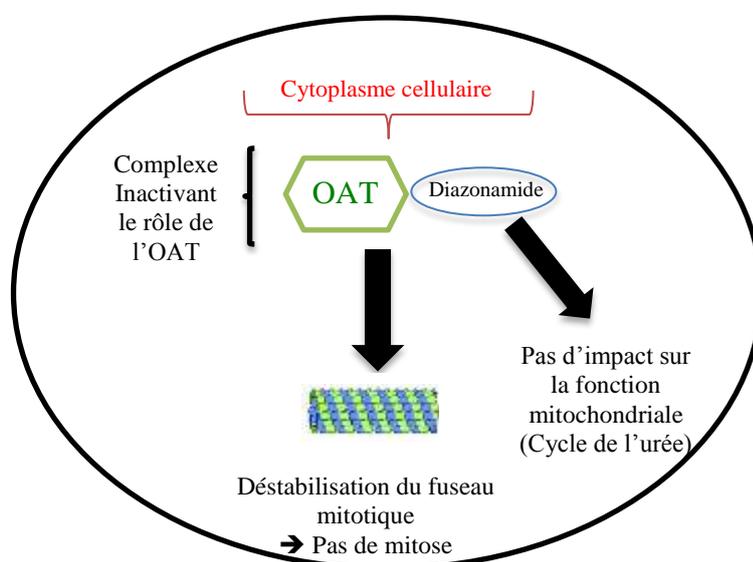
Il a ainsi été postulé que le diazonamide A, en se complexant à l'OAT, inhibe les fonctions mitotiques de cette enzyme présente dans le cytoplasme cellulaire tout en ne perturbant pas sa fonction mitochondriale.



**Figure 4** – Métaphase pour des cellules HeLa témoins (à gauche) et des cellules HeLa en présence de diazonamide A (à droite)

En effet, il est possible de voir sur cette illustration qu'exactement le même résultat est obtenu en présence de diazonamide A ou en inhibant l'expression de l'OAT. (**Figure 4**)

Il apparaît donc possible au vu de ces 2 expériences que, le diazonamide A, en inhibant les fonctions mitotiques de l'OAT, agisse comme un nouveau poison du fuseau mitotique selon un schéma général assez simple. (**Schéma 14**)



**Schéma 14** – Impact du diazonamide A sur le fonctionnement d'une cellule cancéreuse

Grâce à cette étude, les auteurs ont pu mettre en avant une nouvelle fonction de l'Ornithine- $\delta$ -aminotransférase dans la division cellulaire. En effet, celle-ci, par un mécanisme encore non

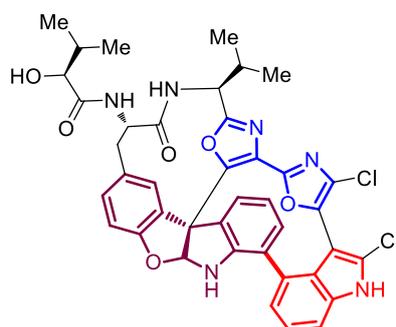
défini à l'heure actuelle, joue un rôle important dans l'assemblage des microtubules au sein des cellules cancéreuses.

En conclusion, comme celui-ci ne se lie pas directement aux microtubules comme peut le faire les alcaloïdes de la pervenche ou les taxanes, et qu'il semble spécifique au réseau dynamique de microtubule des cellules cancéreuses, les effets indésirables provoqués par les anticancéreux classiques (chute de cheveux, amaigrissement...) seraient largement diminués avec le diazonamide A comme en atteste des tests effectués sur souris.

Depuis ces travaux, la société Joyant Pharmaceuticals, cofondé par Harran et Wang, a mis au point plusieurs analogues du diazonamide A dont un en particulier est actuellement en phase préclinique.

Cette nouvelle structure proposée par Harran, en plus de montrer une activité biologique à la fois inattendue et exceptionnelle, propose aux chimistes organiciens un défi synthétique remarquable.

Si l'on veut étudier une synthèse de cette molécule, trois principaux challenges synthétiques apparaissent sur cette structure. (**Schéma 15**)



- La formation d'une liaison C-C biarylique très contrainte stériquement
- La construction du fragment bis-oxazoles, pas si fréquent dans les molécules naturelles
- La synthèse du cœur de la molécule, un noyau benzofuro[2,3-*b*]indoline, peu rencontré dans littérature<sup>8</sup>

*Schéma 15 – Principaux challenges synthétiques du diazonamide A*

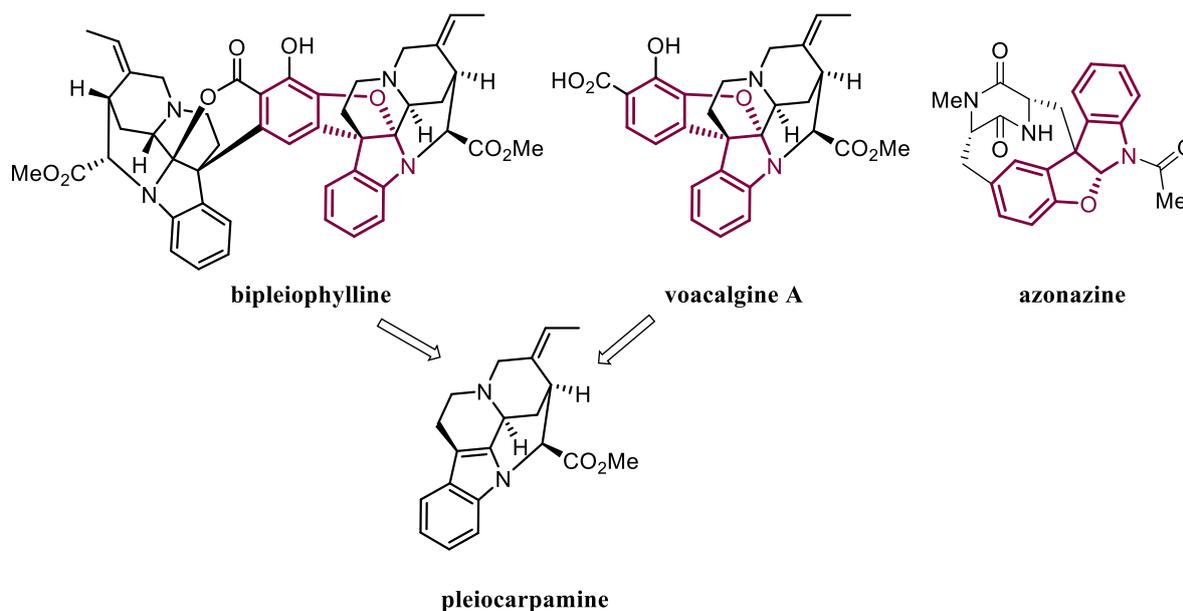
Pour la suite de ce manuscrit, nous nous concentrerons principalement sur les différentes approches concernant la synthèse de ce noyau benzofuroindoline qui sont apparues dans la littérature depuis la découverte de cette molécule.

<sup>8</sup> Pour le seul exemple jusque-là de molécule naturelle contenant ce noyau benzofuroindoline : B. C. Das, J. P. Cosson, G. Lukacs, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4299–4302.

## B. Benzofuroindolines : généralités et voies d'accès

### 1. Autres molécules contenant un noyau benzofuroindoline

Depuis la découverte du diazonamide A et B et de ses analogues C-E un peu plus tard,<sup>9</sup> quelques molécules naturelles isolées possédant ce noyau benzofuroindoline sont apparues dans la littérature notamment la bipleiophylline, l'azonazine et plus récemment la voacalgine A. (Schéma 16)



**Schéma 16** – Molécules naturelles contenant le noyau benzofuroindoline

En 2008, l'équipe de Kam a réussi à isoler d'une plante en Malaisie, l'*Alstonia Angustifolia*, une nouvelle molécule possédant une structure très complexe, la bipleiophylline.<sup>10</sup> Cette molécule présente deux noyaux pleiocarpamines reliés par un espaceur aromatique, l'acide pyrocatechine. Le couplage entre cet acide dihydroxybenzoïque et les noyaux pleiocarpamines s'effectue d'un côté en formant un noyau benzofurochromenoindoline et de l'autre, un noyau benzofuroindoline.

Très récemment, l'équipe de Morita au Japon a révélé la structure de la voacalgine A, extraite d'une écorce, la *Voacanga grandifolia*.<sup>11</sup> Cette molécule présente toutes les caractéristiques de la bipleiophylline précédemment décrite mais possède cependant un noyau pleiocarpamine en moins. En effet, cette molécule unie le noyau pleiocarpamine avec l'acide pyrocatechine en

<sup>9</sup> R. Fernández, M. J. Martín, R. Rodríguez-Acebes, F. Reyes, A. Francesch, C. Cuevas, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2283–2285.

<sup>10</sup> T.-S. Kam, S.-J. Tan, S.-W. Ng, K. Komiyama, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3749–3752.

<sup>11</sup> Y. Hirasawa, H. Arai, A. Rahman, I. Kusumawati, N. C. Zaini, O. Shirota, H. Morita, *Tetrahedron* **2013**, 69, 10869–10875.

formant la benzofuroindoline, le noyau benzofurochromenoindoline ayant disparu. Il est raisonnable de penser que cette molécule et la bipleiophylline partagent la même origine biosynthétique.

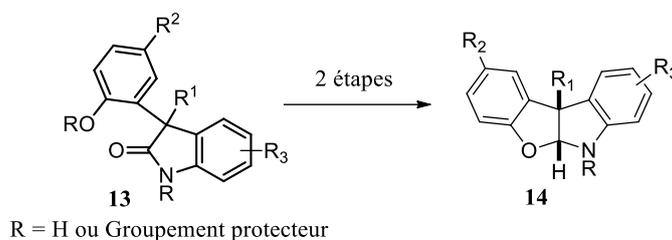
Enfin, en 2010, l'équipe de Crews a identifié la structure unique d'un dipeptide issu d'un champignon *Aspergillus insulicola*.<sup>12</sup> Cette molécule contient deux acides aminés, la tyrosine et le tryptophane qui sont reliés entre eux non seulement par des liaisons peptidiques, sous forme d'une dicétopipérazine, mais également par un noyau benzofuroindoline.

---

<sup>12</sup> Q.-X. Wu, M. S. Crews, M. Draskovic, J. Sohn, T. A. Johnson, K. Tenney, F. A. Valeriote, X.-J. Yao, L. F. Bjeldanes, P. Crews, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4458–4461.

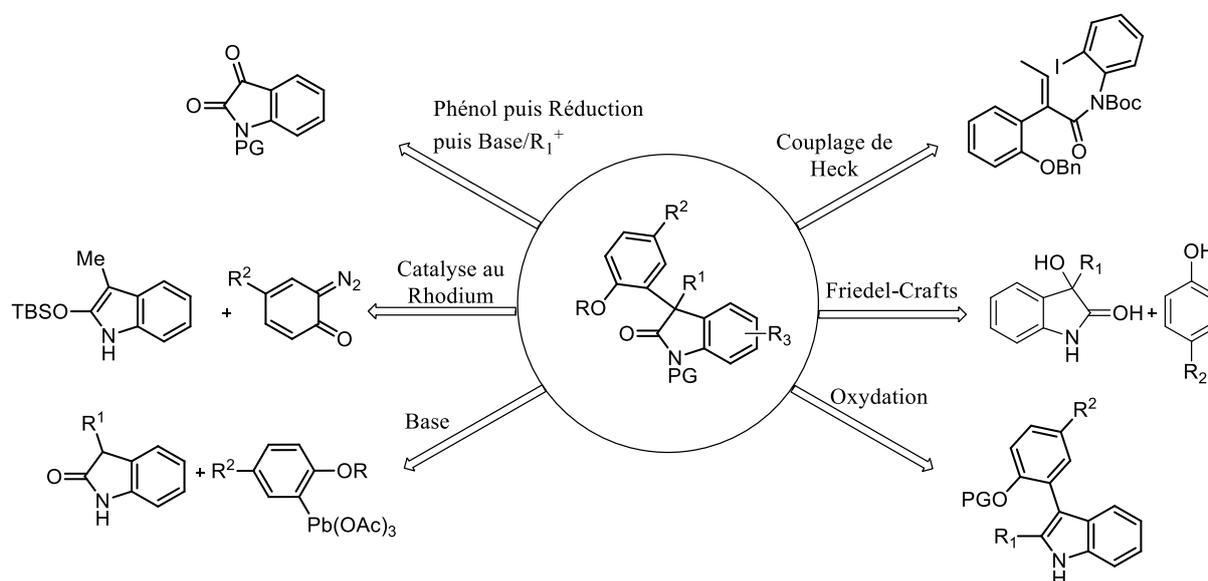
## 2. Voies d'accès aux benzofuroindolines

Au vu de la structure originale de ce noyau benzofuroindoline, une des stratégies de choix pour sa construction est bien évidemment la chimie des oxindoles. En effet, en construisant le motif 3-(*o*-hydroxyphényle)-oxindole **13**, différentes méthodes en 2 étapes ou plus existent pour obtenir le noyau benzofuroindoline **14**. (Schéma 17)



**Schéma 17** – Synthèse de benzofuroindolines à partir de 3-(*o*-hydroxyphényle)-oxindoles

Depuis la découverte du diazonamide A, beaucoup de stratégies de synthèse sont allés dans ce sens, et beaucoup de voies d'accès à ces motifs 3-(*o*-hydroxyphényle)-oxindoles ont été développées. Le schéma **16** présente, de manière non-exhaustive, différentes approches apparues dans la littérature durant ces 20 dernières années.<sup>13</sup> (Schéma 18)

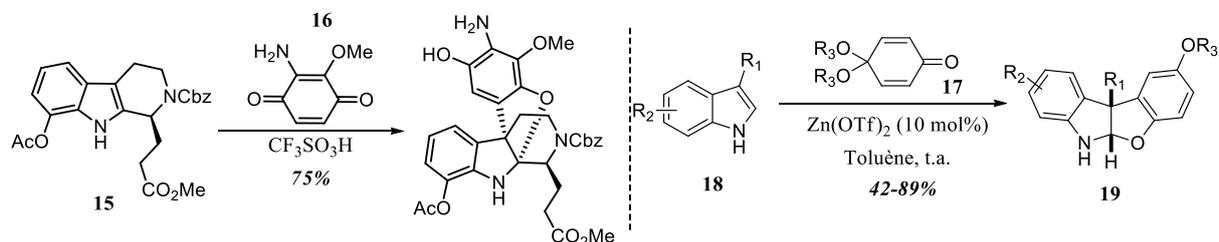


**Schéma 18** – Différentes approches du motif 3-(*o*-hydroxyphényle)-oxindole

De manière alternative à cette stratégie générale, l'addition nucléophile d'indoles **15** par la position C<sub>3</sub> sur des *para*quinones **16** a été décrite par Chen lors d'une synthèse formelle de

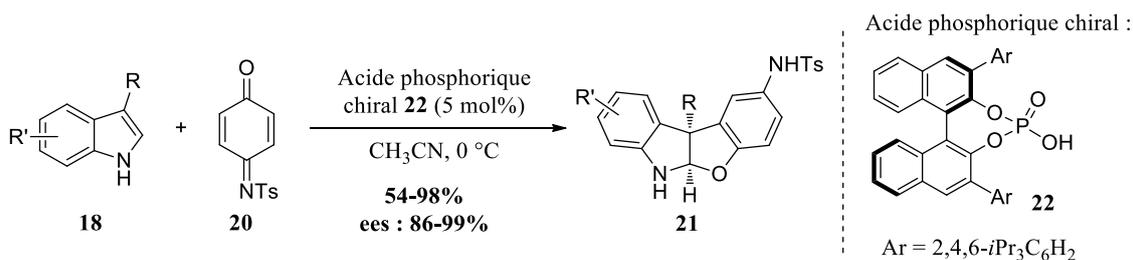
<sup>13</sup> a. M. Lachia, C. J. Moody, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 227–253. b. O. Miyata, M. Ueda, Y. Ito, *Hétérocycles* **2014**, 89, DOI: 10.3987/REV-14-798.

l'haplophytine.<sup>14</sup> Sur le même schéma, l'équipe de Zhang a développé très récemment une élégante méthode d'addition de quinones monoacétals **17** sur des indoles **18** catalysé par des sels de zinc<sup>15</sup> (*Schéma 19*).



*Schéma 19* – Additions nucléophiles de quinones

La même équipe a décrit une version énantiosélective de cette réaction avec une quinone monoimine catalysée par un acide phosphorique chiral. Les auteurs ont pu obtenir les benzofuroindolines **21** avec des rendements bons à excellents et de très bonnes énantiosélectivités.<sup>16</sup> (*Schéma 20*)



*Schéma 20* – Addition de quinones par organocatalyse énantiosélective

La présence de l'imine tosylé dans cette réaction apparaît comme indispensable à l'énantiosélectivité. En effet, pour la rationaliser, les auteurs ont postulé dans le mécanisme deux liaisons hydrogènes. La première entre le –OH de l'acide et un des oxygènes du groupement tosylé, la seconde entre la liaison P=O et l'hydrogène porté par l'azote de l'indole **18**. (*Schéma 20*)

Ces trois méthodes simples et efficaces conduisent forcément à des benzofuroindolines **19** et **21** contenant un groupement électrodonneur sur la partie benzo(furo) en raison de la nature du réactif quinone.

<sup>14</sup> D. Y.-K. Chen, W. Tian, L. R. Chennamaneni, T. Suzuki, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 1027–1031.

<sup>15</sup> C. Shu, L.-H. Liao, Y.-J. Liao, X.-Y. Hu, Y.-H. Zhang, W.-C. Yuan, X.-M. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 4467–4471.

<sup>16</sup> L. Liao, C. Shu, M. Zhang, Y. Liao, X. Hu, Y. Zhang, Z. Wu, W. Yuan, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, doi: 10.1002/anie.201405689

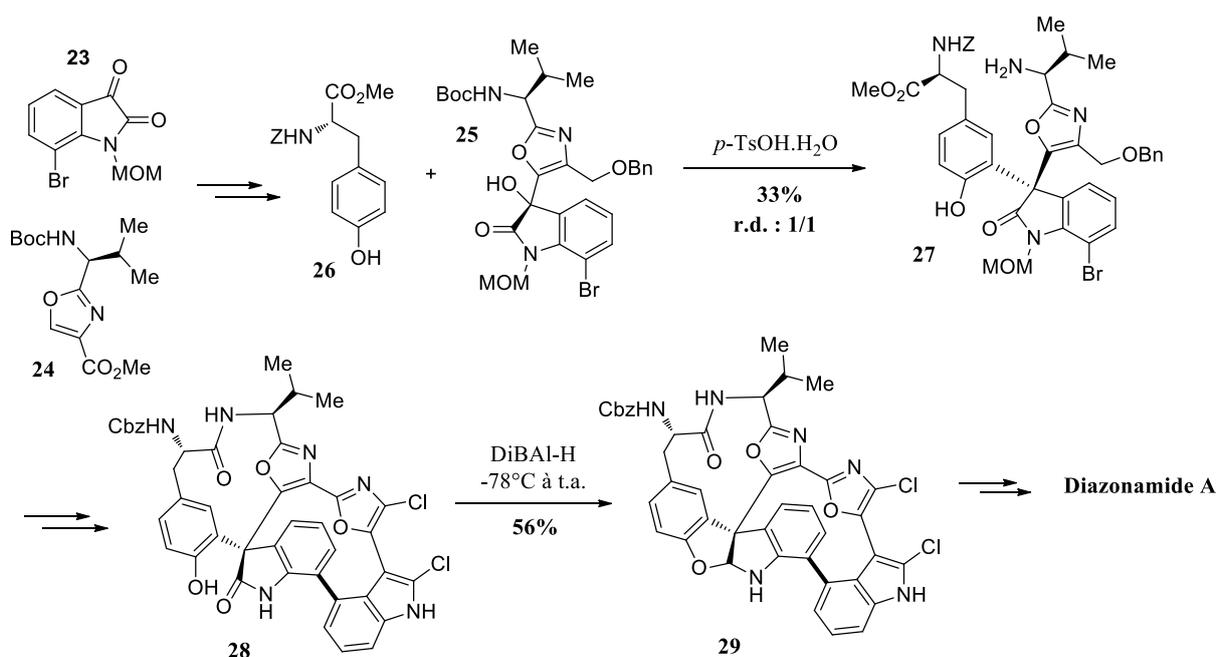
Ainsi, même si un nombre important de méthodes ont été développées pour accéder à ce motif, peu d'entre elles ont été appliqués à la synthèse totale de molécules naturelles.

### 3. Accès aux benzofuroindolines en synthèse totale

Seulement un an après la révision de la structure du diazonamide, Nicolaou a publié la 1<sup>ère</sup> synthèse totale en 23 étapes qui a permis de confirmer la structure proposée par Harran.<sup>17</sup>

La stratégie développée au cours de cette synthèse totale pour former le noyau benzofuroindoline fait partie de celles décrites précédemment, utilisant la chimie des oxindoles. (**Schéma 16**)

Après plusieurs étapes en partant de l'isatine **23** et de l'oxazole disubstitué **24**, il a pu obtenir le dérivé 3-hydroxyoxindole **25** qu'il a soumis à une réaction de Friedel-Crafts avec le phénol **26** en présence d'acide pour obtenir le composé **27** sous forme de mélange d'épimère 1/1 avec un rendement modeste de 33%. (**Schéma 21**)

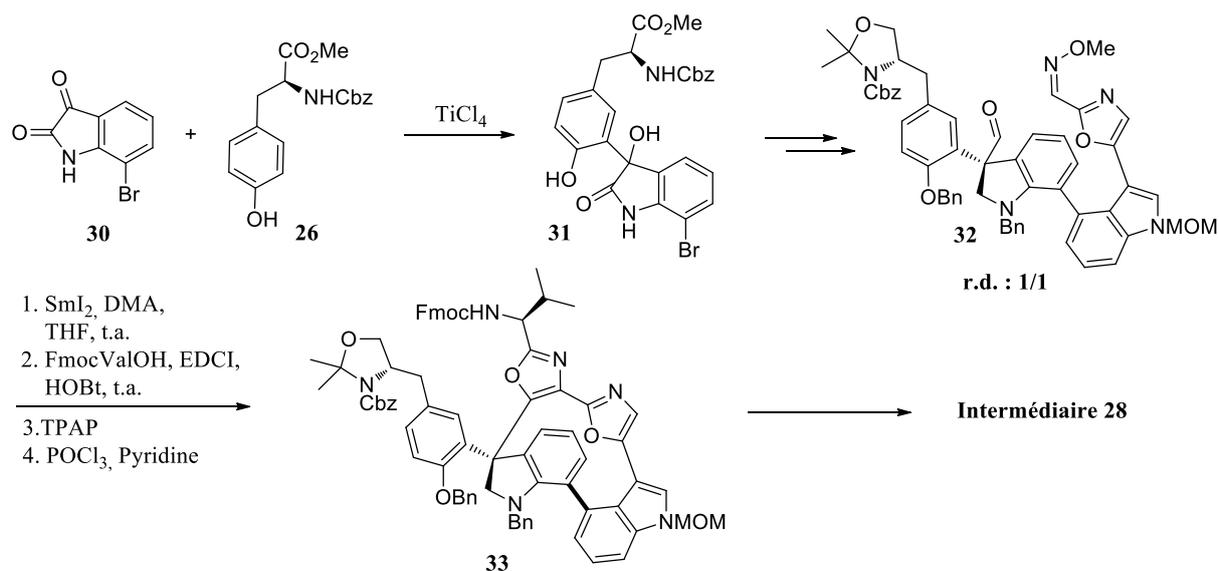


**Schéma 21** – 1<sup>ère</sup> synthèse totale de Nicolaou

Après diverses fonctionnalisations et fermeture du macrocycle par couplage biarylique, la simple réduction de l'oxindole **28** en présence de DiBAL-H à basse température permet, via un intermédiaire imine, la formation du composé **29** contenant le noyau benzofuroindoline. Deux étapes supplémentaires permettent finalement d'obtenir le diazonamide A.

<sup>17</sup> K. C. Nicolaou, M. Bella, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3495–3499.

Une stratégie similaire a été développée pour une seconde synthèse totale du diazonamide A par la même équipe.<sup>18</sup> La construction du centre quaternaire C<sub>10</sub> a été effectuée en introduisant le phénol **26** sur l'isatine **30** par une réaction de Friedel-Crafts pour obtenir le composé **31**. Le noyau oxazole directement lié au centre quaternaire a quant à lui été formé à partir de l'aldéhyde et de l'oxime **32**. En réagissant avec du diiodure de samarium et après couplage peptidique, oxydation et déshydratation, le noyau oxazole **33** a été formé avec un rendement global de 10%. (**Schéma 22**)



**Schéma 22** – 2<sup>nde</sup> synthèse totale de Nicolaou

Les 2 synthèses totales décrites par Nicolaou fixent la configuration du carbone en C<sub>10</sub> par des réactions où la diastéréosélectivité au niveau du carbone 10 reste très modeste.

En s'inspirant de cette stratégie à partir d'oxindoles, les équipes de Magnus et Sammakia ont décrit par la suite deux synthèses formelles du diazonamide A.<sup>19,20</sup>

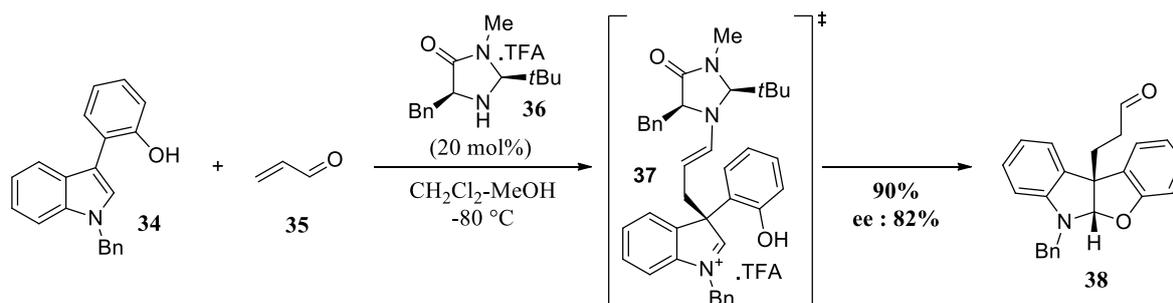
L'équipe de MacMillan a été la première à publier une méthode énantiosélective de formation de benzofuroindolines. La réaction du 3-(2-hydroxyphenyl)indole **34** avec l'acroléine **35** en présence du sel d'imidazolidinone chiral **36** offre la benzofuroindoline **38** avec un rendement de 90% et un très bon excès énantiomérique de 82%.<sup>21,22</sup> (**Schéma 23**)

<sup>18</sup> K. C. Nicolaou, P. Bheema Rao, J. Hao, M. V. Reddy, G. Rassias, X. Huang, D. Y.-K. Chen, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753–1758.

<sup>19</sup> C.-M. Cheung, F. W. Goldberg, P. Magnus, C. J. Russell, R. Turnbull, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12320–12327.

<sup>20</sup> C.-K. Mai, M. F. Sammons, T. Sammakia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2397–2400.

<sup>21</sup> J. F. Austin, S.-G. Kim, C. J. Sinz, W.-J. Xiao, and D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5482.



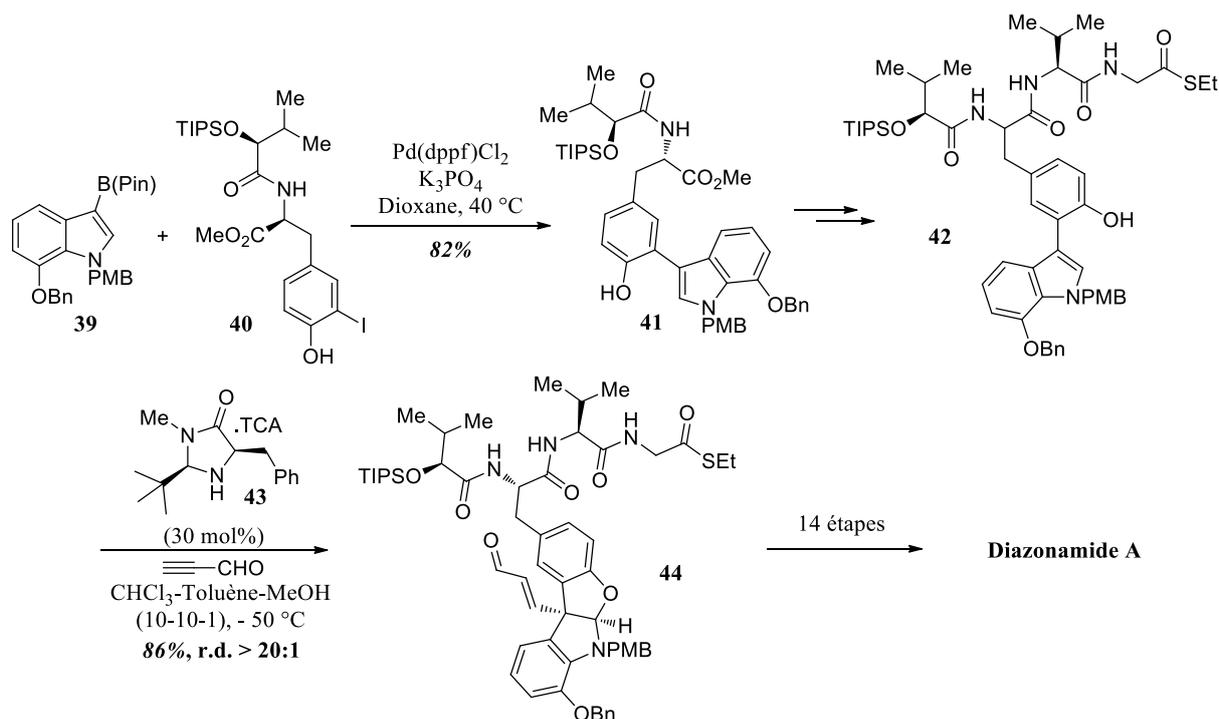
**Schéma 23** – Synthèse de benzofuroindolines par organocatalyse énantiosélective

Les auteurs suggèrent que l'addition de l'indole **34** sur l'iminium activé, résultant de la réaction de l'imidazolidinone **36** avec l'acroléine, mène à la formation de l'indolenium **37** qui peut être piégé par une réaction intramoléculaire avec le phénol pour finalement aboutir à la benzofuroindoline énantioenrichie **38**.

En utilisant cette méthode, MacMillan a décrit la synthèse totale énantiosélective du diazomamide **A** en 2011.<sup>23</sup> Un couplage de Suzuki entre le 3-boroindole **39** et l'*o*-iodotyrosine **40** permet d'obtenir avec un très bon rendement le composé 3-arylindole **41** précurseur du noyau benzofuroindoline. Après 2 étapes, le composé **42** a été soumis à l'étape clé de la synthèse totale décrite plus haut. En utilisant le propynal comme accepteur de Michael au lieu de l'acroléine de l'exemple précédent et en utilisant l'imidazolidinone **43**, il a été capable de former le composé **44** comportant le noyau benzofuroindoline de façon totalement diastéréosélective, contrairement à Nicolaou. (**Schéma 24**)

<sup>22</sup> Pour un exemple similaire en utilisant une source de F<sup>+</sup> comme électrophile voir : O. Lozano, G. Blessley, T. Martinez del Campo, A. L. Thompson, G. T. Giuffredi, M. Bettati, M. Walker, R. Borman, V. Gouverneur *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8105.

<sup>23</sup> D. W. C. MacMillan, R. R. Knowles, J. Carpenter, S. B. Blakey, A. Kayano, I. K. Mangion, C. J. Sinz, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 308–311.



**Schéma 24** – Synthèse du noyau benzofuroindoline par organocatalyse énantiosélective lors de la synthèse totale du diazonamide A par MacMillan

Cette méthode très élégante lui a permis d'accomplir la synthèse totale du diazonamide A en 20 étapes.

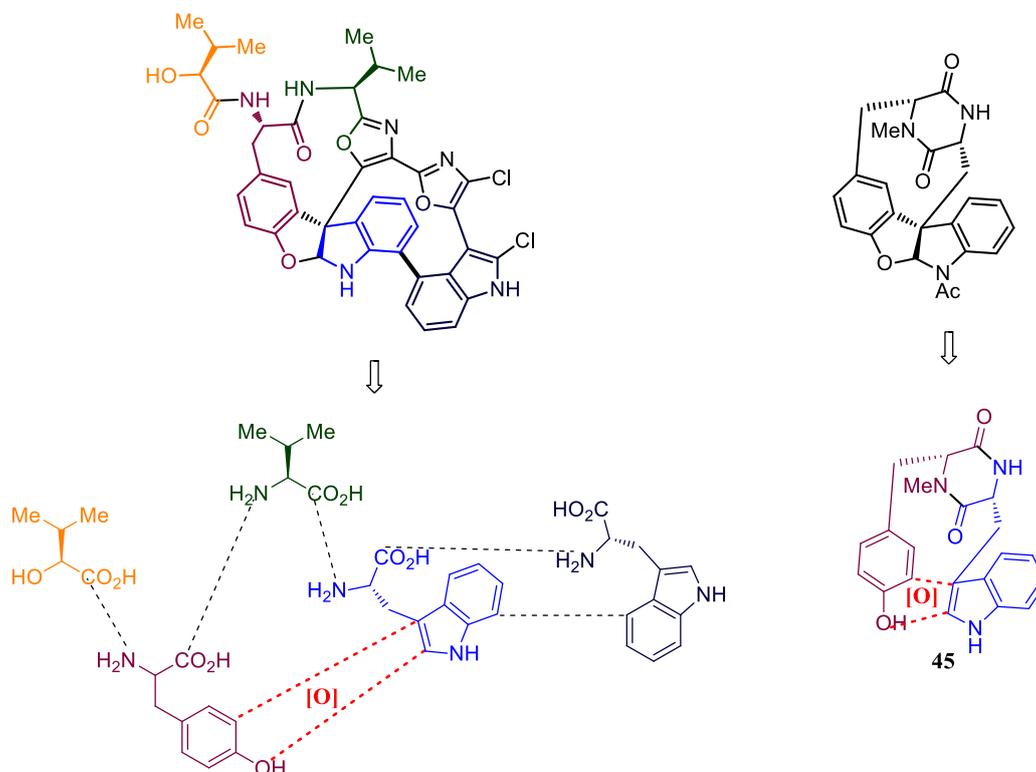
Les différentes méthodes évoquées dans ce chapitre présentes à la fois des avantages et des inconvénients. Par exemple, comme évoqué plus haut, la méthode de synthèse des benzofuroindolines par addition nucléophile sur des quinones est limitée à des benzofuroindolines contenant un groupement électrodonneur sur la partie benzo(furo) en raison de la nature du réactif quinone.

Bien que très élégante la méthode développée lors de la synthèse totale du diazonamide A par MacMillan, nécessite un couplage au palladium entre un *ortho* halophénol et un 3-boro-indole et à l'heure actuelle la méthode est limitée aux aldéhydes insaturés comme agent d'alkylation en C<sub>3</sub> de l'indole.

D'un point de vue conceptuel, la méthode la plus attirante pour former une benzofuroindoline est le couplage oxydant direct entre un indole et un phénol.

#### 4. Hypothèse biogénétique et exemples d'applications

Après avoir élucidé la structure du diazomamide A, Harran a proposé dans son étude une origine biosynthétique de la molécule. (**Schéma 25**)



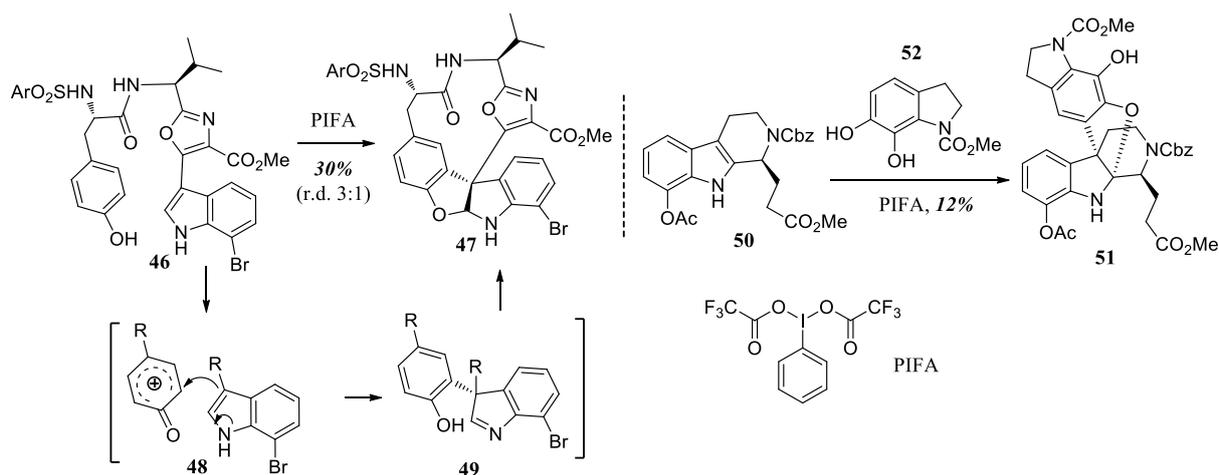
**Schéma 25** – Hypothèse biogénétique de formation du diazomamide A et de l'azonazine

Le diazomamide A proviendrait de l'union de 3 acides aminés (tryptophanes, tyrosine et valine) ainsi que l'acide isovalérique. La formation du noyau benzofuroindoline se ferait par un couplage oxydant en le phénol de la tyrosine et l'indole du tryptophane. Par analogie, le même raisonnement peut être appliqué à l'azonazine, qui serait issue du couplage entre l'indole et le phénol de la dicétopipérazine **45**. (**Schéma 25**)

Seulement 3 exemples dans la littérature tirent profit de cette hypothèse biogénétique de couplage oxydant entre un indole et phénol.

Dans le contexte du diazomamide A, Harran a réalisé cette transformation bio-inspirée intramoléculaire de **46** en **47** à l'aide de bis(trifluoroacétate)iodobenzène (PIFA).<sup>24</sup> (**Schéma 26**)

<sup>24</sup> A. W. G. Burgett, Q. Li, Q. Wei, P. G. Harran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961–4966.



**Schéma 26** – Couplage oxydant indole/phénol en synthèse totale

Il est supposé que le dérivé d'iode hypervalent oxyde le phénol en phénoxénium **48**. L'attaque en C<sub>3</sub> de l'indole sur ce réactif conduit à l'imine **49** puis à **47**. Le rendement modeste s'explique par la très grande réactivité du phénoxénium **48** qui conduit à plusieurs réactions secondaires. La société Joyant Pharmaceuticals dont Harran est le cofondateur a réussi à réaliser la cyclisation oxydante du même précurseur par oxydation électrochimique sur une trentaine de grammes avec un rendement légèrement supérieur (40%).<sup>25</sup>

Danishefsky<sup>26</sup> puis Nicolaou et Chen<sup>27</sup> ont reporté une version intermoléculaire de cette transformation dans le contexte des synthèses de la phalarine et de l'haplophytine. Danishefsky ne précise pas de rendement sur un composé modèle tandis que Nicolaou et Chen ont obtenus 12% de **51** lors du couplage entre **50** et **52** lors de la synthèse totale de l'haplophytine. (**Schéma 26**)

<sup>25</sup> G. Hanson, C. Caldwell, P. G. Harran, S. Harra, Q. Wei, M. Zhou, **2010**, *US7851620 B2*, Joyant Pharmaceuticals.

<sup>26</sup> S. J. Danishefsky, C. Chan, C. Li, F. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4839–4841.

<sup>27</sup> K. C. Nicolaou, S. M. Dalby, S. Li, T. Suzuki, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7616–7620.

A l'instar des exemples cités précédemment, Yao a appliqué une stratégie similaire lors de la 1<sup>ère</sup> synthèse totale de l'azonazine<sup>28</sup> en utilisant des dérivés d'iodes hypervalent (PIDA) sur la dicétopipérazine **45**. (Schéma 27)

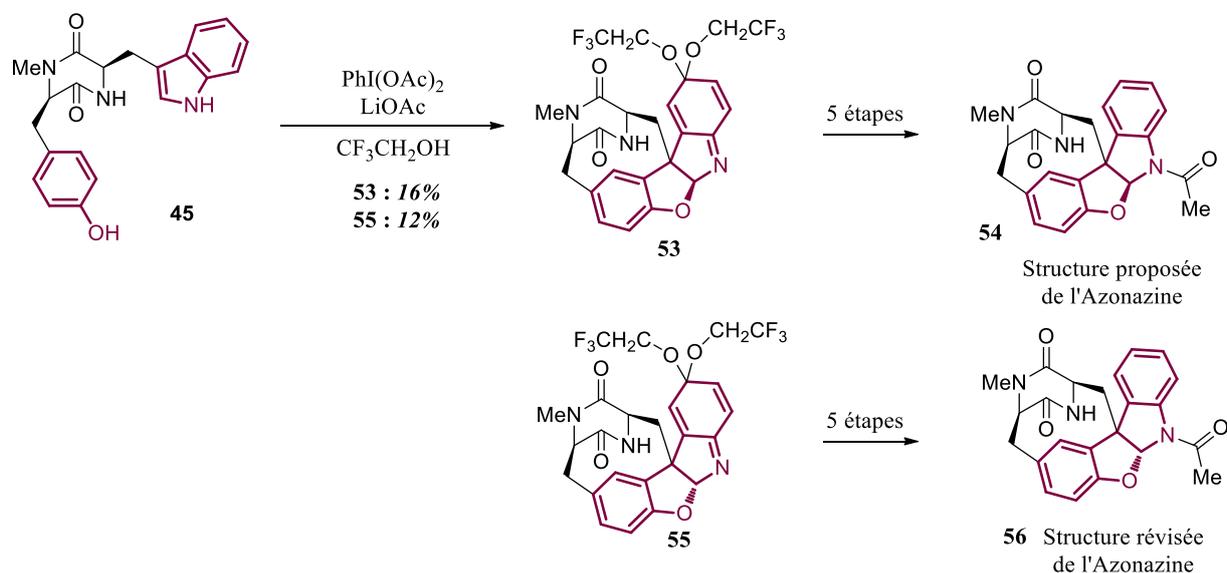


Schéma 27 – Synthèse totale de l'azonazine

Cependant, et contrairement à Nicolaou et Harran, les auteurs n'ont pas été en mesure d'isoler directement la benzofuroindoline. Au lieu de ça, ils ont observé les produits de sur-oxydation **53** et **55**. D'un point de vue mécanistique, ces produits seraient issus, après formation de la benzofuroindoline, de l'oxydation de cette dernière avec attaque du solvant (ici le trifluoroéthanol) sur le centre le plus électrophile, la position en *para* de l'azote.

Malgré cela, ils ont pu finir la synthèse totale de la structure proposée de l'azonazine **54** en construisant la benzofuroindoline en 5 étapes à partir de **53**. Après avoir observé des différences spectrales entre le produit naturel et le produit synthétisé, ils ont utilisé le diastéréoisomère **55** de **53** et proposer une nouvelle structure **56** de l'azonazine.

<sup>28</sup> a. J.-C. Zhao, S.-M. Yu, Y. Liu, Z.-J. Yao, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4300–4303.

b. J.-C. Zhao, S.-M. Yu, H.-B. Qiu, Z.-J. Yao, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3197–3210.

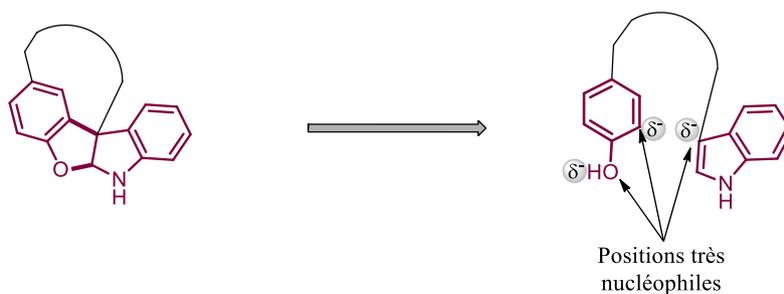
Pour conclure, le diazonamide A découvert au début des années 90 par l'équipe de Fenical a montré, grâce aux travaux ultérieurs de Harran, des propriétés biologiques sans précédent et a permis de mettre au jour une enzyme spécifique à la division des cellules cancéreuses et qui ne semble pas être essentielle à celle des cellules saines.

Pour ces raisons, la synthèse de cette molécule, et notamment les stratégies pour fabriquer le cœur de la molécule, ce noyau benzofuroindoline peu commun, ont pris un essor considérable ces 20 dernières années.

Cependant, parmi toutes ces stratégies, peu d'entre elles tirent avantage de la biogénèse probable proposée par Harran, à savoir le couplage direct entre un indole et un phénol.

Les 3 exemples cités juste avant, malgré de très belles applications en synthèse totale, sont limités. En effet, ces méthodes se sont avérées très substrat-dépendantes, beaucoup de produits de sur-oxydation apparaissent au cours de la réaction, d'où des rendements en règle générale très modeste.

Le problème majeur de cette stratégie de couplage direct provient de la nature même des noyaux phénols et indoles. En effet, ces deux entités, et notamment le noyau indole, sont connus pour être parmi les meilleurs nucléophiles aromatiques (l'indole est environ  $10^{13}$  fois plus nucléophile que le benzène). (**Schéma 28**)



**Schéma 28** – Couplage de deux nucléophiles pour la biogénèse des benzofuroindolines

Même si la stratégie de couplage oxydant entre deux nucléophiles a été beaucoup développée ces dernières années,<sup>29,30</sup> les exemples évoqués précédemment dans ce chapitre ont montré leurs limitations.

<sup>29</sup> Revue sur le couplage oxydant d'aromatiques : J. A. Ashenurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 540–548.

<sup>30</sup> Revue sur le couplage entre 2 nucléophiles : C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1780–1824.

Dans ce contexte, Harran a réalisé l'oxydation du phénol pour le rendre électrophile et réaliser le couplage oxydant indole/phénol. Toutefois cette approche est limitée tant en termes de rendements que de compatibilité fonctionnelle. Une autre approche que nous proposons est d'inverser la réactivité de l'autre noyau aromatique et rendre ainsi l'indole électrophile. Nous allons donc étudier l'umpolung de l'indole dans le cadre de la synthèse de benzofuroindolines.

Avant de rentrer dans les détails de cette étude, il est nécessaire de connaître de façon plus approfondie la réactivité générale de ce noyau singulier qui est maintenant bien établie.

## C. Réactivités de l'indole

### 1. Histoire et réactivité générale

En 1866, Adolf Von Baeyer a étudié la structure de la teinture indigo **57**. Partant d'un extrait brut, après une étape d'oxydation et après réduction de l'isatine **58**, il a pu isoler 2 composés **59** et **60** qu'il a nommé respectivement Oxindole et Dioxindole.<sup>31</sup> (Schéma 29)

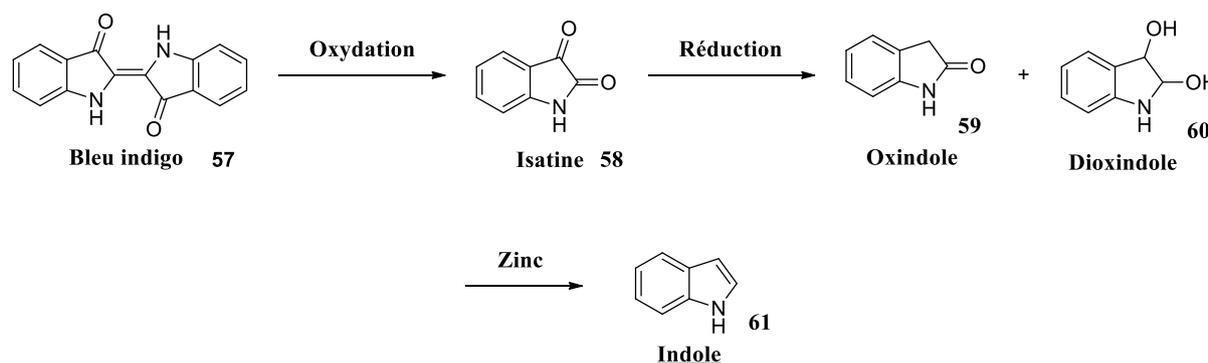


Schéma 29 – Découverte de l'indole par Baeyer

Baeyer et Emmerling ont continué cette étude quelques années plus tard<sup>32</sup> et après réduction par du zinc de ce mélange, ils ont mis au jour un composé blanc cristallin **61** à l'odeur caractéristique qu'ils ont nommé, d'après la contraction d'**indigo** et **oleum**, indole. (Schéma 29)

Depuis lors, ce noyau a été beaucoup étudié pendant les 90 premières années de sa découverte<sup>33</sup> mais c'est au début des années 1950 que la chimie de l'indole a connu un véritable essor.

Dans les années 50, la découverte majeure de deux médicaments contenant un noyau indole, la réserpine<sup>34</sup> et la vincristine,<sup>35</sup> a en effet contribué grandement à étudier encore plus la chimie de cet hétérocycle. (Schéma 30)

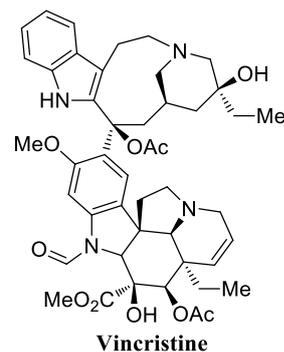
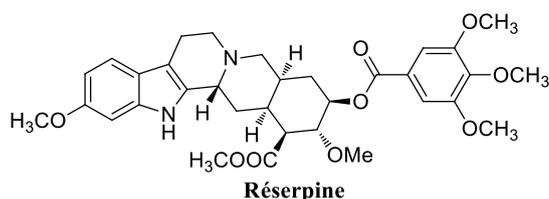
<sup>31</sup> A. Baeyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1866**, 140, 295–313

<sup>32</sup> A. Baeyer, A. Emmerling, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 679–685

<sup>33</sup> R. B. Van Order, H. G. Lindwall, *Chem. Rev.* **1942**, 30, 69–96

<sup>34</sup> J. M. Muiler, E. Schlittler, H. J. Bein, *Experientia* **1952**, 8, 338

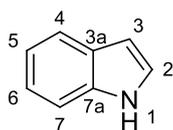
<sup>35</sup> R. L. Noble, C. T. Beer, J. H. Cutts, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, 76, 882-894



**Schéma 30** – Deux médicaments contenant un noyau indole

Parmi les 100 médicaments les plus vendus aux mondes, 8 d'entre eux contiennent un noyau indole. Depuis la réserpine et la vincristine les médicaments, tels que le Taladastatil ou la fluvastatine parmi d'autres, génère un revenu de plus de 3.2 milliards de dollars pour les industries pharmaceutiques et il est bien normal que, dans un tel contexte, cet hétérocycle soit l'un des plus étudiés au monde.

L'indole est un hétérocycle possédant 10 électrons  $\pi$ , le doublet libre de l'azote sur le noyau pyrole lui permettant de lui conférer son aromaticité. L'indole s'avère en effet être une base faible ( $pK_a = -2,4$  pour l'acide conjugué) étant donné que la protonation de l'azote casserait l'aromaticité du noyau. La numérotation IUPAC des atomes de l'indole est décrite telle que dans le **Schéma 31**.

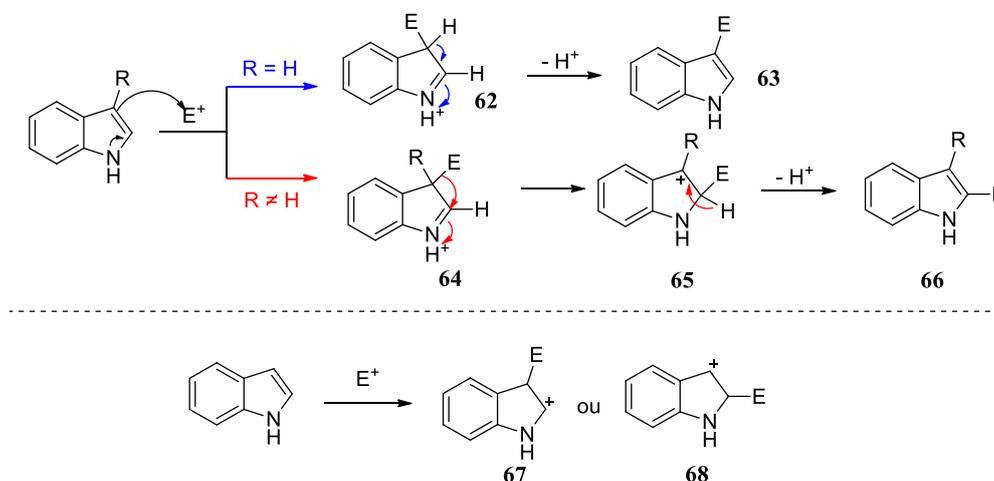


**Schéma 31** – Numérotation standard de l'indole

En tant que noyau très riche en électrons, l'une des réactions les plus étudiée sur cet hétérocycle est bien évidemment la substitution électrophile aromatique. Contrairement au pyrole simple, l'addition d'électrophile à lieu préférentiellement en C<sub>3</sub>. (**Schéma 32**)

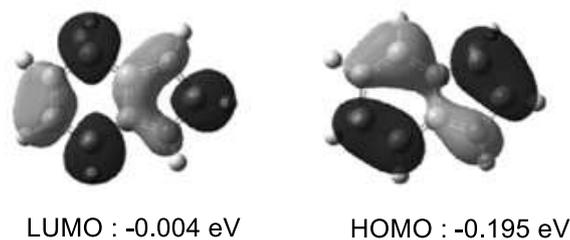
Cette réactivité peut-être expliqué par le simple fait du caractère énamine de la double liaison dans le noyau pyrole. Si la position 3 n'est pas substituée, l'attaque de l'énamine formera l'iminium **62** et après réaromatisation aboutira à l'indole substitué **63** en position 3. Même si la position 3 est déjà substituée, l'attaque de l'électrophile se fera toujours préférentiellement sur cette position pour former l'iminium **64**, néanmoins une migration 1,2 de la position 3 à la position 2 pourra former le carbocation **65** qui, après réaromatisation, aboutira à l'indole

substitué **66** en position 2.<sup>36</sup> De plus, l'attaque directe du carbone 2 sur un électrophile aboutirait au carbocation **68** moins stable que **67** car ses formes limites de résonance détruiraient l'aromaticité du cycle benzénique.



*Schéma 32 – Réactivité générale de l'indole*

De manière plus théorique, en analysant les valeurs des orbitales frontières de l'indole, on peut également rationaliser cette réactivité. (Schéma 33)



*Schéma 33 – Théorie des orbitales frontières pour l'indole*

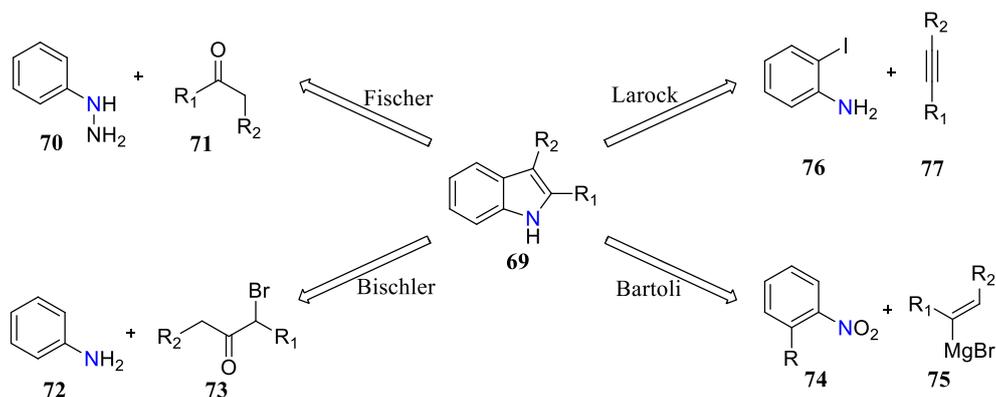
Comme on peut le voir ce schéma, l'indole possède une HOMO de relativement haute énergie avec la plus haute valeur en C<sub>3</sub>. De plus, la fonction de Fukui condensé pour l'attaque électrophile montre des valeurs de 0.08, 0.05 et 0.18 pour les positions 1, 2 et 3 respectivement, démontrant ainsi une plus grande réactivité de la position 3 vis-à-vis des électrophiles mous.<sup>37</sup>

<sup>36</sup> C. Valdès, J. Barluenga, in *Mod. Heterocycl. Chem.*, **2011**, pp. 377–382.

<sup>37</sup> A. Martínez, M.-V. Vázquez, J. Luis Carreón-Macedo, L. E. Sansores, R. Salcedo, *Tetrahedron* **2003**, 59, 6415–6422.

## 2. Synthèse et fonctionnalisations

Les méthodes de synthèses d'indoles **69** sont abondantes dans la littérature et notamment dans les publications de ces dernières années.<sup>38</sup> Il apparaît peu judicieux ici de décrire toutes les méthodes recensées pour synthétiser cet hétérocycle mais certaines d'entre elles sont plus développées que d'autres. (**Schéma 34**)



**Schéma 34** – Exemples de méthodes de synthèse d'indole

La réaction de Fischer, faisant intervenir une phénylhydrazine **70** et un dérivé carbonylé **71**, est sans aucun doute l'une des plus anciennes et une des plus utilisées pour synthétiser le noyau indole.<sup>39</sup> Même si elle reste la méthode de choix des chimistes de synthèse pour fabriquer un indole, elle souffre cependant de conditions dures, généralement haute température en milieu acide fort, et de ce fait, n'est pas applicable en toutes circonstances.

La méthode de Bischler, apparue il y a plus de 120 ans maintenant,<sup>40</sup> a été elle aussi largement étudiée. La substitution nucléophile entre l'aniline **72** et une  $\alpha$ -bromocétone **73** conduit à une aminocétone aryle qui subit une cyclisation (généralement promue par un acide de Lewis ex :  $\text{ZnCl}_2$ ...) pour former l'indole. De façon similaire à la synthèse de Fischer, même si elle permet de s'affranchir des problèmes liés à l'utilisation de phénylhydrazines, des conditions dures sont nécessaires pour la réaction de Bischler et donc l'applicabilité de cette réaction reste limitée.

<sup>38</sup> a. R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, **1970**; b. R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, London, **1996**; c. G. W. Gribble *J. Chem. Soc. Rev. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045–1075; d. S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873–2920; e. S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR215–PR283; f. G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911; g. D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195–7210; h. M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29–41

<sup>39</sup> E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241–2245.

Pour une revue voir : B. Robinson *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373–401.

<sup>40</sup> a. A. Bischler, H. Brion *Chemische Berichte* **1892**, *25*, 2860. b. A. Bischler, P. Firemann *Chemische Berichte* **1893**, *26*, 1336.

La méthode de Bartoli, mettant en jeu un nitroarene *ortho*-substitué **74** et un bromure de magnésien vinylique **75** est aussi une des méthodes très utilisées.<sup>41</sup> Néanmoins, la présence obligatoire d'un substituant en position *ortho*, menant à un dérivé indolique substitué en position 7, reste une limitation majeure même si récemment une méthode utilisant des *o*-bromonitroarenes permet, après réduction à l'hydrure de tributylétain, d'obtenir des indoles non substitué en position 7.<sup>42</sup>

Enfin, la synthèse de Larock est apparue avec l'avènement de la chimie du palladium.<sup>43</sup> En présence de palladium et de base, l'*o*-iodoaniline **76** réagit avec l'alcyne **77** pour obtenir via un intermédiaire vinylpalladium, le dérivé indole. Même si elle demeure l'une des réactions les plus attractives pour obtenir des indoles 2,3-disubstitués, l'une des limitations de cette réaction reste la régiosélectivité observée lors du couplage mêmes si certaines règles ont pu voir le jour récemment.

La fonctionnalisation des indoles en position 3 est un sujet très vaste dans la bibliographie, et notamment la plus récente. A l'instar des méthodes de synthèses d'indoles, il serait bien présomptueux de pouvoir décrire de façon exhaustive toutes les réactions décrites dans la littérature mais il demeure important de mettre en avant certaines possibilités qu'offre cet hétérocycle unique.

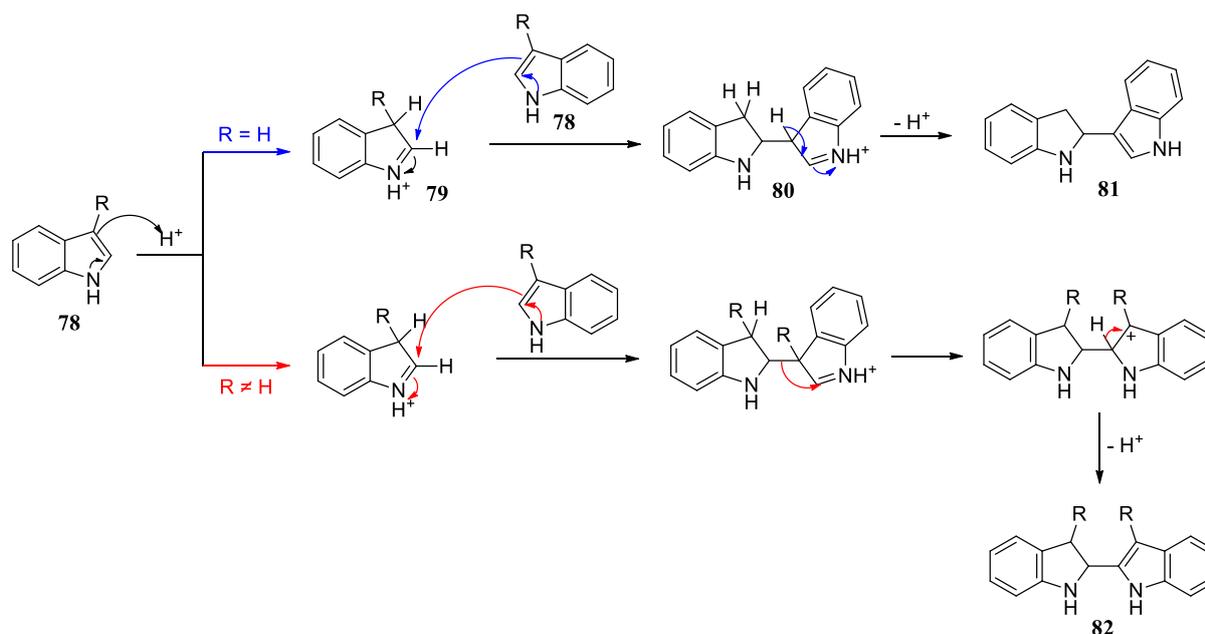
Comme mentionné précédemment, l'attaque de l'indole sur un électrophile se fait de façon prépondérante par sa position 3. A cause de cela, le comportement de cet hétérocycle en milieu acide de Brønsted est une réaction caractéristique de l'indole. En effet, en milieu acide faible, l'indole subi une dimérisation très rapide. (**Schéma 35**)

---

<sup>41</sup> G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2129.

<sup>42</sup> A. Dobbs, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 638–641.

<sup>43</sup> R. C. Larock, E. K. Yum *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689–6690. b. R. C. Larock, E.K. Yum, M. D. Refvik *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652–7662.



**Schéma 35** – Dimérisation de l'indole en milieu acide

La dimérisation de l'indole peut-être perçue comme une réaction de Mannich où l'iminium **79**, formé par protonation de l'indole **78**, agirait comme électrophile. Il va être attaqué par un indole non protoné **78** et former l'intermédiaire **80** qui se réaromatisera quasi-instantanément pour former le dimère **81** connecté par les positions 2 et 3. De façon similaire, les indoles déjà substitués en position 3 subiront également une dimérisation en milieu acide mais le produit de dimérisation **82** sera connecté par les positions 2. (**Schéma 35**)

Beaucoup d'autres électrophiles différents du simple proton peuvent être introduits sur la position 3 de l'indole, faisant de cette position la plus facilement fonctionnalisable de cet hétérocycle.<sup>44</sup> (**Schéma 36**)

<sup>44</sup> R. J. Sundberg, *Top. Heterocycl. Chem.* 2010, **26**, 47-116.

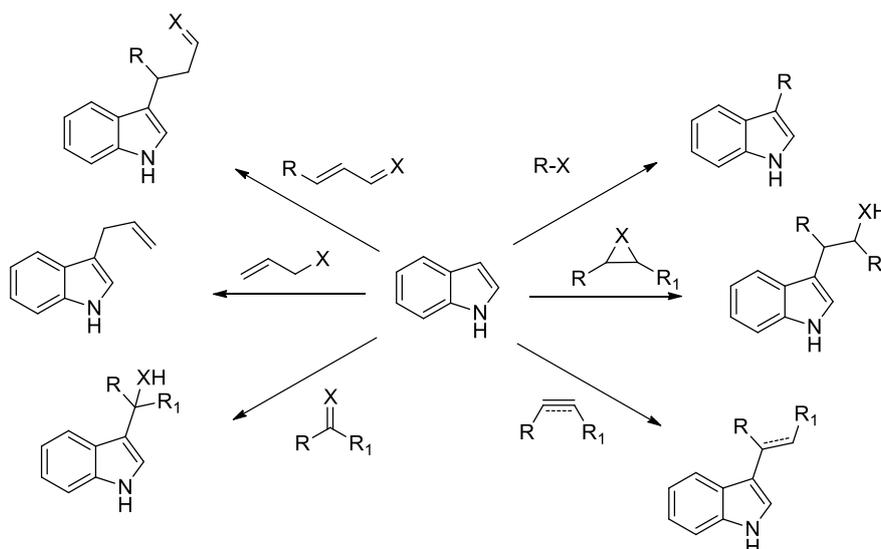


Schéma 36 – Exemples de réactions utilisant la nucléophilie de l'indole

La plupart de ces réactions se font par activation de l'électrophile par des acides de Lewis ou des acides de Brønsted.

Enormément de variantes catalytiques métalliques et organocatalytiques ont vu le jour pour accéder à des versions énantiosélectives.<sup>45</sup>

Elles permettent de mettre en avant que l'indole, est l'un des meilleurs nucléophiles aromatiques qui soit.<sup>46</sup>

Ayant bien établi la réactivité la plus connue de l'indole et, dans le contexte du diazomamide A, il est important de s'intéresser maintenant à la synthèse de motifs 3-arylindolines. Obtenir ce type de motif est un défi synthétique à part entière que beaucoup de grandes équipes dans le monde ont tenté de relever.

<sup>45</sup> M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9608–9644.

<sup>46</sup> C. Valdès, J. Barluenga, in *Mod. Heterocycl. Chem.*, **2011**, pp. 436–453

## D. Synthèse de motifs 3-arylindolines

Mis à part les molécules naturelles contenant un noyau benzofuroindoline déjà évoquées (**Schéma 14**), les dérivés indolines possédant un groupement aryle en position 3 se trouvent dans de nombreux produits naturels ou d'éventuels principes actifs de médicaments. (**Schéma 37**)

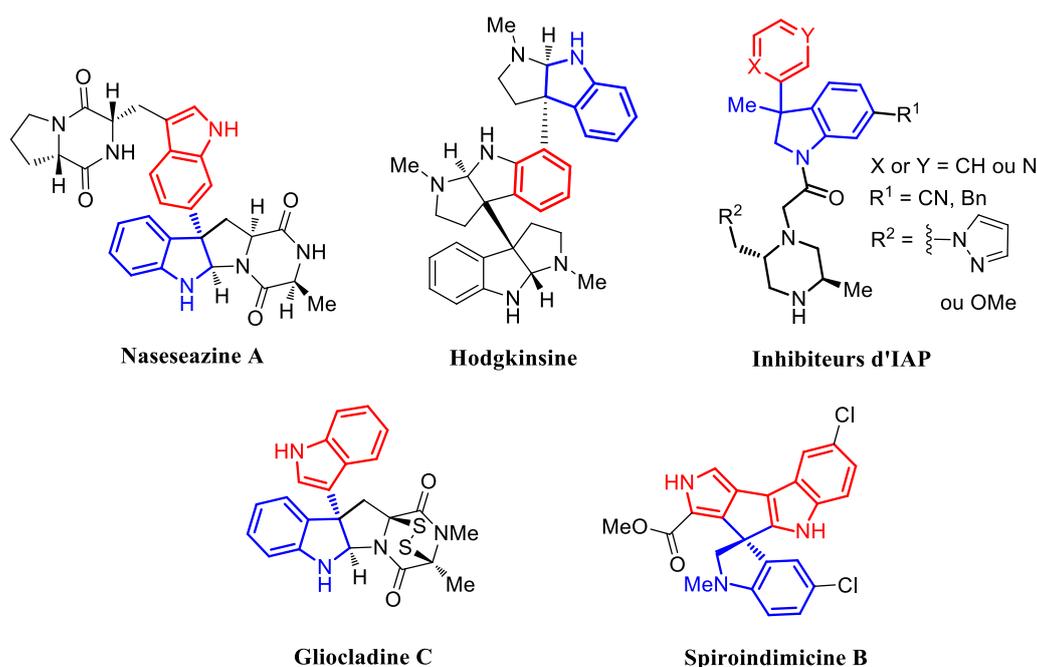


Schéma 37 – Produits naturels ou molécules bioactives contenant le motif 3-arylindoline

Les substances naturelles possédant un ou plusieurs motifs pyrroloindolines telles que le nasesezaine A,<sup>47</sup> l'hodgkinsine<sup>48</sup> ou le gliocladine C<sup>49</sup> possèdent des activités biologiques intéressantes. Ce dernier possédant notamment un pont disulfure qui induit une activité antitumorale importante.<sup>50</sup> Le spiroindimicine B possède quant à lui un motif spiro-pyrroloindolye très rare dans la littérature ainsi qu'une activité antitumorale modeste contre certaines cellules cancéreuses.<sup>51</sup> Enfin, les motifs 3-aryl-N-acylindolines ont récemment été décrits comme étant des inhibiteurs d'inhibiteurs d'apoptose (IAP) qui sont surexprimés dans beaucoup de cancers.<sup>52</sup>

<sup>47</sup> R. Raju, A. M. Piggott, M. Conte, W. G. L. Aalbersberg, K. Feussnerand, R. J Capon, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3862

<sup>48</sup> J. Fridrichsons, M. F. Mackay, A. McL. Mathieson, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 85

<sup>49</sup> J.-Y Dong, H.-P. He, Y.-M. Shen, K.-Q. Zhang *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1510

<sup>50</sup> N. Boyer, K. C. Morrison, J. Kim, P. J. Hergenrother, M. Movassaghi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1646–1657.

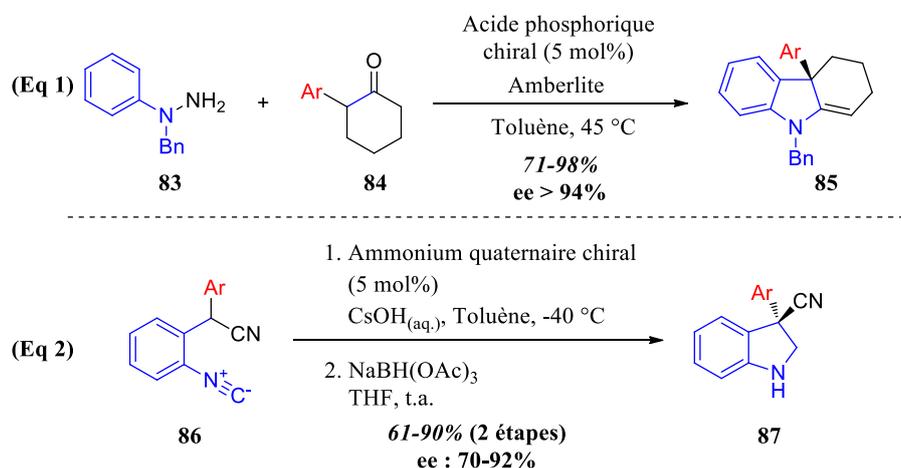
<sup>51</sup> W. Zhang, Z. Liu, S. Li, T. Yang, Q. Zhang, L. Ma, X. Tian, H. Zhang, C. Huang, S. Zhang, J. Ju, Y. Shenand, C. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3364.

<sup>52</sup> A. J.-A Woolford, *et al.* WO2012/143726, 2012.

### 1. Synthèse des 3-arylindolines ne partant pas d'indoles

Les synthèses permettant d'obtenir ce type de motifs directement à partir d'indoles sont nombreuses dans la littérature mais il peut être intéressant de mentionner quelques exemples récents qui utilisent d'autres stratégies.

L'équipe de List a décrit en 2013 une réaction d'indolisation de Fischer interrompue asymétrique utilisant un acide de Brønsted chiral.<sup>53</sup> Cette stratégie permet à partir de phénylhydrazines protégées **83** (la nature du groupement protecteur étant cruciale pour l'énantiosélectivité) et d' $\alpha$ -arylcyclohexanones **84** d'accéder à des motifs 3-arylindolines **85** énantiomériquement enrichies (**Schéma 38, Eq 1**). L'équipe de Neil Garg avait au préalable décrit une méthode d'indolisation de Fischer interrompue partant d'hémiacétals comme partenaire carbonyle et ainsi pu obtenir une indoline arylée racémique.<sup>54</sup>



**Schéma 38** – Synthèses motif 3-arylindolines par construction de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>

Une méthode très élégante de synthèse asymétrique de 3-cyano-3-arylindolines **87** via une cyclisation 5-endo-dig entre un  $\alpha$ -cyanocarbanion et un isonitrile **86** a été publiée par l'équipe de Smith.<sup>55</sup> Cette réaction repose sur l'activation par un acide de Brønsted de l'isonitrile dans des conditions de transfert de phase asymétrique en présence d'une base de Brønsted (**Schéma 38, Eq 2**).

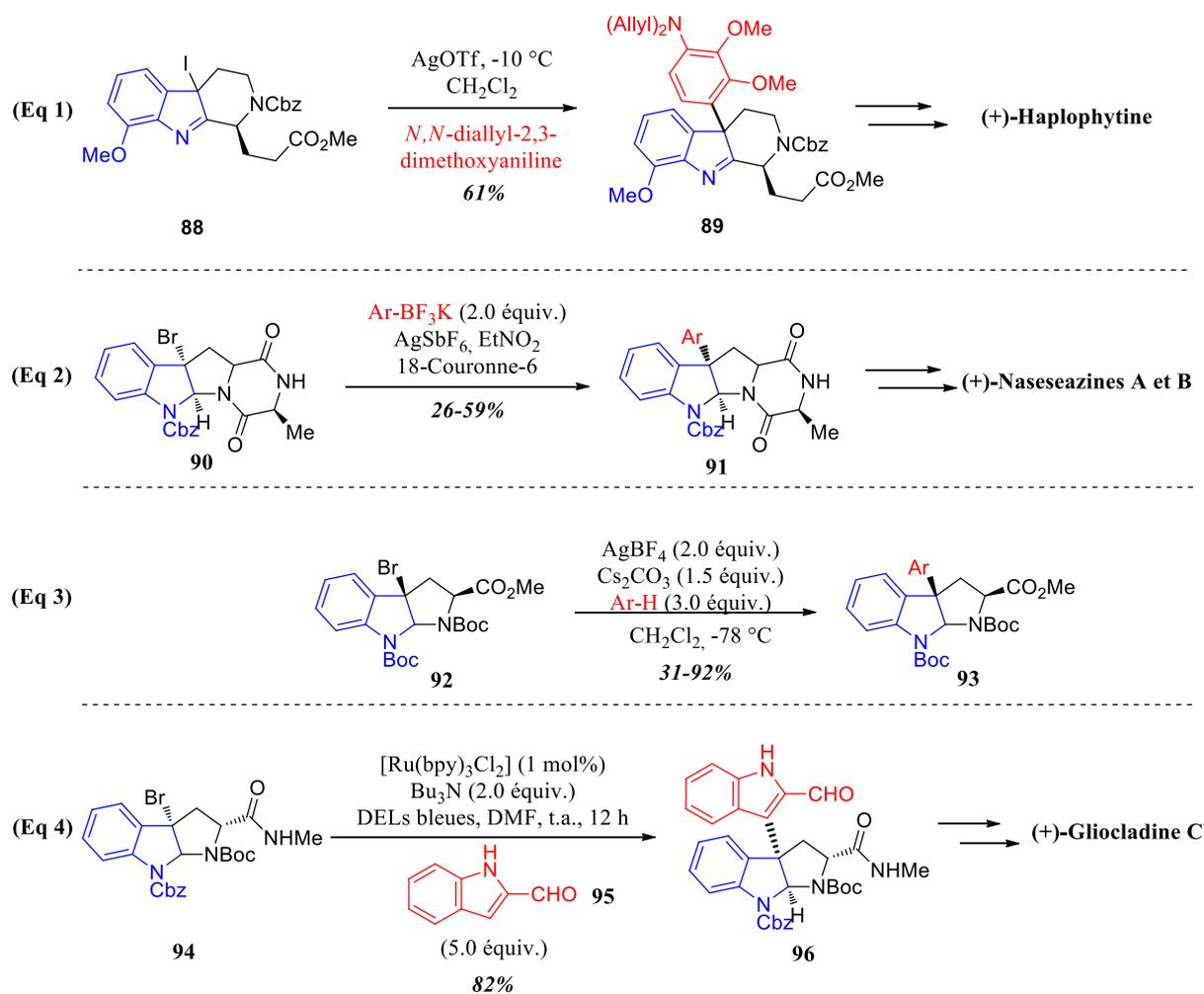
<sup>53</sup> A. Martínez, M. J. Webber, S. Müller, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9486–9490.

<sup>54</sup> M.W. Boal, A.W. Schammel, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3458 – 3461.

<sup>55</sup> M. Li, P. A. Woods, M. D. Smith, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2907–2911.

## 2. A partir de 3-halogénoindolines

Le motif 3-halogénoindoline peut facilement s'obtenir en faisant réagir sur des indoles, des donneurs d'halogènes électrophiles (NBS, NCS, Sélectfluor...). A partir de ces motifs, quelques réactions d'arylation, la plupart utilisant des sels d'argent, ont été décrites pour obtenir des 3-arylindolines et ont trouvé des applications en synthèse totale. (**Schéma 39**)



**Schéma 39** – Synthèse de 3-arylindolines à partir de 3-halogénoindoles

Lors d'une synthèse totale de l'haplophytine, Fukuyama a introduit la *N,N*-diallyl-2,3-diméthoxyaniline sur la 3-iodocarboline **88** à l'aide du triflate d'argent pour aboutir au composé **89** avec un rendement de 61% et un ratio diastéréomérique de 2/1 en faveur du composé *trans* (**Schéma 39, Eq 1**). L'utilisation de triflate d'argent permettrait de créer un carbocation benzylique par formation d'iodure d'argent, et ainsi la position la plus nucléophile de l'aniline s'ajouterait sur ce carbocation.<sup>56</sup>

<sup>56</sup> H. Ueda, H. Satoh, K. Matsumoto, K. Sugimoto, T. Fukuyama, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7600–7603.

L'équipe de Movassaghi est depuis longtemps intéressée par la synthèse totale de molécules contenant des motifs pyrroloindolines. Au cours de la synthèse totale des naseezazines A et B, elle a mis au point une méthodologie permettant d'introduire des groupements aryles sur la position 3 des pyrroloindolines à partir de 3-bromopyrroloindolines **90**. Utilisant des aryltrifluoroborates comme nucléophiles  $\pi$ , les auteurs ont pu additionner ces derniers sur les 3-bromopyrroloindolines **90** pour obtenir avec de bons rendements les 3-arylpyrroloindolines **91**.<sup>57</sup> L'utilisation de sels d'argent, à l'instar de l'exemple précédent, sert de promoteur d'ionisation tandis que l'éther couronne servira à augmenter la nucléophilie de l'aryltrifluoroborate. (Schéma 39, Eq 2)

Cette méthode d'arylation de pyrroloindolines activé par des sels d'argent a été généralisée par l'équipe de Qin lors de la synthèse totale des dérivés de l'ardeemin.<sup>58</sup> Leur objectif premier était d'utiliser cette méthodologie pour additionner des dérivés stannylés sur la 3-bromopyrroloindoline **92**. Au cours de l'optimisation de cette réaction, en changeant le solvant par du toluène, ils ont isolé le composé **93** (avec Ar = 4-Mephenyl) avec un rendement de 87%. Ils ont pu étendre cette réaction aux composés aromatiques généralement riches en électrons ainsi que des hétérocycles comme le thiophene ou encore le furane. (Schéma 39, Eq 3)

Enfin le dernier exemple d'arylation mentionné ici a été décrit par l'équipe de Corey Stephenson lors d'une synthèse totale élégante du gliocladine C en 10 étapes avec un rendement global de 30%.<sup>59</sup> L'étape clé de cette synthèse totale est le couplage photocatalysé entre la 3-bromopyrroloindoline **94** et l'indole **95**. Ce couplage a été rendu possible par réduction photocatalysée de **94**, en présence de catalyseur au ruthénium, pour obtenir un intermédiaire radicalaire. Ce radical est ensuite piégé par l'indole **95** substitué en position 2, l'addition radicalaire se faisant généralement sur cette position si celle-ci n'est pas substituée. Les auteurs ont pu obtenir l'intermédiaire clé **96** de leur synthèse totale, sur l'échelle du gramme, avec un excellent rendement de 82% et sous la forme d'un seul diastéréoisomère. (Schéma 39, Eq 4)

<sup>57</sup> J. Kim, M. Movassaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14940–14943.

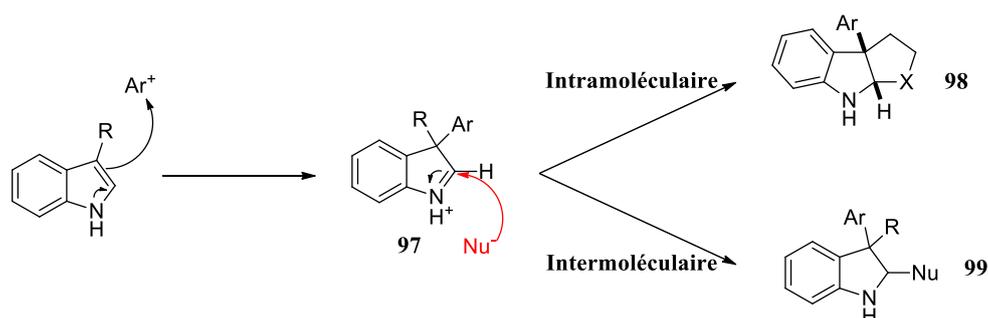
<sup>58</sup> Y. Wang, C. Kong, Y. Du, H. Song, D. Zhang, Y. Qin, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2793–2797

<sup>59</sup> L. Furst, J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9655–9659.

### 3. Par déaromatisation arylante directe

Pour parvenir à synthétiser des 3-arylindolines, la stratégie de déaromatisation directe d'indoles, sans oxydation préalable, semble être une méthode de choix. Ces réactions ont été largement étudiées et connaissent énormément d'applications en synthèse totale. Parmi elles, on peut citer les cycloadditions (Cyclopropanation, [2+2], Diels-Alder...), les réactions d'alkylation ou d'allylation et bien d'autres. Tous ces travaux ont été remarquablement bien résumés et commentés dans des revues récentes.<sup>60</sup> Parmi elles, les déaromatisations arylantes tiennent une grande place.

Comme mentionné précédemment, la seconde étape d'une réaction de substitution électrophile aromatique avec un noyau indole est une réaction de réaromatisation pour reformer l'hétérocycle si  $R = H$  (**Schéma 40**). Cependant, après formation de l'indolenium **97**, si  $R \neq H$ , ce dernier peut subir une attaque nucléophile inter ou intramoléculaire menant soit à l'indoline **98** soit à l'indoline **99**. (**Schéma 40**)



**Schéma 40** – Voies de déaromatisations d'indoles

L'équipe de Bedford a décrit un couplage oxydant de type Heck intramoléculaire à partir de motifs **100** pour aboutir à des motifs 5,10b-dihydroindolo[2,3-*b*]indoles **101** très réactifs avec cependant un nombre limité de 8 exemples.<sup>61</sup> Après hydrolyse acide, ces composés mènent à des motifs 3-aryloxindoles **102**. En présence d'organométalliques (lithiens ou magnésiens) ou encore d'hydrures ( $R_2 = H$ ) comme nucléophiles externes, ils ont pu obtenir des motifs 5,10b-tetrahydroindolo[2,3-*b*]indoles **103** jusque-là inconnu dans la littérature. (**Schéma 41, Eq 1**)

<sup>60</sup> a. Q. Ding, X. Zhou, R. Fan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4807–4815. b. S. P. Roche, J.-J. Youte Tendoung, B. Tréguier, *Tetrahedron* **2014**, DOI 10.1016/j.tet.2014.06.054. c. C. C. J. Loh, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 46–48. d. C.-X. Zhuo, W. Zhang, S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662–12686.

<sup>61</sup> R. B. Bedford, N. Fey, M. F. Haddow, R. F. Sankey, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3649–3651.

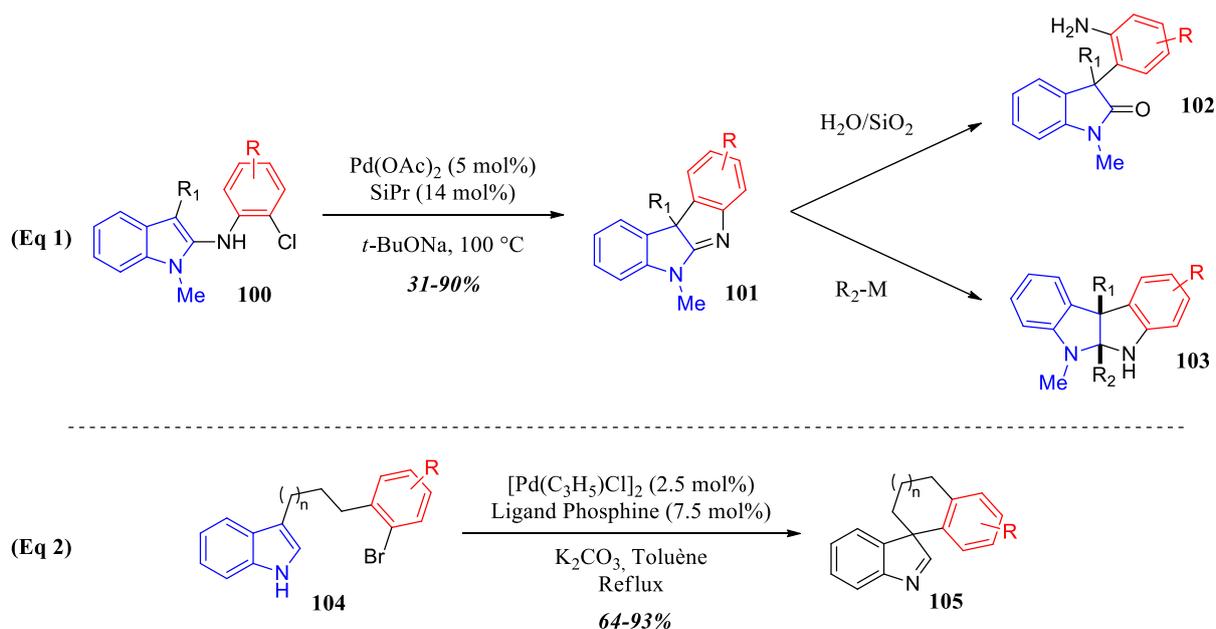


Schéma 41 – Déaromatisations par couplage de Heck oxydant

Utilisant le même principe de couplage oxydant, l'équipe de You a pu montrer que les substrats de type **104**, dans les conditions de Heck, pouvaient aboutir à des motifs spiroindolenines **105** avec un champ d'application très étendu et des rendements bons à excellents.<sup>62</sup> Par l'utilisation de ligands phosphines chiraux, ils ont même été en mesure d'obtenir les composés **105** avec des énantiosélectivités allant jusqu'à 61%, décrivant ainsi le seul exemple de couplage de Heck oxydant déaromatisant énantiosélectif. (**Schéma 41, Eq 2**)

La plupart des exemples ci-dessus ont besoin de fonctionnalisations préalables avant l'étape d'arylation proprement dite. Récemment, beaucoup de groupes renommés ont développé des méthodes d'arylations directes de substrats beaucoup plus simples en utilisant des réactifs d'iode hypervalents arylés. Ces réactifs, généralement notés (Ar)<sub>2</sub>IX, sont connus dans la littérature pour être de très bon substituts d'aromatiques électrophiles.<sup>63</sup> Connaissant la nucléophilie de l'indole évoqué de nombreuses fois plus haut, l'utilisation de ces réactifs semble approprié pour obtenir les 3-arylindolines escomptées.

Le premier à avoir décrit l'utilisation de ces sels de diaryliodonium sur des indoles est Baran en 2009 (**Schéma 42, Eq 1**).<sup>64</sup> Partant d'indoles **106** et avec l'utilisation d'une base forte très encombrée **107** qui s'est avérée cruciale, les auteurs ont obtenu les dérivés **108** avec des bonnes conversions. La plupart de ces imines **108** n'étant pas très stable au cours du temps,

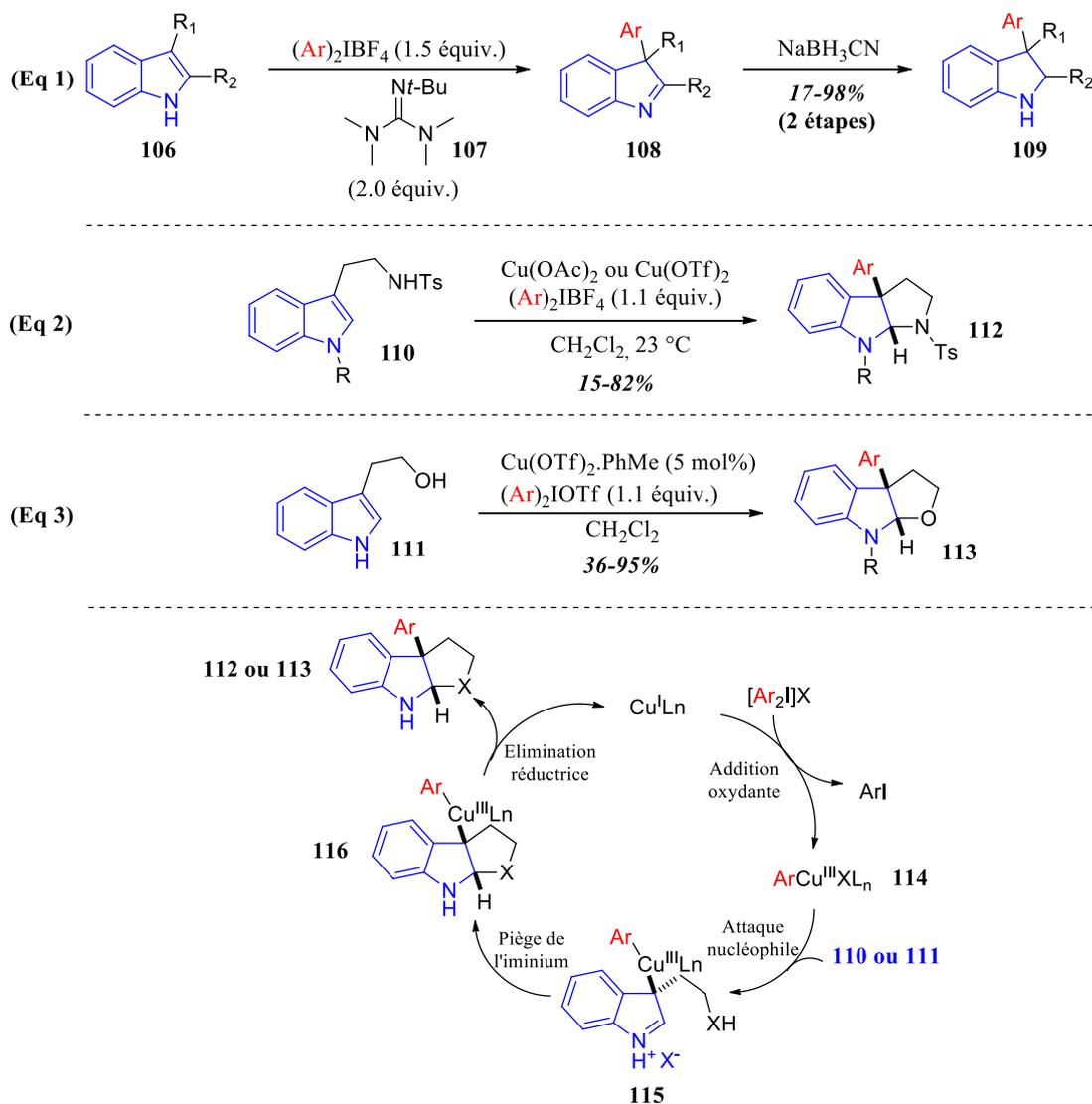
<sup>62</sup> K.-J. Wu, L.-X. Dai, S.-L. You, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3772–3775.

<sup>63</sup> E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070.

<sup>64</sup> K. Eastman, P. S. Baran, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3149–3154.

une réduction *in-situ* a permis d'obtenir les dérivés indolines **109** avec des rendements modestes à excellents sur 2 étapes. Cette méthodologie a également pu être appliquée à des substrats plus complexes tels que des  $\beta$ -carboline ou des dérivés de la tryptamine.

Deux stratégies similaires, basées sur la chimie du cuivre à l'état d'oxydation III, ont été reportées par les équipes de Reisman et You.<sup>65,66</sup> (**Schéma 42, Eqs 2 & 3**)



**Schéma 42** – Utilisation de sels de diaryliodoniums pour la déaromatisation d'indoles

En partant de dérivés de la tryptamine **110** ou du tryptophol **111** et en les faisant réagir avec des sels de diaryliodoniums, ils ont développé des méthodes d'accès rapides et efficaces aux motifs pyrrolo- et furanoindolines **112** et **113**.

<sup>65</sup> M. E. Kieffer, K. V. Chuang, S. E. Reisman, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3170–3174.

<sup>66</sup> C. Liu, W. Zhang, L.-X. Dai, S.-L. You, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4525–4527.

Le mécanisme de ces réactions commence par l'addition oxydante sur le cuivre d'un des aryles présents sur le sel de diaryliodonium et permet donc la formation d'un complexe arylique de  $\text{Cu}^{\text{III}}$  **114**. Le complexe résultant subit une attaque nucléophile de la part de l'indole pour aboutir à l'iminium **115** rapidement piégé par un nucléophile interne (X = OH ou NHTs). L'élimination réductrice subite par **116** achève le cycle catalytique pour finalement obtenir l'indoline **112** ou **113**. (Schéma 42)

Il est également important d'évoquer deux derniers exemples utilisant eux aussi la chimie du  $\text{Cu}^{\text{III}}$ .

MacMillan a décrit le premier, et jusque-là le seul, exemple d'arylation déaromatisante d'indole énantiosélective par des sels de diaryliodoniums.<sup>67</sup> En utilisant le dérivé de cuivre I **118** portant un ligand chiral de type bisoxazoline sur des indoles **117**, il a obtenu les pyrroloindolines **119** avec de bons rendements et des énantiosélectivités excellentes (Schéma 43, Eq 1). L'élément indispensable à cette énantiosélectivité est la présence de ce groupement carbonyle sur **117**. L'absence de ce dernier résulte en une perte totale d'énantiosélectivité. Cela a été rationalisé par la complexation probable du cuivre par ce carbonyle dans le complexe **115** formé au cours de la réaction.

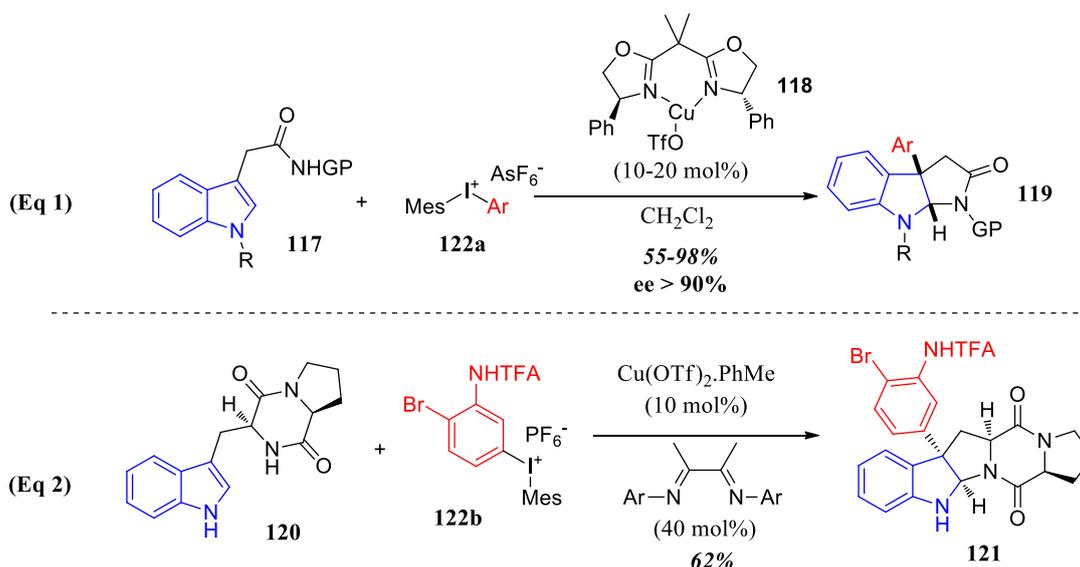


Schéma 43 – Arylations énantio- et diastéréosélectives par des sels de diaryliodonium

Enfin, le dernier exemple de cette chimie de l'iode hypervalent, est celui publié par l'équipe de Reisman lors de la synthèse totale du naseezine B. C'est l'unique exemple, parmi les

<sup>67</sup> S. Zhu, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10815–10818.

exemples de déaromatisations arylantes, à avoir été appliqué en synthèse totale.<sup>68</sup> Encore une fois, et toujours par complexation du cuivre, la présence du carbonyle sur le noyau dicétopipérazine **120** est indispensable pour obtenir diastéréosélectivement **121**, intermédiaire de la synthèse du nasezeazine B (**Schéma 43, Eq 2**). Outre cet exemple, les auteurs ont été capable d'étendre le champ d'application de cette réaction à de nombreux aryles avec de bons rendements et des diastéréosélectivités remarquables.

L'utilisation, dans les 2 derniers exemples cités, de sels de diaryliodoniums dissymétriques de type **122** est rationalisable par la nature du second aryle. En effet, le groupement mésityle étant très encombré, il ne s'additionnera pas sur le cuivre par couplage oxydant. Cela permet d'additionner l'aryle désiré de façon sélective.

D'autres méthodes d'arylation de la position 3 de l'indole ont été développées utilisant une réactivité beaucoup moins étudiée de l'indole, son électrophilicité.

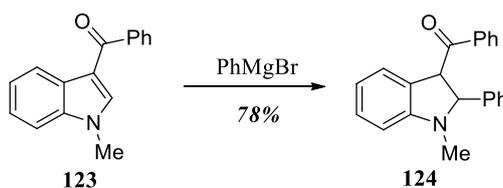
---

<sup>68</sup> M. E. Kieffer, K. V. Chuang, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5557–5560.

#### 4. Utilisation de l'indole comme électrophile

La réactivité de l'indole dite « conventionnelle » permet de développer des synthèses totales impressionnantes et permet d'accéder à une diversité et une complexité structurale très étendue. Néanmoins, il est commun de trouver des molécules naturelles contenant des indolines possédant des groupements fonctionnels qu'il serait difficile d'obtenir par la réactivité de l'indole dite « conventionnelle ». Dans ce contexte, un nouveau type de réactivité de l'indole, son caractère électrophile, est devenu un sujet émergent ces dernières années.<sup>69</sup>

Le premier exemple de cette réactivité « inattendue » de l'indole a été reporté par Szmuszkovicz au début des années 60. En isolant le produit d'addition **124** du 1,4 de bromure de phénylmagnésium sur le 3-benzoylindole **123** au lieu du produit d'addition 1,2 attendu, il a décrit la première réaction faisant réagir un nucléophile directement sur l'indole.<sup>70</sup> (**Schéma 44**)



**Schéma 44** – Premier exemple d'indole électrophile

En introduisant un groupement électroattracteur en position 3 (ici une cétone benzylique), la double liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> de l'indole a perdu son caractère énamine au profit d'un profil d'accepteur de Michaël. La transformation de cette liaison en accepteur de Michael est une des stratégies importantes pour introduire un nucléophile sur le noyau indole. Depuis les travaux pionniers de Szmuszkovicz, des stratégies similaires ont été reportées dans la littérature.

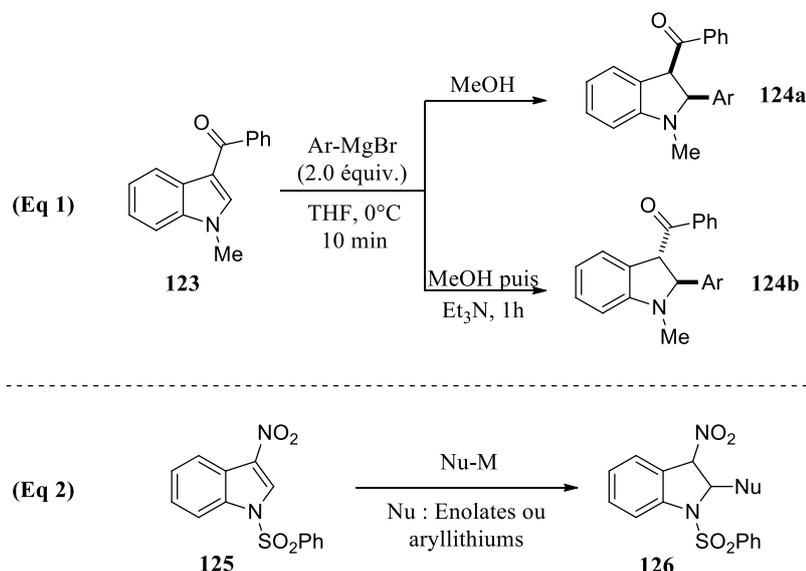
En s'inspirant des travaux de Szmuszkovicz, l'équipe de Liu a étudié de manière plus approfondie la diastéréosélectivité de la réaction (**Schéma 45, Eq 1**).<sup>71</sup> En jouant sur les conditions pour arrêter la réaction, ils ont obtenu les composés 3-acylindolines **124a** et **124b** de manière totalement diastéréosélectives. Dans les 2 cas l'énolate intermédiaire est hydrolysé avec du méthanol menant à l'indoline **124a cis**. Si cette dernière est traitée avec de la

<sup>69</sup> a. G. W. Gribble, in *Top. Heterocycl. Chem.*, **2010**, pp. 117–140. b. M. Bandini, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5206–5212.

<sup>70</sup> J. Szmuszkovicz, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 511

<sup>71</sup> L. Wang, Y. Shao, Y. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3978–3981.

triéthylamine, l'isomérisation permet d'obtenir l'indoline **124b** *trans* quasiment quantitativement.



**Schéma 45** – Introduction d'un nucléophile sur l'indole utilisant la réaction de Michael

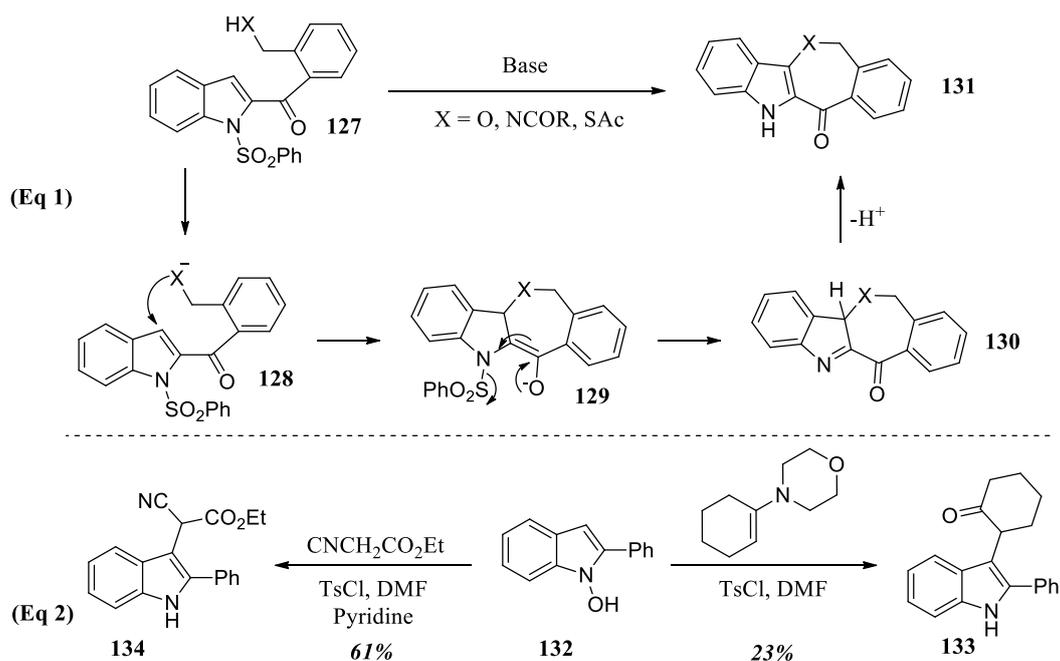
Les composés 3-nitroindoles **125** ont aussi été étudiés comme accepteurs de Michael par l'équipe de Gribble.<sup>72</sup> Ils ont pu facilement fonctionnaliser la position 2 de l'indole en introduisant des nucléophiles tels que des énolates ou des lithiens aryliques pour obtenir les indolines **126** avec de très bons rendements. (**Schéma 45, Eq 2**)

Une seconde stratégie pour l'attaque de nucléophile sur l'indole est de fonctionnaliser la position 1 de l'indole avec un groupe partant. L'apport de ce groupe partant, au lieu d'obtenir une indoline, permettra d'isoler l'indole.

Le premier exemple évoqué ici fait partie des travaux réalisés par l'équipe de Joule pour la synthèse de substances naturelles telles que l'hydroxycryptolepine ou la quindoline.<sup>73</sup> Deux fonctionnalisations de l'indole **127** sont essentielles à la réussite de cette réaction, à savoir une cétone en position 2 et un groupe partant en position 1, un sulfonyle dans ce cas (**Schéma 46, Eq 1**). L'attaque nucléophile intramoléculaire en position 3 s'effectue pour obtenir l'énolate intermédiaire **129**, qui après reformation de la cétone par élimination du groupe partant sur l'azote, aboutit à l'imine **130**. Cette dernière se réaromatise instantanément pour obtenir le composé **131**.

<sup>72</sup> P. E. Alford, T. L. S. Kishbaugh, G. W. Gribble, *Hétérocycles* **2010**, *80*, 831.

<sup>73</sup> M. M. Cooper, J. M. Lovell, J. A. Joule, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4283–4286.



**Schéma 46** – Substitutions nucléophiles d'indoles portant un groupe partant sur l'azote

Le second exemple est une illustration de la chimie des N-hydroxyindoles.<sup>74</sup> L'introduction de nucléophiles tels que des énamines ou des malonates sur la position 3 des hydroxyindoles **132** a été reporté par l'équipe de Hamana.<sup>75</sup> La tosylation du groupement hydroxyle porté par l'azote permet l'attaque d'un nucléophile en position 3 avec élimination du groupement tosylate. L'imine formé se réaromatisera pour former les composés **133** et **134** avec des rendements respectifs de 23% et 61%. (**Schéma 46**, Eq 2)

Pour en revenir aux réactions d'arylation en position 3 pour obtenir des motifs 3-arylindolines, rendre l'indole électrophile sans le pré-oxyder (N-hydroxyindole ou 3-halogénoindoline) semble une stratégie intéressante mais seulement 2 exemples à notre connaissance ont été décrits dans la littérature.

Ces deux derniers exemples sont les travaux développés par l'équipe de Nakatsuka. Comme nous avons pu le voir précédemment, l'indole en milieu acide de Brønsted à une forte tendance à dimériser voire polymériser (**Schéma 35**), dû au fait que la position 3 est facilement protonable. Les travaux de Nakatsuka reposent sur l'étude et le comportement de l'indole en milieu acide de Lewis en diversifiant les substituants sur l'azote.

<sup>74</sup> Pour une revue sur les N-Hydroxyindoles : M. Somei, *Hétérocycles* **1999**, 50, 1157–1211.

<sup>75</sup> T. Nagayoshi, S. Sakei, M. Hamana, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 21, 1920-1926.

Le produit de dimérisation de l'indole en milieu acide est, pour un indole non-substitué en position 3, habituellement le produit formant une liaison avec le C<sub>2</sub> et le C<sub>3</sub>. En présence de trichlorure d'aluminium, l'indole N-tosylé **135** subit la même réaction pour former le composé minoritaire **137**. La présence de ce produit est rationalisée par la présence quasi-certaine d'acide chlorhydrique généré par dégradation de l'AlCl<sub>3</sub> et en présence d'eau. Néanmoins, dans ces travaux, l'équipe de Nakatsuka a reporté que le produit majoritaire dans ce cas était le produit de dimérisation **136** lié par les carbonnes C<sub>3</sub> et C<sub>3</sub>.<sup>76</sup> (Schéma 47)

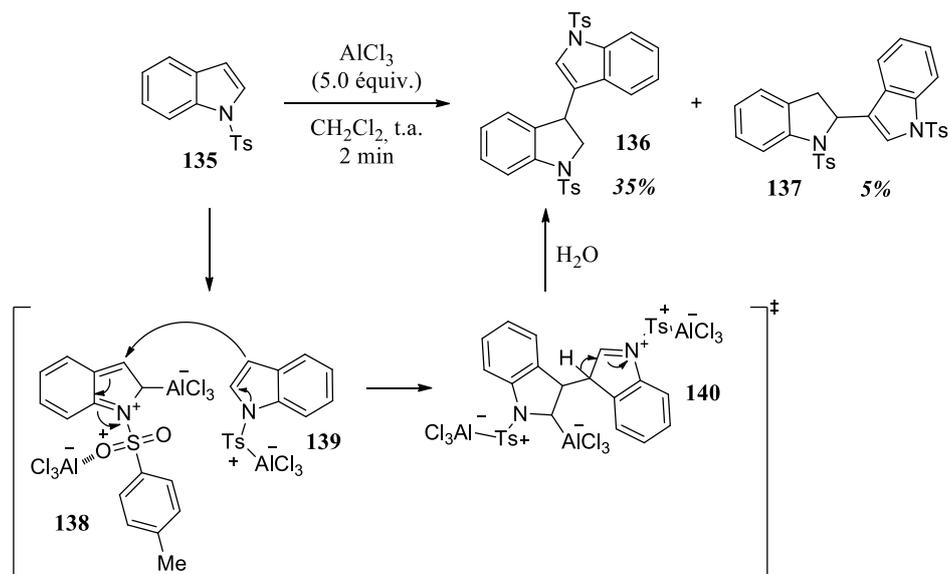


Schéma 47 – Dimérisation de l'indole tosylé en présence d'AlCl<sub>3</sub>

Dans cet exemple, l'indole joue 2 rôles. L'un garde sa réactivité habituelle et est nucléophile, le second devient électrophile. Un mécanisme a été postulé par les auteurs pour cette réaction. La première étape est la formation d'un complexe **138** où l'indole **135** est complexé par le trichlorure d'aluminium à la fois sur le groupement tosyl et en position 2. Ce complexe devient alors extrêmement électrophile en position 3 et permet donc l'attaque de l'indole **139**. L'intermédiaire **140** résultant de cette attaque subit une réaromatisation et, après une hydrolyse avec de l'eau afin de décomplexer l'aluminium, mène au produit de dimérisation **136** avec un rendement de 35%. (Schéma 47)

Dans la continuité de l'étude de comportement des indoles en présence d'acides de Lewis, les auteurs ont cette fois protégé l'indole avec un groupement acyle. Toujours en présence d'un large excès de trichlorure d'aluminium, la structure des produits de dimérisation de l'indole **141** ont été plus qu'inattendus. En effet, à l'instar de l'exemple précédent, la réactivité de

<sup>76</sup> K. Fujino, E. Yanase, Y. Shinoda, S. Nakatsuka, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, 68, 764–766.

l'indole a ici aussi été inversée pour obtenir le dimère **142** avec un rendement de 46% accompagné de regioisomères **143** ainsi que des trimères.<sup>77</sup> (Schéma 48)

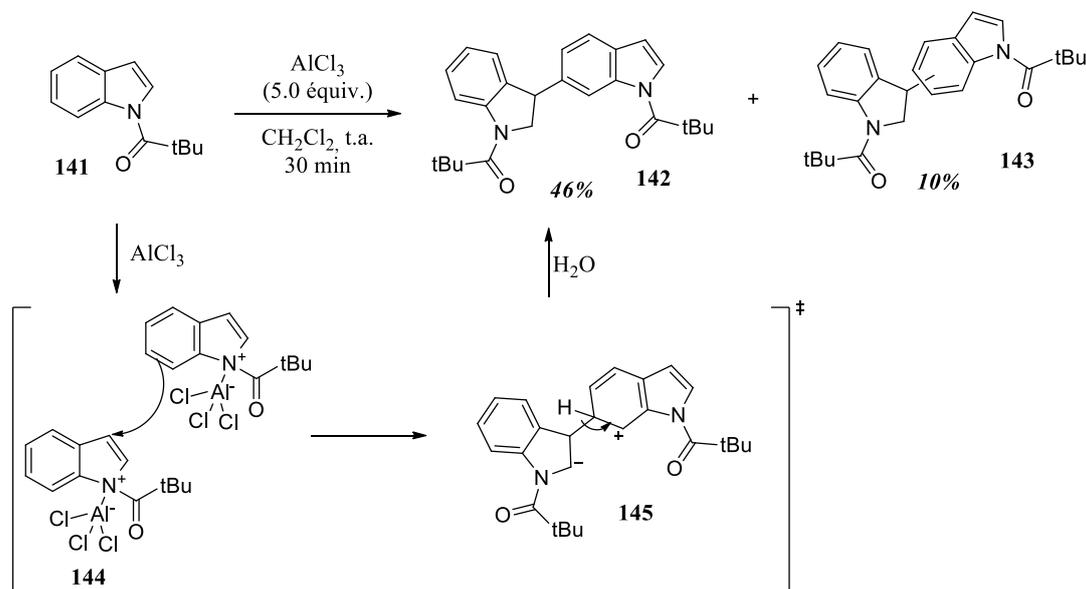


Schéma 48 – Dimérisation de l'indole acylé en présence d' $AlCl_3$

D'un point de vue mécanistique, à l'inverse de l'exemple précédent, les deux indoles dans cette réaction ont perdu leur réactivité habituelle. La complexation postulée de l'aluminium par l'azote acylé conduit au complexe **144**. La position 3 devient alors électrophile et la position 6 de l'indole s'avère être la plus nucléophile. L'intermédiaire de Wheland **145** se réaromatise pour aboutir alors au dimère **142** lié par les positions  $C_6$  et  $C_3$  des indoles.

Nous rediscuterons plus tard de ces propositions mécanistique faites par les auteurs. Une étude plus approfondie semble nécessaire.

De façon très intéressante, ils ont pu étendre cette méthodologie à des indoles **146** substitués en position 3, et introduire quelques aromatiques riches en électrons sur cette position.<sup>78</sup> (Schéma 49).

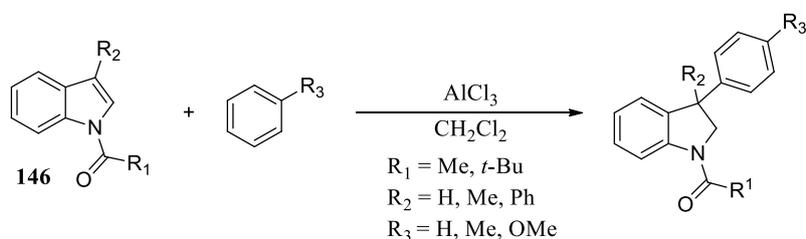


Schéma 49 – Hydroarylation de *N*-acylindoles pour la synthèse de 3-arylindolines

<sup>77</sup> N. Tajima, T. Hayashi, S. Nakatsuka, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1059–1062.

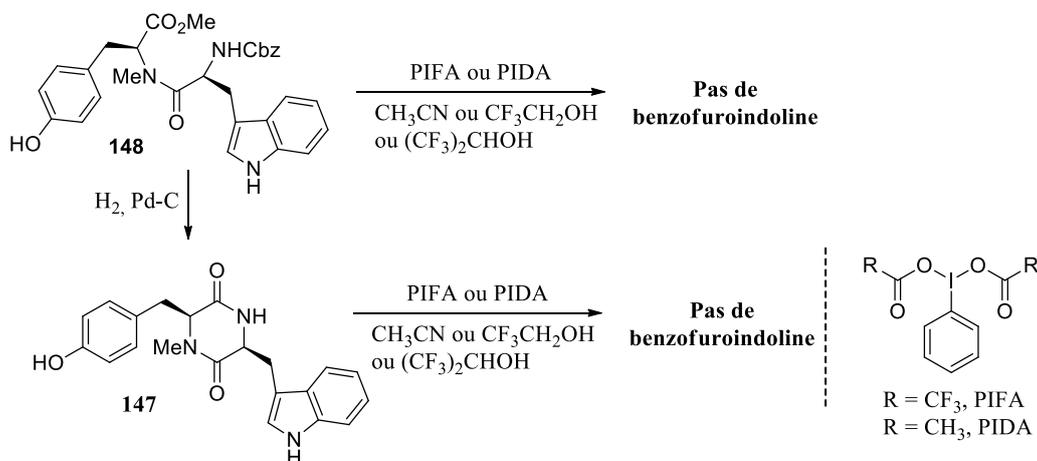
<sup>78</sup> Nishida, K. ; Yanase, E.; Nakatsuka, S.-i. *ITE, Letters on Batteries, New Technologies and Medicine*, **2006**, *7*, 59-62

## E. Présentation du projet de recherche

L'intérêt du laboratoire pour ce motif benzofuroindoline, au-delà du diazonamide A évoqué au début, a pour origine la publication de l'azonazine en 2010. La simplicité de sa structure a conduit le laboratoire à envisager une synthèse rapide et biomimétique de cette molécule.

Ainsi, l'oxydation de la dicétopiperazine **147** a été investiguée. Celle-ci a été obtenue par couplage peptidique entre l'ester méthylique de la *N*-Me tyrosine et le *N*-Cbz tryptophane. La *N*-déprotection du dipeptide **148** a ensuite conduit directement à **147**.

Malheureusement, tous les essais de cyclisation avec des dérivés d'iode hypervalent se sont révélés infructueux (**Schéma 50**). Une oxydation a bien lieu puisque la dicétopiperazine a totalement disparu mais une grande quantité de produits différents est obtenue sans qu'aucune benzofuroindoline ne soit identifiée. La nature de ces derniers n'était pas clairement identifiée à ce moment-là jusqu'aux travaux de Yao (**Schéma 27**).<sup>28</sup> Ce type de cyclisation a également été exploré sur le dipeptide **148** sans plus de succès.

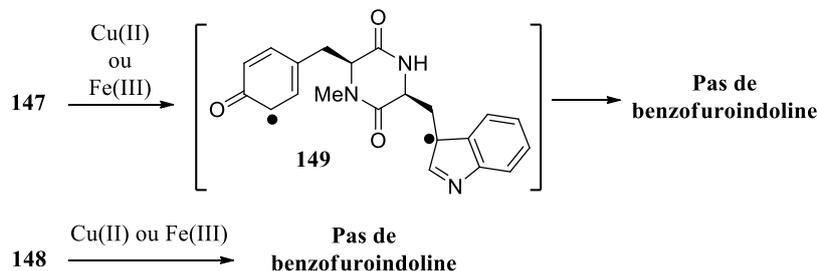


**Schéma 50** – Tentatives de synthèse bio-inspirée de l'azonazine par du dicarboxylate iodobenzène

Les sels de cuivre(II) et de fer(III) sont connus pour générer des radicaux à partir de phénols ou en C<sub>3</sub> d'indoles.<sup>79</sup> La formation du composé biradicalaire **149** a donc été investiguée à partir de la dicétopiperazine **147** afin de réaliser un couplage entre les deux

<sup>79</sup> (a) Yamada, H.; Nagao, K.; Dokei, K.; Kasai, Y.; Michihata, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7566-7567; (b) Noji, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *43*, 7983-7984; (c) Hewegley, J. B.; Stahl, S. S. Kozwolski, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12232-12233; (d) Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007-3009; (e) Hall, E. S.; McCapra, F.; Scott, A. I. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 4131-4141; (f) Tsuji, J.; Kezuka, H.; Takayanagi, H.; Yamamoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2369-2373; (g) Berlin, A.; Canavesi, A.; Schiavon, G.; Zecchin, S.; Zotti, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7947-7960.

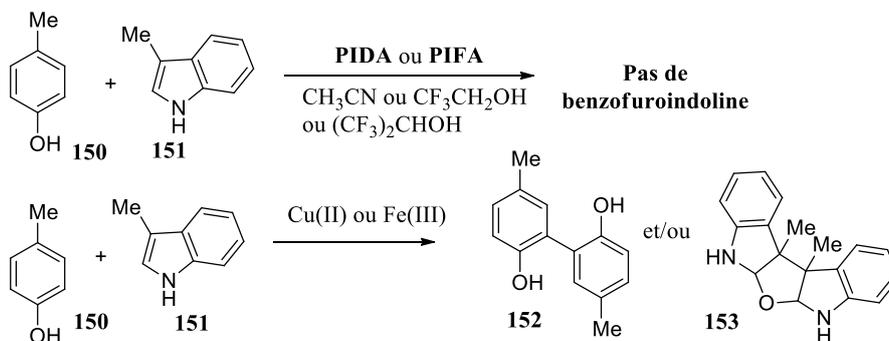
radicaux. Malheureusement aucune benzofuroindoline n'est isolée dans ce cas ou à partir du dipeptide **147**. (**Schéma 51**)



**Schéma 51** – Tentatives de synthèse bio-inspirée de l'azonazine par la formation d'une espèce biradicalaire

Les échecs de cyclisations cationiques ou radicalaires du dipeptide **148** et de la dicétopiperazine **147** pourraient éventuellement s'expliquer par des restrictions conformationnelle inhérentes à leurs structures. Ainsi des versions intermoléculaires ont été essayées sur des substrats simples **150** et **151**.

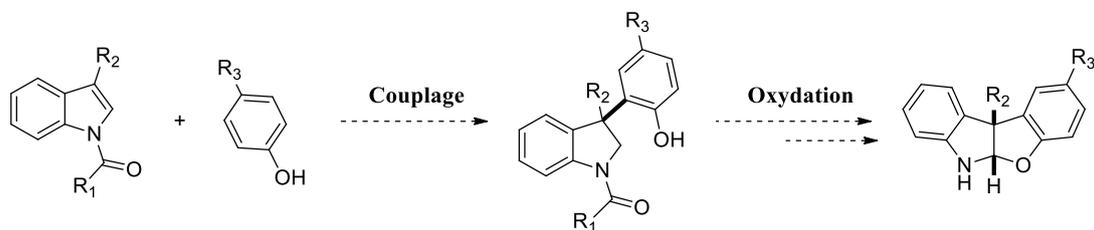
Une fois de plus aucune benzofuroindoline n'est isolée (**Schéma 52**). La méthode à l'iode hypervalent conduit à de nombreux produits non identifiés tandis que l'utilisation de sels de cuivre ou de fer ne conduit qu'aux produits d'homocouplages **152** et **153** mais pas à l'hétérocouplage.



**Schéma 52** – Tentatives de couplages intermoléculaires cationique et radicalaire

A ce point des investigations du laboratoire vers la synthèse de l'azonazine A, nous nous sommes rendus compte, que la littérature manquait d'une méthode simple et générale pour la synthèse de benzofuroindolines à partir d'indoles et de phénols. Nous avons donc tenté de combler ce manque. Le couplage oxydant direct entre un indole et phénol paraissant difficile, nous nous sommes tournés vers un processus en deux temps, à savoir réaliser le couplage et l'oxydation en deux étapes distinctes.

Basé sur les travaux de Nakatsuka, une stratégie a été mise en place au laboratoire, à savoir une hydroarylation de l'indole utilisant un phénol comme nucléophile. Ensuite, une oxydation de l'indoline formée devrait nous conduire à la benzofuroindoline désirée. (**Schéma 53**).



**Schéma 53** – Stratégie d'hydroarylation/oxydation

## II. Hydroarylation d'indoles pour la synthèse de benzofuroindolines

Le premier objectif de notre stratégie est donc de coupler indoles et phénols par une réaction d'hydroarylation en étudiant la réactivité d'indoles *N*-acylés. Cette étude, ainsi que la synthèse de benzofuroindolines est l'objet de ce chapitre.

### A. Optimisation des conditions réactionnelles

#### 1. Recherche du meilleur promoteur d'hydroarylation

En reprenant les travaux de Nakatsuka décrits dans le chapitre précédent, nous avons testé l'hydroarylation sur un substrat test, le *N*-Acétylskatole **154a**. Nous avons donc dans un premier temps soumis **154a** aux mêmes conditions que Nakatsuka en utilisant la 4-méthylanisole **155** comme substitut de phénol. L'utilisation de 5 équivalents d'anisole en présence de 5 équivalents de trichlorure d'aluminium a effectivement permis d'isoler le produit d'hydroarylation **156a** avec un très bon rendement de 78%. (Schéma 54)

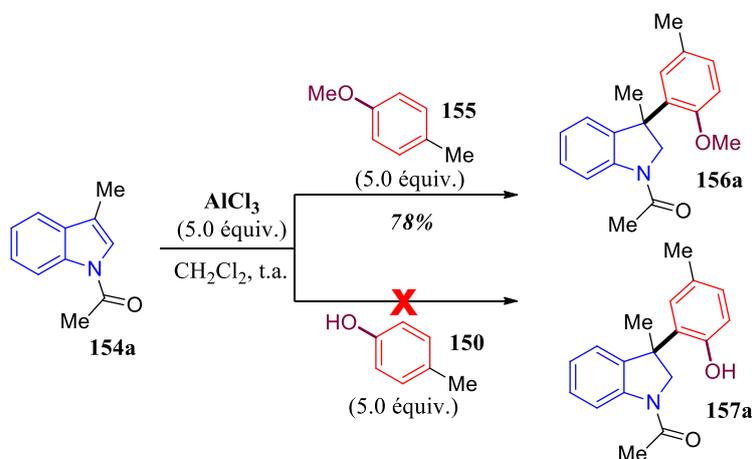
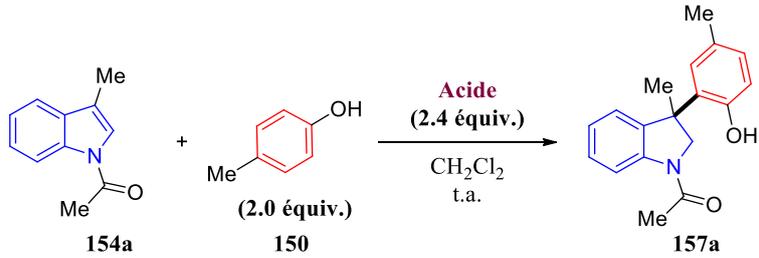


Schéma 54 – Hydroarylation du 1-Acétylskatole avec  $\text{AlCl}_3$

Malheureusement, en appliquant les mêmes conditions de réaction au *p*-crésol **150**, aucune trace de l'indole **157a** n'a été détectée. L'augmentation du nombre d'équivalents de phénol ou de trichlorure d'aluminium ne change rien au résultat initial. (Schéma 52)

Nous avons alors entrepris un screening d'acide de Lewis capables de promouvoir cette réaction en utilisant le *p*-crésol **150** et le 1-Acétylskatole **154a** comme substrats tests. (Tableau 1)



<i>Acide de Lewis</i>	<i>Rendement</i>	<i>Acide de Lewis</i>	<i>Rendement</i>
<i>BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O</i>	0%	<i>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HCl</i>	0%
<i>AlCl<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>, InCl<sub>3</sub></i>	0%	<b><i>FeCl<sub>3</sub></i></b>	<b>99%</b>
<i>TiCl<sub>4</sub>, NiCl<sub>2</sub></i>	0%	<i>FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O</i>	0%
<i>Yb(OTf)<sub>3</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub></i>	0%	<i>Fe(acac)<sub>3</sub>, Fe(OTf)<sub>3</sub></i>	0%
<i>MgCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub></i>	0%	<i>FeCl<sub>2</sub>, FeSO<sub>4</sub></i>	0%

Tableau 1 – Screening d'acide de Lewis

En utilisant comme conditions standard, 2.4 équivalents de promoteur et 2 équivalents de *p*-crésol, nombre d'acides ont ainsi pu être testés (Tableau 1). Parmi tous, un seul a été capable de promouvoir cette réaction de Friedel-Crafts, le trichlorure de fer. Au bout de 60 min de réaction, le FeCl<sub>3</sub> a en effet permis d'obtenir l'arylindoline **157a** avec un excellent rendement de 99%.

Il est à noter que lors de cette réaction deux autres produits ont pu être isolés du milieu réactionnel. (Schéma 55)

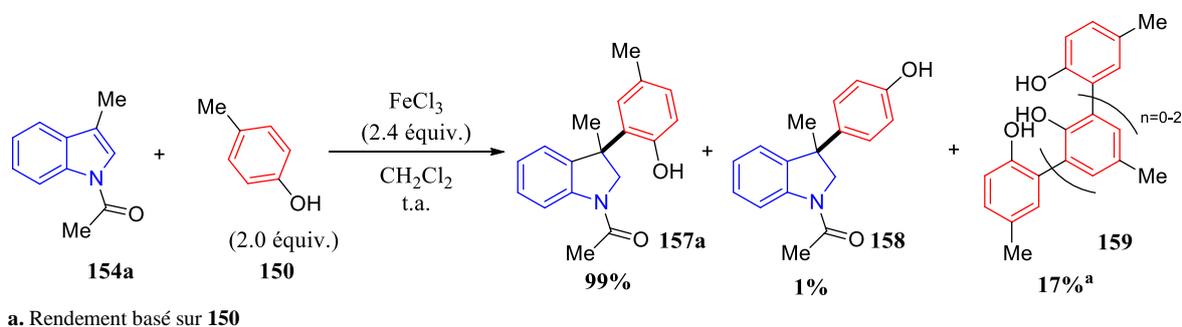


Schéma 55 – Différents produits obtenus pour l'hydroarylation entre 154a et 150

Alors que la présence des produits de oligomérisation **159** du phénol était plus ou moins attendue<sup>80</sup> via la formation probable d'un radical, l'isolement du produit **158** était plus surprenante. En effet, au lieu de s'additionner en position *ortho*, le phénol s'est additionné en position *para* bien que celle-ci soit déjà substitué par un méthyle par un mécanisme de substitution dite *ipso*.<sup>81</sup>

---

<sup>80</sup> a. Pour un exemple de couplage oxydant de phénol par le FeCl<sub>3</sub> : F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007–3009. b. Pour une revue détaillée : A. A. O. Sarhan, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730–2744.

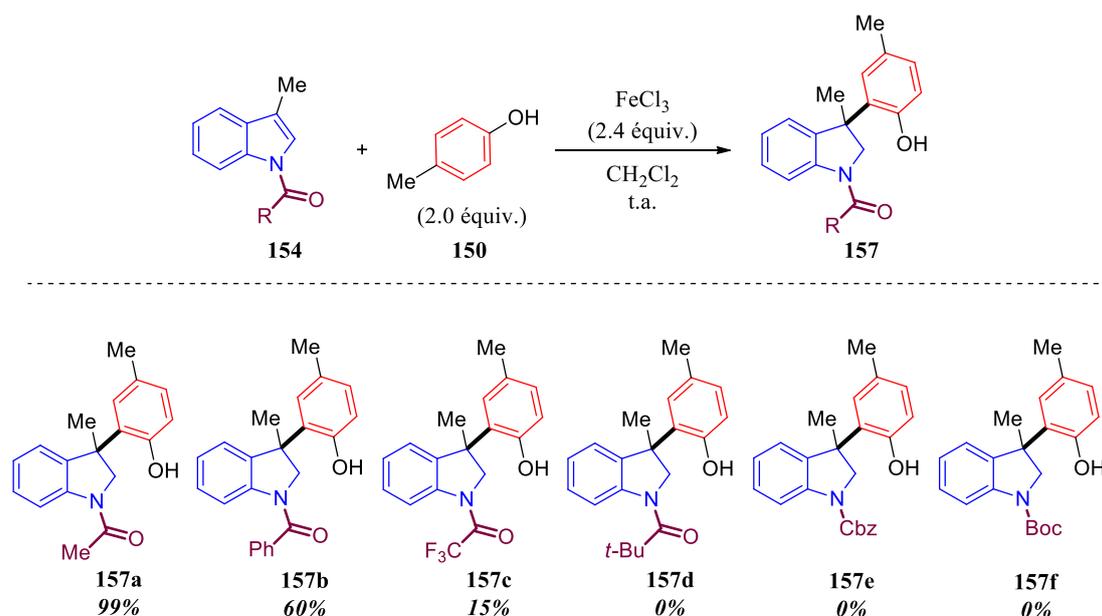
<sup>81</sup> a. J. G. Traynham, *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 323–330. b. S. M. Bonesi, M. Fagnoni, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13572-13589.

## 2. Influence des autres paramètres de la réaction

Malgré le très bon rendement obtenu dans ces conditions réactionnelles, nous avons quand même voulu étudier 2 autres paramètres de cette réaction, à savoir le solvant et la nature du groupement électroattracteur sur l'azote.

Pour ce qui est du solvant, il s'avère que des solvants susceptibles de chélater le fer tels que l'acétone, le THF ou l'acétate d'éthyle ainsi que des solvants protiques comme le MeOH se sont avérés inefficaces. Seul l'heptane a donné un rendement modeste de 37% probablement dû à la faible solubilité de **154a** dans le solvant.

En remplaçant le groupement sur l'azote par un méthyle ou groupement benzyle, la seule réaction observée est la dimérisation de l'indole de départ dans ces conditions. Une série de groupements acyles a donc été testé dans ces conditions. (**Schéma 56**)



*Schéma 56 – Influence du substituant de l'azote sur l'hydroarylation*

En utilisant les indoles **154b** (R = Ph) et **154c** (R = CF<sub>3</sub>), les indolines **157b** et **157c** ont pu être isolées avec des rendements respectifs de 60% et 15%. Les indolines **157d**, **157e** et **157f** n'ont pu être obtenues à cause de la forte acidité des conditions de la réaction. En effet, les indoles **154d** (R = *t*-Bu), **154e** (R = OBn) et **154f** (R = *Or*-Bu) ont rapidement été dé-acylés à cause des conditions acides de la réaction. Finalement, il apparaît que notre premier choix de l'acétyle s'est avéré le meilleur.

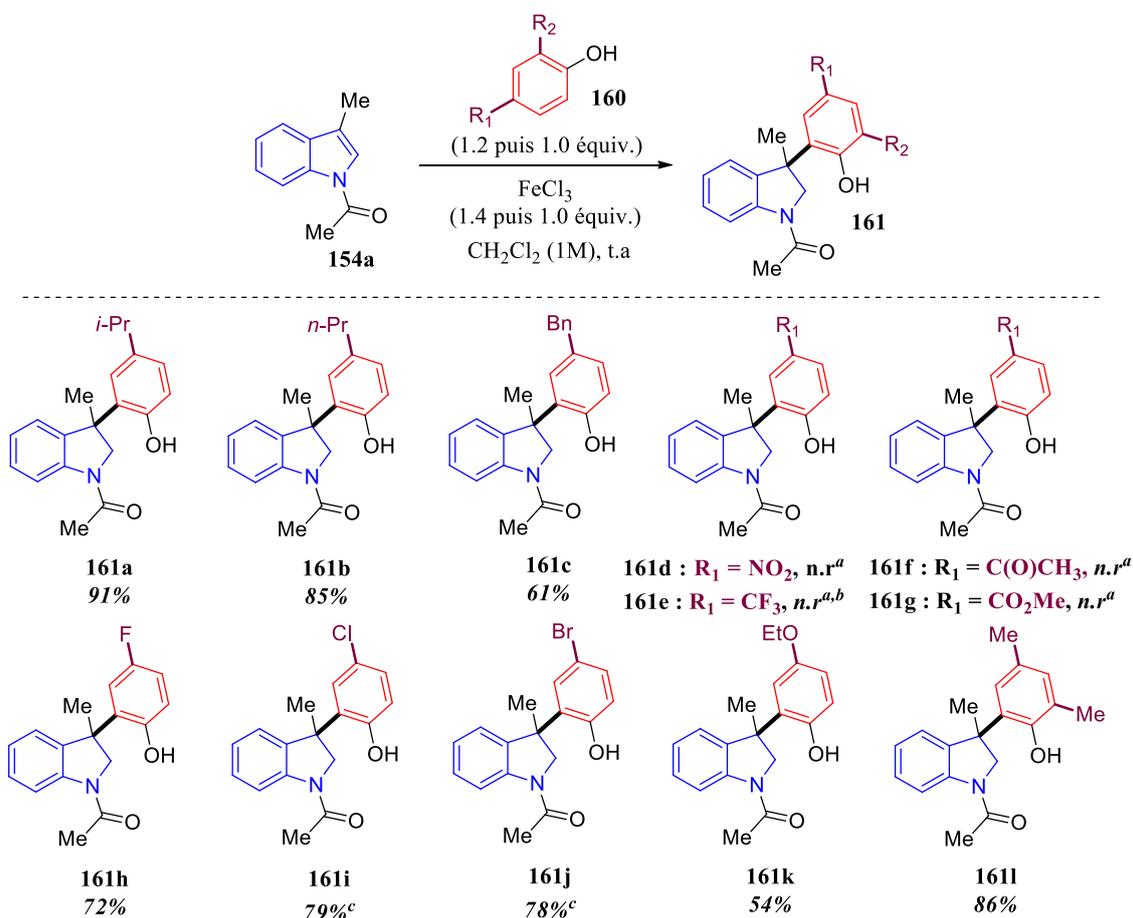
En conclusion, l'optimisation de cette réaction nous a permis de trouver des conditions réactionnelles très simples en utilisant comme promoteur le  $\text{FeCl}_3$  qui semble spécifique aux phénols. A température ambiante dans le dichlorométhane (1 M) avec 2 équivalents de phénol et 2.4 équivalents de  $\text{FeCl}_3$ , l'indoline a pu être isolée avec un rendement excellent de 99%. D'un point de vue pratique, il est important de mettre en avant les conditions sous atmosphère d'air sans se soucier de présence d'eau et l'utilisation d'un acide de Lewis peu cher et non toxique.

Avec ces conditions optimisées en mains, nous avons pu étudier le champ d'application de la réaction.

## B. Champ d'application de la réaction

### 1. Etude des phénols

Nous avons dans un premier temps développé la réaction sur **154a** avec différents phénols (**Schéma 57**). Les phénols **160a-c** possédant des groupes alkyles tels que l'*iso*-propyle, le *n*-propyle ou le benzyle donne accès aux 3-arylindolines **166a-c** avec de bons rendements. Avec des phénols pauvres en électrons **160d-g** aucun produit d'hydroarylation **161d-g** n'a pu être observé et cela même en augmentant le nombre d'équivalents de phénol et d'acide de Lewis. Il est à noter dans ces 4 exemples que le *p*-trifluorométhylphénol **160e** est rapidement hydrolysé en acide hydroxybenzoïque correspondant probablement dû aux traces d'eau présentes dans le milieu.<sup>82</sup> (**Schéma 57**)



a. 5.0 équiv. de **160** et 5.4 équiv. de FeCl<sub>3</sub> ont été utilisés b. Hydrolyse du CF<sub>3</sub> en acide carboxylique a lieu plus rapidement qu'une éventuelle hydroarylation c. 3.2 équiv. de **160** et 3.4 équiv. de FeCl<sub>3</sub> ont été utilisés.  
n.r. : Non renseigné

**Schéma 57** – Hydroarylation du 1-Acétylskatole **154a** avec différents phénols

<sup>82</sup> a. M. R. Pettit, J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc. Resumed* **1954**, 1071–1076. b. S. Cutler, F. El-Kabbani, C. Keane, S. Fisher-Shore, F. McCabe, R. Johnson, C. De Witt Blanton Jr, *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, 28, 407–414.

Les *p*-halogénophénols **160h-j**, moins électro-déficients que les précédents, réagissent bien pour fournir les produits d'hydroarylation **161h-j** avec de très bons rendements même si l'ajout d'un équivalent de phénol et de promoteur ont été nécessaires pour augmenter la conversion de la réaction pour certains d'entre eux. Le phénol plus riche en électrons **160k** donne accès à l'indoline **161k** avec un bon rendement de 54% alors que le phénol **160l** 2,4-disubstitué permet d'obtenir l'indoline **161l** avec un rendement de 86%.<sup>83</sup>

L'hydroarylation en utilisant le 2,4,6-triméthylphénol **162** permet d'obtenir avec un rendement modeste un mélange du produit **163** de substitution *ipso* en *para* du phénol et la dihydroindenoindoline **164**. (Schéma 58)

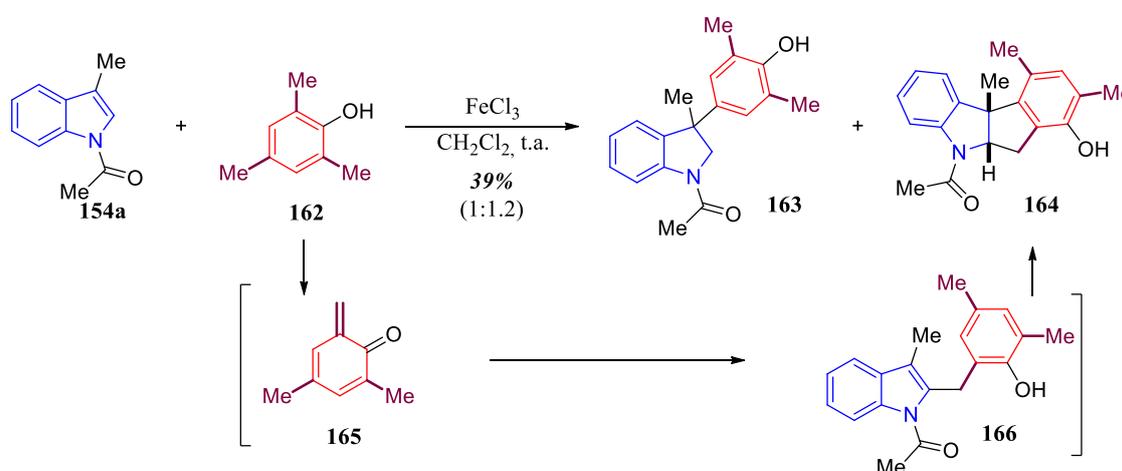


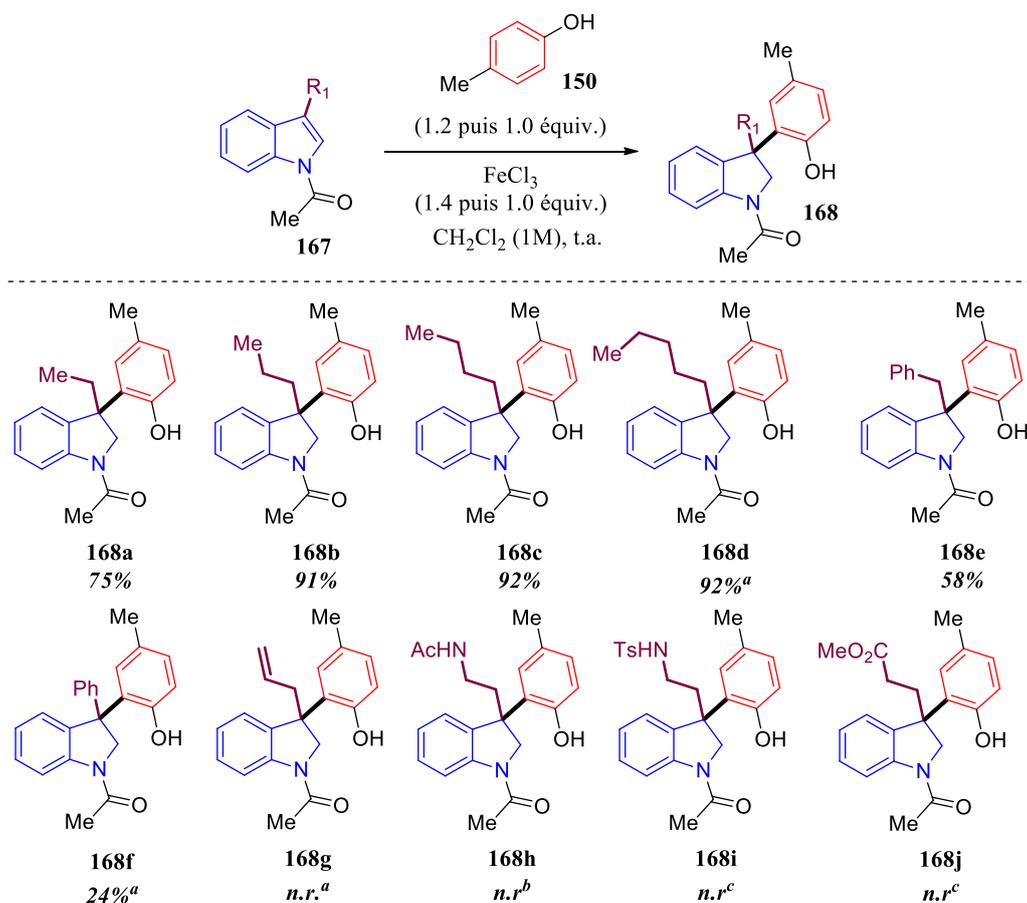
Schéma 58 – Hydroarylation du 1-Acétyle-2-méthylskatole **154a** par un phénol 2,4,6-trisubstitué **162**

Selon toute vraisemblance cette dernière provient de l'hydroarylation intramoléculaire du 2-(2-hydroxybenzyle)-*N*-acétyle-2-méthylskatole **166**. Ce dernier aurait pour origine l'attaque nucléophile du **154a** en C<sub>2</sub> sur l'*ortho* quinométhide **165** formé par oxydation du phénol par le FeCl<sub>3</sub>. (Schéma 58)

<sup>83</sup> Il est à noter que parmi tous ces exemples, des produits de substitution dite *ipso* **158** ont été identifiés dans le milieu réactionnel. Voir partie expérimentale pour plus de détails.

## 2. Substitution de l'indole en C<sub>3</sub>

Nous avons ensuite investigué la substitution de l'indole en position 3 (**Schéma 59**).<sup>84</sup> Différents groupements alkyles linéaires ont d'abord été testés et il apparait que quelle que soit la longueur de la chaîne alcane en position 3, les indolines **168a-d** ont pu être obtenues avec d'excellents rendements. Les indoles portant des groupements benzylique et phényle **167e** et **167f**, plus encombrants, ont ensuite été testés. Après augmentation du nombre d'équivalent de *p*-crésol et de FeCl<sub>3</sub>, les indolines **168e** et **168f** ont été isolées avec des rendements de 58% et de 24% seulement probablement à cause de l'encombrement stérique.



**a.** 3.2 équiv. de **150** et 3.4 équiv. de FeCl<sub>3</sub> ont été utilisés. **b.** Mélange complexe **c.** 7 équiv. de **150** et 7.4 équiv. de FeCl<sub>3</sub> ont été utilisés.

**Schéma 59** – Hydroarylation d'indoles C<sub>3</sub> substitués avec le *p*-crésol **150**

L'introduction de groupements fonctionnels sur la chaîne C<sub>3</sub> de l'indole s'est avérée une limitation importante dans cette méthodologie. En utilisant l'indole **167g** possédant un groupement allyle en position 3, l'indoline espérée **168g** a effectivement été formée mais

<sup>84</sup> Pour la synthèse des indoles de départ, voir Partie Expérimentale.

beaucoup de sous-produits d'addition du phénol sur la double liaison ont été observés,<sup>85</sup> menant à un mélange inséparable par chromatographie.

Enfin, les dérivés de la tryptamine protégée ou encore des esters ne donnent aucun produit d'hydroarylation. Une explication pour cette non-réactivité vient peut-être de la chélation probable du fer avec le carbonyle pour **167j** ou avec l'azote pour **167h** et **167i**.

En plus de ces 3 derniers exemples, nous avons voulu essayer des substrats plus fonctionnalisés pour la synthèse de molécules naturelles. Des essais d'hydroarylations sur le tryptophane diversement protégé **169** ont d'abord été tentés sans succès. (Schéma 60, Eq 1) L'échec de ces essais nous ont conduit à penser que le NH libre empêchait la réaction et nous avons donc protégé l'acide sous forme d'oxazolidinone **171** préparé en trois étapes à partir de **170**. Ici aussi, malgré l'augmentation du nombre d'équivalents de phénols et de fer, le produit de départ ne subit aucune réaction. (Schéma 60, Eq 2)

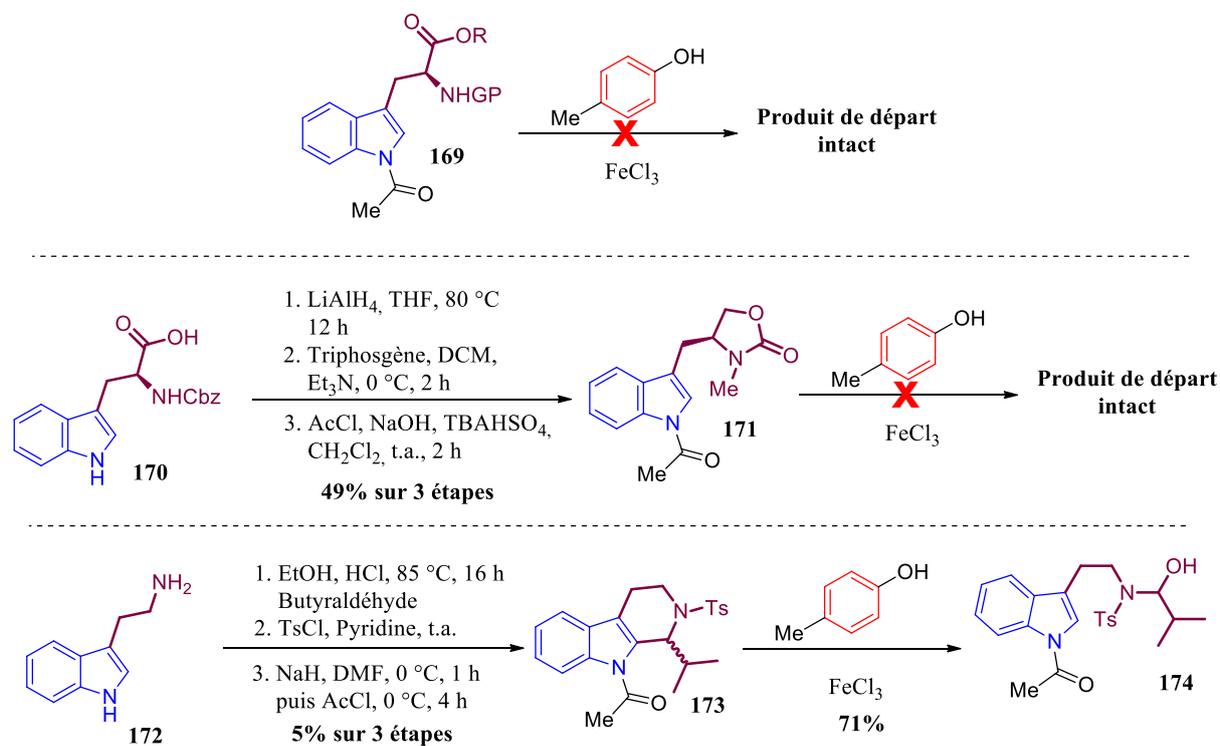


Schéma 60 – Essais d'hydroarylation sur des substrats fonctionnalisés

Dans le but d'atteindre des structures benzofuroindolines proches de la voacalgine A et/ou de la bipleiophylline (Schéma 16), nous avons tenté la réaction d'hydroarylation sur le dérivé tétrahydrocarboline **173** synthétisé en 3 étapes à partir de la tryptamine **172**. Malheureusement, au lieu du produit d'hydroarylation attendu, nous avons observé la

<sup>85</sup> Pour un exemple d'hydroarylation catalysée au  $\text{FeCl}_3$  d'alcènes activés par du phénol voir : J. Kischel, I. Jovel, K. Mertins, A. Zapf, M. Beller, *Org. Lett.* **2006**, 8, 19-22

formation du produit d'ouverture de la carboline **174** Même si le mécanisme de formation de ce produit n'est pas très clair à ce jour, la présence d'eau résiduelle qui ne semblait pas poser de problème dans les exemples précédents, semble être importante pour cet exemple. (Schéma 60, Eq 3)

L'hydroarylation sur l'indole **175** possédant un acétate sur la position 3 permet d'obtenir le produit d'arylation **177** avec départ de l'acétate via la formation probable d'un iminium  $\alpha$ - $\beta$  insaturé **176**.<sup>86</sup> Ce dernier peut alors subir une addition de Michaël du *p*-crésol pour fournir **177** avec un rendement de 45%. Néanmoins le produit **177** peut subir une autre réaction d'hydroarylation avec l'anisole pour obtenir l'indoline **178** avec un rendement de 64%. (Schéma 61, Eq 1)

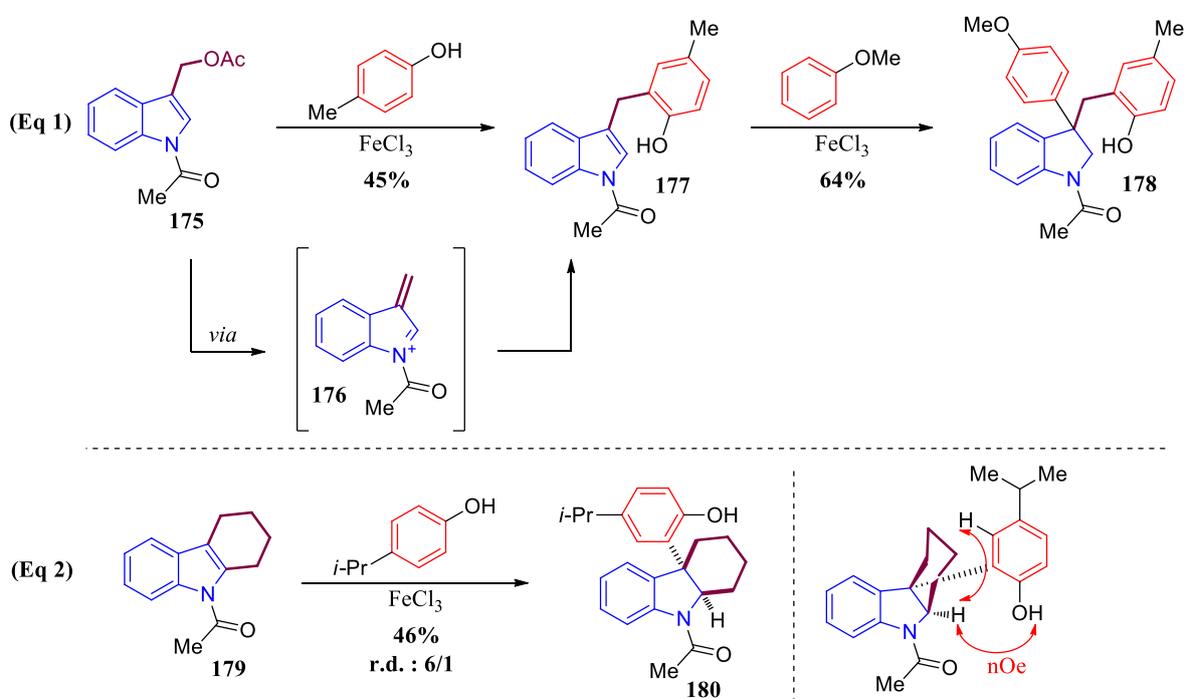


Schéma 61 – Accès à d'autres motifs d'hydroarylations

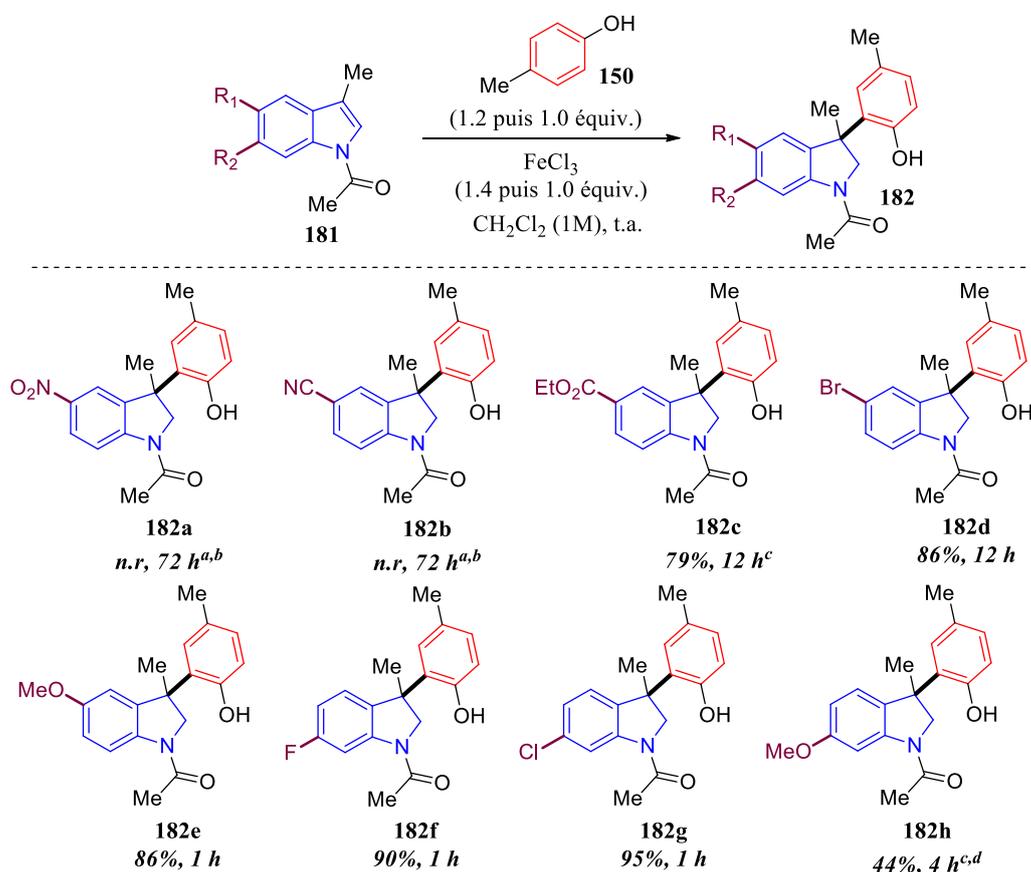
Enfin, l'hydroarylation avec des indoles 2,3-disubstitués a été testée et, alors que le 2,3-diméthylindole aboutit à un mélange complexe malgré une conversion totale, l'essai avec le tétrahydrocarbazole **179** a été plus concluant. Le produit d'hydroarylation **180** a en effet pu être isolé avec un rendement moyen de 46%. La stéréosélectivité *cis* de cette réaction a pu être confirmée par des expériences noesy. (Schéma 61, Eq 2)

<sup>86</sup> Pour une revue récente sur la formation d'ions alkylidénindoleniniums voir : L. Wang, Y. Chen, J. Xiao, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, DOI: 10.1002/ajoc.201402093

### 3. Substitution sur le cycle benzénique

A ce stade de l'étude, il ne restait plus qu'à étudier l'influence de la substitution sur le cycle benzénique de l'indole.<sup>80</sup>

Nous avons d'abord étudié l'influence de groupements électroattracteurs sur la position 5 de l'indole **181**. Les essais avec des groupements cyano et nitro ne donnent aucun produit d'arylation **182a** ou **182b** même en augmentant le nombre d'équivalent de fer et de phénol et après 72h de réaction. Le groupement ester en position 5 ne pose pas de problème particulier et l'indoline **182c** a été isolée avec un bon rendement de 79% en 12h de réaction. Le 5-bromoskatole **181d** réagit bien pour délivrer l'indoline **182d** avec un rendement de 86%. Enfin, l'introduction d'un groupement méthoxy très électro-donneur en position 5 a permis d'obtenir l'indoline **182e** en 1h avec un rendement 86%. (**Schéma 62**)



**a.** 5.0 équiv. de **150** et 5.4 équiv. de FeCl<sub>3</sub> ont été utilisés. **b.** L'indole de départ a été retrouvé intact. **c.** 3.2 équiv. de **150** et 3.4 équiv. de FeCl<sub>3</sub> ont été utilisés. **d.** Présence de sous-produits non identifiés  
n.r : Non renseigné

**Schéma 62** – Hydroarylations d'indoles 5- ou 6-substitués par **150**

La substitution de la position 6 par des halogènes ont permis d'isoler les indolines **181f** et **181g** avec de très bons rendements de 90% et 95% avec un temps de réaction très court. De façon surprenante, à l'inverse de **181e**, l'introduction d'un groupement méthoxy très

électrodonneur à cette position a délivré l'indoline avec un rendement moyen de 44% et avec un temps de réaction plus long.

En conclusion sur tous ces exemples d'hydroarylation avec des phénols, plusieurs points importants sont à mettre en avant. Premièrement, le phénol doit être suffisamment riche en électrons pour pouvoir être actif dans cette réaction. Le second point est la présence de groupements azotés sur l'indole de départ. Le fer étant un métal très azaphile, il est vraisemblable de que celui-ci se complexe à n'importe quel atome d'azote présent sur l'indole et ainsi annihile toute réaction. Enfin, les effets électroniques des substituants sur le cycle benzénique de l'indole semblent de toute évidence jouer un rôle important tant dans le temps de réaction que dans les rendements. Ces effets seront discutés plus tard dans le manuscrit.

Malgré quelques limitations, le trichlorure de fer semble être un acide Lewis idéal pour permettre cette réaction d'hydroarylation. Le fait que lui seul permette cette réaction particulière d'Umpolung entre l'indole et le phénol demeure à ce jour non élucidé.

Néanmoins, nous avons été en mesure de proposer une réaction qui ne requiert pas de précautions particulières, utilisant des réactifs facile d'accès et ne demandant qu'une simple acétylation de l'indole de départ comme fonctionnalisation préalable.

Nous nous sommes ensuite intéressés, à partir de toutes ces indolines synthétisées, à la formation du noyau benzofuroindoline.

## C. Formation des benzofuroindolines

### 1. Via un intermédiaire N-acyliminium

Au vu de ses indolines que nous avons formées, il est raisonnable de penser qu'une simple oxydation de l'amine acylé **157a** permettrait de former l'acyliminium **183** qui serait piégé instantanément par l'hydroxyle du phénol pour offrir la benzofuroindoline acétylée **184**. (Schéma 63)

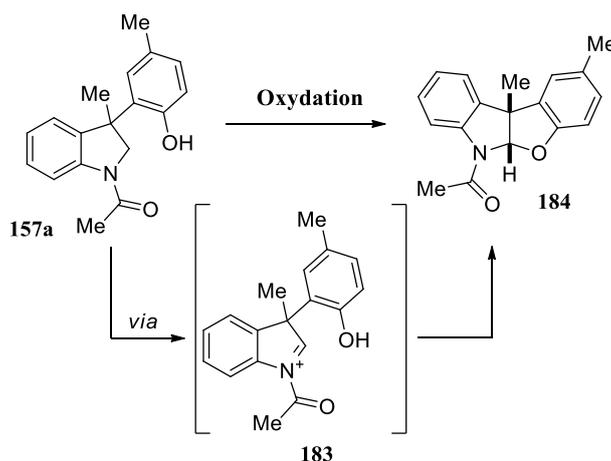


Schéma 63 – Cyclisation par formation de N-Acyliminium

Un grand nombre d'oxydants ont été testés pour cette réaction néanmoins la plupart ont laissé l'arylindoline **157a** intacte.

Il est intéressant dans cette étude de décrire 4 exemples que nous avons essayé au laboratoire. Les 2 premiers exemples ici sont des essais d'oxydation de **157a** à l'aide de peroxydes ou de dérivés d'iode hypervalent. Il semblerait dans ces 2 exemples que, malgré l'isolement d'aucun produit, l'oxydation du phénol présent sur **157a** se ferait avant une éventuelle oxydation de l'amine acétylé. (Schéma 64)

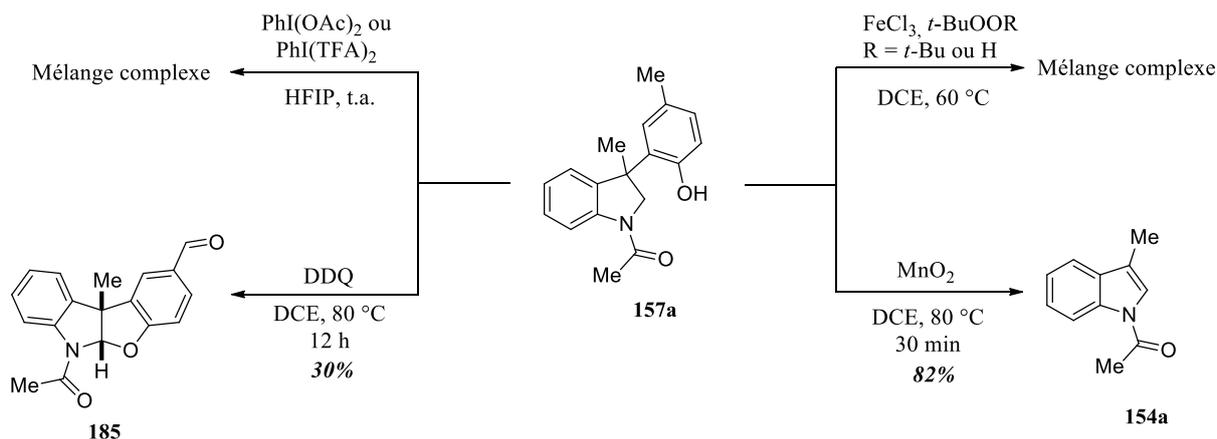


Schéma 64 – Tentatives d'oxydation de **157a** en *N*-acyliminium

Le dioxyde de manganèse a ensuite été essayé sur **157a**. De façon encourageante, la conversion de la réaction était totale en CCM après seulement 30 min de réaction et un seul produit bien plus apolaire apparaissait. Cependant, et à notre grande surprise, après purification, il s'est avéré que le seul produit formé dans cette réaction soit l'indole acétylé de départ **154a** avec un rendement de 82%. Le mécanisme d'élimination du phénol et la réaromatisation de l'indoline demeure difficile à expliquer à l'heure actuelle.

Enfin, l'oxydation de **157a** avec 5 équivalents de DDQ a donné un résultat prometteur. En effet, la benzofuroindoline **185** a été isolée avec un rendement de 30%. Il est intéressant de noter que l'on observe également l'oxydation du méthyle en aldéhyde en position *para* du phénol. Nous avons observé que cette oxydation avait lieu avant la formation de la benzofuroindoline. Cette sur-oxydation, en plus des difficultés de purification dues à la présence des produits de réduction du DDQ qui ne s'éliminent pas facilement, nous ont conduits à abandonner cette méthode.

## 2. Stratégie déprotection/oxydation

Suite à ces échecs, nous nous sommes tournés vers une stratégie de cyclisation en 2 étapes, à savoir une déprotection de l'azote suivi d'une oxydation de l'amine libre en imine qui sera piégée de façon intramoléculaire par l'hydroxyle du phénol.

Les premiers essais de déprotection en milieu basique (MeONa, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>...) n'ont donné aucun résultat probant, nous avons donc opté pour une hydrolyse en milieu acide. Il s'est avéré que des conditions un peu dures utilisant l'acide chlorhydrique 12N au reflux d'un mélange d'éthanol et de dichloroéthane ont été nécessaires pour observer une conversion complète. Le choix de mélange de solvant pour cette réaction s'explique par la faible solubilité des indolines de départ dans la plupart des solvants. Les indolines déprotégées obtenues n'étant pas très stables dans le temps, elles sont engagées rapidement dans l'étape de cyclisation après traitement aqueux basique du milieu réactionnel, sans purification par chromatographie.

Différents réactifs dans la littérature sont décrits pour l'oxydation d'une amine secondaire en imine.<sup>87,88</sup> Après déprotection de l'indoline **157a**, nous avons testés certaines de ces conditions sur l'amine déprotégé. Le dioxyde de manganèse permet de former la benzofuroindoline **186** avec un rendement de 20 % alors que l'utilisation de periodinane de Dess-Martin n'offre aucune trace de produit désiré. A notre grande satisfaction, deux oxydants se sont montrés très efficaces par la suite. Le système TPAP/NMO s'est avéré un bon oxydant pour cette transformation puisqu'il a permis d'obtenir la benzofuroindoline **186** avec un bon rendement de 63% sur 2 étapes. Dans le même temps, l'utilisation de DIAD a elle aussi été concluante et la benzofuroindoline **186** a pu être isolé avec un rendement similaire de 56% sur 2 étapes. (**Schéma 65**)

---

<sup>87</sup> Pour un exemple d'oxydation d'amine à l'aide de TPAP : A. Goti, M. Romani, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6567–6570.

<sup>88</sup> Pour un exemple d'oxydation d'amine à l'aide de DEAD : R. M. Williams, G. Vincent, Y. Chen, J. W. Lane, *Hétérocycles* **2007**, 72, 385.

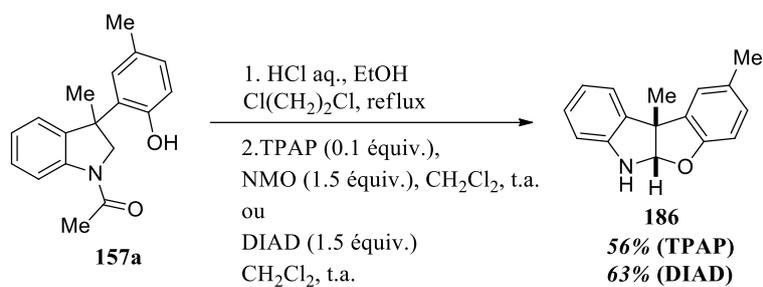


Schéma 65 – Optimisation de la stratégie déprotection/oxydation

D'un point de vue mécanistique, l'oxydation par le TPAP débute par l'attaque nucléophile de l'amine **187** sur le ruthénium à l'état d'oxydation VII **188**. Dans un premier temps, **189** subit un prototropie pour former **190** qui après élimination d'un hydroxyle forme l'intermédiaire **191**. L'élimination de l'hydrogène en  $\alpha$  de l'amine permet finalement d'obtenir l'imine **193** et libère une espèce de ruthénium à l'état d'oxydation V **192**. (Schéma 66)

Nous pouvons supposer que l'oxydation par le DIAD commence par l'attaque nucléophile de l'amine **187** sur la fonction azo du DIAD. L'intermédiaire zwitterionique résultant **194** forme après prototropie le composé **195** qui, après élimination de l'hydrogène en  $\alpha$  de l'amine, offre l'imine **193** avec l'hydrazine **196**, produit de la réduction du DIAD. (Schéma 66)

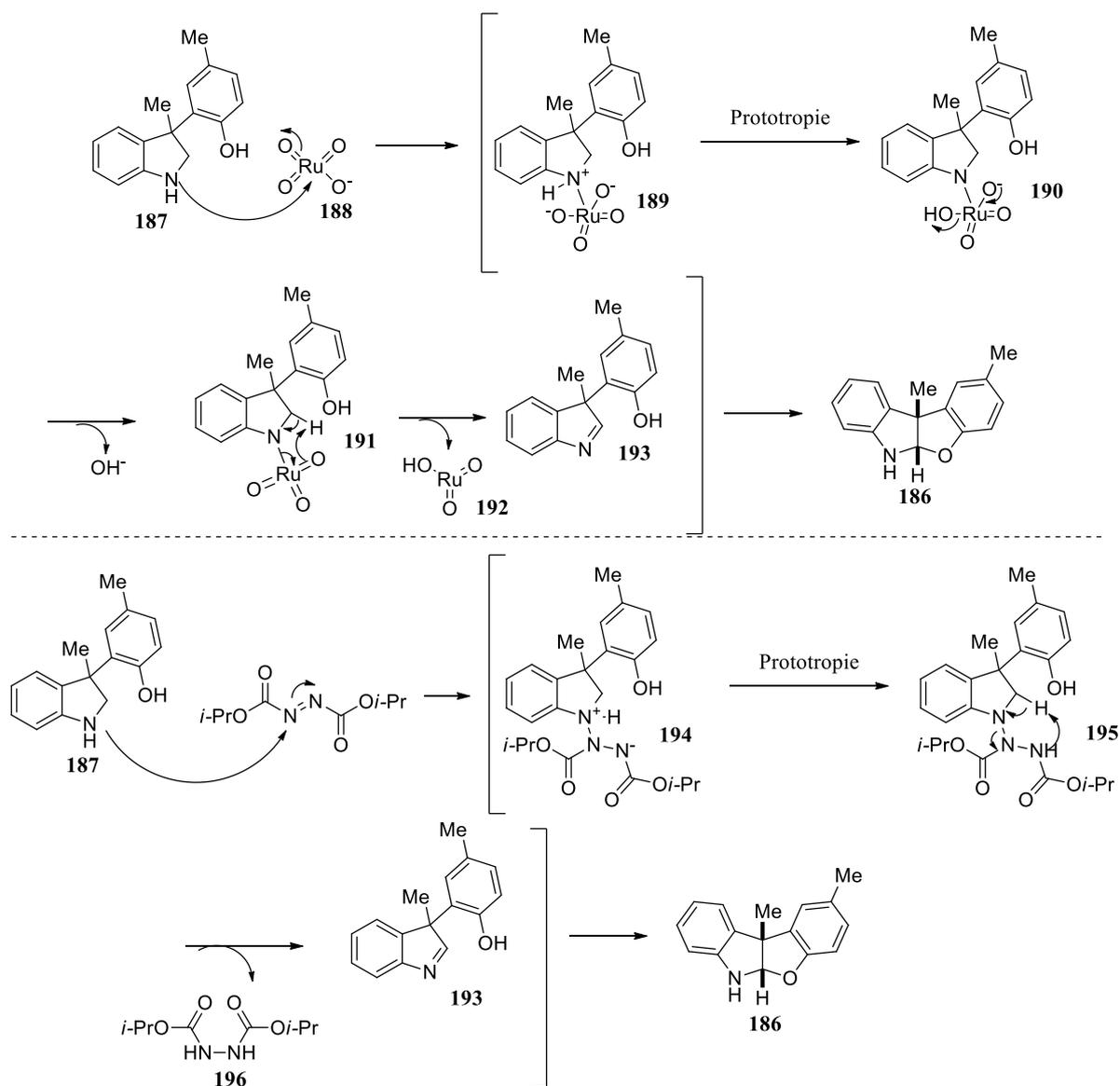
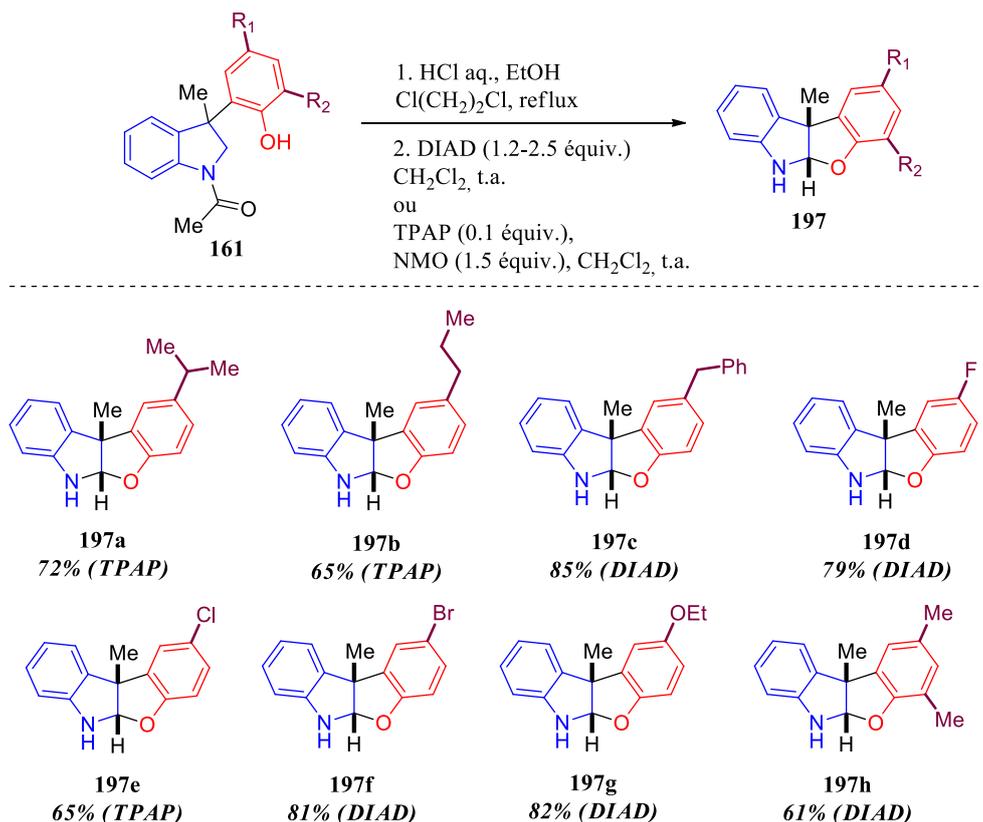


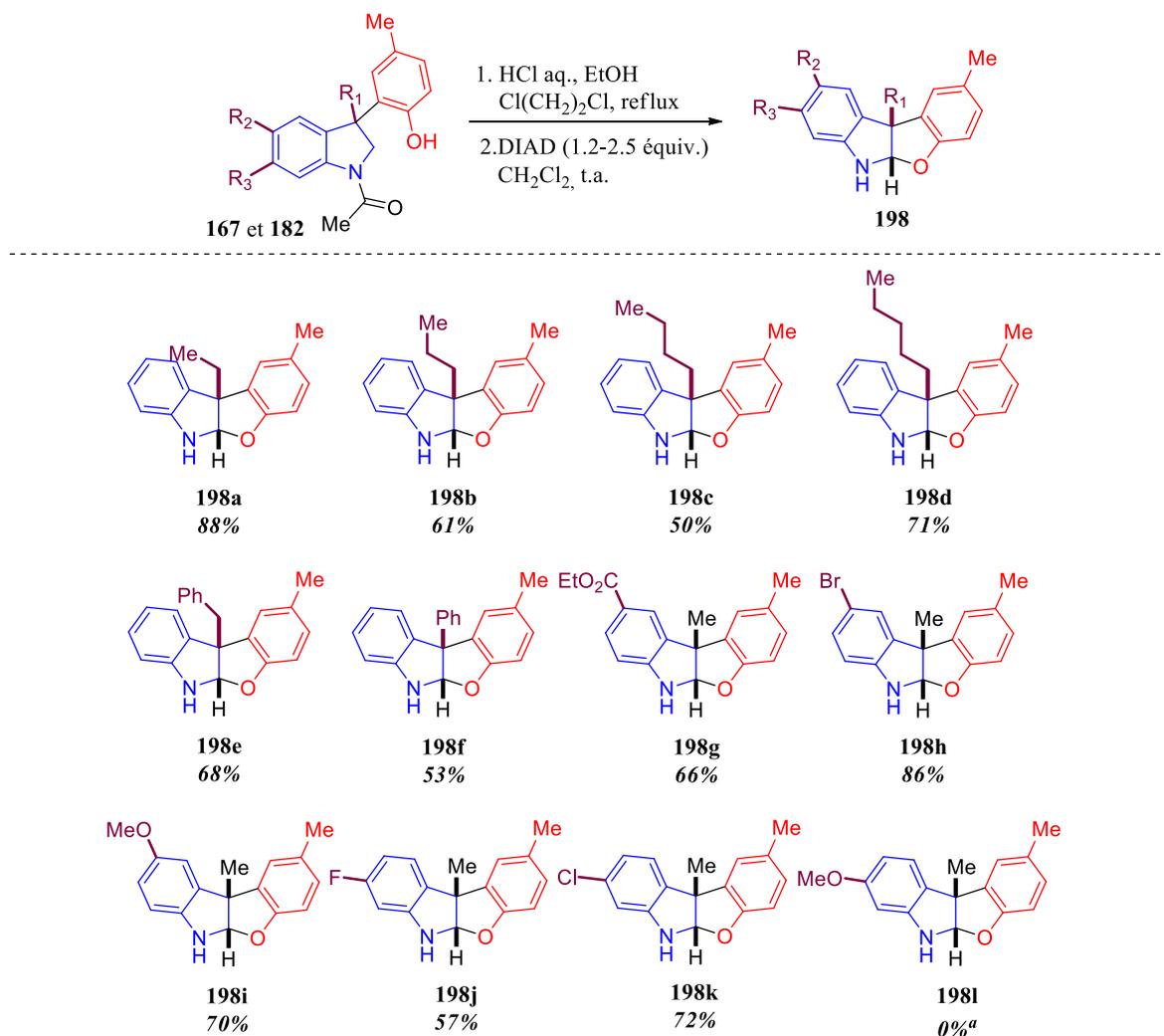
Schéma 66 – Mécanismes d'oxydation de l'amine secondaire en imine

Nous nous sommes ensuite tournés vers la synthèse des benzofuroindolines. Les résultats sont présentés dans le schéma 67. Sur ce schéma apparaît seulement le meilleur rendement obtenu parmi les 2 oxydants.

Schéma 67 – Conversion des indolines **161** en benzofuroindolines

Comme on peut le voir sur ce schéma, toutes les indolines **161** formées précédemment ont pu être converties en benzofuroindolines correspondantes avec de très bons rendements allant de 72% à 85% pour **197a-c** et 61% à 82% pour **197d-h** sur 2 étapes.

La même séquence réactionnelle a été appliquée aux indolines **168** et **182**. Pour ces dernières, il a été décidé que seul le DIAD serait utilisé comme oxydant car dans les exemples précédents, la plupart des meilleurs rendements étaient obtenus avec celui-ci. (Schéma 68)



a. **182h** a été dégradé lors de l'étape de déprotection en milieu acide

**Schéma 68** – Conversion des indolines **168** et **182** en benzofuroindolines

Encore une fois, la majorité des indolines **168** et **182** formées ont été converties avec succès en benzofuroindolines avec des rendements sur 2 étapes allant jusqu'à 88%. Pour des raisons inconnues, l'étape de déprotection pour l'indoline **182h** a posé quelques problèmes qui ne nous ont pas permis d'obtenir la benzofuroindoline **198l**.

Dans les mêmes conditions, le composé **178** pourrait éventuellement donner le motif 3-arylchromenoindoline. Après déprotection, l'oxydation par le TPAP a donné le produit de sur-oxydation **199** avec un rendement de 61%. L'oxydation par le DIAD a permis d'isoler l'arylchromenoindoline attendue **200** avec un bon rendement de 60%. (**Schéma 69, Eq 1**)

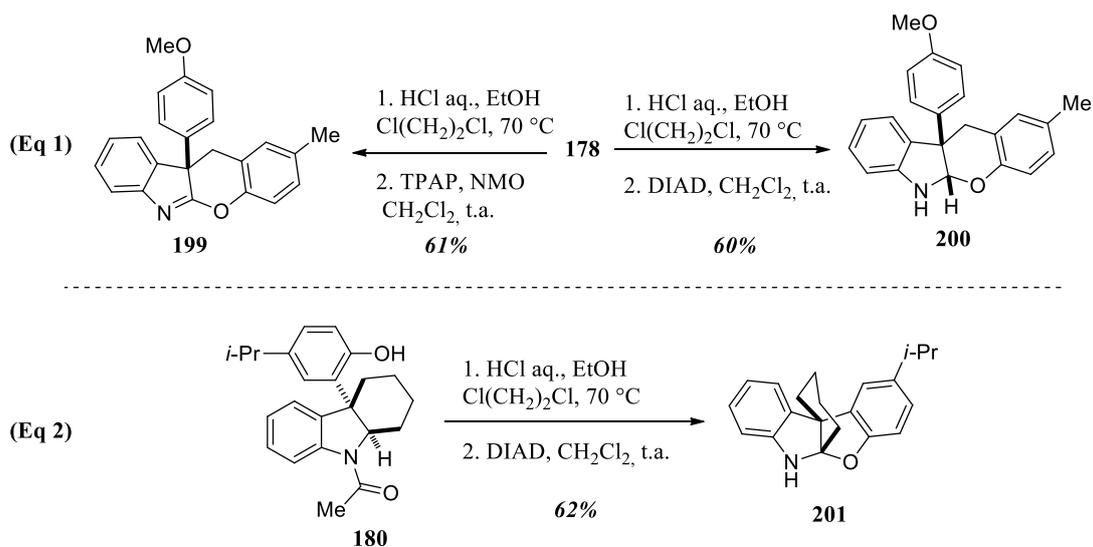


Schéma 69 – Stratégie de déprotection/oxydation appliqué à 178 et 180

Enfin, l'indoline **180** a été convertie avec succès en benzofuroindoline correspondante **201** avec un bon rendement de 62% sur 2 étapes. (Schéma 69, Eq 2)

#### D. Tests biologiques des benzofuroindolines contre les cellules KB

Connaissant le fort pouvoir antitumoral du diazamide A, il apparaissait intéressant de tester *in-vitro* les benzofuroindolines obtenues sur les cellules cancéreuses où le diazamide A est très actif. Nous avons décidés de faire ces tests biologiques sur les cellules KB (carcinome oral humain).

L'activité antitumorale a d'abord été testée en mesurant le pourcentage d'inhibition à une concentration de 10  $\mu\text{M}$ . Des pourcentages d'inhibition inférieures à 90% indique à priori une activité biologique restreinte, et les  $\text{IC}_{50}$  ont donc été mesurées seulement pour les benzofuroindolines présentant un pourcentage d'inhibition supérieur à 90%.

Les benzofuroindolines **197**, diversement substitués sur la partie phénol ont d'abord été testées. Parmi elles, les benzofuroindolines avec des groupements alkyles en *para* du phénol **197a**, **197b** et **197c** ont présenté des activités biologiques encourageantes avec des  $\text{IC}_{50}$  respectifs de 6.0, 7.4 et 4.3  $\mu\text{M}$ . De même que la benzofuroindoline **197f** portant un brome sur cette position qui présente un  $\text{IC}_{50}$  de 7.6  $\mu\text{M}$ . (**Tableau 2**)

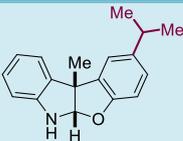
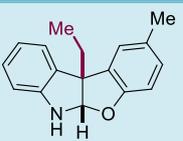
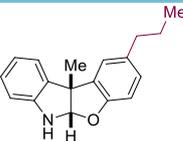
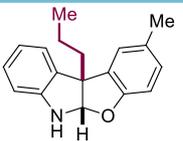
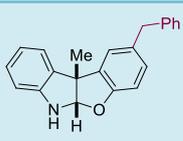
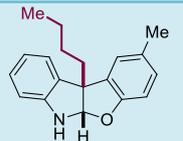
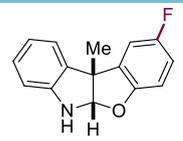
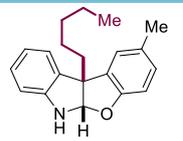
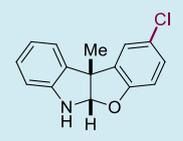
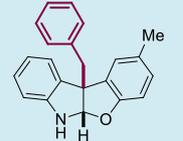
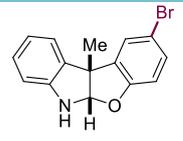
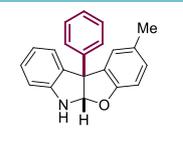
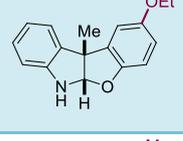
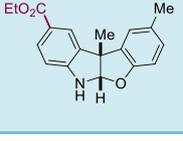
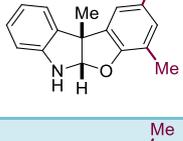
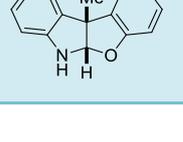
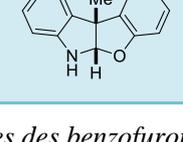
Structure	Nom	%Inhibition (10 $\mu$ M)	IC <sub>50</sub>	Structure	Nom	%Inhibition (10 $\mu$ M)	IC <sub>50</sub>
	<b>197a</b>	<b>93±1</b>	<b>6.0 <math>\mu</math>M</b> $\pm$ 2.2		<b>198a</b>	54±6	
	<b>197b</b>	<b>92±1</b>	<b>7.4 <math>\mu</math>M</b> $\pm$ 0.2		<b>198b</b>	100±1	<b>7.0 <math>\mu</math>M</b> $\pm$ 0.2
	<b>197c</b>	<b>100±1</b>	<b>4.3 <math>\mu</math>M</b> $\pm$ 0.1		<b>198c</b>	<b>100±1</b>	<b>3.2 <math>\mu</math>M</b> $\pm$ 0.4
	<b>197d</b>	8±2			<b>198d</b>	99±1	<b>7.6 <math>\mu</math>M</b> $\pm$ 0.9
	<b>197e</b>	72±2			<b>198e</b>	78±2	
	<b>197f</b>	<b>96±1</b>	<b>7.6 <math>\mu</math>M</b> $\pm$ 0.4		<b>198f</b>	<b>100±1</b>	<b>5.3 <math>\mu</math>M</b> $\pm$ 1.9
	<b>197g</b>	0±7			<b>198g</b>	<b>100±1</b>	<b>3.7 <math>\mu</math>M</b> $\pm$ 0.2
	<b>197h</b>	42±6			<b>198h</b>	<b>100±1</b>	<b>3.8 <math>\mu</math>M</b> $\pm$ 0.3
	<b>186</b>	16±3			<b>198i</b>	20±4	

Tableau 2 – Tests biologiques des benzofuroindolines

Parmi les benzofuroindolines substitués sur la position 3 de l'indole d'origine, **198b-d** et **198f** possédant respectivement des groupements propyle, butyle, pentyle et phényle possèdent des valeurs d'IC<sub>50</sub> intéressantes de 7.0, 3.2, 7.6 et 5.3  $\mu$ M.

Enfin, les benzofuroindolines **198g** et **198h** substituées en position 5 de l'indole par un ester ou un brome ont elles aussi montré des activités antitumorales intéressantes avec des valeurs

d'IC<sub>50</sub> de 3.7 et 3.8  $\mu$ M. Par contre, la benzofuroindoline **198i** n'a montré aucune activité. (Tableau 2)

A partir de ces résultats préliminaires plutôt encourageants, nous avons envisagé de synthétiser des benzofuroindolines combinant les substituants donnant les meilleurs résultats en positions 5 et 3 de l'indole et en *para* du phénol.

Les benzofuroindolines **203a-f** ont donc été synthétisées suivant la même méthodologie. Les 6 produits d'hydroarylation **202a-f** ont été obtenus avec des rendements allant de 47% à 66%, puis converties en benzofuroindolines avec de bons rendements sur 2 étapes. (Schéma 70)

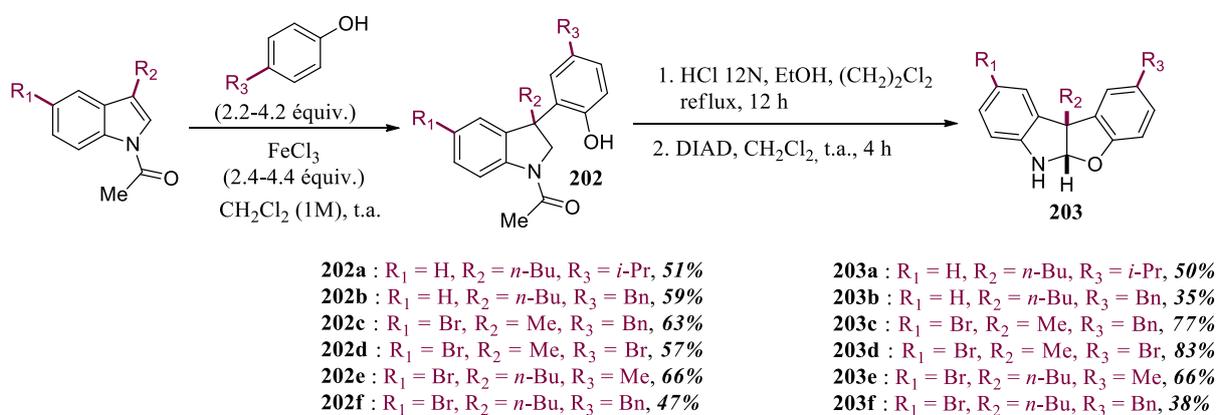


Schéma 70 – Synthèse de benzofuroindolines pour l'activité biologique

Pour obtenir les benzofuroindolines **203g** et **203h**, les produits d'hydroarylations **206g** et **206h** ont été obtenus, à partir des indoles **167d** et **204**, sous forme de mélange inséparable avec le produit de substitution *ipso*. Le mélange a donc été soumis aux étapes de déprotection et d'oxydation pour finalement isoler les benzofuroindolines **203g** et **203h** avec des rendements de 27% et 6% sur 3 étapes. (Schéma 71)

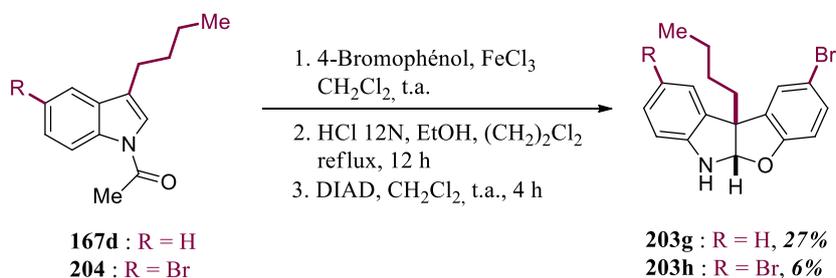
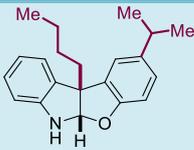
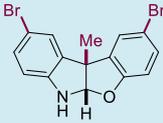
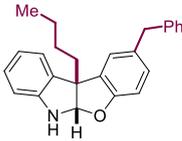
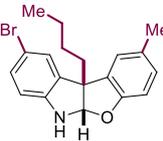
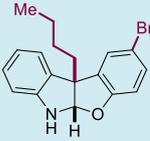
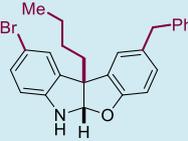
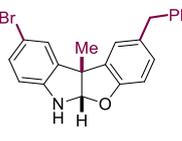
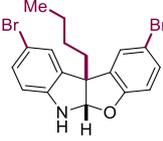


Schéma 71 – Synthèse de benzofuroindolines sans isolement de l'arylindoline intermédiaire

Malheureusement, la plupart des benzofuroindolines supplémentaires synthétisées ne présentent pas d'activités biologiques intéressantes. (Tableau 3)

Structure	Nom	% Inhibition (10 $\mu$ M)	IC <sub>50</sub>	Structure	Nom	% Inhibition (10 $\mu$ M)	IC <sub>50</sub>
	<b>203a</b>	22 $\pm$ 5			<b>203e</b>	<b>91<math>\pm</math>1</b>	<b>7.1 <math>\mu</math>M <math>\pm</math> 0.4</b>
	<b>203b</b>	33 $\pm$ 8			<b>203f</b>	76 $\pm$ 4	
	<b>203c</b>	86 $\pm$ 2			<b>203g</b>	17 $\pm$ 2	
	<b>203d</b>	87 $\pm$ 1			<b>203h</b>	57 $\pm$ 5	

**Tableau 3 – Tests biologiques des benzofuroindolines 203a-h**

La synergie espérée des substituants n'a pas donné de résultats concluants pour l'activité antitumorale des benzofuroindolines même si **203e** montre quand même un IC<sub>50</sub> de 7.1  $\mu$ M. (**Tableau 3**)

## **E. Conclusion**

L'objectif de cette première partie était de développer une méthodologie simple et efficace pour accéder au motif benzofuroindoline, cœur central du diazonamide A. L'échec de la stratégie initiale de couplage oxydant biomimétique pour la synthèse totale de l'azonazine nous a donné l'opportunité d'étudier de manière plus approfondie la réactivité du noyau indolique.

En s'inspirant des travaux pionniers de Nakatsuka, nous avons développé une méthode de couplage entre un indole et un phénol en inversant la réactivité du premier. L'optimisation de la réaction nous a permis de mettre au jour le seul acide Lewis capable de promouvoir cette réaction, à savoir le  $\text{FeCl}_3$  qui semble exclusif vis-à-vis des phénols. En comparaison avec la réaction décrite par Nakatsuka, la quantité d'acide de Lewis ainsi que de nucléophiles aromatiques a été divisé par 2. Cette méthode simple, sous atmosphère d'air, à température ambiante et utilisant un acide de Lewis peu cher et non toxique a permis d'obtenir un grand nombre de 3-arylindolines diversement substitués.

En utilisant une stratégie en 2 étapes de déprotection et d'oxydation, la plupart des indolines que nous avons synthétisées par hydroarylation ont été converties avec succès en benzofuroindolines correspondantes. Grâce à cette méthode en 3 étapes à partir d'indoles acétylés et de phénols, il a été possible de fabriquer une librairie de benzofuroindolines (30 exemples) dont la plupart ont pu être testées in-vitro sur des cellules cancéreuses. Même si la grande majorité d'entre elles ne présentent aucune activité notable, certaines ont montré des valeurs d' $\text{IC}_{50}$  encourageantes. Il serait intéressant dans le futur d'obtenir des benzofuroindolines un peu plus proche du squelette du diazonamide A afin d'évaluer leurs effets sur des cellules tumorales.

Pour la suite de ce projet, nous nous sommes tournés vers une étude plus approfondie de la réaction d'hydroarylation. La découverte du  $\text{FeCl}_3$  comme acide de Lewis idéal pour cette réaction avec des phénols nous a amené à penser que beaucoup d'autres aromatiques nucléophiles pouvaient également s'ajouter. La suite de cette étude portera dans un premier temps à l'extension de cette réaction puis à des discussions mécanistiques pour tenter d'expliquer cette réactivité inhabituelle de l'indole.

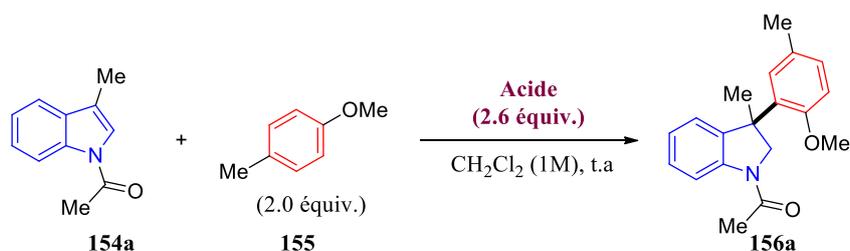
### III. Champ d'applications et limites de la réaction d'hydroarylation

#### A. Etudes des paramètres de la réaction

La première étude au début du chapitre précédent avait pour objectif d'optimiser au maximum la réaction d'hydroarylation par des phénols. Nous nous sommes attachés dans cette troisième partie à étudier les mêmes paramètres en utilisant des nucléophiles aromatiques différents.

##### 1. Etude des acides de Lewis

Comme nous avons pu le voir au début du second chapitre, l'utilisation de 5 équivalents de trichlorure d'aluminium avec 5 équivalents de *p*-méthylanisole **155** a permis d'isoler l'indoline **156a** avec un bon rendement de 78%. Quand nous avons essayé de diminuer les quantités de AlCl<sub>3</sub> et de **155** à 2.6 équivalents et 2.0 équivalents respectivement, le rendement a chuté à 23% (**Tableau 4, Entrée 1**). L'utilisation d'un autre sel d'aluminium au même degré d'oxydation aboutit à aucune réaction (**Tableau 4, Entrée 2**). Nous avons donc essayé un grand nombre d'acide de Lewis dans des conditions standards (2.6 équivalents d'acide de Lewis et 2.0 équivalents de **155** dans le dichlorométhane). Par analogie avec le screening d'acide que l'on a fait pour les phénols, la plupart d'entre eux se sont avérés inefficaces avec **155**. (**Tableau 4, Entrées 3-12**)

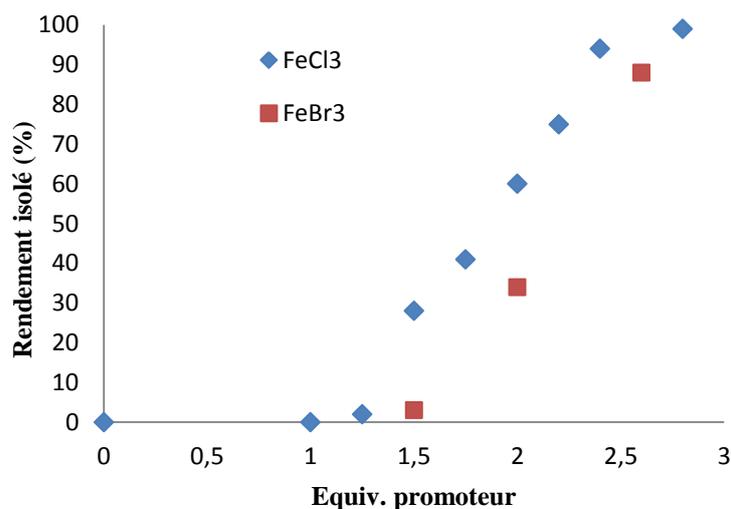


Entrée	Acide	Rdt	Entrée	Acide	Rdt	Entrée	Acide	Rdt
<b>1</b>	$\text{AlCl}_3$	<b>23%</b>	<b>9</b>	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	traces	<b>17</b>	$\text{FeF}_3$	0%
<b>2</b>	$\text{Al}(\text{OTf})_3$	0%	<b>10</b>	$\text{BBr}_3$	0%	<b>18</b>	$\text{FeCl}_2$	0%
<b>3</b>	$\text{CuCl}_2$	0%	<b>11</b>	$\text{PdCl}_2$	0%	<b>19</b>	$\text{K}_3\text{FeCN}_6$	0%
<b>4</b>	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	0%	<b>12</b>	$\text{SiCl}_4$	0%	<b>20</b>	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	0%
<b>5</b>	$\text{MgCl}_2$	0%	<b>13</b>	$\text{TiCl}_4$	<b>38%</b>	<b>21</b>	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$	0%
<b>6</b>	$\text{InCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0%	<b>14</b>	$\text{GaCl}_3$	<b>17%</b>	<b>22</b>	$\text{MsOH}$	0%
<b>7</b>	$\text{In}(\text{OTf})_3$	0%	<b>15</b>	$\text{FeCl}_3$	<b>94%</b>	<b>23</b>	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	0%
<b>8</b>	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	0%	<b>16</b>	$\text{FeBr}_3$	<b>88%</b>	<b>24</b>	$\text{HCl}^a$	0%

a. 4.0 M dans le dioxane

**Tableau 4** – Etudes des promoteurs de l'hydroarylation de **154a** par **155**

Les acides de Lewis halogénés  $\text{TiCl}_4$  et  $\text{GaCl}_3$  ont été capables de promouvoir cette réaction avec des rendements modestes de 38% et 17% (**Tableau 4, Entrées 13-14**). Encore une fois c'est le  $\text{FeCl}_3$  qui s'est avéré le plus efficace pour cette réaction puisque l'indoline **156a** a pu être isolée avec un rendement de 94% dans ces conditions (**Tableau 4, Entrée 15**). Le tribromure de fer a lui aussi été capable de promouvoir la réaction avec un bon rendement de 88% (**Tableau 4, Entrée 16**). Ces deux halogénures de fer se sont montrés plutôt exclusifs pour cette transformation puisque d'autres sels de fers ont été testés dans ces conditions et aucun d'entre eux n'a montré d'activité (**Tableau 4, Entrées 17-21**). Enfin, des acides de Brønsted ont été testés encore une fois sans succès.



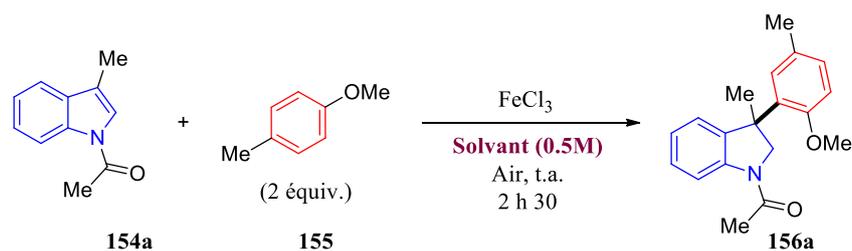
**Figure 5** – Influence de la stœchiométrie de FeCl<sub>3</sub> et FeBr<sub>3</sub> sur l'hydroarylation de **154a** par **155**

La stœchiométrie en FeCl<sub>3</sub> s'est montrée importante puisque avec seulement 1 équivalent, la réaction ne démarre pas. A partir de là, le rendement accroît progressivement en augmentant la quantité de FeCl<sub>3</sub> jusqu'à atteindre 99% avec 2 équivalents. (**Figure 5**)

Le graphique met aussi en évidence que le FeCl<sub>3</sub> est plus efficace que le FeBr<sub>3</sub> pour promouvoir la réaction puisque avec 1.5 équivalents le rendement est de 28% pour le FeCl<sub>3</sub> contre 5% pour le FeBr<sub>3</sub>. Avec 2 équivalents, les rendements sont respectivement de 60% et 34%. (**Figure 5**)

## 2. Solvants et groupements acyles

En utilisant les mêmes conditions standard que pour le screening d'acide de Lewis et en utilisant le FeCl<sub>3</sub> comme promoteur idéal, on a voulu étudier l'influence du solvant. Encore une fois, de même qu'avec les phénols, le dichlorométhane reste le meilleur solvant pour cette réaction. Aucune conversion n'a été observée avec des solvants pouvant chélater le fer (**Tableau 6, Entrées 2-5**) ou encore des solvants protiques (**Tableau 6, Entrée 6**). Enfin le nitroéthane et l'heptane ne donnent que des rendements faibles de 15% dûs une nouvelle fois à la faible solubilité des produits de départ dans ces solvants. (**Tableau 6, Entrées 7-8**).



Entrée	Solvant	FeCl <sub>3</sub> (Équiv)	Rdt	Entrée	Solvant	FeCl <sub>3</sub> (Équiv)	Rdt
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2.6	94%	5	CH <sub>3</sub> CN	2.6	0%
2	Acétone	2.6	0%	6	MeOH	2.6	0%
3	THF	2.6	0%	7	EtNO <sub>2</sub>	2.6	15%
4	AcOEt	2.6	0%	8	Heptane	2.6	15%

**Tableau 6** – Influence du solvant sur l'hydroarylation

Après avoir étudié ces premiers paramètres, le dernier point de notre étude a été l'évaluation de l'influence du groupement acyle sur l'azote. De façon similaire à la première étude sur les phénols, le groupement acétyle s'est une nouvelle fois révélé être le plus approprié pour cette réaction. L'utilisation des groupements benzoyle et trifluoroacétyle, plus électroattracteurs, donnent des rendements plus faibles de 66% et 17%. La même observation que précédemment a été faite pour les groupements pivaloyle et carbamate puisque la coupure de la liaison N-C(O) est encore une fois très rapide dans les conditions de la réaction et aucun produit d'hydroarylation n'est observé. (**Schéma 71**)

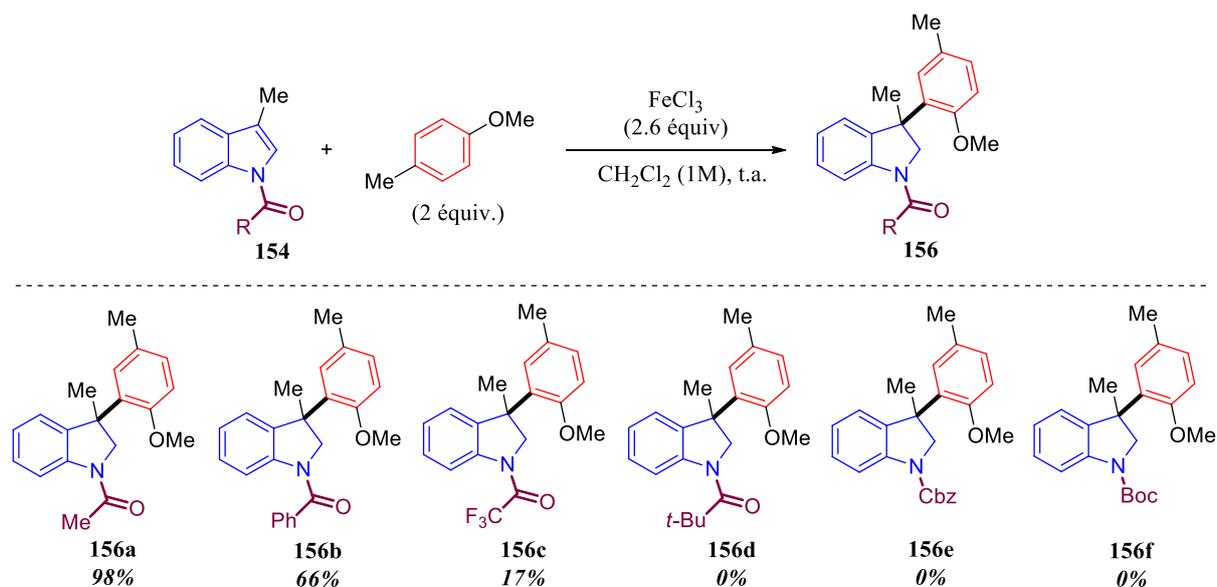


Schéma 71 – Influence du substituant de l'azote sur l'hydroarylation

Au cours de ces études d'optimisation, nous avons remarqué qu'en augmentant la concentration du milieu réactionnel, le temps de réaction pouvait être réduit et la conversion améliorée. Nous avons finalement mis au point des conditions réactionnelles optimales permettant d'obtenir l'indole **156a** en un temps de réaction de 1 heure avec un rendement de 98%. (Schéma 72)

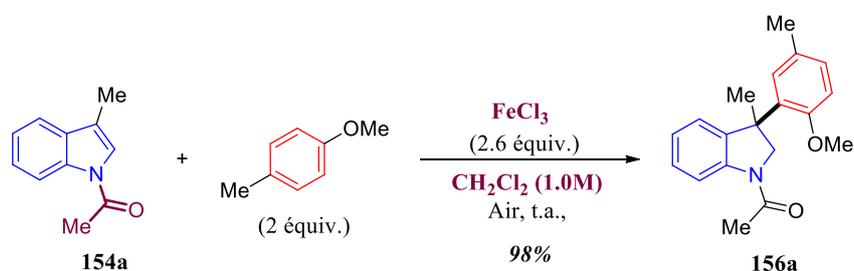


Schéma 72 – Conditions optimisées pour l'hydroarylation de 154a par 155

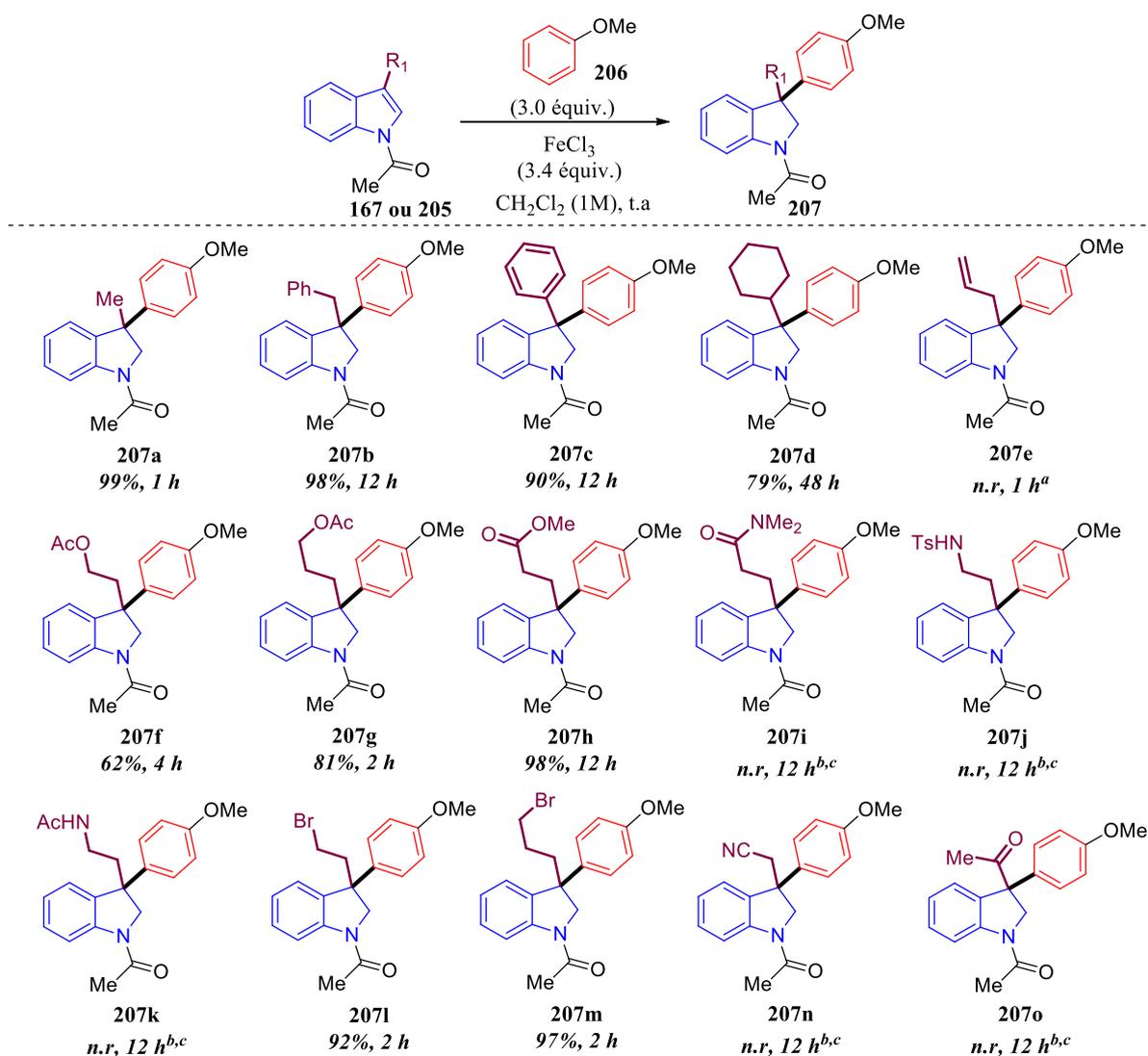
Par la suite, nous avons voulu étudier dans un premier temps, le comportement de cette réaction sur différents indoles avec un nombre varié de nucléophiles aromatiques.

## B. Etude de l'hydroarylation par l'anisole

### 1. Substitution de l'indole en C<sub>3</sub>

La substitution de l'indole en position 3 a été le premier point que nous avons exploré en utilisant l'anisole **206** comme aromatique riche en électrons. (Schéma 73)

Les 3 premiers exemples de ce schéma montrent que l'encombrement stérique sur la position 3 de l'indole augmente le temps de réaction afin d'obtenir les indolines **207a-c** avec de bons rendements. Une augmentation encore plus importante du temps de réaction a été nécessaire pour l'hydroarylation de **205a** (R<sub>1</sub> = Cyclohexyle), bien plus encombré que les 3 premiers. (Schéma 73)



a. Mélange complexe b. L'indole de départ a été retrouvé intact. c. 5.0 équiv. de **206** et 5.4 équiv. de FeCl<sub>3</sub> ont été utilisés.  
 n.r. : Non renseigné

Schéma 73 – Hydroarylation d'indole C<sub>3</sub> substitués par l'anisole

Encore une fois, le 3-allylindole **167h** réagit entièrement en une heure mais aucune chimiosélectivité n'a été observée et l'indoline **207e** a été obtenue en mélange inséparable avec les produits d'arylation de la double liaison.

Au contraire de l'hydroarylation par des phénols, les groupements esters sur la chaîne alkyle de la position 3 sont tolérés ici puisque en plus de l'indoline **207h** obtenue avec un très bon rendement, deux autres esters ont été testés. Les indoles **205b** ( $R_1 = (CH_2)_2OAc$ ) et **205c** ( $R_1 = (CH_2)_3OAc$ ) ont été hydroarylés rapidement pour délivrer les indolines **207f** et **207g**.

La présence d'azote sur cette position de l'indole a été ici aussi une limitation importante de cette méthodologie puisqu'une nouvelle fois, les indoles **167i-j** ( $R_1 = NHTs, NHAc$ ) n'ont montré aucune réactivité. Il en est de même pour l'indole **205d** ( $R_1 = (CH_2)_2NMe_2$ ).

A l'instar des groupements esters, les halogènes sont bien tolérés. L'hydroarylation des indoles **205e** ( $R_1 = (CH_2)_2Br$ ) et **205f** ( $R_1 = (CH_2)_3Br$ ) a permis d'offrir les indolines **207l-m** avec d'excellents rendements et des temps de réaction courts.

Enfin, les indoles **205g** et **205h**, possédant des groupements électroattracteurs acétonitrile et acétyle directement sur la position 3, n'ont pas montré de réactivité. (**Schéma 73**)

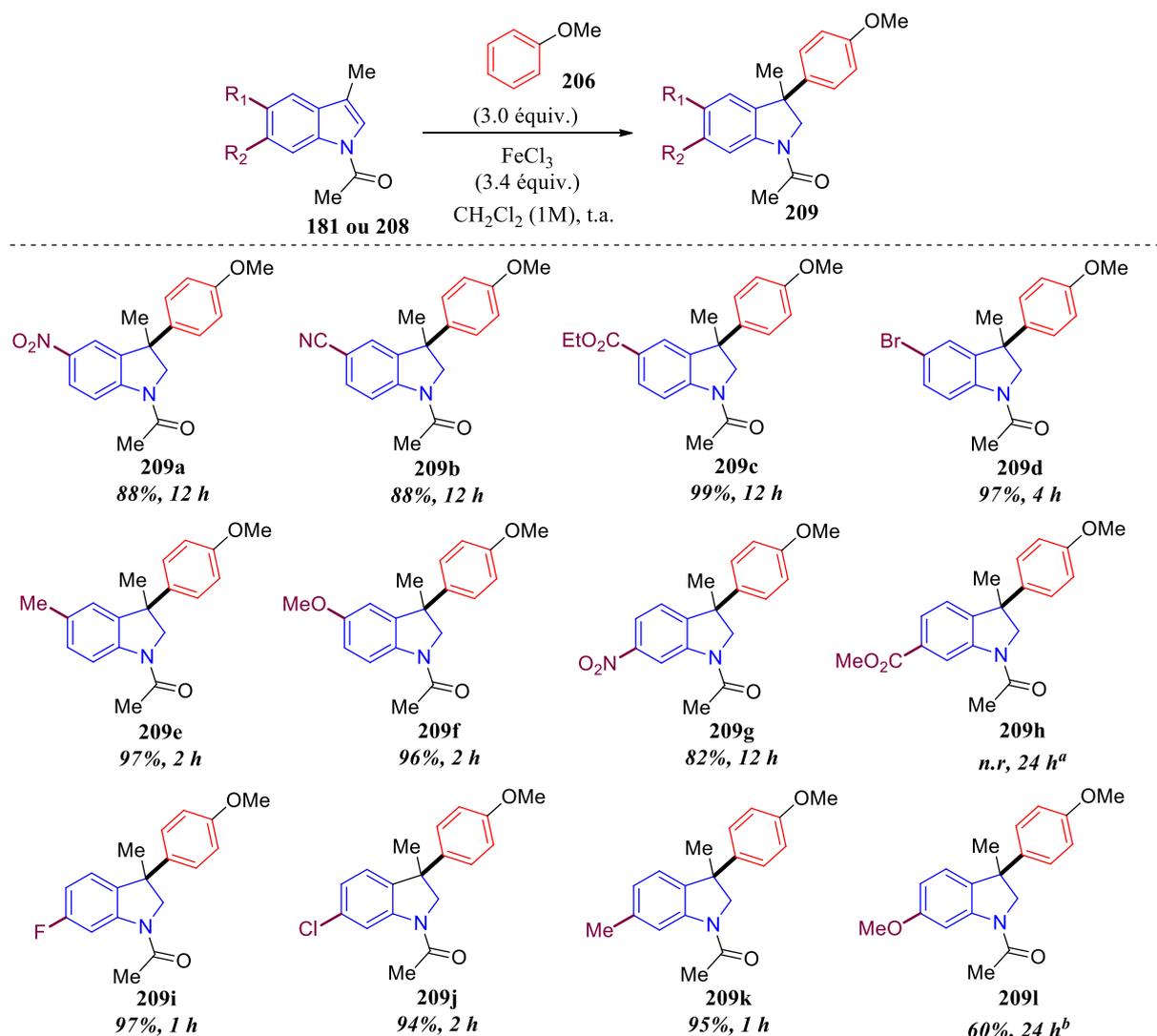
## 2. Substitution sur le cycle benzénique de l'indole

L'influence des effets électroniques des substituants sur le cycle benzénique a été ensuite étudiée.

Les indoles **181a** ( $R_1 = \text{NO}_2$ ) et **181b** ( $R_1 = \text{CN}$ ) très électro-déficients, qui avaient montré une absence totale de réactivité avec les phénols, ont eu un comportement différent avec l'anisole. Les indolines **209a-b** ont en effet pu être isolés en allongeant le temps de réaction et avec d'excellents rendements de 88%. (**Schéma 74**)

Les indoles **181c** ( $R_1 = \text{CO}_2\text{Et}$ ) et **181d** ( $R_1 = \text{Br}$ ) moins électro-déficients répondent aussi très bien à l'hydroarylation avec l'anisole et les indolines **209c-d** ont été obtenues avec des rendements quasiment quantitatifs. (**Schéma 74**)

Enfin, la présence des groupements électrodonneurs en position 5 semble favoriser la vitesse de réaction, comparativement aux indoles **181c-d** possédant des groupements électroattracteurs, puisque les indolines **209e-f** se sont formés en moins de deux heures et de façon quantitative. (**Schéma 74**)



a. L'indole de départ a été retrouvé intact. b. Présence de sous-produits non-identifiés.  
 n.r. : Non renseigné

#### Schéma 74 – Effets électroniques des substituants sur le cycle benzénique

Pour ce qui est de la position 6 des indoles de départ, la présence d'un groupement très électroattracteur sur **208b** ( $R_2 = \text{NO}_2$ ), malgré un temps de réaction allongé, permet d'obtenir l'indoline **209g** avec un rendement de 82%. Un groupement ester en cette position annihile toute réaction puisque l'indole **208c** ( $R_2 = \text{CO}_2\text{Me}$ ) a été retrouvé intact après 24 heures de réaction. Les indoles halogénés en position 6 **181f** ( $R_2 = \text{F}$ ) et **181g** ( $R_2 = \text{Cl}$ ) se sont montrés parmi les plus réactifs pour offrir les indolines **209i** et **209j** avec d'excellents rendements.

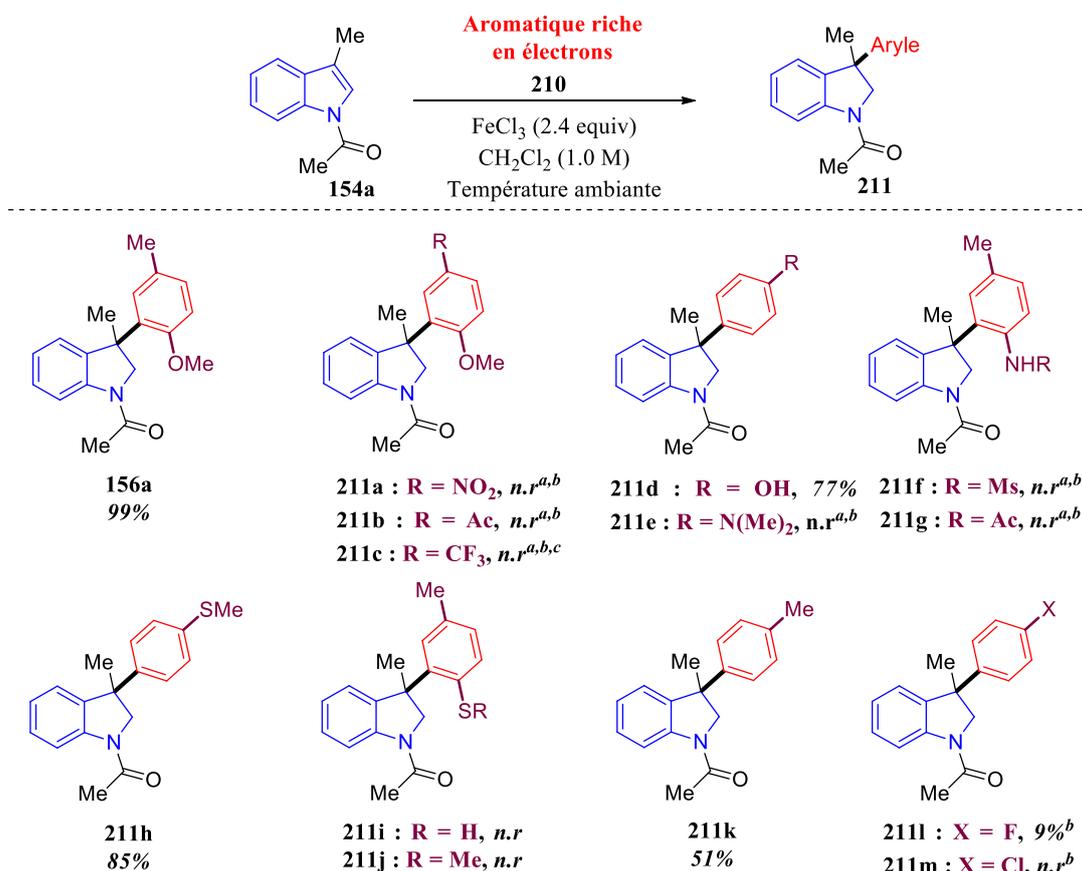
Le 6-méthylindole **208d** ( $R_2 = \text{Me}$ ) réagit aussi très rapidement pour délivrer l'indoline **209k** avec un rendement de 95% alors que le 6-méthoxyindole **181h** ( $R_2 = \text{OMe}$ ) fournit l'indoline **209l** avec un rendement modeste de 60%. Il semblerait que pour ce dernier exemple, l'indole **208l** réagisse sur lui-même en position 5 et/ou 7 pour donner des produits de dimérisation. (Schéma 74)

Pour conclure, le champ d'application d'hydroarylation des indoles acétylés avec l'anisole a été largement étendu en comparaison avec les phénols. Un certain nombre d'indoles qui se sont avérés inefficaces précédemment ont été hydroarylés avec succès par l'anisole. Deux points importants ont été mis en évidence ici, le premier est que l'encombrement stérique, à en juger par les exemples **207a-d** semble être un facteur important à prendre en compte dans cette réaction. Le second est que les effets électroniques apportés par les différents substituants sur le cycle benzénique, déjà observés avec les phénols, semblent jouer un rôle primordial sur la vitesse et le taux de conversion de la réaction. Ces deux aspects seront discutés plus en détails dans le dernier chapitre de ce manuscrit.

### C. Etude de l'hydroarylation par des dérivés du benzène

Ayant bien établi la tolérance des groupements fonctionnels portés par l'indole de départ, nous nous sommes intéressés aux différents aryles pouvant-être additionnés sur la double liaison C<sub>2</sub>=C<sub>3</sub> du 1-Acétyskatole **154a**. (Schéma 75)

Dans un premier temps, nous avons essayé l'hydroarylation en utilisant des aromatiques possédants des groupements très électrodonneurs. Comme on a pu le voir précédemment, le *p*-méthylanisole **155** s'additionne par sa position la plus nucléophile, à savoir en *ortho* du groupement méthoxy, pour offrir l'indoline **156a** avec un rendement de 99%. A l'inverse, les essais avec les anisoles **210a-c** *para*-substitués par des groupements électroattracteurs ne délivrent aucune trace des indolines **211a-c** et le 1-Acétyskatole **154a** a été retrouvé intact. (Schéma 75)



a. L'indole de départ a été retrouvé intact. b. 3.0 équiv. de **210** et 3.4 équiv. de FeCl<sub>3</sub> ont été utilisés. c. Hydrolyse du CF<sub>3</sub> en acide carboxylique a lieu plus rapidement qu'une éventuelle hydroarylation.  
 n.r. : Non renseigné

Schéma 75 – Hydroarylation du 1-Acétyskatole **154a** par des dérivés du benzène

Alors que le phénol simple s'additionne en *para* pour ainsi obtenir l'indoline **211d** avec un bon rendement de 77%, la réaction avec la *N,N*-diméthylaniline **210e** ne donne aucun produit désiré. D'autres anilines **210f-g** ont également été testées pour aboutir au même résultat.

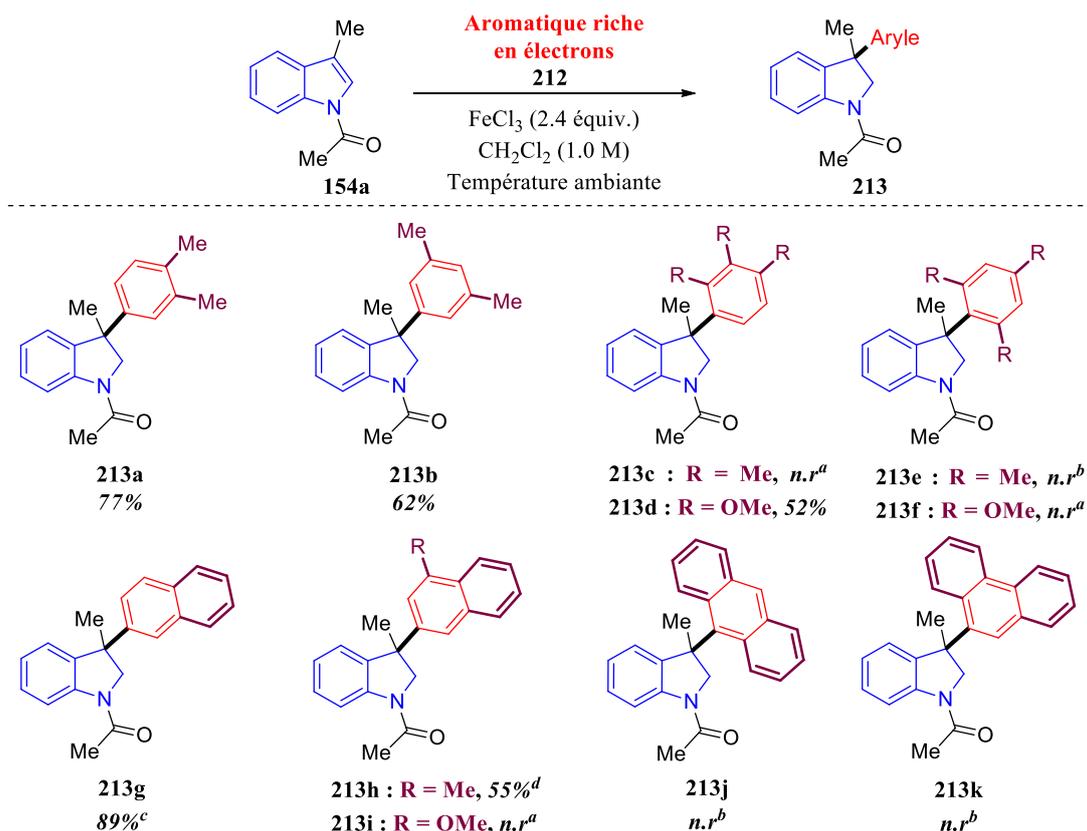
Dans le même contexte, la thiométhylanisole s'additionne efficacement sur **154a** et l'indoline **211h** a été obtenue avec un bon rendement de 85%. De façon surprenante, le *p*-thiocrésol **210i** et la *p*-méthylthioanisole **210j** ont donné des résultats inattendus. En effet, l'examen par CCM semble montrer la formation du produit attendu, avec une conversion jamais complète, mais la CCM après hydrolyse du milieu réactionnel semble indiquer seulement la présence du produit de départ **154a**. Une rétro-hydroarylation pourrait avoir lieu sans aucune explication à nos yeux.

En se servant du toluène **210k** comme nucléophile aromatique, l'indoline **211k** a été isolée avec un rendement de 51% acceptable compte tenu de la nucléophilie moins importante du toluène par rapport à l'anisole.

Enfin, de façon prédictible, des aromatiques moins riches en électrons tels que le fluorobenzène **210l** et le chlorobenzène **210m** réagissent beaucoup moins bien puisque seul l'indoline **211l** a été formée avec un faible rendement de 9%. (**Schéma 75**)

En s'inspirant du toluène, des dérivés du xylène ont ensuite été testés. L'*o*-xylène **212a** s'est avéré être un bon nucléophile aromatique puisque l'indoline **213a** a été obtenue avec un meilleur rendement de 77% comparativement au toluène, vu qu'il possède 2 groupements méthyles donneurs.

De façon intuitive, par effets électroniques, le *m*-xylène **212b** devrait s'additionner sur l'une des 2 positions en *ortho* des méthyles. Ayant déjà établi que la réaction était sensible l'encombrement stérique, la position située entre les 2 méthyles semble inaccessible néanmoins l'autre position en *ortho* semble plus dégagée. Malgré cela, le *m*-xylène **212b** s'est additionné par sa position la moins encombrée, c'est-à-dire celle en *mé*ta des 2 méthyles avec un bon rendement de 62% pour l'indoline **213b**. Aucun autre régioisomère n'a été observé. (**Schéma 76**)



a. L'indole de départ a été retrouvé intact. b. Mélange complexe c. 3.0 équiv. de **212** et 3.4 équiv. de FeCl<sub>3</sub> ont été utilisés. d. Rendement du régioisomère majoritaire

**Schéma 76** – Hydroarylation du 1-Acétyle-skatole **154a** par des dérivés du benzène

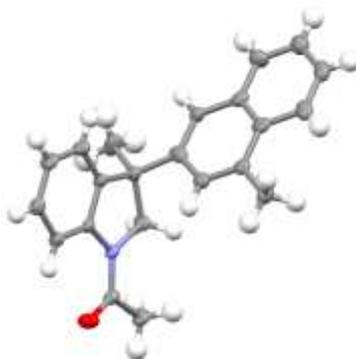
Probablement toujours à cause de l'encombrement stérique, aucune trace d'indoline **213c** n'a été détectée en utilisant le 1,2,3-triméthylbenzène **212c** comme nucléophile. Le 1,2,3-triméthoxybenzène **212d** s'est quant à lui additionné sur l'indole pour offrir l'indoline **213d** avec un rendement de 52% car il est plus riche en électrons et il est connu qu'un méthoxy est moins encombrant qu'un méthyle. En comparaison avec le *m*-xylène **212b**, on aurait pu croire ici aussi que **212d** s'additionnerait par sa position la moins encombrée. Il semblerait pour cet exemple que les effets électroniques l'emportent sur l'encombrement stérique tant la position en *ortho* du méthoxy est riche en électrons.

La limitation de l'encombrement stérique a une nouvelle fois été démontré en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène **212f** comme aromatique nucléophile puisqu'après 48h de réaction, aucun produit n'a été détecté. La réaction avec le mésitylène **212e** a quant à elle mené à un mélange complexe de produit non-identifiés avec probablement des produits d'hydroarylation en C<sub>2</sub>. (**Schéma 76**)

L'hydroarylation de **154a** par le naphthalène **212g** a permis d'offrir l'indoline **213g** avec un excellent rendement de 89% sous la forme d'un seul régioisomère. Afin d'avoir des renseignements sur la régiosélectivité en ce qui concerne le naphthalène, le 1-méthyl-naphthalène

**212h** a été testé en hydroarylation. Cette réaction a donné lieu, après purification à un mélange de 3 régioisomères inséparables par chromatographie, cependant après recristallisation, le régioisomère majoritaire **213h** a été isolé avec un rendement de 55%. (**Schéma 76**)

La structure de **213h** a été confirmée par diffractions aux rayons X. (**Figure 6**)



**Figure 6** – Structure cristallographique de **213h**

Pour ce qui est de la réaction avec le 1-méthoxynaphtalène **213i**, aucun produit d'hydroarylation n'a été isolé pour la simple et bonne raison que le nucléophile aromatique réagit sur lui-même très rapidement pour former le binaphtalène par une réaction de type Scholl. Ce type de composé est très connu pour réaliser une dimérisation oxydante en présence de  $\text{FeCl}_3$ .<sup>89</sup>

Pour terminer sur ces dérivés du benzène, l'anthracène **212j** et le phénanthrène **212k** sont d'excellents nucléophiles pour cette réaction étant donné que le produit de départ a été entièrement consommé, cependant aucun produit n'a pu être isolé. Un trop grand nombre de régioisomères a été formé et aucun d'entre eux, dans les 2 cas, n'a pu être identifié.

<sup>89</sup> Pour une très belle revue sur la réaction de Scholl et son mécanisme voir : M. Grzybowski, K. Skonieczny, H. Butenschön, D. T. Gryko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9900–9930.

## D. Etude de l'hydroarylation par des hétérocycles

### 1. Hydroarylations sur le 1-Acétylskatole **154a**

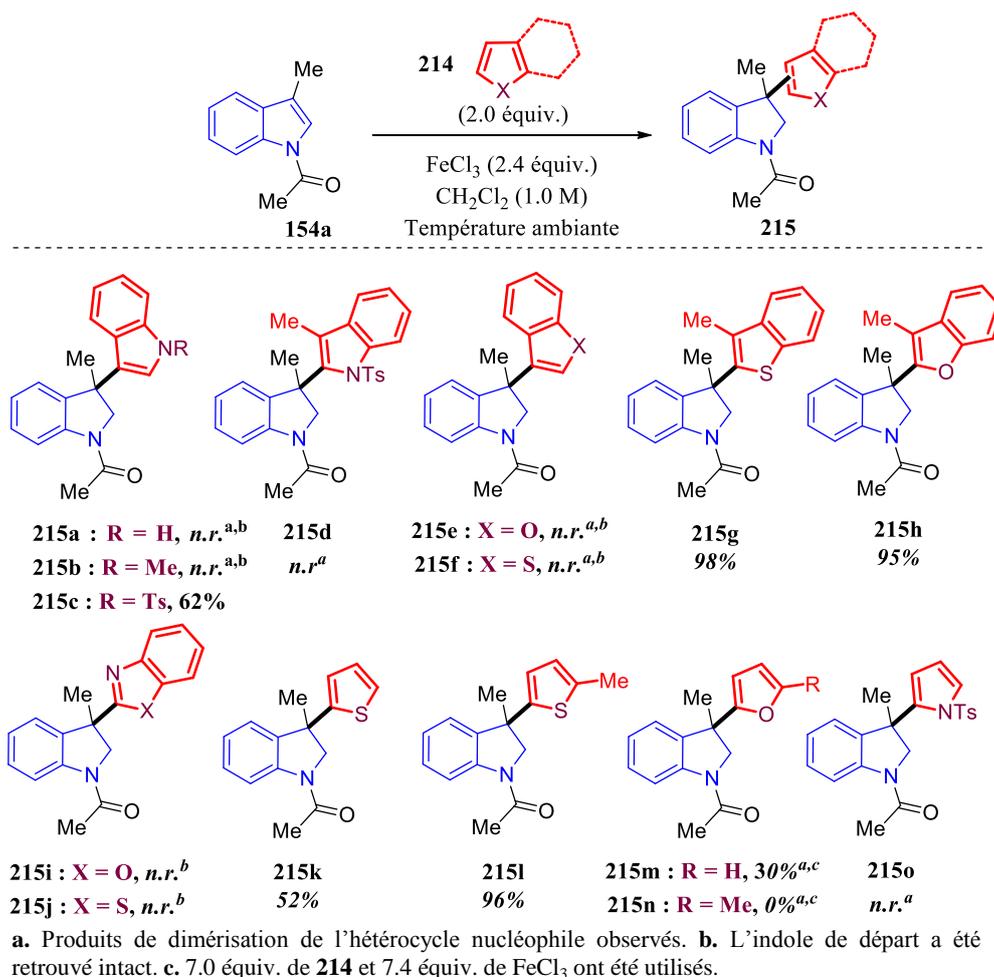
Pour prouver l'efficacité de la réaction, en plus des phénols et des dérivés du benzène, nous avons voulu essayer l'hydroarylation en utilisant des hétérocycles comme nucléophiles aromatiques.

Comme il a été mentionné avant, les dérivés 3,3'-bis-indoliques sont des motifs largement présents dans les substances naturelles. Nous avons alors essayé d'accéder à ces motifs en utilisant notre méthodologie. Des premiers essais de couplage en utilisant l'indole simple **215a** ou l'indole *N*-méthylé **215b** n'ont donné aucun résultat, seul des produits d'homocouplage ont été observés. En faisant réagir l'indole *N*-tosylé **214c** sur **154a**, l'indoline **215c** a été obtenue comme seul régioisomère avec un rendement de 62%.

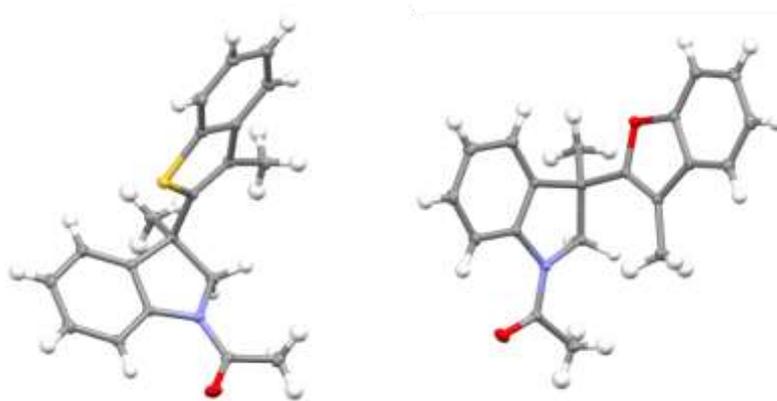
On pouvait imaginer qu'en substituant la position 3, l'indoline 3,2'-bisindoliques **215d** aurait été obtenue comme unique régioisomère. Au lieu de ça, un mélange inséparable d'au moins 3 régioisomères a été observé avec probablement l'attaque des positions 5 et 6 de **214d**.

Sur le même principe, nous avons d'abord essayé le benzofurane **214e** et le benzothiophène **214f**. Comme le *N*-méthylindole, ces deux hétérocycles nucléophiles n'ont donné aucun résultat interprétable, beaucoup de produit de dimérisation ayant été détectés.

Cependant, contrairement au *N*-tosylskatole **214d**, le 3-méthylbenzo[*b*]thiophène **214g** et le 3-méthylbenzofurane **214h** sont apparus comme d'excellents nucléophiles. Les indolines **215g** et **215h** ont en effet été synthétisées en 1 heure de réaction avec des rendements quasiment quantitatifs. (**Schéma 77**)

Schéma 77 – Hydroarylations de **154a** par des hétérocycles aromatiques

L'explication de la très haute régiosélectivité, confirmée par diffractions aux rayons X, de ces 2 réactions n'est toujours pas très claire. (**Figure 7**)

Figure 7 – Structure cristallographique de **215g** et **215h**

En effet, le *N*-Tosyl-3-méthylindole **214d** s'était additionné par différentes positions donnant lieu à la formation de plusieurs régioisomères. Nous pouvons donc nous attendre au même type de phénomène avec le 3-méthylbenzo[*b*]thiophène **214g** et le 3-méthylbenzofurane

**214h**. Ce n'est pas le cas, il semblerait que la nucléophilie très forte de la position 2 l'ait une nouvelle fois emporté sur l'encombrement stérique.

Il est intéressant de noter la position des hétéroatomes sur les 2 structures cristallographiques. En effet, pour **215h** l'atome d'oxygène semble être dirigé vers le méthyle en position 3. Pour **215g**, l'atome de soufre, plus gros que l'oxygène, s'est positionné perpendiculairement au méthyle afin probablement de diminuer la contrainte stérique sur le carbone quaternaire. (**Figure 7**)

Les derniers hétérocycles *benzo* testés en hydroarylation sont le benzoxazole et le benzothiazole. Même après 72h de réaction, aucun produit **215i-j**, ni aucun produit de dimérisation de l'hétérocycle nucléophile n'ont été formés. (**Schéma 77**)

Le thiophène **214k**, hétérocycle largement connu pour polymériser via un mécanisme radicalaire en présence de FeCl<sub>3</sub>,<sup>90</sup> s'est montré comme un partenaire acceptable pour cette réaction. En effet, l'indoline **215k** a été obtenue avec un rendement moyen de 52% au milieu de beaucoup de produits de polymérisation du thiophène. Pour parer à cette réaction parasite, l'utilisation d'un thiophène substitué en position 2 a été envisagée. Il est connu dans la littérature que ces derniers ont tendance à polymériser en présence d'acide de Lewis, mais beaucoup moins vite que les thiophènes non substitués.<sup>91</sup> Effectivement, en utilisant le 2-méthylthiophène **214l** comme partenaire d'hydroarylation, l'augmentation du rendement de **215l** a été appréciable malgré la présence de traces de produits de polymérisation. (**Schéma 77**)

Le même phénomène de polymérisation est connu pour le furane, qui polymérise encore plus vite que le thiophène. Dans ces conditions, **215m** n'a pu se former qu'à hauteur de 30% même en faisant des ajouts réguliers de furane jusqu'à 7.0 équivalents. Contrairement au 2-méthylthiophène, le 2-méthylfurane **214n** n'a donné aucun produit d'hydroarylation, les produits de dimérisation se formant au bout de quelques minutes de réaction seulement. Enfin, le pyrrole protégé **214o** s'est lui aussi montré un mauvais partenaire d'hydroarylation puisque seuls des produits d'homocouplage ont été observés.

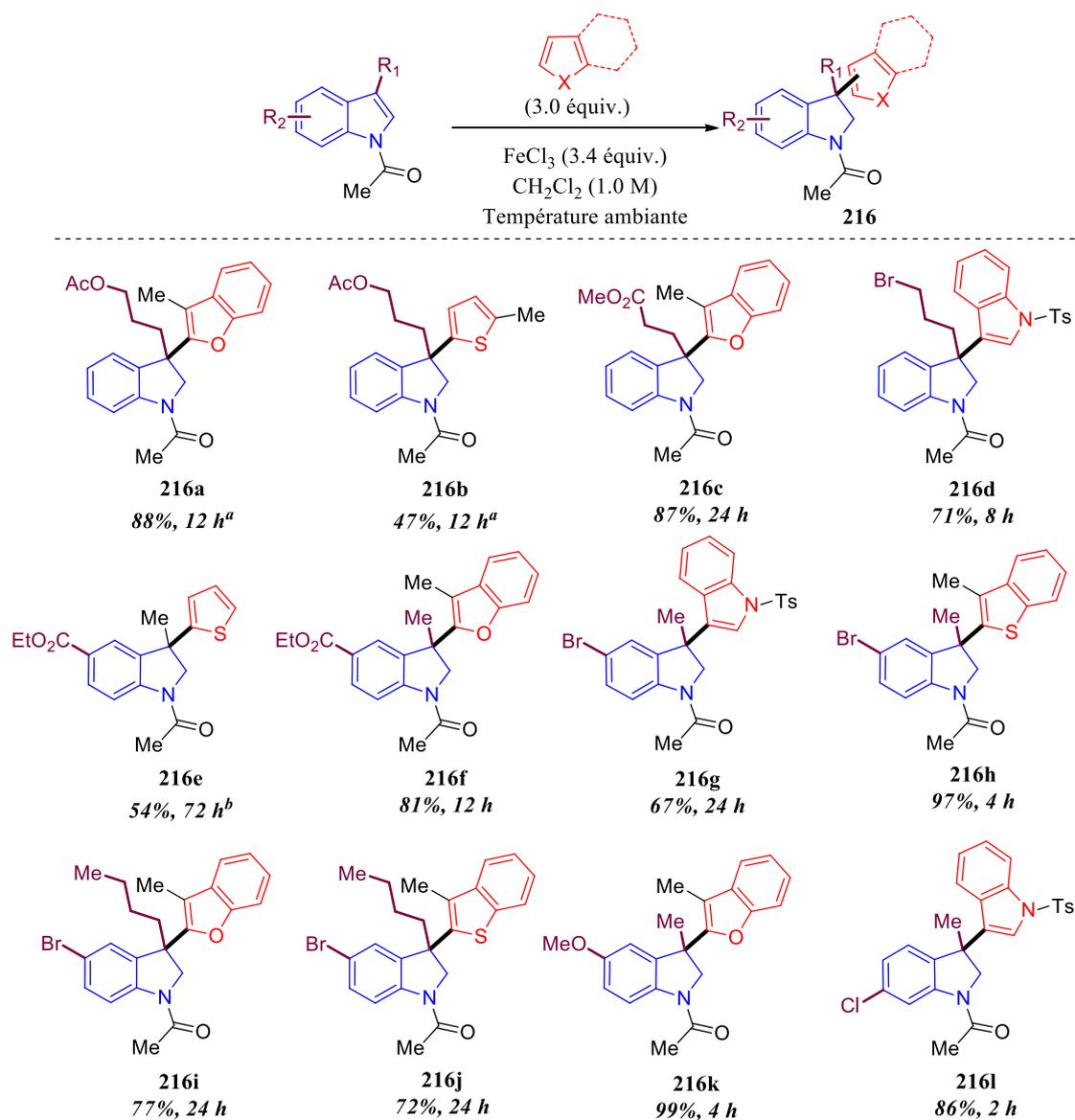
<sup>90</sup> Pour un exemple de polymérisation du thiophène en présence de FeCl<sub>3</sub> voir : M. R. Andersson, D. Selse, M. Berggren, H. Jaervinen, T. Hjertberg, O. Inganaes, O. Wennerstroem, J.-E. Oesterholm, *Macromolecules* **1994**, 27, 6503–6506.

<sup>91</sup> Pour une étude comparative de la cinétique de polymérisation entre le thiophène et le 2-méthylthiophène en présence de FeCl<sub>3</sub> voir : T. Olinga, B. François, *Synth. Met.* **1995**, 69, 297–298.

## 2. Hydroarylations sur des indoles diversement substitués

L'introduction d'hétérocycles sur les indoles par hydroarylation a été l'une des bonnes découvertes de ce projet de recherche. Afin de montrer la viabilité de cette réaction, des hétérocycles ont été additionnés sur des indoles avec des structures plus complexes.

Les esters sur la chaîne en C<sub>3</sub> de l'indole ont d'abord été testés. L'hydroarylation de **205c** et **167k** par le 3-méthylbenzofurane **214h** permet la formation des indolines **216a** et **216c** avec de très bons rendements de 88% et 87% respectivement. Un rendement un peu plus faible pour **216b** a été obtenu en utilisant le 2-méthylthiophène **214l** comme partenaire d'hydroarylation. La polymérisation de ce dernier a, cette fois, eu lieu bien plus rapidement que l'hydroarylation sur **205c**. (Schéma 78)



a. 4.0 équiv. de **213l** et 4.4 équiv. de  $\text{FeCl}_3$  ont été utilisés. b. 5.0 équiv. de **214k** et 5.4 équiv. de  $\text{FeCl}_3$  ont été utilisés.

**Schéma 78** – Hydroarylations d'indoles diversement substitués par des hétérocycles

L'indole **205f** possédant un groupement bromopropyle a pu être hydroarylé par l'indole N-tosylé **214c** pour délivrer l'indoline **216d** avec un rendement de 71%.

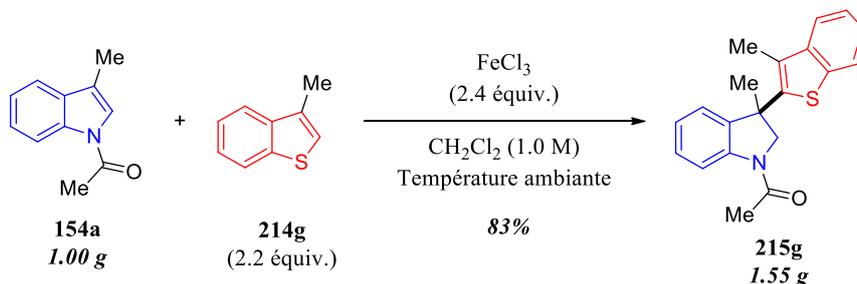
L'indole appauvri en électrons **181c**, en augmentant le temps de réaction et la quantité de thiophène et de  $\text{FeCl}_3$ , a pu délivrer le produit d'hydroarylation **216e** avec un rendement moyen de 54%. En utilisant un meilleur nucléophile, ici le 3-méthylbenzofurane **214h**, le même indole produit l'indoline **216f** avec un temps de réaction bien plus court et un meilleur rendement de 81%. (**Schéma 78**)

Le 5-bromoskatole **181d** a ensuite été mis en réaction avec l'indole N-tosylé **214c** et le 3-méthylbenzo[*b*]thiophène **214g**. Pour la première réaction, un temps de réaction plus long a été nécessaire pour obtenir l'indoline **216g** avec un rendement de 67%. En 4 heures de

réaction seulement, la seconde réaction a montré une conversion complète et un rendement quasiment quantitatif de **216h** a été obtenu. Le 5-bromo-3-butyldole **204**, plus encombré que le précédent, a ensuite été étudié. Les 2 hydroarylations par le 3-méthylbenzofurane **214h** et le 3-méthylbenzo[*b*]thiophène **214g** ont nécessité un temps de réaction important, pour, au final, obtenir les indolines **216i** et **216j** avec de bons rendements de 77% et 72%. (Schéma 78)

Enfin, on avait vu plus haut que les indoles **181e** et **181g** étaient très réactifs avec l'anisole. En utilisant des hétérocycles, ici le 3-méthylbenzofurane **214h** et l'indole N-tosylé **214c**, ils réagissent également très bien pour offrir les indolines **216k** et **216l** avec d'excellents rendements de 99% et 86% et des temps de réactions court.

Afin de démontrer l'efficacité de cette réaction, l'hydroarylation de **154a** par **214g** a été menée sur l'échelle du gramme. (**Schéma 79**)



*Schéma 79 – Hydroarylations de 154a par 214g sur l'échelle du gramme*

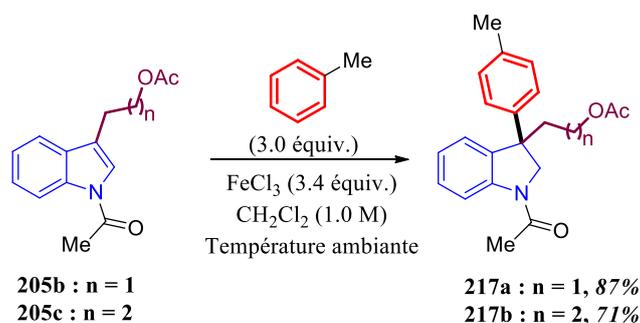
Malgré un temps de réaction plus long et un rendement légèrement inférieur, 1.55 grammes d'indoline **215g** ont pu être obtenus.

En conclusion sur cette partie, un bon nombre d'hétérocycles nucléophiles se sont montrés comme étant de bons partenaires d'hydroarylations. Deux thiophènes et un analogue benzo réagissent très bien malgré leur propension à polymériser en milieu acide de Lewis. Alors que le furane et le benzofurane simple réagissent plutôt mal, le 3-méthylbenzofurane est apparu comme un excellent nucléophile. Enfin, parmi les hétérocycles azotés, seul l'indole N-tosylé a montré une réactivité intéressante.

### 3. Synthèse d'hétérocycles C<sub>3</sub>-arylés

Finalement, afin de montrer une autre application que la synthèse de benzofuroindolines pour cette réaction d'hydroarylation, nous avons essayé de synthétiser d'autres motifs indolines.

Dans un premier temps, nous avons arylé les indoles **205b** et **205c**, possédant des groupements éthylacétate et propylacétate sur la position 3, par du toluène. (**Schéma 80**)

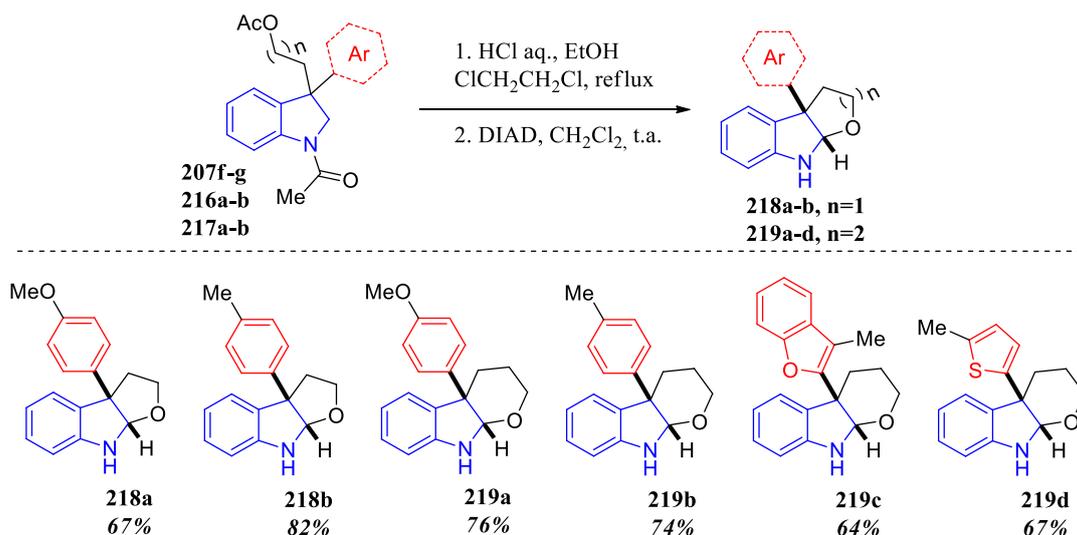


*Schéma 80 – Hydroarylations de **205b** et **205c** par le toluène*

Les deux indolines **217a** et **217b** ont finalement été obtenues avec des rendements de 87% et 71% respectivement.

En utilisant la même méthodologie que pour la synthèse de benzofuroindolines, nous avons d'abord envisagé la synthèse de 3-arylfuranoindolines et 3-arylpyranoindolines.

Les deux acétyles des indolines **207f** et **217a** ont d'abord été hydrolysés par traitement en milieu acide. Les indolines N-déprotégées possédant maintenant un groupement hydroxyle libre sur la chaîne en C<sub>3</sub> ont été soumises à la réaction d'oxydation cyclisante en présence de DIAD. Les 3-arylfuranoindolines **218a** et **218b** ont alors pu être isolées avec de bons rendements de 67% et 82% sur 2 étapes.



*Schéma 81 – Synthèse de 3-arylfurano- & 3-arylpyranoindolines*

Le même schéma réactionnel a été appliqué aux indolines **207g** et **217b** qui ont permis d'obtenir les 3-arylpyranoindolines **219a** et **219b** avec de bons rendements sur 2 étapes.

Enfin, deux exemples de 3-hétéroarylpyranoindolines ont été envisagés à partir de **216a** et **216b**. Les indolines **219c** et **219d** ont été synthétisées avec des rendements 64% et 67%. (Schéma 81)

Comme nous avons pu le voir tout au long de ce manuscrit, l'une des limitations majeures de la méthodologie d'hydroarylation est la présence de groupements azotés sur la position 3 de l'indole. Avec cette contrainte, la synthèse de 3-arylpyrrolo et 3-arylpyridinoindolines apparaissait difficile.

On a néanmoins contourné ce problème en utilisant les indolines **207l**, **207m** et **207d** qui possèdent un brome sur la position 3.

Une simple substitution nucléophile de l'halogène par de la tosylamine a permis d'isoler les indolines **220** et **221a-b**. (Schéma 82)

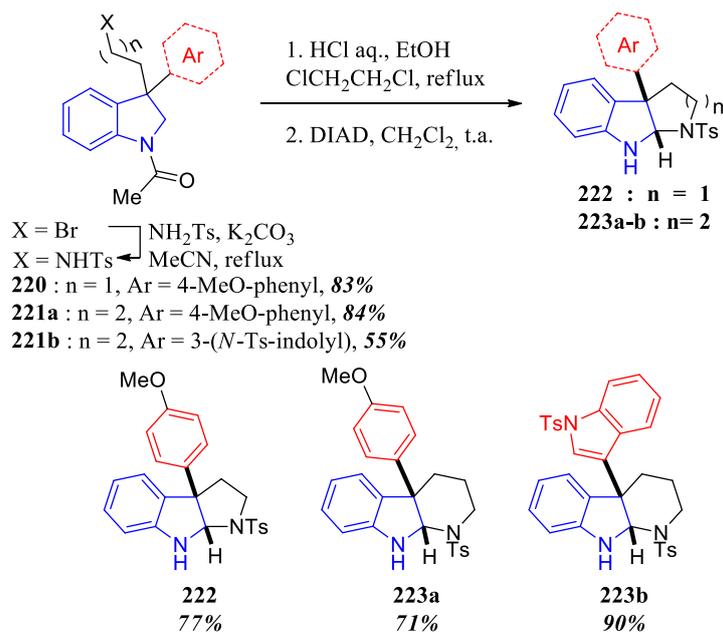


Schéma 82 – Synthèse de 3-arylpyrrolo- & 3-arylpiperidinoindolines

En utilisant la même méthodologie que précédemment, à partir des indolines aminés **220** et **221a-b**, les motifs 3-arylpyrrolo- et 3-arylpiperidinoindolines **222** et **223a-b** ont été obtenus avec de bons rendements sur 2 étapes. (Schéma 82)

## E. Conclusion

En découvrant le  $\text{FeCl}_3$  comme promoteur idéal pour le couplage oxydant entre le phénol et l'indole, la réactivité électrophile de l'indole est apparue très intéressante à étudier plus en détails, et notamment en développant cette réaction d'hydroarylation.

Premièrement, le champ d'application de cette réaction a pu être grandement élargi en ce qui concerne la diversité structurale des indoles de départ. En effet, l'utilisation de l'anisole au lieu de phénols comme nucléophile aromatique a permis d'augmenter considérablement la tolérance des groupements fonctionnels portés par l'indole. Néanmoins, en plus des difficultés dues à l'encombrement stérique, la présence de groupements azotés sur la chaîne en  $\text{C}_3$  de l'indole reste toujours une limitation importante.

En plus des phénols et de l'anisole, on a effet découvert qu'un grand nombre de nucléophiles aromatiques pouvaient s'additionner de façon totalement régiosélective sur la position 3 de l'indole. Dans un premier temps, des aromatiques substitués, de la *p*-méthylanisole très nucléophile, au fluorobenzène très pauvre en électrons, ont pu être additionnés avec des rendements allant de 9% à 99%. Beaucoup de dérivés du benzène sont également apparus comme de bons partenaires d'hydroarylation allant du xylène au naphthalène. Enfin, l'addition d'hétérocycles aromatiques soufrés, oxygénés et azotés a été étudiée avec succès.

Cette extension de la méthodologie nous a également permis d'accéder à des motifs originaux 3-arylpyrano, furano, pyrrolo et piperidinoindolines avec notamment des hétéroaryles.

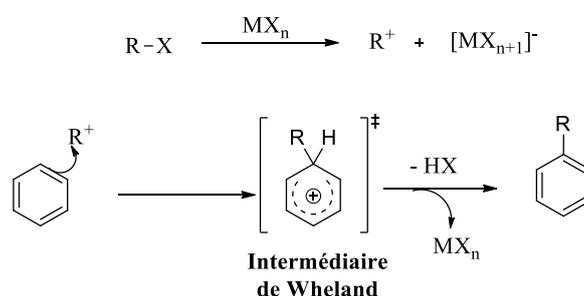
Ayant établi un champ d'application très large pour cette réaction et certaines limitations rencontrées au cours de cette étude, un examen plus approfondi du mécanisme de la réaction nous est apparu indispensable à ce projet.

## IV. Etudes mécanistiques

### A. Expériences de deutération et effets isotopiques

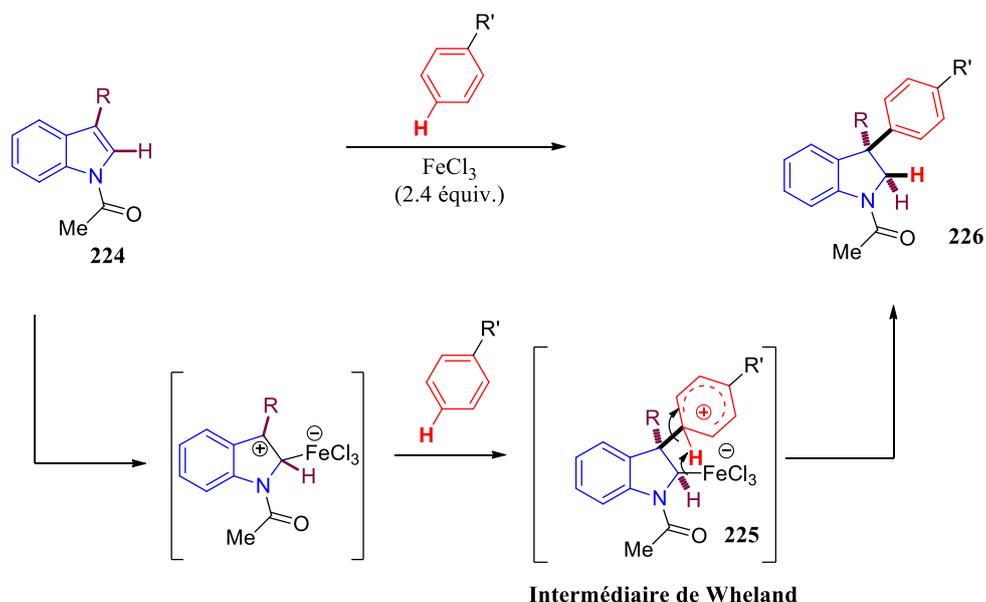
#### 1. Hypothèse mécanistique

Beaucoup d'hypothèses mécanistiques peuvent être élaborées pour cette réaction singulière. Néanmoins, dans un premier temps, nous avons initialement assimilé cette hydroarylation à une réaction de Friedel-Crafts standard, une des étapes importante du mécanisme réactionnel de la réaction de Friedel-Crafts est la formation d'un intermédiaire de Wheland. (**Schéma 83**)



*Schéma 83 – Mécanisme général de la réaction de Friedel-Crafts*

Après attaque de l'aromatique sur l'électrophile, il se forme cet intermédiaire de Wheland qui a perdu son aromaticité et où l'un des carbones est hybridé  $sp^3$ . L'élimination du proton, par formation d'halogénure d'acide, permet la réaromatisation et la formation de l'aryle substitué. Dans notre cas, on peut envisager, de façon simplifiée dans un premier temps, que l'une des étapes de la réaction est la formation de cette intermédiaire. (**Schéma 84**)



*Schéma 84 – Hypothèse mécanistique simplifiée de la réaction d'hydroarylation*

L'attaque du nucléophile aromatique sur la double liaison  $C_2=C_3$  de l'indole **224**, aboutirait, après activation de la double liaison par l'acide de Lewis, à l'intermédiaire de Wheland **225** où une charge négative apparaîtrait sur la position 2 de l'indole. L'étape de réaromatisation, avec élimination d'un proton, permettrait de reprotonez cette position et ainsi délivrer l'indoline **226**. (**Schéma 84**)

Idéalement, si ce mécanisme se vérifie, la protonation devrait se faire de façon totalement diastéréosélective. En effet, un mécanisme concerté tel que décrit ici, aboutirait à une protonation du même côté que l'aromatique nucléophile.

## 2. Confirmation d'un transfert de proton de l'aromatique vers l'indole

Afin de confirmer ces hypothèses, nous avons donc effectué des expériences de marquages isotopiques sur l'aromatique nucléophile.

La première expérience que nous avons effectuée a été l'hydroarylation de **154a** par la *p*-deutéroanisole **227a**. Contre toute attente, après analyse du spectre RMN, le produit majoritaire isolé ne comportait aucune trace d'incorporation de deutérium en position 2. Cependant, l'examen plus approfondi des signaux dans la partie aromatique a montré une différence avec le spectre RMN de **207a**. Il semblerait en effet que le deutérium, initialement en *para* du groupement méthoxy, ait migré en *ortho* sur le produit d'arrivé **228**. (Schéma 85, Eq 1)

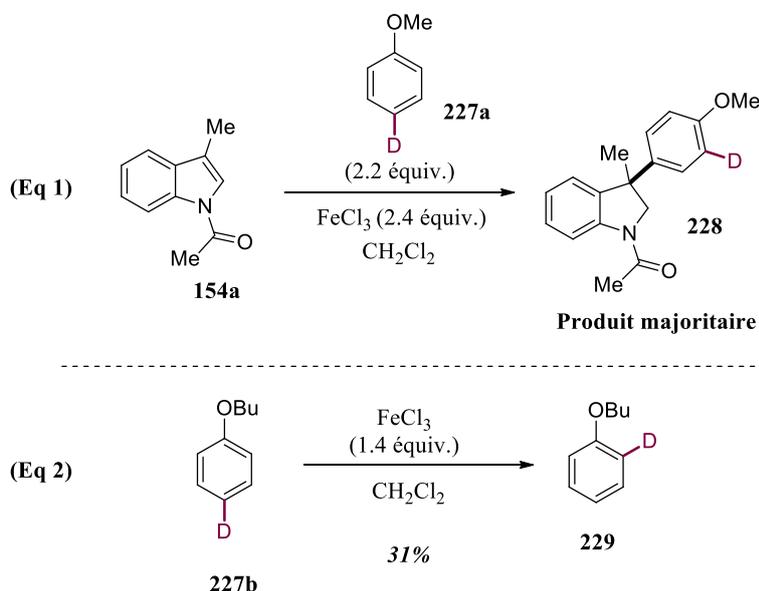


Schéma 85 – Migrations de deutérium en présence de  $\text{FeCl}_3$

Pour expliquer ce résultat inattendu, une deuxième expérience a été conduite. En utilisant la butylanisole deutérée **227b**,<sup>92</sup> et en la mettant en présence de  $\text{FeCl}_3$  dans le dichlorométhane, l'anisole **229**, deutérée en position *ortho*, a été isolé à hauteur de 31%. (Schéma 85, Eq 2)

Cette expérience nous laisse supposer que cette migration se passe avant l'étape d'hydroarylation. Un tel comportement de l'anisole a été décrit une seule fois dans la littérature en milieu acide de Brønsted sur de l'anisole tritié.<sup>93</sup> (Schéma 86)

<sup>92</sup> La butylanisole a été utilisée au lieu de l'anisole simple pour des raisons de purifications, l'anisole étant trop volatile pour être isolée après purification.

<sup>93</sup> M. J. S. Dewar, C. H. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3244–3246.

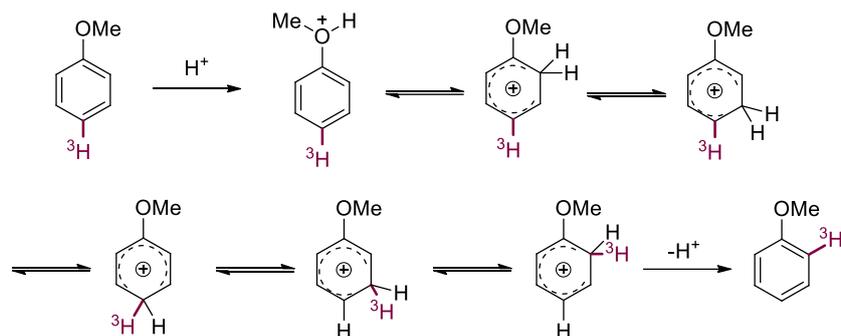
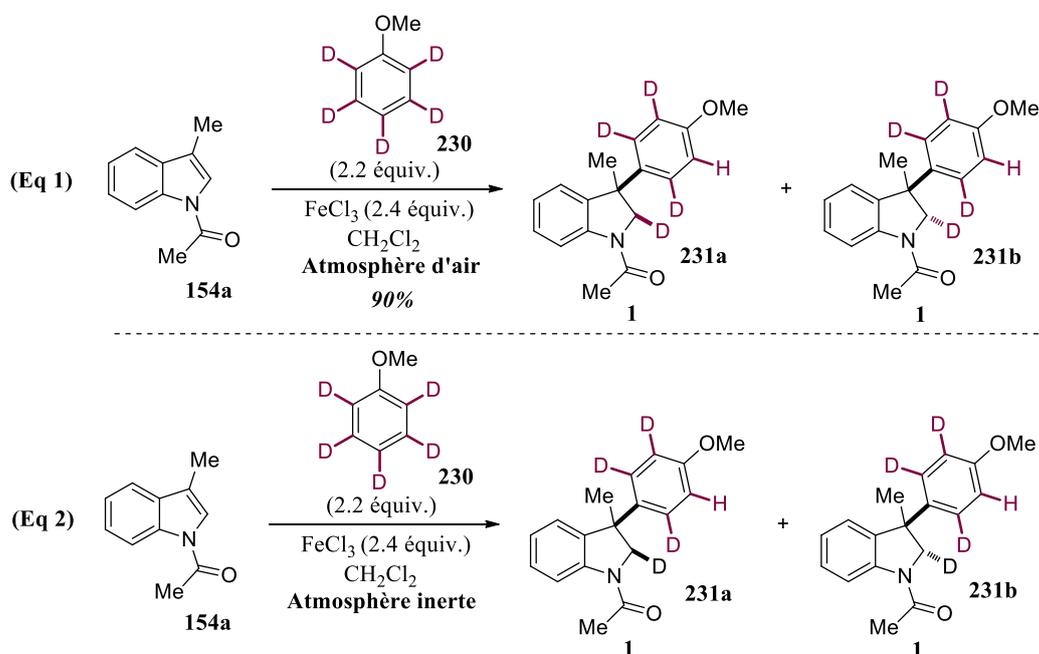


Schéma 86 – Etude du comportement de l'anisole tritiée en milieu acide par Reynolds

La protonation initiale de l'atome d'oxygène est suivie par un équilibre constant où toutes les positions du cycle aromatique peuvent se retrouver protonées. Une fois que cet équilibre a atteint la position *para* de l'anisole, le tritium peut alors migrer soit en position *méta* soit en position *para*. (Schéma 86)

Afin d'éviter cette réaction secondaire, la première idée a été d'utiliser l'anisole- $d_5$  **230**, deutérée sur toutes les positions de l'aromatique. Le résultat obtenu nous a une nouvelle fois surpris puisque même si dans ce cas, l'incorporation de deutérium en position 2 a bien eu lieu, une des positions en *ortho* du méthoxy s'est retrouvée complètement hydrogénée. (Schéma 87, Eq 1)

Schéma 87 – Hydroarylations de **154a** par l'anisole- $d_5$  **230**

Cette réaction étant conduite sous atmosphère d'air, on a pensé que cette apparition d'hydrogène était due à la présence d'eau dans le milieu. Le trichlorure de fer, en présence d'eau, se décomposerait légèrement pour former de l'HCl qui serait responsable, par le même mécanisme présenté par Reynolds, de l'hydrogénation en *ortho*. Pour pallier à cela, la même réaction a été faite avec du dichlorométhane distillé, sous atmosphère d'argon. Malheureusement, le même résultat a été obtenu probablement à causes de légères traces d'eau résiduelles. (Schéma 87, Eq 2)

Suite à ces résultats, nous avons abandonné l'anisole comme aromatique d'hydroarylation deutérée, pour choisir le toluène- $d_8$  **232** moins susceptible de réagir préalablement avec le  $\text{FeCl}_3$ . Pour éviter qu'une trop grande présence d'eau vienne altérer les résultats, l'expérience et toutes celles qui ont suivies ont été faites sous atmosphère d'argon. (Schéma 88, Eq 1)

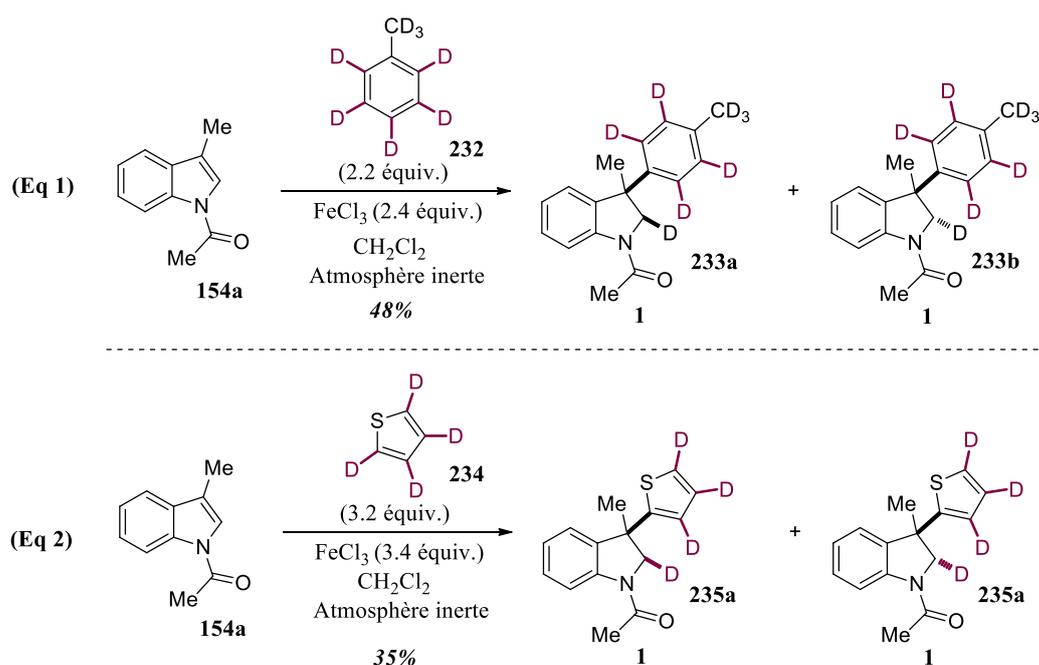


Schéma 88 – Hydroarylations par le toluène- $d_8$  et le thiophène- $d_4$

Lors de cette expérience, la position 2 a été entièrement deutérée. Néanmoins, et contrairement à ce qu'on avait supposé, la deutération n'a pas eu lieu que sur une seule face du carbone, mais sur les 2. En effet, les diastéréoisomères **233a** et **233b** ont été obtenus avec un ratio de 1 pour 1 exactement. (Schéma 88, Eq 1)

Pour confirmer ce résultat, un deuxième aromatique a été essayé, le thiophène- $d_4$  **234**. Ici aussi, aucun diastéréoisomère n'a été favorisé et les produits **235a** et **235b** ont été isolés dans un ratio de 1 pour 1. (Schéma 88, Eq 2)

Une dernière expérience en utilisant l'indole **2-H<sup>2</sup>-154a**, deutéré initialement en position 2. (Schéma 89)

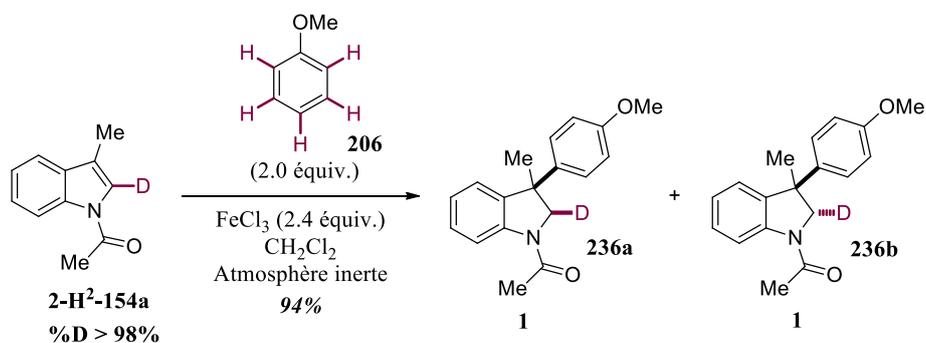


Schéma 89 – Hydroarylation de l'indole **2-H<sup>2</sup>-154a** deutéré en position 2

Encore une fois, un ratio de 1 pour 1 entre **236a** et **236b** a été trouvé confirmant ainsi les deux premiers résultats obtenus.

### 3. Tentatives d'explications de la diastéréosélectivité observée

Ces expériences nous ont quand même montré que le proton provenant de l'aromatique nucléophile migrait bien en position 2. Il nous reste maintenant à tenter d'expliquer pourquoi celui-ci ne se trouve pas du même côté que l'aromatique.

La première hypothèse qui nous a été proposée était la possibilité d'un mécanisme bi-moléculaire. Le principe de cette hypothèse est que, après l'attaque du nucléophile sur l'indole, la reprotonation ne s'effectue pas à l'aide d'un proton appartenant à ce nucléophile. Il viendrait d'un autre nucléophile ayant réagi dans le milieu réactionnel.

Pour confirmer cela, une expérience dite de « scrambling » a été menée. Le but de cette expérience est de mettre en réaction deux nucléophiles, l'un deutéré, l'autre non. En isolant le produit hydroarylé par le nucléophile non deutéré, si ce produit montre une incorporation de deutérium sur la position 2, le mécanisme bi-moléculaire sera confirmé.

L'indole **154a** a donc été mis en réaction avec le toluène- $d_8$  et le 3-méthylbenzo[*b*]thiophène en présence de  $\text{FeCl}_3$ . Le produit d'hydroarylation par le 3-méthylbenzo[*b*]thiophène a ensuite été isolé. (Schéma 90, Eq 1)

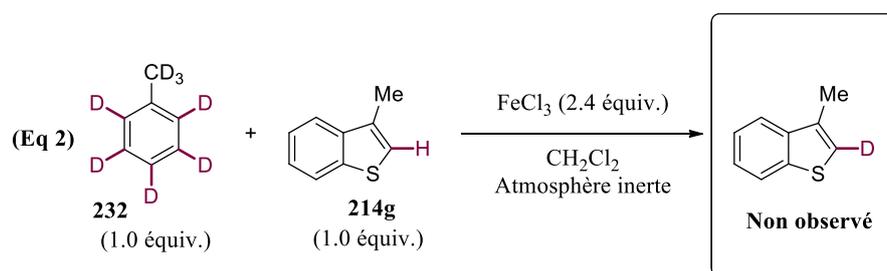
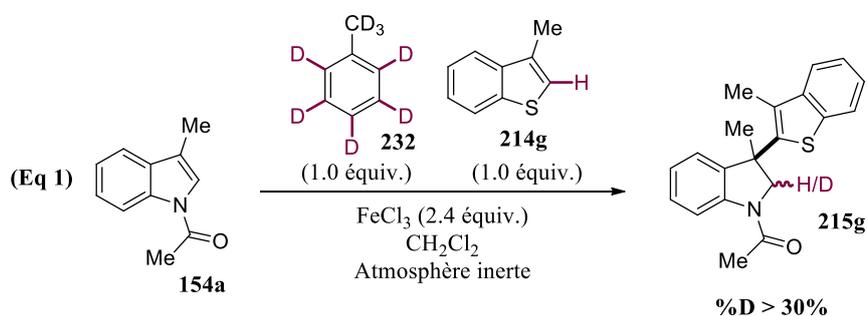


Schéma 90 – Hydroarylations par le toluène- $d_8$  et le thiophène- $d_4$

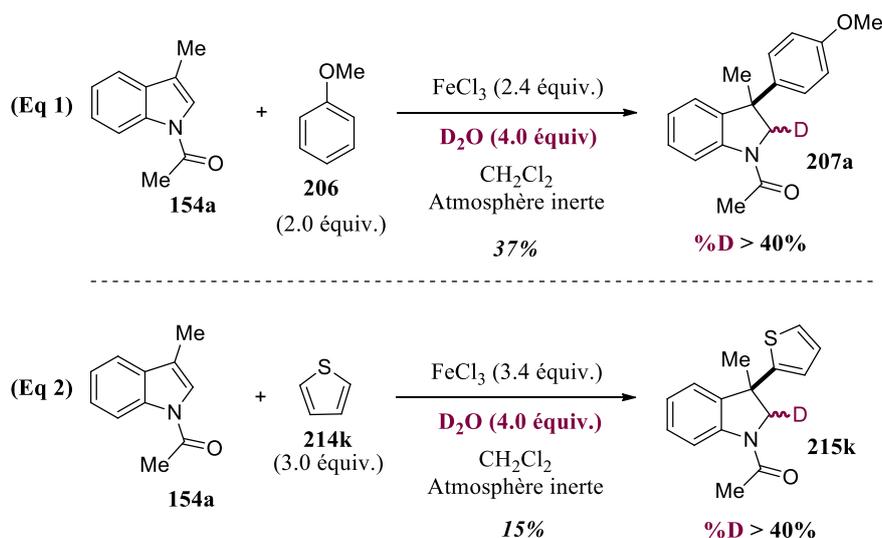
L'analyse du spectre RMN de **215g** obtenu ici a permis de mettre en évidence une incorporation de deutérium à hauteur d'environ 30% sur la position 2.

Dans un second temps, pour prouver que cette deutération se passe effectivement pendant la réaction d'hydroarylation et non par échange H/D entre les deux nucléophiles avant la réaction, les deux aromatiques nucléophiles ont été mis seuls dans les conditions réactionnelles. (**Schéma 90, Eq 2**)

Après 2 heures de réaction, aucunes traces du 3-méthylbenzo[*b*]thiophene **214g** deutéré n'a été détectée prouvant ainsi que la présence de deutérium sur **215g** dans la première expérience provient effectivement d'un mécanisme d'hydroarylation bi-moléculaire.

La seconde hypothèse pour expliquer ce phénomène est la présence d'acide chlorhydrique formé par la décomposition du FeCl<sub>3</sub> en présence d'eau. En effet, si cette charge négative sur la position est présente, elle pourrait très bien être protonée par de l'HCl libérée dans le milieu.

Pour vérifier cela, dans des conditions les plus anhydres possibles, nous avons ajouté au milieu réactionnel 4.0 équivalents de D<sub>2</sub>O. La décomposition du FeCl<sub>3</sub> formera ainsi du DCl qui reprotonera la position 2.



**Schéma 91** – Hydroarylations de **154a** en présence d'eau lourde

Encore une fois, deux expériences avec 2 nucléophiles aromatiques différents ont été faites en ajoutant 4.0 équivalents de D<sub>2</sub>O. Comme on peut le voir, les rendements sont modestes. En effet, l'ajout de 2 équivalents n'a pas donné de résultats probants alors que l'ajout d'une quantité supérieure à 6 équivalents inhibe toute réaction. L'ajout de 4.0 équivalents a été le meilleur compromis au détriment du rendement. Malgré cette baisse de rendement, le résultat de ces expériences a une nouvelle fois était positif puisque dans les deux cas, du deutérium a

été détecté sur la position 2. La présence d'HCl peut donc participer à la protonation de la position 2. (Schéma 91)

#### 4. Mesure de l'effet isotopique

Comme on le verra juste après, la suite de ces études mécanistiques concernera des suivis cinétiques de la réaction pour établir une relation de Hammett pour l'indole. Les détails seront expliqués après mais l'important à retenir est que cette réaromatisation de l'intermédiaire de Wheland, si elle a effectivement lieu, ne doit pas l'étape déterminante de la vitesse de réaction de type Friedel-Crafts. C'est généralement le cas dans ce type de réaction car l'intermédiaire de Wheland étant très réactif, la coupure de la liaison C-H est extrêmement rapide afin de conduire à une réaromatisation. Pour déterminer cela, une mesure de l'effet isotopique a été effectuée.

La première mesure a été faite en mettant en réaction le 1-Acétyskatole **154a** avec le toluène **210k** et avec le toluène- $d_8$  **232**. En arrêtant la réaction après une faible conversion, le ratio des produits d'hydroarylation **211k** et **233** provenant respectivement du toluène et du toluène- $d_8$  a été mesurée par RMN comme étant égale à 1 pour 1. (Schéma 92, Eq 1)

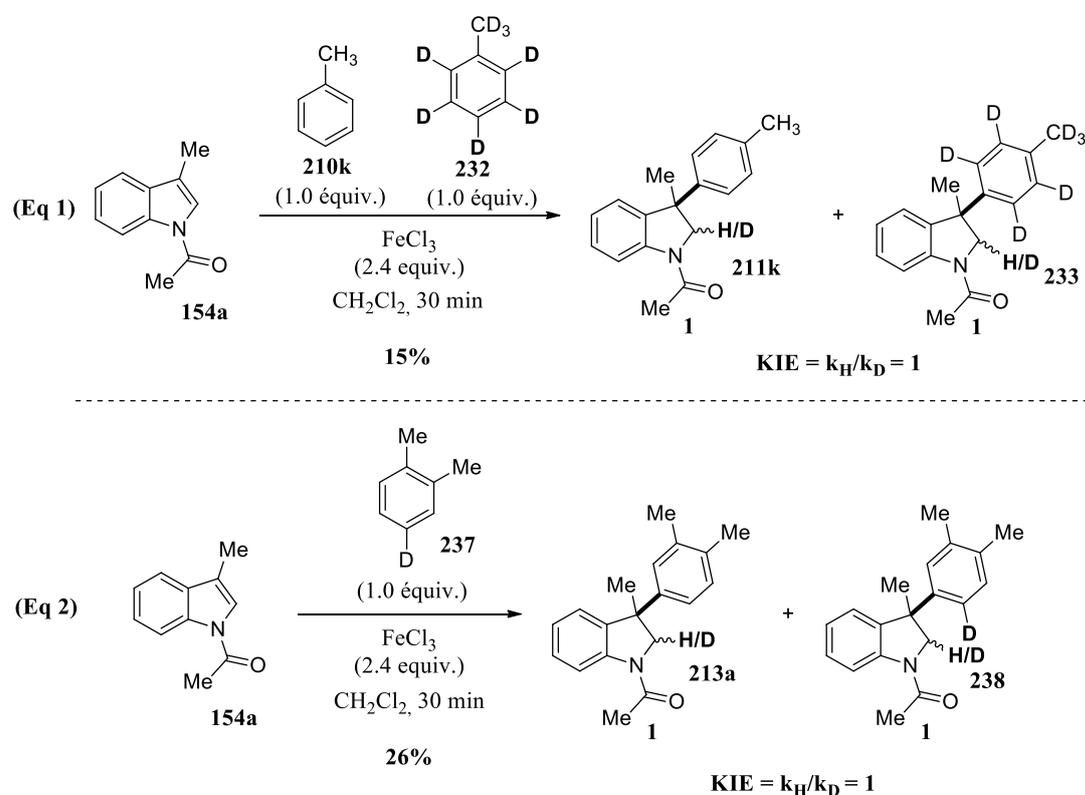


Schéma 92 – Détermination de l'effet isotopique (KIE)

Pour compléter cette expérience intermoléculaire, une seconde mesure, intramoléculaire cette fois, a été menée. La réaction du 1-Acétylecatolone **154a** avec le 4-<sup>2</sup>H-*o*-xylène **237** a fourni un mélange 1 pour 1 des produits d'hydroarylation **213a** et **238** qui proviennent respectivement du clivage de la liaison C-H et de la liaison C-D du 4-<sup>2</sup>H-*o*-xylène **237**. (Schéma 92, Eq 2)

Mis en communs, ces deux résultats montrent clairement un KIE de 1 pour cette réaction. La rupture de la liaison C-H n'est de toute évidence pas l'étape déterminante de la vitesse de réaction. Ceci est un indice de la présence d'un intermédiaire de Wheland.

## 5. Conclusion

Ces expériences de marquages isotopiques nous ont apporté certains renseignements intéressants sur le mécanisme de la réaction.

Dans un premier temps, nous avons pu prouver que le proton supplémentaire présent en position 2 de l'indoline provient effectivement de l'aromatique nucléophile. Néanmoins aucune diastéréosélectivité n'a été observée.

Cette absence totale de diastéréosélectivité a pu être expliquée par des expériences dite de « scrambling » et des expériences avec de l'eau lourde. On s'est en effet rendu compte, par les expériences de « scrambling » que le mécanisme de la réaction pouvait être bi-moléculaire. Les expériences avec l'eau lourde ont quant à elles montré que l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction servait également à reprotonner la position 2.

Enfin, et c'est de bon augure pour la suite de ces expériences mécanistiques, la mesure de l'effet isotopique de la réaction a révélé un KIE égal à 1 montrant ainsi que la rupture de la liaison C-H, n'est pas l'étape déterminante de la vitesse de réaction.<sup>94</sup> De plus, l'insertion du fer dans la liaison C-H nous semble peu probable car dans ce cas-là, on pourrait s'attendre à des KIE bien supérieurs à 1.<sup>95</sup>

---

<sup>94</sup> E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3066.

<sup>95</sup> a. R. Li, S. R. Wang, W. Lu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2219. b. J. A. Tunge, L. N. Foresee, *Organometallics* **2005**, *24*, 6440. c. R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*; John Wiley & Sons: New York, **1990**.

## B. Relation de Hammett

### 1. Généralités sur la relation de Hammett

La relation de Hammett a pour but la quantification de l'effet des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs sur l'énergie de l'état de transition ou de l'intermédiaire d'une réaction.<sup>96</sup>

Le principe de cette étude est d'utiliser le cycle benzénique comme sonde de mécanisme réactionnel.

Envisageons l'étude d'un centre réactionnel proche d'un aromatique. En faisant varier les substituants sur le cycle benzénique, beaucoup de renseignements sur d'éventuels états de transition peuvent être mis en évidence. En effet, en modulant le caractère électronique de ces substituants, des charges positives ou négatives qui apparaîtraient sur ce centre réactionnel seraient plus ou moins stabilisés en fonction de l'effet électronique apporté par le substituant. Cette stabilisation ou non peut entraîner un changement de vitesse de réaction selon l'effet électronique apporté par le substituant.

Une charge négative apparaissant non loin du cycle benzénique lors de l'état de transition sera stabilisée par un groupement électroattracteur. Inversement une charge positive sera stabilisée par des groupements électrodonneurs.

En attribuant des valeurs d'effets électroniques au substituants, le principe de la relation d'Hammett est de corrélérer le logarithme des différentes vitesses de réaction à la valeur de ces effets électroniques. (**Equation 1**)

$$\log \left( \frac{k}{k_{\text{ref}}} \right) = \sigma \rho$$

*Equation 1 – Relation de Hammett*

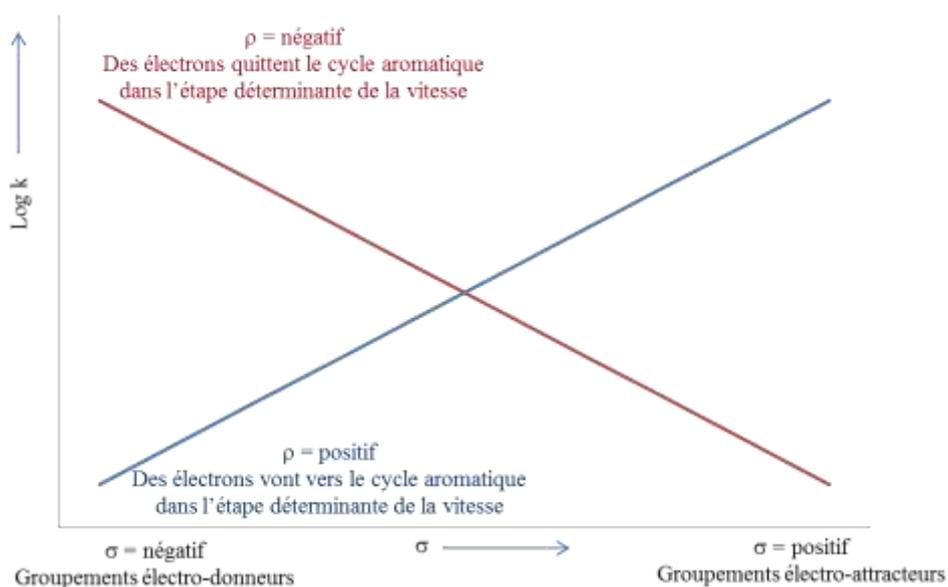
Pour peu que l'état de transition étudié soit l'étape déterminante de la vitesse de réaction, une corrélation devrait apparaître entre le logarithme de la vitesse et ces valeurs d'effets électroniques.

Ces valeurs d'effets électroniques, notées  $\sigma$ , ont été arbitrairement définies comme négative pour des groupements électro-donneurs (OMe, Me...) et positives pour des groupements

<sup>96</sup> S. Warren, J. Clayden, N. Greeves, P. Wothers, *Chimie organique*, De Boeck, Paris; Bruxelles, 2002, pp. 1090-1100.

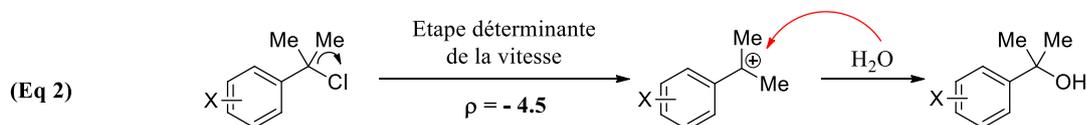
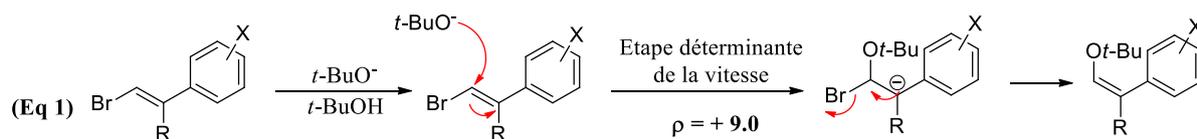
électroattracteurs ( $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{NO}_2$ ,...). Plus le groupement sera électro-attracteur, plus sa valeur de  $\sigma$  sera élevée. Réciproquement, plus le groupement sera électro-donneur, plus sa valeur de  $\sigma$  sera faible. Le dernier point important à soulever est la position du substituant sur le cycle benzénique. Le même groupement, positionné en *mé*ta ou en *para* du centre réactionnel, n'aura pas le même effet de stabilisation et aura donc une valeur de  $\sigma$  différente.

S'il existe effectivement une corrélation entre ces effets électroniques et la vitesse de réaction, l'analyse de la pente de la droite, notée  $\rho$  dans la relation de Hammett, donne des informations sur l'état de transition. (**Figure 8**)



**Figure 8** – Graphiques de relations de Hammett typiques

Des valeurs de  $\rho$  positives indiquent que des électrons vont vers le cycle aromatique dans l'étape déterminante de la vitesse, autrement dit qu'il y a plus d'électrons dans l'état de transition que dans le substrat de départ. L'exemple de la substitution vinylique par du *t*-butanolate est une parfaite illustration. Une très grande valeur de  $\rho$  est observée pour l'étape déterminante de la vitesse, à savoir la formation de l'anion benzylique. (**Schéma 93, Eq 1**)

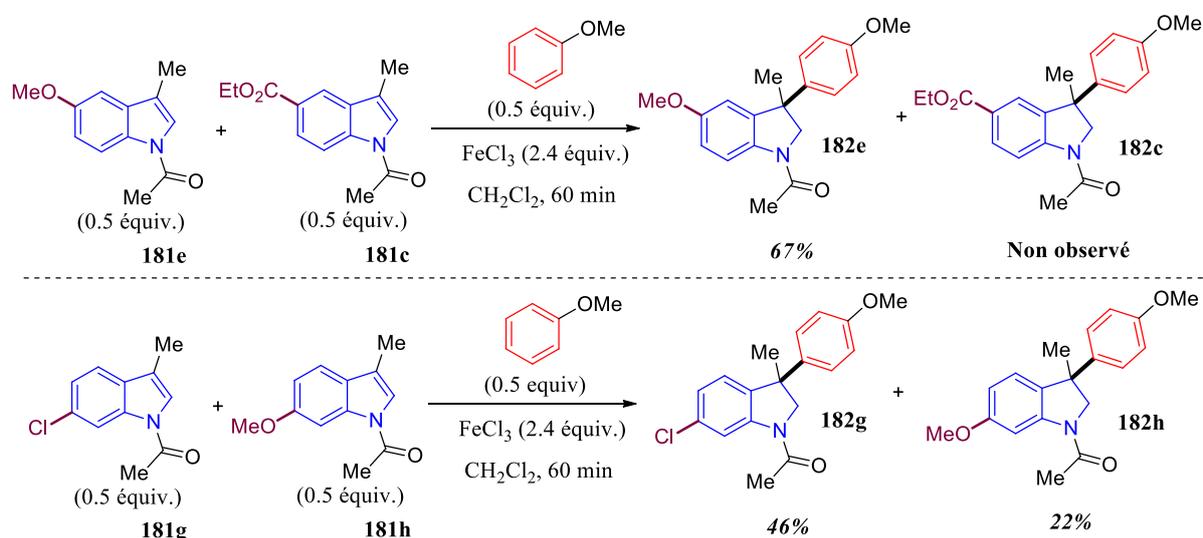


**Schéma 93** – Exemples de mesures de Hammett sur des réactions

Des valeurs de  $\rho$  négatives indiquent que des électrons quittent le cycle aromatique dans l'étape déterminante de la vitesse, autrement dit qu'il y a moins d'électrons dans l'état de transition que dans le substrat de départ. En règle générale, les réactions de substitutions nucléophiles d'ordre 1, en passant par un intermédiaire carbocation ont souvent des valeurs de  $\rho$  très négatives. (**Schéma 93, Eq 2**)

## 2. Expérience préliminaires

Par deux fois au cours de ce manuscrit il a été mis en évidence une influence des substituants sur le cycle benzénique sur les temps de réaction et sur les rendements. Afin de confirmer ces observations, deux expériences de compétition ont été faites. (**Schéma 94**)



**Schéma 94** – Expériences de compétition

La première expérience a été menée en utilisant 0.5 équivalent de l'indole électro-déficient **181c** et 0.5 équivalent de l'indole électro-enrichi **181e**. En les mettant en réaction en présence de 0.5 équivalent d'anisole et 2.4 équivalents de  $\text{FeCl}_3$ , nous nous sommes rendu compte qu'un seul produit d'hydroarylation se formait. En effet, au bout d'une heure de réaction seul l'indole **181e** a réagi pour former l'indoline **182e** à hauteur de 67%. Le résultat observé nous a paru surprenant étant donné que dans cette réaction d'hydroarylation, notre indole acétylé est supposé jouer le rôle d'électrophile. Un indole plus électro-déficient serait censé être plus réactif. (**Schéma 94**)

Nous avons donc conduit une seconde expérience en variant cette fois les substituants en position 6 dans les mêmes conditions réactionnelles. A noter que l'ester méthylique **208c** s'étant montré inactif précédemment dans la réaction, le 6-chloroindole **181g** a été utilisé comme indole électro-déficient. Cette fois, les deux indoles ont réagi dans des proportions différentes. Dans ce cas-là, contrairement au cas précédent, c'est l'indole le plus électro-déficient qui s'est montré le plus réactif. (**Schéma 94**)

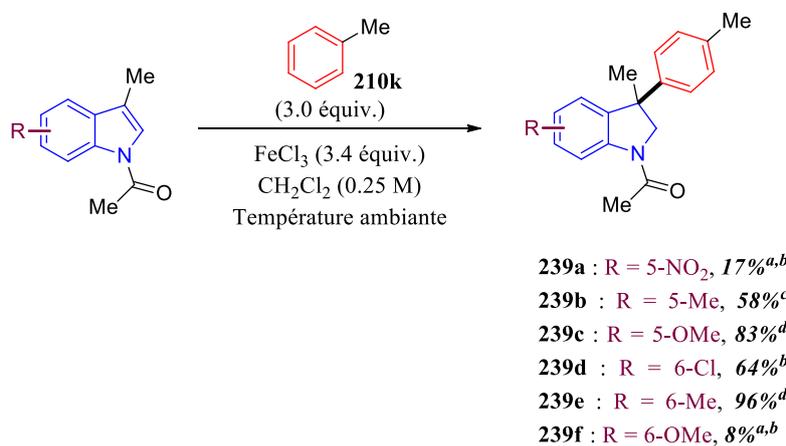
Ces deux résultats nous ont beaucoup intrigués et nous avons donc pensé qu'étudier la relation de Hammett sur cette réaction nous apporterait des renseignements importants sur le mécanisme de la réaction.

### 3. Mise en place des conditions de suivi réactionnel

Tout d'abord il nous a été nécessaire de déterminer les conditions réactionnelles optimales pour effectuer le suivi réactionnel de la manière la plus précise possible.

Afin d'effectuer ce suivi réactionnel est la réaction à proprement parler. L'utilisation de l'anisole comme nucléophile aromatique nous a paru, dans un premier temps, un mauvais choix. En effet, comme il est probablement l'un des meilleurs nucléophiles pour cette réaction, les indoles les plus réactifs réagiraient beaucoup trop vite pour déterminer la constante de vitesse de la réaction.

Nous nous sommes donc tournés vers le toluène. Même si il est apparu comme un nucléophile pas très actif d'un point de vue rendement, cela ne nous gênait pas vu que la constante de vitesse se mesure au début de la réaction, peu importe le rendement. Des essais préliminaires d'hydroarylation par le toluène ont donc été faits sur différents indoles. (**Schéma 95**)



a. 5.0 équiv. de toluène et 5.4 équiv. de FeCl<sub>3</sub> ont été utilisés. b. 72 h de réaction. c. 48 h de réaction. d. 24 h de réaction

**Schéma 95** – Hydroarylations d'indoles par le toluène

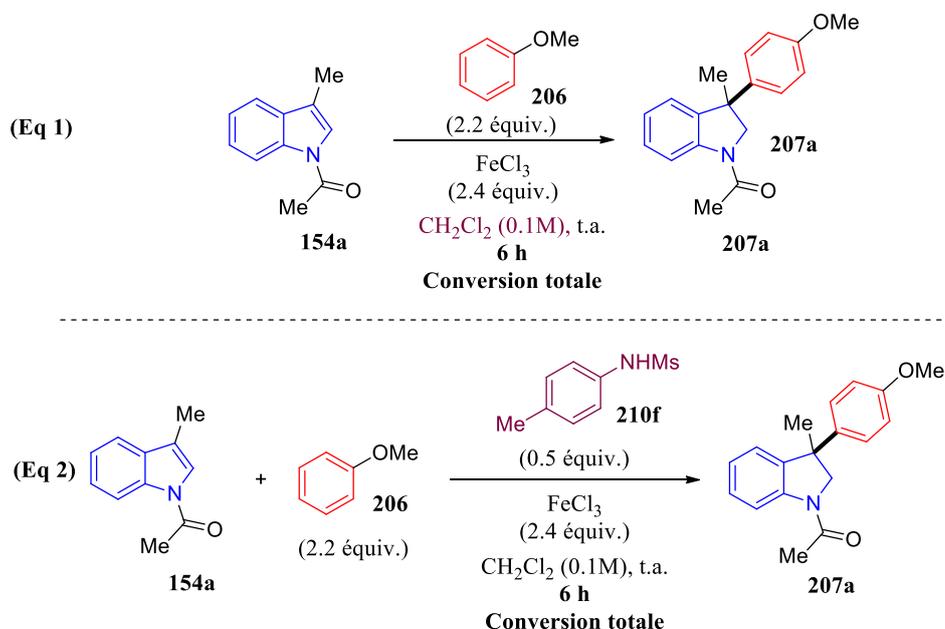
Comme on peut le voir sur ce schéma, l'influence des substituants a encore eu un effet sur la réactivité de l'indole. Néanmoins, la méthode de suivi réactionnel en utilisant le toluène n'a pas été retenue à cause, premièrement, des temps de réaction. Au bout de 4 heures, même les indoles les plus réactifs ne montrent que de faibles conversions, et 24 heures sont nécessaires pour obtenir de bons rendements. Deuxièmement, les moins réactifs ne montrent absolument aucune conversion, même au bout de 24 heures, et pour certains d'entre eux, l'ajout de toluène et de FeCl<sub>3</sub> a été nécessaire pour obtenir des débuts de résultats. (**Schéma 95**)

Beaucoup de suivis réactionnels pour déterminer la relation de Hammett sont décrits dans la littérature avec l'utilisation de la RMN comme outil de suivi. Il est évident dans notre cas, à cause du caractère paramagnétique du fer et surtout de la quantité utilisée, qu'une telle

méthodologie ne peut s'appliquer. Nous avons donc opté pour un suivi par HPLC en phase normale. Des prélèvements du milieu réactionnel effectués à intervalles réguliers seront analysés après neutralisation du milieu réactionnel. Après détermination des taux de conversion à l'aide de courbes d'étalonnages, des courbes de cinétiques seront élaborées.

Cette méthodologie de suivi nous oblige à diluer le milieu réactionnel afin de pouvoir prélever des quantités dite « négligeables ». Des prélèvements faits sur une réaction à 1.0M seraient compliqués à mettre en œuvre. Cette restriction peut être vue comme un bienfait, étant donné que l'anisole réagit beaucoup trop vite dans les conditions standard, c'est-à-dire en milieu très concentré. On a donc fait un premier essai de réaction à 0.1M.

La réaction a bien eu lieu et la conversion s'est avérée ni trop rapide ni trop lente puisqu'au bout de 6 heures, la conversion était complète. (**Schéma 96, Eq 1**)

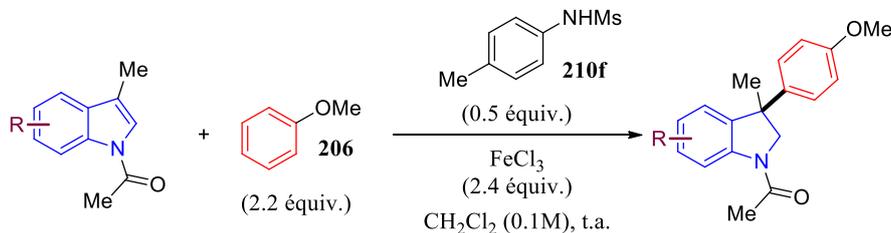


*Schéma 96 – Optimisation des conditions de suivi réactionnel*

Il ne restait plus qu'à déterminer le meilleur étalon interne de la réaction. Ce dernier devait remplir deux conditions préalables indispensables au bon suivi de la réaction. Le premier est qu'il devait avoir un temps de rétention idéal en HPLC afin de ne pas interférer avec les pics du réactif de départ et du produit. Le second était que cet étalon n'interfère pas du tout dans le bon déroulement de la réaction. Après plusieurs essais, l'étalon optimal a été trouvé parmi les différents aromatiques testés dans la réaction d'hydroarylation, l'aniline mésylé **210f**. En ajoutant 0.5 équivalent de cet aniline au milieu réactionnel, dans les mêmes conditions opératoires, aucun changement de réactivité n'est apparu. (**Schéma 96, Eq 2**)

#### 4. Suivis réactionnels

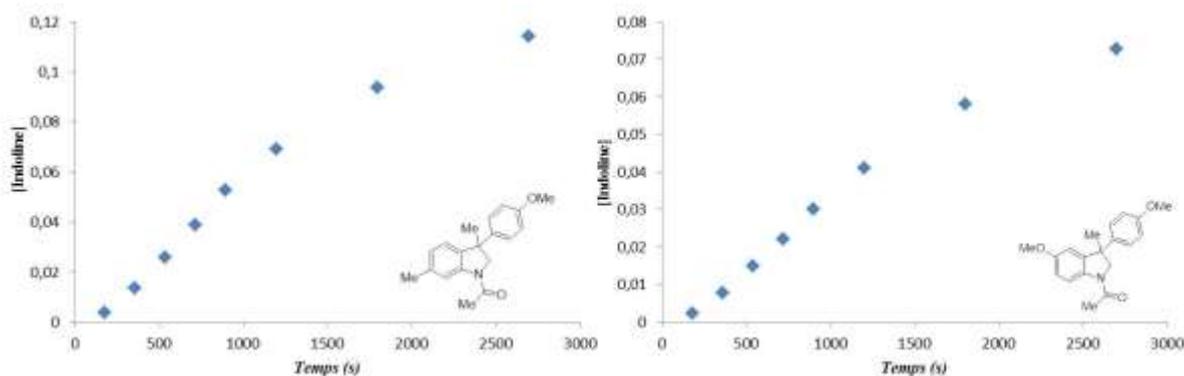
Ayant déterminé les conditions opératoires idéales pour effectuer les suivis réactionnels, la cinétique des indoles substitués en C<sub>5</sub> et en C<sub>6</sub> a alors été mesurée. (**Schéma 97**)



**Schéma 97** – Conditions optimisées de suivi cinétique

Des prélèvements réguliers ont été effectués qui ont ensuite été analysés par HPLC.

Deux exemples de profils cinétiques établis par cette méthode utilisant des indoles très réactifs sont fournis ici. (**Figure 9**)



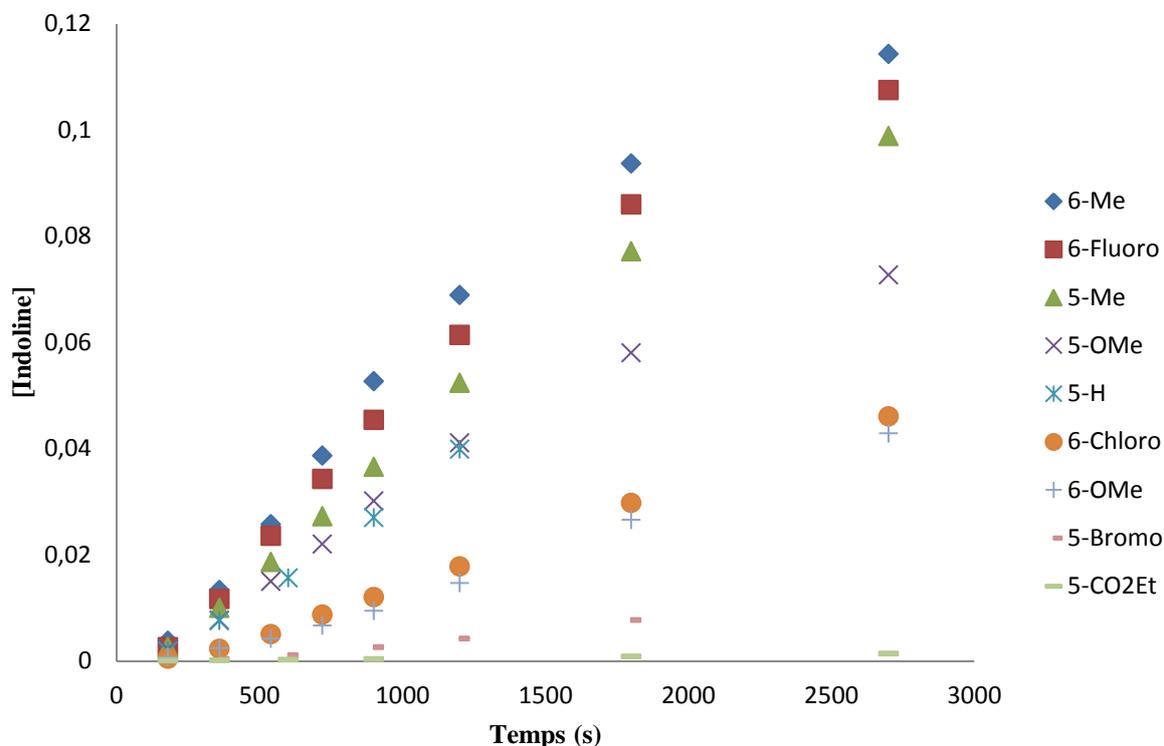
**Figure 9** – Exemples de profils cinétiques pour la réaction d'hydroarylation

Ces 2 exemples présentent un profil cinétique caractéristique. La mesure de la vitesse de la réaction se mesure sur le début de la courbe en mesurant la pente de la droite. Ici, la pente de la droite a été mesurée entre les temps 0 et 1000s.

Le résumé de toutes ces mesures de profils cinétiques est fourni dans la **Figure 10**.

Une tendance se dégage déjà en analysant rapidement ce graphique. En effet, les indoles électro-enrichis semblent réagir plus rapidement que les indoles électro-déficients. Néanmoins, quelques irrégularités sont observées. Le 6-méthylindole apparaît comme le plus réactif, mais le 6-méthoxyindole, plus riche en électrons, fait quant à lui parti des indoles les plus lents à réagir. Concernant ce dernier, une explication concernant cette réactivité moyenne provient en partie du fait qu'au cours de la réaction, l'indole **181h** semble réagir sur lui-même, ce suivi cinétique semble inexploitable.

Le 6-fluoroindole, légèrement plus électro-déficient que l'indole simple, est presque aussi réactif que le 6-méthylindole alors que le 6-chloroindole est bien moins actif. (**Figure 11**)

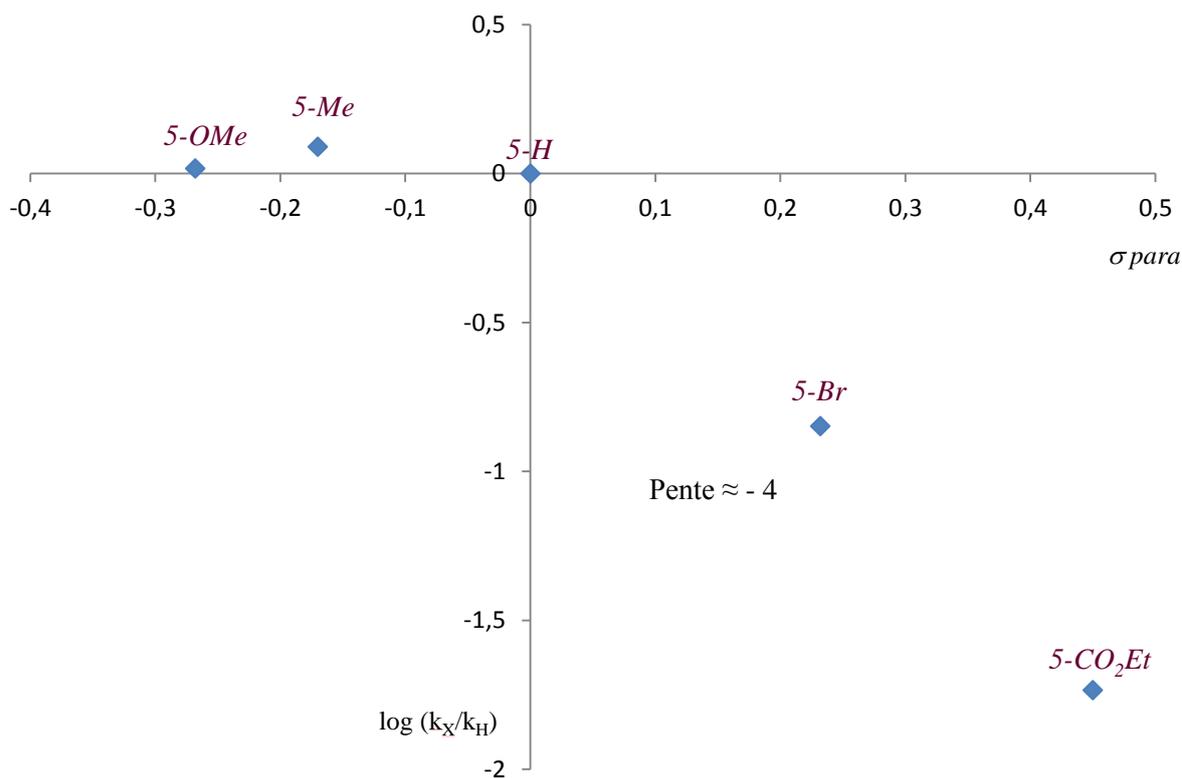


**Figure 11** – Profils cinétiques des réactions d'hydroarylation sur différents indoles

Malgré ces observations inattendues, nous avons quand même entrepris le calcul des constantes de vitesses et essayer de mettre en corrélations leurs logarithme avec les valeurs de Hammett pour chaque substituant.

Malheureusement, dans le cas des substitués en position 6, une distribution aléatoire des points a été observée ne menant à aucune conclusion.

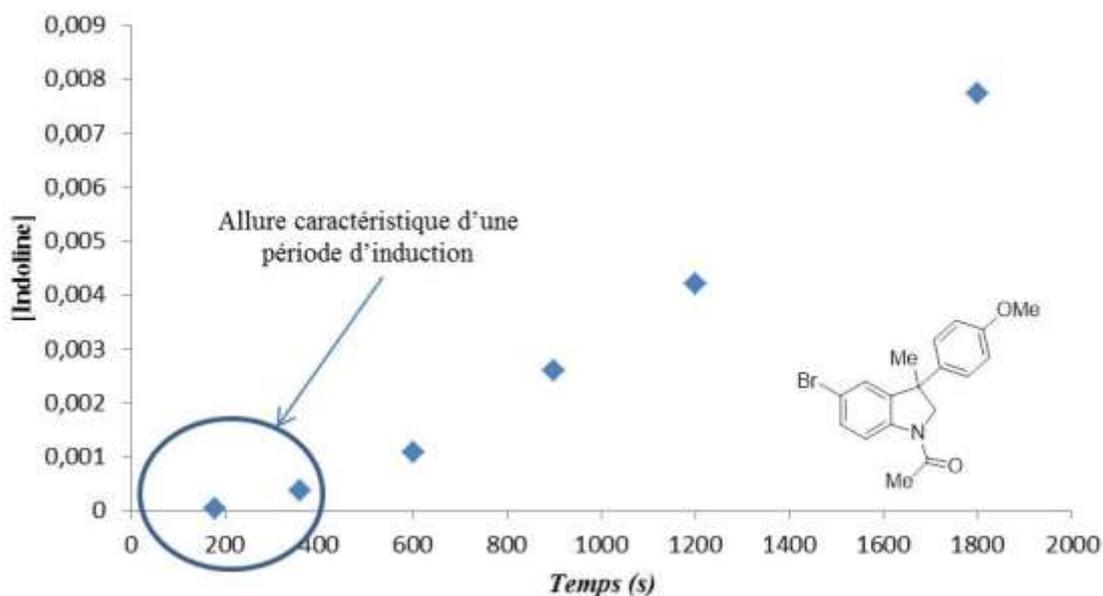
Néanmoins, on peut quand même donner un exemple de corrélation que nous avons obtenu et qui semble exploitable. En prenant seulement les valeurs de  $\sigma_{\text{para}}$  pour les groupements en position 5, nous avons étudié l'apport électronique sur l'azote au cours de la réaction, un résultat intéressant a été obtenu. (**Figure 12**)



**Figure 12** – Relation de Hammett pour les indoles substitués en position 5

L'analyse de cette courbe fait apparaître deux informations importantes sur le mécanisme. La première partie semble indiquer que les groupes électrodonneurs (OMe, Me) n'ont visiblement aucune influence sur l'étape cinétiquement déterminante de la réaction. La seconde partie de la courbe, avec une pente extrêmement négative, paraît indiquer que des électrons quittent le cycle aromatique. La formation d'une charge positive sur l'azote semble avoir lieu lors de l'étape cinétiquement déterminante dans le cas des groupements électro-attracteurs à en juger par cette courbe. (**Figure 12**)

Cette corrélation mise à part, toutes les autres tentatives de corrélation que nous avons faites ont échouées. Un début d'explication a peut-être été trouvé en analysant plus attentivement les courbes de profil cinétiques. En effet, une courbe de profil cinétique parfaite doit commencer à zéro et la conversion doit augmenter continuellement dans le temps. En observant de plus près nos courbes, nous avons pu voir un profil légèrement différent en ce qui nous concerne. (**Figure 13**).



**Figure 13** – Mise en évidence d'un temps d'induction pour la réaction d'hydroarylation

L'allure de la courbe en début de réaction n'est effectivement idéale dans le sens où la conversion évolue plus de façon exponentielle que linéaire. (**Figure 13**).

Après quelques recherches, il s'est avéré que cette irrégularité est appelée temps d'induction de la réaction. C'est le temps nécessaire pour qu'une espèce active se forme et permette l'initiation de la réaction. Certains travaux semblent pointer du doigt ce temps d'induction comme étant une limitation importante pour déterminer la constante de vitesse d'une réaction. A ce jour, en ce qui nous concerne, nous n'avons pas d'explication sur cette limitation et sur l'espèce active qui se forme.

Un autre problème est que dans le cas des substituants riches en position 5 e 6 de l'indole, l'indole lui-même est nucléophile et donc en compétition avec l'anisole, ce qui fausse le suivi cinétique. L'utilisation d'un excès plus important d'anisole permettrait de régler le problème.

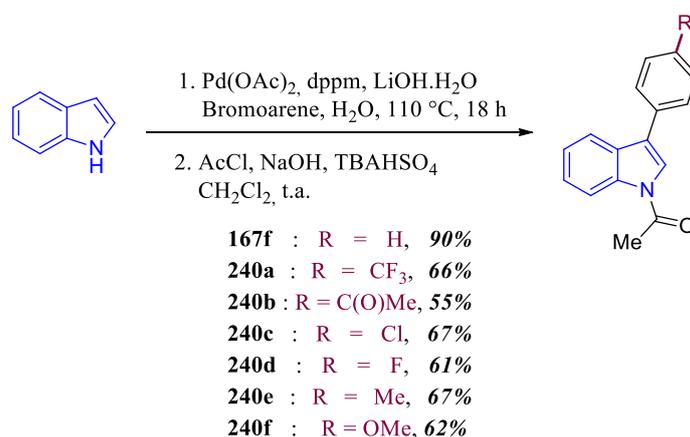
## 5. Conclusion et perspectives

Ces travaux de suivi cinétiques ont permis de mettre en avant le rôle important des effets électroniques apportés par les substituants sur le cycle benzénique.

La découverte d'un temps d'induction nécessaire au démarrage de la réaction a mis en évidence la formation d'une espèce active indispensable pour que la réaction s'initie. Un examen plus approfondi de la réaction sera nécessaire pour trouver quelle est réellement cette espèce active qui se forme. Dans le cas des substituants en position 5, il a été démontré grâce à cette étude que l'azote de l'indole s'appauvrisse en électrons lors de l'étape cinétiquement déterminante de la réaction.

Nous n'avons malheureusement pas pu établir de relation de Hammett pour les substituants en position 6 ce qui revient à étudier les mouvements d'électrons sur la position 3 de l'indole lors de la réaction. Les calculs de Hammett sont généralement appliqués à des systèmes benzéniques simples, substitués seulement par le centre réactionnel à étudier. Peu de relations de Hammett ont été faites sur des indoles.<sup>97</sup>

Une perspective que nous avons récemment essayé au laboratoire est d'utiliser des motifs 3-arylindoles similaires à **167f**. En les substituant judicieusement, une analyse mécanistique du carbone 3 seul peut être envisagée. Les motifs 3-arylindoles ont donc été synthétisés via un couplage de Suzuki sur l'indole.



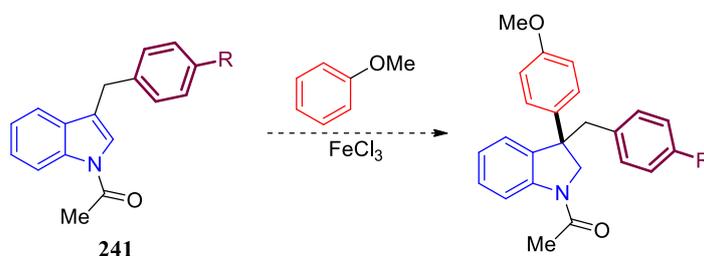
*Schéma 98 – Synthèse de motifs 3-arylindoles*

Les premiers essais d'hydroarylations avec l'anisole ont été décevants puisque la plupart d'entre eux réagissent très lentement et l'hydroarylation de **240f** semble former beaucoup de

<sup>97</sup> Pour un exemple d'études de Hammett sur des indoles voir : J. M. Richter, B. W. Whitefield, T. J. Maimone, D. W. Lin, M. P. Castroviejo, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12857–12869.

sous-produits. Néanmoins, en optimisant les conditions réactionnelles, une analyse serait possible.

Sur le même principe, en utilisant des indoles benzylés en C<sub>3</sub> de type **241** une analyse est également possible. (**Schéma 99**)



**Schéma 99** – Perspectives d'études de Hammett sur des indoles benzylés **241**

Le carbone 3 étudié serait, dans ce cas, plus loin du cycle benzénique mais d'un point de vue théorique, établir une relation de Hammett reste envisageable.

## C. Réactivité inattendue et indices mécanistiques

### 1. Etudes des effets stériques et électroniques sur l'hydroarylation

Tout au long de ce manuscrit, nous avons pu voir les effets de l'encombrement stérique sur la réaction, que ce soit venant du nucléophile aromatique ou bien de la position 3 de l'indole de départ, sur la réaction. Dans tous les cas décrits précédemment, ces effets entraînaient des temps de réactions plus longs, la nécessité d'utiliser plus de nucléophile aromatique et éventuellement une non-réactivité des substrats.

Deux exemples, où l'encombrement stérique a été intentionnellement augmenté, ont donné des résultats plutôt inattendus

Comme il a été décrit plus haut, la réaction de l'indole **205a** avec l'anisole **206** donne après 48 heures de réaction, l'indoline 3,3-disubstituée attendue **207d** avec un bon rendement de **79%**. (Schéma 100)

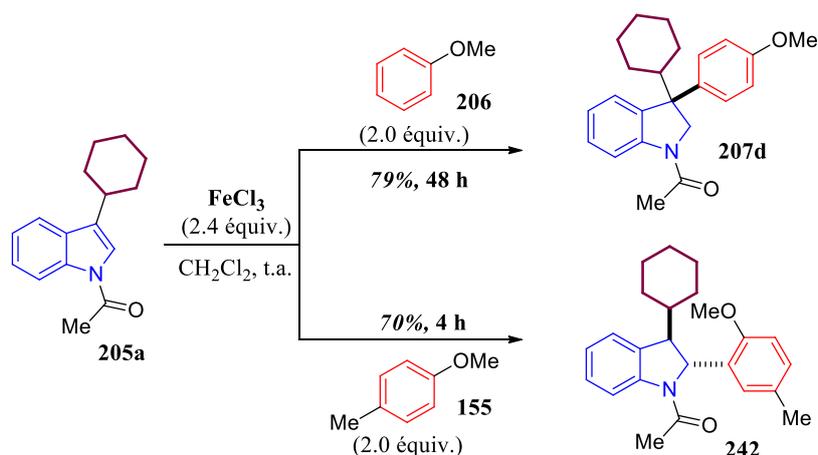


Schéma 100 – Hydroarylations de **205a** par **206** et **155**

En revanche, en utilisant la *p*-méthylanisole **155** comme nucléophile, malgré une conversion totale au bout de seulement 4 heures de réaction, aucune trace d'indoline arylée en position 3 n'a été isolée. Au lieu de ça, l'indoline arylée en C<sub>2</sub> **242** a été obtenue exclusivement avec un bon rendement de 70%.

Au-delà de cette régiosélectivité inattendue, il est également intéressant de noter la diastéréosélectivité de cette réaction. En effet, et comme on pouvait s'y attendre, le fort encombrement apporté par le groupement cyclohexyle entraîne forcément une différenciation

faciale et l'aromatique vient se placer du côté opposé au cyclohexyle. L'indoline *trans* **242** a été ainsi isolée comme unique diastéréoisomère. (Schéma 100)

En partant du même principe, l'indole **243**, portant un groupement *iso*-pentyle encore plus encombrant que le cyclohexyle, a été étudié.

De façon surprenante, la tentative d'hydroarylation par l'anisole **206** ne donne quasiment pas de conversion, l'indole **243** étant retrouvée intégralement au bout de 72 heures de réaction. Par analogie avec l'exemple précédent, on aurait pu penser que la position 3 étant trop encombrée, l'anisole se serait greffée sur la position 2, mais aucune trace d'indoline 3,2-disubstituée n'a été isolée. (Schéma 101)

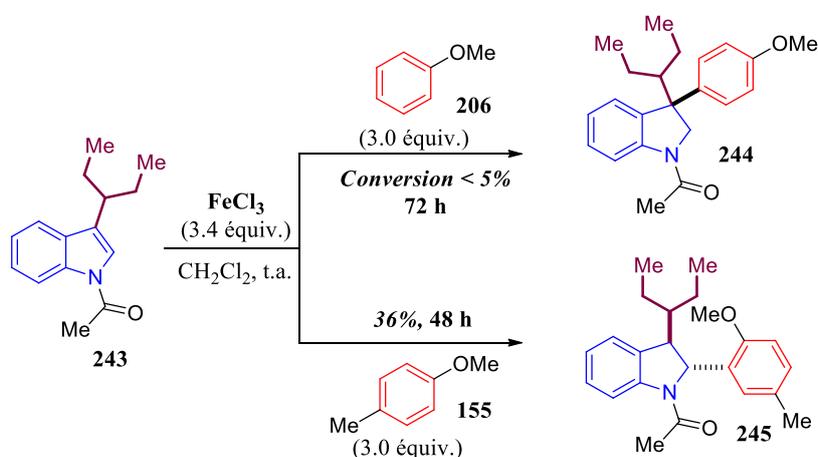


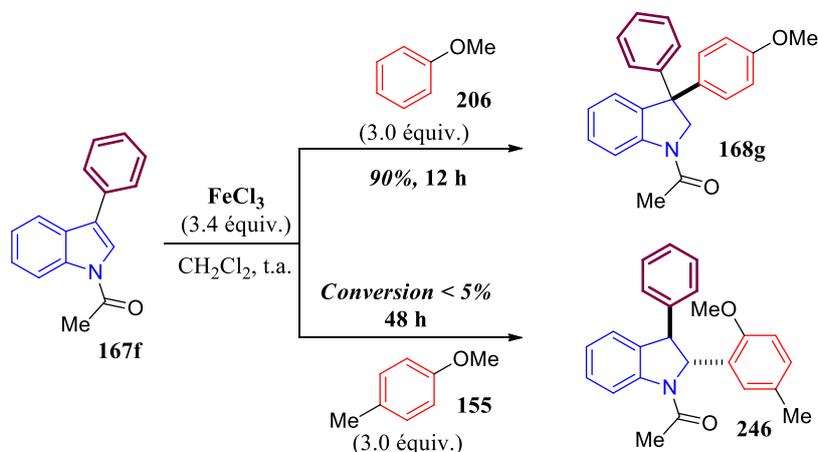
Schéma 101 – Hydroarylations de **243** par **206** et **155**

Cependant, en augmentant aussi l'encombrement stérique du nucléophile aromatique, l'hydroarylation avec **155** montre cette fois de la conversion. En effet, avec un temps de réaction très long, l'indoline **245**, arylée en position 2, a été obtenue avec un rendement de 36% et toujours avec une diastéréosélectivité *trans* totale.

Au vu de ces résultats, nous avons décidé d'étudier un peu plus en détails l'effet de l'encombrement stérique sur la régiosélectivité de l'hydroarylation.

Nous avons montré au cours du chapitre précédent qu'en allongeant le temps de réaction entre le 3-phénylindole **167f** et l'anisole **206**, l'indoline arylée en C<sub>3</sub> avait été obtenue avec un très bon rendement. Dans la même optique de comparaison de réactivité, nous avons mis en réaction **167f** en présence de la *p*-méthylanisole **155**. Cette fois-ci, l'encombrement

stérique induit par le groupement phényle « interdit » à la fois l'arylation en C<sub>3</sub> mais aussi en C<sub>2</sub>, contrairement aux 2 cas précédents. (**Schéma 102**)



**Schéma 102** – Hydroarylations de **167f** par **206** et **155**

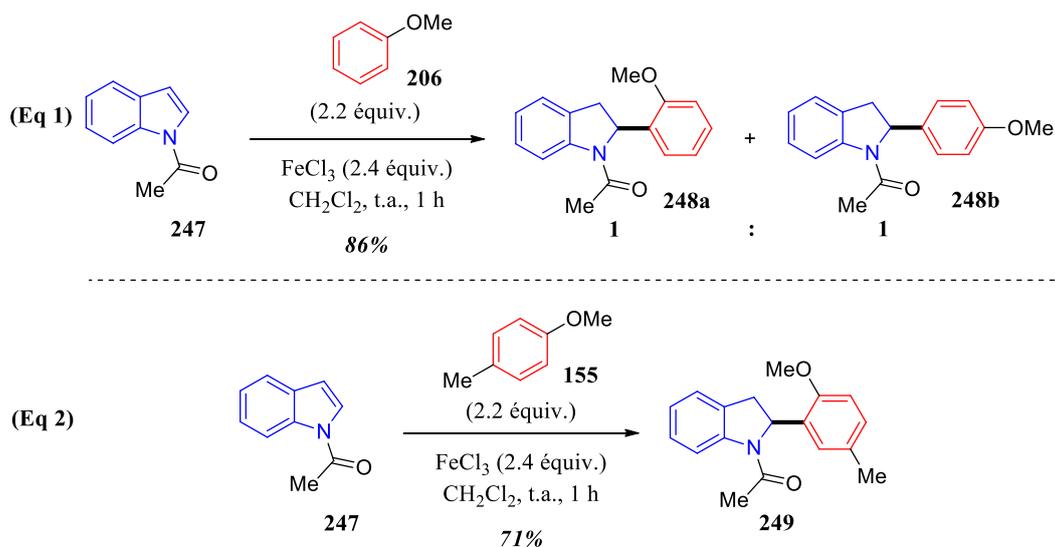
Il semblerait qu'un encombrement stérique trop important empêche toute réaction dans ce cas.

En se basant sur ces 3 exemples, il apparaît qu'une augmentation de l'encombrement stérique dirige l'arylation en C<sub>2</sub>, cependant si celui-ci est trop important, aucune réaction n'a lieu.

La diminution de l'encombrement stérique devrait, de ce fait, orienter vers la position 3. L'indole méthylylé **154a**, que ce soit avec l'anisole **206** ou la *p*-méthylanisole **155**, réagit exclusivement en position 3. Il ne restait plus qu'à étudier le groupement le moins encombrant, l'hydrogène.

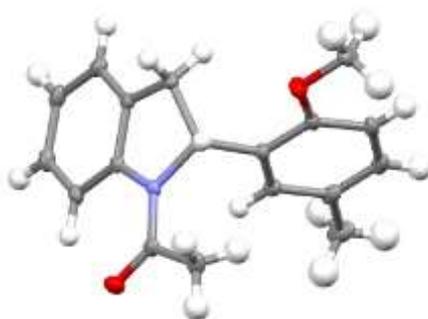
Le N-Acétyleindole **247**, ne possédant aucune substitution sur la liaison C<sub>2</sub>=C<sub>3</sub> a donc été testé en hydroarylation. Encore une fois, l'anisole **206** et la *p*-méthylanisole **155** ont été testées sur ce substrat. (**Schéma 103**)

La première réaction a montré une conversion très rapide par CCM mais celle-ci a dévoilé la formation de deux produits. Nous avons d'abord pensé à un mélange de régioisomères où l'anisole se serait additionnée sur la position 3 ainsi que sur la position 2. Après purification, deux régioisomères ont bien été obtenus mais aucune traces d'arylation en position 3. Au lieu de ça, les indolines **248a** et **248b**, où l'anisole s'est additionnée sur sa position *ortho* ainsi que sur sa position *para*, ont été isolées dans un ratio d'environ 1 pour 1. (**Schéma 103, Eq 1**)

Schéma 103 – Hydroarylation de **247** par **206** et **155**

C'est l'unique exemple jusqu'à présent où l'anisole s'additionne par sa position *ortho*. La décompression stérique due à l'absence de substituants en position 3 semble en être la raison. La même régiosélectivité en C<sub>2</sub> a été observée en utilisant comme partenaire d'hydroarylation la *p*-méthylanisole **155**. L'indoline **249** a été obtenue avec un bon rendement et aucun autre régioisomère n'a été formé. (Schéma 103, Eq 2)

Cette régiosélectivité a pu être confirmée par diffraction aux rayons X. (Figure 14)

Figure 14 – Structure cristallographique de **249**

Il semblerait, pour ce dernier exemple, qu'un phénomène autre que l'encombrement stérique intervienne et qui permettrait d'expliquer cette régiosélectivité.

## 2. Equations de Tafts

Tous ces exemples réunis nous ont amené à chercher dans la littérature des explications permettant d'expliquer ces résultats.

Pour ce qui est des 3 premiers exemples, il existe dans la littérature des valeurs tabulées qui donnent une idée de l'importance de l'encombrement stérique d'un substituant. (**Tableau 7**)

Substituant	$E_s$ (Taft)	$\nu$ (Charton)
<b>H</b>	1.24	0
<b>CH<sub>3</sub></b>	0	0.52
<b>Cyclohexyle</b>	-0.79	0.87
<b>Iso-pentyle</b>	-1.98	1.40
<b>Phényle</b>	-2.55	1.66

**Tableau 7** – Constantes d'effets stériques de Taft et de Charton

Dans ce tableau apparaît 2 types de constantes. La première colonne de ce tableau contient les valeurs  $E_s$  calculés par Taft.<sup>98</sup> En prenant comme référence le groupement méthyle et en lui attribuant arbitrairement la valeur zéro, il a donné, par une méthode empirique, des valeurs tabulés de l'encombrement stérique induit par de nombreux groupements. Sur le même modèle et en prenant l'hydrogène comme valeur de référence, Charton a effectué le même classement. A partir des valeurs de Taft, et en se basant cette fois-ci sur les rayons de Van der Walls des atomes, il a lui aussi donné des valeurs tabulés de l'encombrement.<sup>99</sup>

Sans rentrer dans le détail des valeurs, on peut voir sur ce tableau que la tendance des valeurs dans les 2 cas est la même. Le groupement phényle est le groupement qui induit l'encombrement stérique le plus important alors que l'hydrogène, de façon logique, est celui qui amène le moins d'encombrement. (**Tableau 7**)

Sur le même modèle que Hammett, Taft a défini une équation afin de déterminer l'influence de l'effet stérique sur une réaction donnée. (**Equation 2**)

$$\log \left( \frac{k}{k_{\text{ref}}} \right) = \delta E_s \text{ ou } \delta \nu$$

**Equation 2** – Relation de Taft pour l'effet de l'encombrement stérique sur une réaction

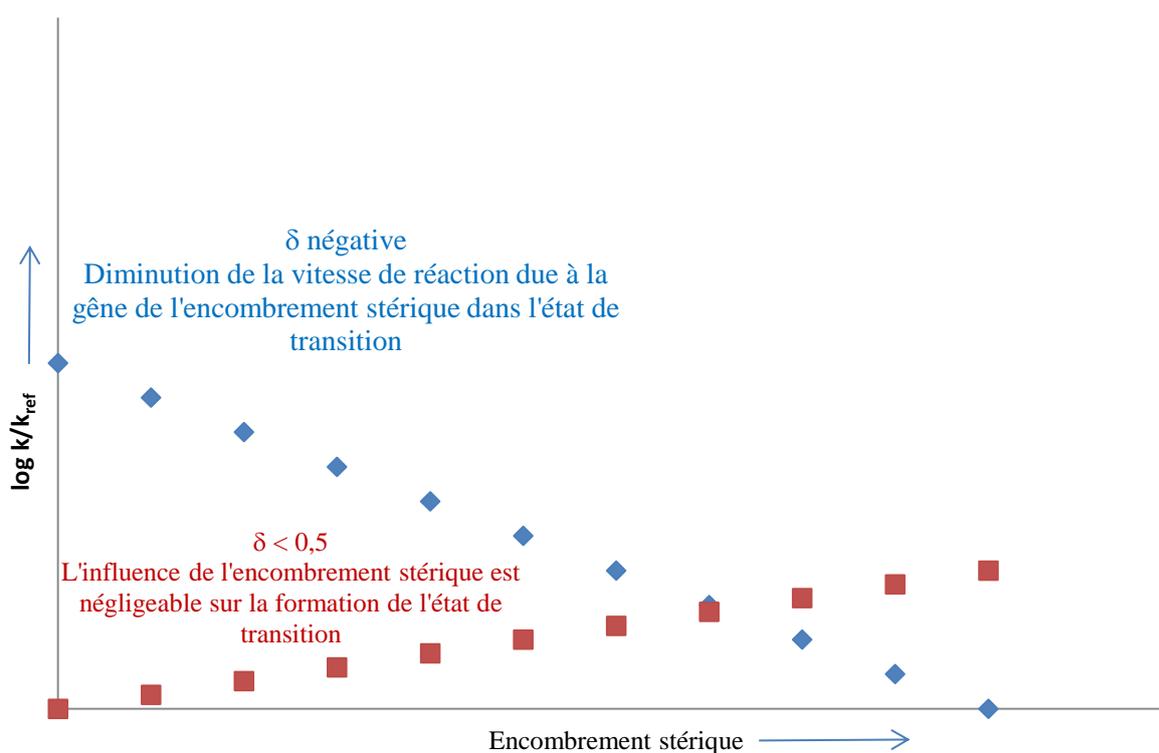
<sup>98</sup> a. R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3120–3128. b. R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4538–4539.

<sup>99</sup> a. M. Charton, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1552–1556. b. M. Charton, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2217–2220.

En traçant la courbe de corrélation entre le logarithme de la constante de vitesse d'une réaction et les valeurs d'encombrement stérique, la valeur de la pente, notée  $\delta$  dans ce cas, donnerait également des informations sur l'importance de l'effet stérique sur notre réaction.<sup>100,101</sup>

De façon simplifiée, si la pente de la droite notée  $\delta$ , est négative, l'augmentation de l'encombrement stérique diminue la vitesse de réaction. L'influence de l'effet stérique est plus importante dans l'état de transition.

Une faible variation de la pente, inférieure à plus ou moins 0.5, indique au contraire que l'encombrement stérique n'influe pas sur la formation de l'état de transition. (**Figure 15**)



**Figure 15** – Allures caractéristiques d'une analyse des paramètres stériques

Au vu de tous les résultats obtenus tout au long de cette étude, il ne fait plus aucun doute que l'encombrement stérique influe sur la vitesse de réaction. En ce qui nous concerne, si l'on envisage une telle étude, on s'attendrait à observer le premier cas décrit, c'est-à-dire une pente négative avec un encombrement stérique qui diminue la vitesse de réaction.

<sup>100</sup> Pour un exemple de détermination des effets stériques sur l'hydrolyse de carbènes de Fischer voir : M. E. Zoloff Michoff, R. H. de Rossi, A. M. Granados, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2395–2401.

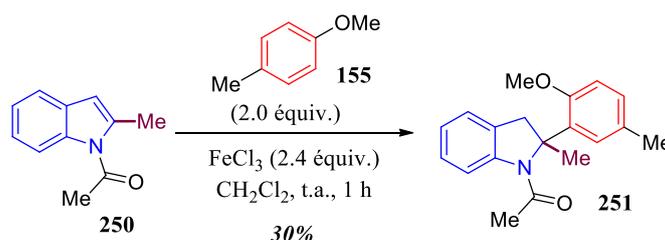
<sup>101</sup> Pour un exemple de détermination des effets stériques sur la catalyse asymétrique voir : a. M. S. Sigman, J. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7633–7643. b. K. C. Harper, E. N. Bess, M. S. Sigman, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 366–374.

Or, en comparant l'encombrement du cyclohexyle, de l'*iso*-pentyle et du groupement phényle (**Tableau 7**), si l'encombrement de l'*iso*-pentyle empêche ou diminue fortement l'hydroarylation en C<sub>3</sub>, l'encombrement plus important du phényle devrait avoir le même effet puisque ce dernier est encore plus encombrant. Ce n'est pas le cas ici puisque l'indoline **168f** a quand même été isolée avec un bon rendement de 90%.

Au vu de ce résultat avec le phényle, l'hydroarylation sur la position 3 n'est pas seulement régie par des effets stériques mais aussi par des effets électroniques. Le groupement phényle, avec un effet mésomère donneur serait un groupement idéal pour sabliser un carbocation qui se formerait sur le carbone 3.

Il en est de même en ce qui concerne le N-Acétyleindole **247**. Ce n'est sûrement pas l'encombrement stérique qui induit cette régiosélectivité en position 2. (**Schéma 103**)

Afin de prouver que des paramètres électroniques entrent également ligne de compte, on a substitué la position 2 en laissant la position 3 libre. (**Schéma 104**)



**Schéma 104** – Hydroarylations de **250** par **155**

L'hydroarylation du 2-méthylindole **250** se fait exclusivement en position 2. Le rendement modeste obtenu est dû à une sous-réaction que nous aborderons juste après. Il semblerait que pour cet exemple, les effets électroniques induits par le groupement méthyle orientent l'arylation en position 2 pour délivrer uniquement l'indoline **251**. (**Schéma 104**)

Pour résumer, l'exemple du N-acétyleindole **247** ainsi que du 2-méthylindole **250** montrent bien que des effets électroniques influent sur la réactivité de l'indole.

Un groupement alkyle en position 3 semble, par effets électroniques, dirigé l'arylation en C<sub>3</sub>, cependant si ce groupement est trop encombré, l'arylation se fait en position 2.

L'encombrement important du groupement phényle, qui devrait interdire l'arylation en C<sub>3</sub>, semble être supplanté par l'effet électronique de ce groupement qui va contrôler totalement la régiosélectivité.

Toutes ces expériences réunies nous amènent à penser que les 2 paramètres influent de façon synergique pour certains exemples (ex : Me, H...) et de façon antagonistes pour d'autres (ex : Ph, *i*-Pent...) sur la réaction.

Il apparaît plus compliqué que prévu d'effectuer une étude de l'encombrement stérique sur la position 3 sans prendre en compte les effets électroniques apportés par le substituant. Inversement, l'étude de l'effet électronique d'un substituant sur la vitesse de réaction ne pourrait pas être réalisée sans tenir compte de l'apport stérique de ce dernier.

A notre connaissance, un seul exemple dans la littérature fait mention d'une étude de suivi réactionnel où l'influence des deux paramètres a été étudiée simultanément.<sup>102</sup>

Une telle étude implique une équation similaire à celle présentée dans l'**équation 3**.

$$\log \left( \frac{k}{k_{\text{ref}}} \right) = \sigma^* \rho^* + \delta E_s$$

*Equation 3 – Equations de Taft pour l'étude simultanée de 2 paramètres*

Dans cette équation apparaît deux variables, à savoir  $\rho^*$  et  $\delta$ , où le premier est l'influence de l'effet électronique, le second correspond à l'influence de l'effet stérique. En appliquant la méthode des moindres carrés, les auteurs ont été capables de déterminer ces deux variables de façon assez précise.

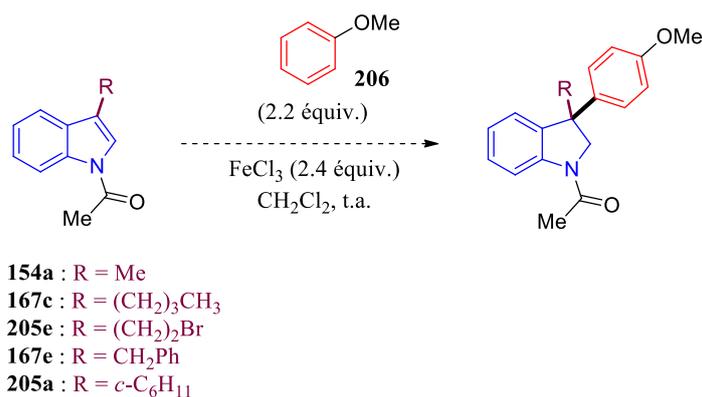
Cette méthode décrite par Taft semble difficile à mettre en œuvre expérimentalement en faisant varier deux paramètres.

---

<sup>102</sup> W. A. Pavelich, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4935–4940.

Notre objectif initial d'étude des paramètres stériques sur la vitesse de réaction paraît compromis au vu de ces résultats.

Cela dit, en utilisant des groupements adéquats, ou les effets électroniques seraient négligeables, il serait possible, dans notre cas, d'étudier l'influence de l'effet stérique sur notre réaction. Il suffirait pour cela de moduler l'encombrement stérique des substituants en utilisant seulement des réactions d'hydroarylations qui ont lieu en position 3. (**Schéma 105**)



*Schéma 105* – Perspective de suivi réactionnel en modifiant les groupements en position 3

En utilisant des indoles que l'on a déjà utilisés lors du chapitre précédent, ce genre d'étude semble parfaitement envisageable.

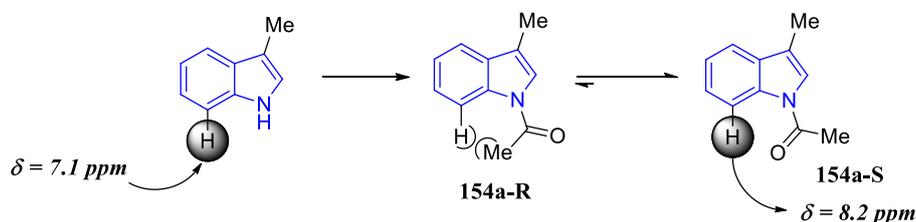
### 3. Conformation de la liaison amide et importance dans le mécanisme

Il a été admis tout au long de ce projet de recherche que l'Umpolung de notre noyau indole nécessitait l'introduction d'un acétyle sur l'azote sans pour autant parler de son rôle dans le mécanisme. Dans cette partie, nous émettrons des hypothèses quant à son utilité dans la réaction.

Le premier point à aborder est bien évidemment le fait que ce soit un groupement électro-attracteur. L'introduction de ce type de groupement va probablement dans un premier temps appauvrir en électrons la double liaison C<sub>2</sub>=C<sub>3</sub>. De plus, protéger l'azote par ce type de groupement enlève partiellement le caractère énamine de la double liaison au profit d'un enamide, moins nucléophile.

Le second aspect que nous allons discuter brièvement est la préférence conformationnelle de la liaison amide qui pourrait éventuellement jouer un rôle dans le mécanisme.

L'analyse RMN du skatole libre montre un déplacement chimique de 7.1 ppm pour le proton en position 7. Pour ce qui est du N-acétylskatole **154a**, ce même proton apparaît beaucoup plus déblindé avec un déplacement chimique supérieur à 8 ppm. (**Schéma 106**).

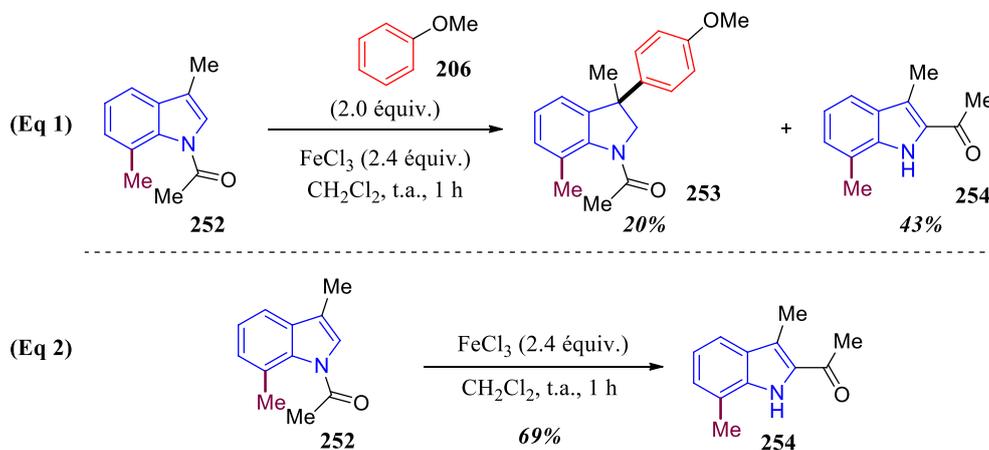


**Schéma 106** – Preuve d'une préférence conformationnelle de liaison amide

Ce phénomène est dû à la préférence conformationnelle adoptée par la liaison amide. En effet, la conformation notée **154a-R** (**Schéma 106**) est largement défavorisée à cause de l'encombrement stérique entre le méthyle de l'acétyle et le proton en position 7. De ce fait, l'amide adopte uniquement la conformation notée **154a-S**. L'augmentation du déplacement chimique du proton 7 est de ce fait due à l'effet de déblindage induit par l'anisotropie magnétique du groupement carbonyle.<sup>103</sup>

<sup>103</sup> Pour un exemple concernant cet effet de déblindage sur le proton 7 de N-acylindoles voir : A. Chatterjee, K. M. Biswas, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4002–4004.

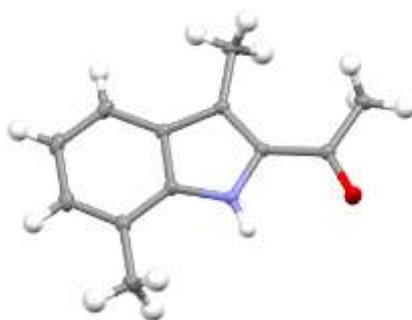
A partir de cette observation, on a émis l'hypothèse que cette conformation était importante pour le succès de la réaction d'hydroarylation. Pour cela on a substitué la position 7 par un méthyle et on a donc étudié l'hydroarylation de l'indole **252** par l'anisole **206**. (**Schéma 107**)



**Schéma 107** – Comportement de **252** en présence de  $FeCl_3$

Le suivi CCM montre une conversion très rapide et au bout d'une heure l'indole de départ **252** a complètement disparu. Après purification, deux produits majoritaires ont été isolés. Le premier est l'indoline arylée attendue **253** avec un faible rendement de 20%. De façon tout à fait inattendue, le second produit est apparu comme étant un indole acétylé avec néanmoins la présence du proton N-H.

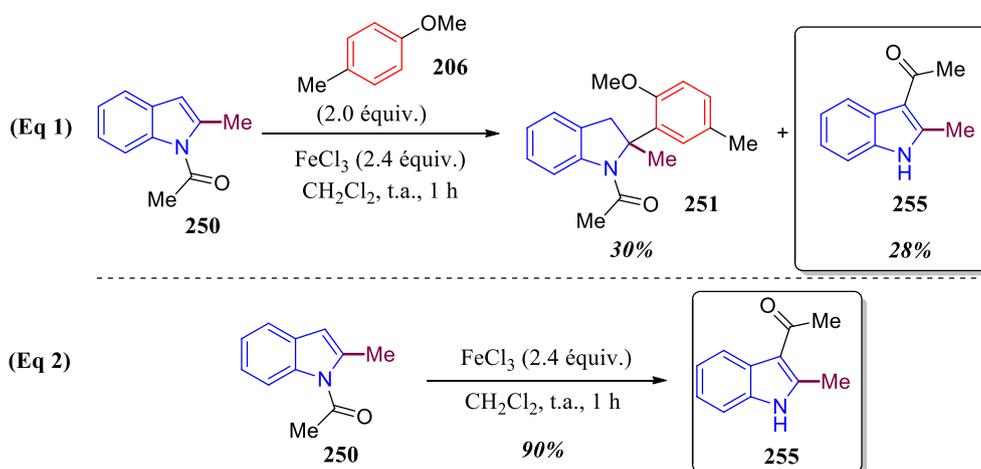
La structure de ce produit a été confirmée par diffractions aux rayons X. (**Figure 16**)



**Figure 16** – Structure cristallographique de **254**

L'acétyle sur la position 1 du substrat de départ a visiblement migré en position 2. Une seconde expérience a été menée pour confirmer ce résultat. L'indole **252** a été mis seul en présence de 2.4 équivalents de  $FeCl_3$  sans ajout de nucléophiles aromatiques. Encore une fois, l'acétyle a migré complètement en position 2 avec un rendement de 69%. (**Schéma 107, Eq 2**)

Une réaction similaire a été observée lors d'une autre étude. En effet, comme nous l'avons mentionné précédemment, la réaction du 2-méthylindole donne le produit d'arylation en C<sub>2</sub> avec un rendement faible de 30%. Ce faible rendement peut s'expliquer par la présence du sous-produit **255** isolé à hauteur de 28%. (**Schéma 108, Eq 1**)

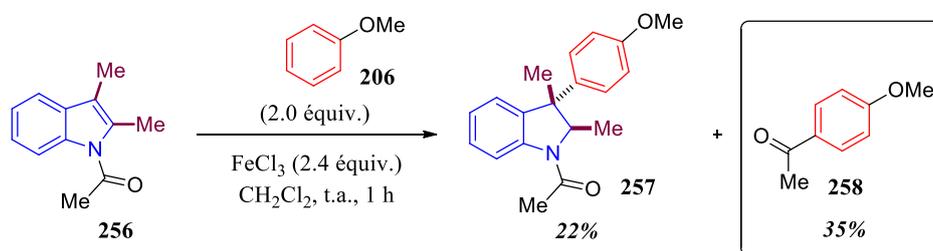


**Schéma 108** – Comportement de **250** en présence de  $FeCl_3$

La même expérience que pour le 3,7-diméthylindole **252** a été faite, à savoir mettre l'indole **250** en présence de  $FeCl_3$  seulement. Là encore, le produit **255**, ou l'acétyle a migré de la position 1 à la position 3, a été isolé avec un excellent rendement de 90%. (**Schéma 108**)

Si l'on substitue la position 7 et la position 3 l'acétyle migre en position 2, et si l'on substitue la position 2, l'acyle migre en position 3. On peut raisonnablement se demander quel sera le comportement de l'acétyle si l'on substitue à la fois les positions 2 et 3.

Pour répondre à cela, nous avons mis en réaction le 2,3-diméthylindole **256** en présence d'anisole et de  $FeCl_3$ . (**Schéma 109**)



**Schéma 109** – Hydroarylation de **256** par **206**

Une migration de l'acétyle a effectivement eu lieu. Cependant, les positions 2 et 3 de l'indole étant déjà substitué, c'est sur un autre centre nucléophile que l'acétyle s'est retrouvé. En effet, après purification, la *p*-méthoxyacétophénone **258** a été isolée avec un rendement de 35%.

Le mécanisme exact de cette migration de l'acétyle n'est actuellement pas très clair à nos yeux. Il semblerait cependant que l'augmentation de l'encombrement stérique autour de l'acétyle (en position 2 ou en position 7) est à l'origine de cette sous-réaction en déstabilisant le conformère **154a-S**.

Pour en revenir à l'importance de la conformation de la liaison amide et son interaction avec l'hydrogène en position 7, deux derniers exemples seront montrés dans cette partie.

On a vu au cours du chapitre précédent que l'introduction d'un groupement ester en position 5 sur l'indole de départ ne pose pas de problème de réactivité. En revanche, si cet ester se situe en position 6, le substrat **208c** ne montre aucune réactivité.

Une tentative d'explication peut être avancée dans ce chapitre. En effet, la présence d'un second carbonyle à proximité de l'hydrogène 7 le déblinde encore plus que d'habitude et ce phénomène semble complètement inhiber la réactivité de **208c**. (Schéma 110)

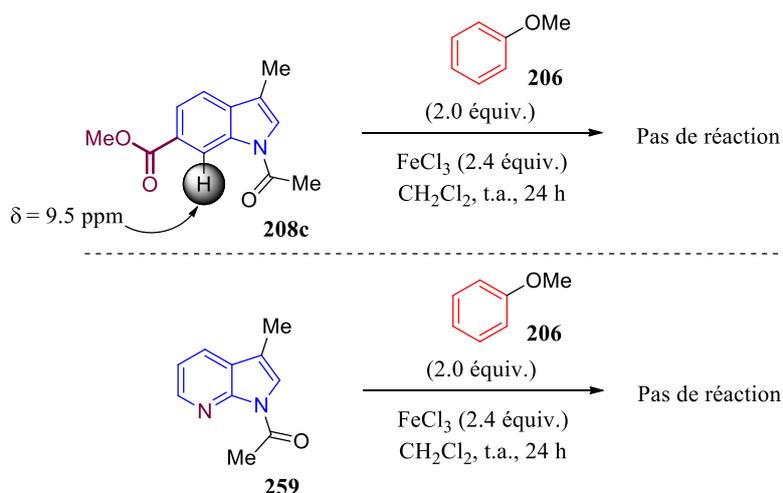


Schéma 110 – Tentatives d'hydroarylations de **208c** et **259** par **206**

Le dernier substrat à avoir été testé est le 7-azaindole **259**. La substitution du carbone 7 par un atome d'azote annihile ici aussi toute réaction et aucun produit d'hydroarylation n'a été observé.

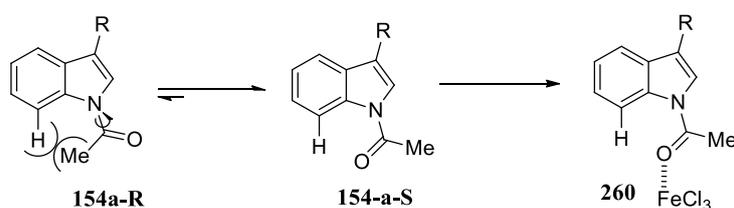
Il semblerait en effet, au vu de ces résultats, que la conformation de la liaison amide joue un rôle important dans le mécanisme réactionnel.

## D. Hypothèses mécanistiques

### 1. Complexation du FeCl<sub>3</sub> au carbonyle

La dernière partie de ce projet de recherche concernera les hypothèses mécanistiques que nous avons faites à partir des différentes données expérimentales en notre possession.

Nous venons de démontrer que l'acétyle porté par l'azote adopte dans un premier temps la conformation **154a-S**. (**Schéma 111**)



*Schéma 111 – Complexation du fer par le carbonyle de l'indole*

La première hypothèse que nous avons faite est la complexation d'un équivalent de fer par le carbonyle porté par l'azote pour former le complexe **260**. (**Schéma 111**)

Deux méthodes différentes ont permis de mettre en évidence cette complexation.

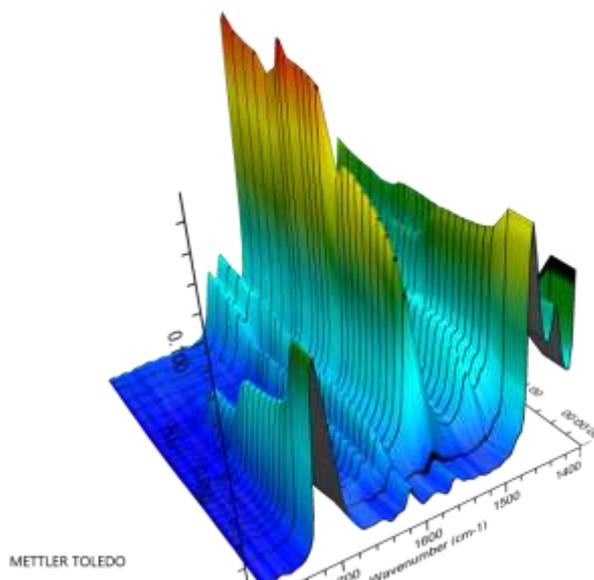
La première est l'isolement d'une structure cristallographique intéressante. En effet, en laissant en solution dans le dichlorométhane un équivalent de **154a** en présence d'un équivalent de FeCl<sub>3</sub>, des cristaux se sont formés. Ces derniers ont été analysés par diffractions aux rayons X. (**Figure 17**)



*Figure 17 – Structure cristallographique du complexe FeCl<sub>3</sub>-154a*

Au lieu d'un complexe ou une molécule de FeCl<sub>3</sub> serait complexée à une molécule de **154a**, un dimère, ou 2 molécules de **154a** sont présentes, a été obtenu. Cette structure permet de confirmer la complexation possible du fer par le carbonyle.

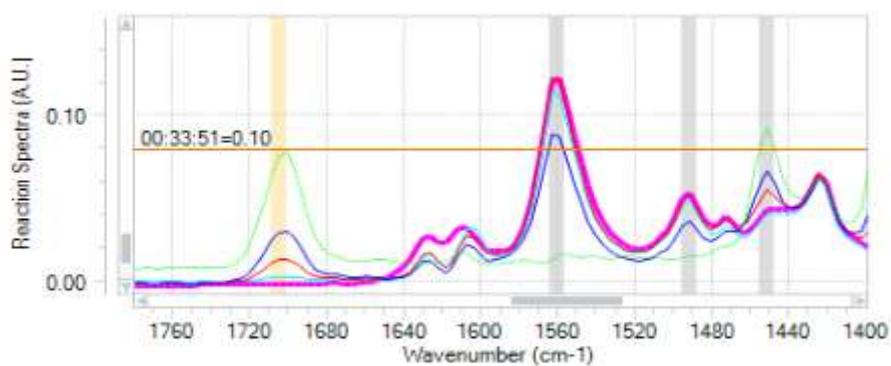
Afin de s'assurer que le même type de phénomène a lieu en solution, le comportement de **154a** en présence de  $\text{FeCl}_3$  a été suivi par infra-rouge in-situ. Dans un premier temps, **154a** a été placé seul dans le dichlorométhane et l'on voit la bande caractéristique de l'amide à  $1700\text{ cm}^{-1}$ . (**Figure 18**)



**Figure 18** – Suivi par infra-rouge in-situ de **154a** lors d'ajouts successifs de  $\text{FeCl}_3$

Des ajouts successifs de  $\text{FeCl}_3$  ont ensuite été faits. Dès le premier ajout (0.5 équivalent) on peut voir que la bande à  $1700\text{ cm}^{-1}$  diminue d'intensité radicalement. Un second ajout (0.25 équivalent) fait une nouvelle fois diminuer cette bande qui disparaît complètement lors du dernier ajout (0.25 équivalent).

La disparition de cette bande est bien sûr accompagnée de la naissance d'une nouvelle bande infrarouge. Cette dernière apparaît à un nombre d'onde bien plus bas,  $1560\text{ cm}^{-1}$ . L'apparition de cette bande n'étant pas très évidente à voir sur la **Figure 18**, le même suivi en deux dimensions est également fourni. (**Figure 19**)



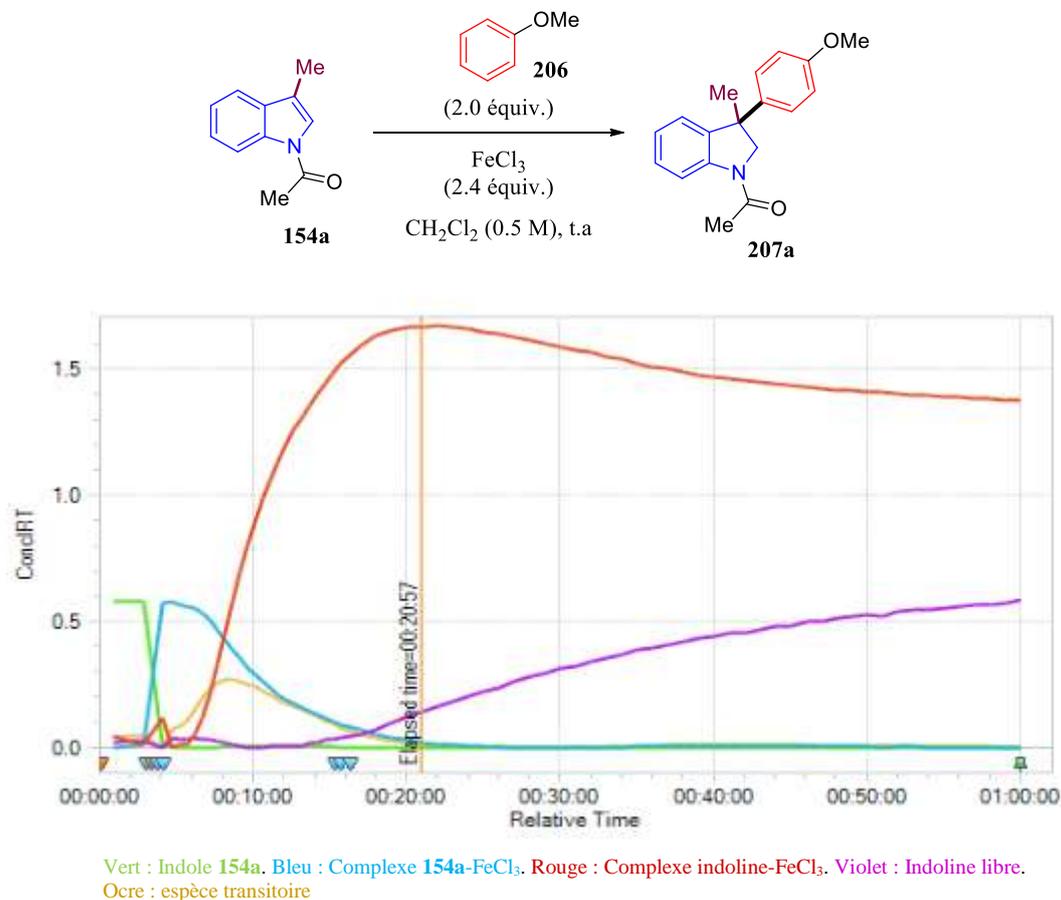
**Figure 19** – Suivi par infra-rouge *in-situ* de **154a** lors d'ajouts successifs de  $\text{FeCl}_3$

La structure cristallographique obtenue nous avait fait penser que seulement un demi-équivalent de  $\text{FeCl}_3$  serait nécessaire une complexation totale du substrat de départ. Cette analyse par infra-rouge *in-situ* semble nous indiquer, au contraire, qu'un équivalent de  $\text{FeCl}_3$  est nécessaire à la disparition totale de la bande à  $1700\text{ cm}^{-1}$ .

L'obtention de la structure cristallographique du complexe **260** combinée aux expériences d'infrarouge *in-situ* semble corroborer notre hypothèse de complexation de  $\text{FeCl}_3$  au carbonyle.

## 2. Suivi de l'hydroarylation par infrarouge *in-situ*

Même si cette technique ne nous a pas apporté d'éléments mécanistiques déterminants, l'infrarouge *in-situ* a mis en lumière un schéma réactionnel intéressant. (**Figure 20**)



**Figure 20** – Suivi d'une réaction d'hydroarylation par infrarouge *in-situ*

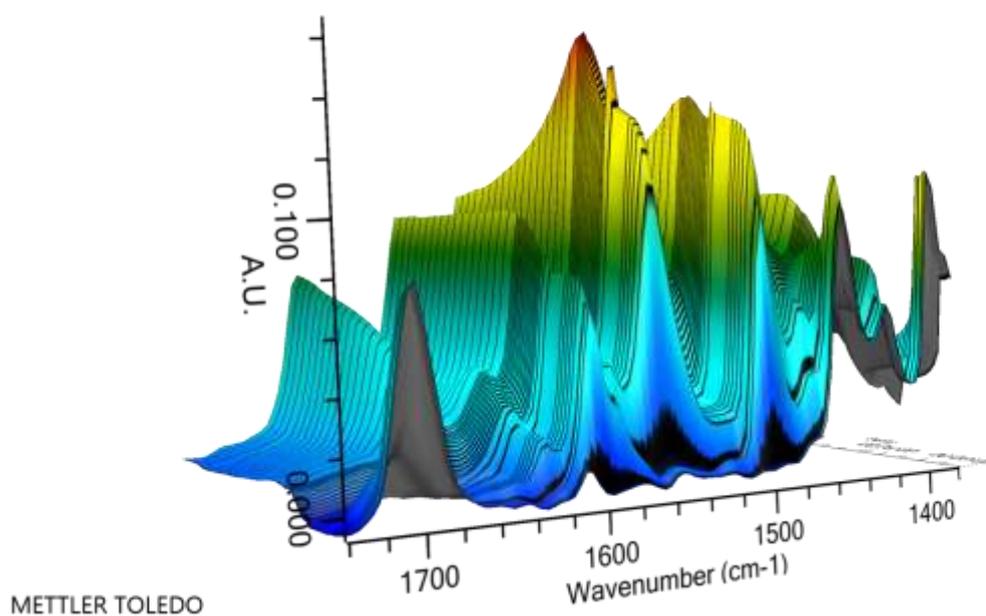
Dans les conditions d'hydroarylation, on voit, dans un premier temps, la disparition complète des signaux de l'indole **154a** en même temps que l'apparition des signaux correspondants au complexe entre **154a** et le FeCl<sub>3</sub>. A partir de là, après un léger temps de latence, 2 nouveaux composés commencent à apparaître. Le premier, en rouge, est facilement identifiable et correspond au signal du produit d'arrivé complexé au FeCl<sub>3</sub>. Le second, en revanche, est apparu à nos yeux comme une énigme mécanistique.

Cette courbe de couleur ocre montre en effet, avant la formation du produit attendu, la formation d'une espèce dite « transitoire ». Il semblerait que la formation de cette espèce, caractérisée notamment par la présence d'une bande à 1600 cm<sup>-1</sup>, soit nécessaire au bon déroulement de la réaction puisqu'avant sa formation aucune trace de produit n'est observée. La quantité de cette espèce semble diminuer rapidement avant de disparaître totalement au bout d'un certain temps.

Même si d'un point de vue structurale, nous n'avons à ce jour aucune idée précise de ce que peut-être cette espèce, elle semble être à nos yeux responsable du temps d'induction observé lors des études d'Hammett.

Enfin la dernière courbe à apparaître sur ce graphe, en violet, est l'indoline décomplexée. Au bout d'un certain temps de réaction, il apparaît que les formes complexées et décomplexées de l'indoline **207a** soient en équilibre.

Le même suivi infrarouge en trois dimensions est fourni dans la **Figure 21**.



*Figure 21 – Suivi en 3D d'une réaction d'hydroarylation par infrarouge in-situ*

### 3. Mécanisme hypothétique de la réaction

La complexation du fer par le carbonyle comme première étape de ce mécanisme est, à l'heure actuelle, la seule étape du mécanisme pour laquelle nous avons des certitudes. Pour ce qui est des autres étapes, en attendant d'autres résultats, elles restent seulement dans le domaine de l'hypothèse.

L'initiation de la réaction commence, comme mentionné de nombreuses fois avant, par la formation du complexe **260**. Cette complexation induirait un équilibre avec le complexe **261** où l'azote est chargé positivement, ce qui expliquerait la pente négative obtenue lors des études de Hammett. Un tel complexe permettrait de faire perdre partiellement le caractère énamine de la double liaison et permettre ainsi une activation de celle-ci par le deuxième équivalent de fer pour former le complexe **262**. (Schéma 112)

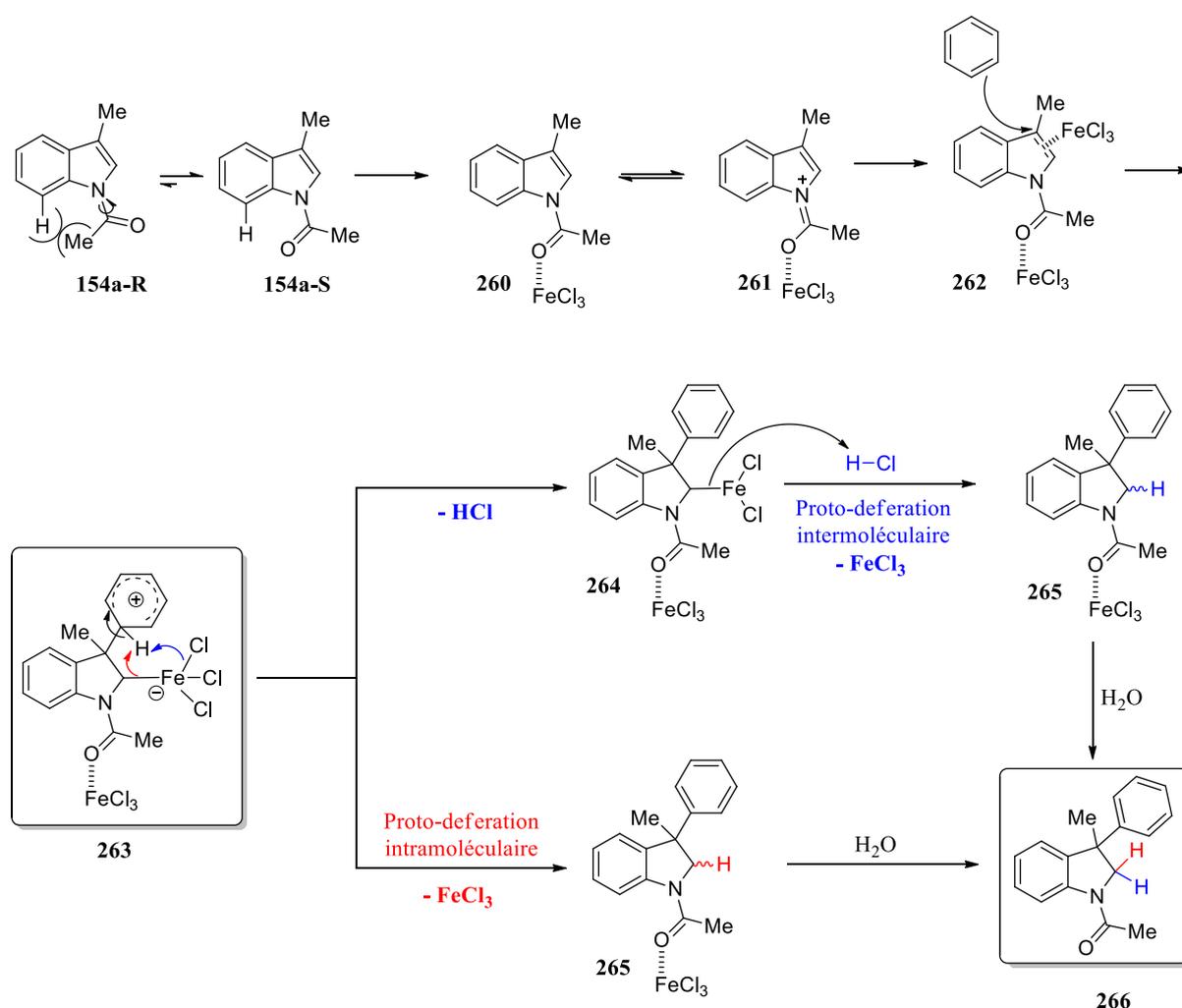


Schéma 112 – Hypothèse mécanistique pour la réaction d'hydroarylation

L'activation de cette double liaison permettrait l'attaque du nucléophile aromatique sur la position 3 qui conduirait à l'intermédiaire de Wheland **263** ou le fer serait lié de façon covalente sur la position 2.

A partir de là, en se basant sur les expériences de deutération effectués, deux mécanismes de proto-défération peuvent avoir lieu.

Le premier, intermoléculaire, serait issu d'une réaromatisation de l'intermédiaire par formation d'HCl à l'aide d'un des chlores du FeCl<sub>3</sub> présent sur **263** pour mener au composé **264**. Ce dernier subirait une proto-défération qui permettrait de reformer le FeCl<sub>3</sub> et ainsi re-protoner la position 2. (**Schéma 112**)

Le second mécanisme de reprotonation, intramoléculaire cette fois, et qui suit le mécanisme de réaromatisation proposée au premier chapitre, aboutirait directement au composé **264**. Dans les 2 cas, l'hydrolyse de **264** permettrait d'éliminer le fer complexé au carbonyle pour finalement obtenir l'indoline arylée **265**.

Cette proposition de mécanisme doit néanmoins être nuancée sur 2 points importants. Le premier est la diastéréosélectivité de la proto-défération. En effet, qu'elle soit intra- ou intermoléculaire, celle-ci devrait être diastéréosélective. Il est possible que l'intermédiaire **263** ne soit pas configurationnellement stable et ainsi un équilibre à ce niveau permettrait d'expliquer le manque de diastéréosélectivité. Une autre hypothèse pouvant expliquer le manque de diastéréosélectivité est que l'attaque de l'aromatique peut se faire à la fois en *syn* ou *anti* du FeCl<sub>3</sub>.

Le second point d'ombre de ce mécanisme est l'espèce transitoire découverte lors des expériences d'infrarouge in-situ. Il est vrai qu'à aucun moment dans ce mécanisme, il n'est fait mention d'une telle espèce. La nature de cette dernière n'étant toujours pas définie, des modifications dans ce mécanisme devront être faites à l'avenir.

## E. Conclusion

Un nombre important d'expériences mécanistiques ont été décrites tout au long de ce chapitre et ont permis de mettre en lumière beaucoup d'indices pour la découverte du mécanisme de la réaction d'hydroarylation.

Les expériences de deutération nous ont apporté beaucoup d'indices sur la provenance du proton supplémentaire en position 2. En effet, grâce à ces dernières on a pu découvrir que cette reprotonation provenait à la fois d'un mécanisme bi-moléculaire mais aussi grâce à la présence d'HCl présent dans le milieu. De plus, ces études nous ont montré que la réaromatisation de l'intermédiaire de Wheland était très rapide et n'était pas l'étape déterminante de la vitesse de réaction.

Les études de Hammett ont montré l'importance des effets électroniques sur la vitesse de réaction. Un graphique pu être obtenu en suivant l'influence sur l'azote des substituants en position 5. L'analyse de l'influence des groupements électro-attracteurs semble en effet indiquer un départ important de densité électronique au niveau de l'azote, et ainsi la formation potentielle d'une charge positive sur cet atome.

La troisième partie de ce chapitre a abordé des concepts un peu plus complexes et plus difficiles à expliquer à l'heure actuelle. Néanmoins, l'importance des effets stériques et électroniques des substituants portés par la double liaison  $C_2=C_3$  semble cruciale sur la régiosélectivité de la réaction. A l'avenir, des études plus approfondies sur la relation de Taft, prenant en compte à la fois les effets électroniques et les effets stériques des substituants seront nécessaires pour recueillir plus d'indices sur le mécanisme. L'importance de l'acétyle présent sur l'azote a également été étudiée et a délivrée des données intéressantes sur la réactivité de l'indole.

Enfin, des études préliminaires par diffractions aux rayons X ainsi que par infrarouge in-situ ont apportés des premiers renseignements très intéressants.

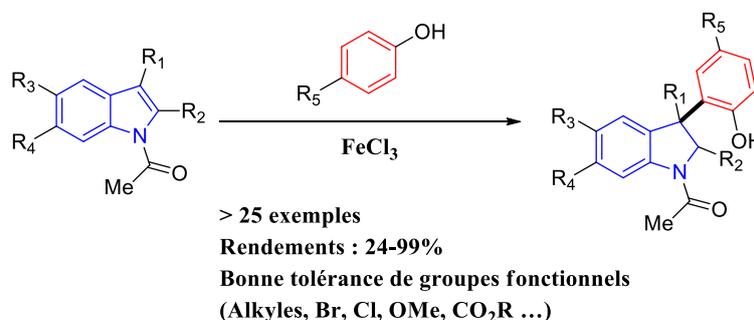
Toutes ces expériences mises bout à bout ont permis d'aboutir à un mécanisme potentiel avec cependant des zones d'ombres qui nécessiteront à l'avenir plus d'expériences pour déterminer le mécanisme exact.

## Conclusion générale

L'important potentiel anticancéreux du diazonamide A est le point de départ de ce projet de recherche. Dans le but de synthétiser des analogues simplifiés, le développement d'une méthode simple et efficace pour construire le noyau benzofuroindoline présent au cœur de la molécule était requis.

Les échecs de couplage direct entre un noyau indole et un phénol à l'iode hypervalent nous ont permis de nous intéresser à une réactivité méconnue de l'indole, son électrophilicité. En effet, en tirant profit des travaux pionniers de Nakatsuka, nous avons développé une méthode d'hydroarylation régiosélective de l'indole par des phénols pour obtenir des indolines 3,3-disubstituées, précurseurs idéaux pour la synthèse de benzofuroindolines.

Ce couplage oxydant entre ces deux entités hautement nucléophiles a été rendu possible par une quantité stœchiométrique d'un acide de Lewis, le  $\text{FeCl}_3$ . En faisant réagir des indoles N-acétylés substitués en position 3 avec des phénols et en présence de ce promoteur, un large éventail d'indolines 3,3-disubstituées a pu être obtenu. (**Schéma 113**)

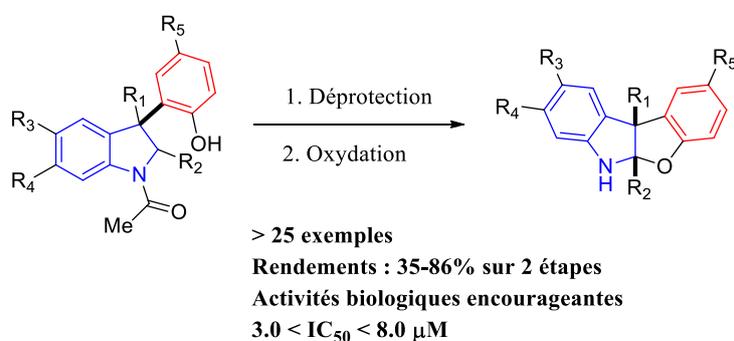


*Schéma 113 – Hydroarylations d'indoles par des phénols*

Avec plus de 25 exemples et des rendements allant de 24% à 99%, cette stratégie s'est avérée en effet très efficace.

La transformation de ces indolines en benzofuroindolines, bien qu'ayant nécessité quelques étapes d'optimisation, a pu se faire de façon aisée et rapide en suivant une stratégie de déprotection suivie d'une oxydation.

A partir des indolines arylées par des phénols, une hydrolyse de l'acétyle en milieu acide fort permet la formation de l'indoline déprotégée qui est ensuite oxydée en imine. Cette étape peut se faire à l'aide de deux oxydants, soit le diisopropyleazodicarboxylate, soit le système TPAP/NMO. (**Schéma 114**)

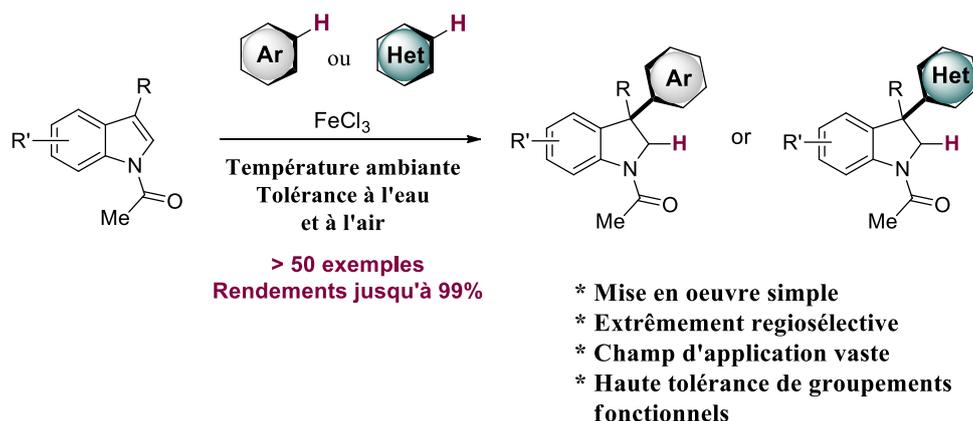


**Schéma 114** – Synthèses de benzofuroindolines

Cette stratégie nous a permis en 3 étapes à partir d'indole *N*-acétylés d'obtenir une bibliothèque importante de benzofuroindolines diversement substitué. Ces dernières ont été testées sur des lignées de cellules cancéreuses et ont montré des activités biologiques encourageantes pour certaines d'entre elles. (**Schéma 114**)

L'étude du champ d'application plus approfondi de la réaction d'hydroarylation nous a ensuite permis d'étendre de façon significative cette transformation. Dans un premier temps, la tolérance des groupements fonctionnels sur diverses positions de l'indole a été largement élargie en comparaison avec les phénols. (**Schéma 115**)

Dans un second temps, les nucléophiles aromatiques ont ensuite été étudiés. Un très grand nombre d'entre eux se sont montrés de bons partenaires d'hydroarylation incluant des dérivés du benzène, du naphthalène ainsi qu'un grand nombre d'hétérocycles. (**Schéma 115**)



*Schéma 115 – Résumé du champ d'application de la réaction d'hydroarylation*

Enfin, les conditions opératoires de cette réaction sont également un point positif à mettre en avant. L'utilisation d'un acide de Lewis très abondant donc facilement accessible et surtout non toxique est importante. De plus, cet acide de Lewis étant très hygroscopique, on aurait pu penser que des conditions anhydres strictes auraient été nécessaires. Au contraire, cette réaction a l'avantage de se faire sous atmosphère d'air, à température ambiante sans précautions préalables particulières.

Elle permet ainsi d'obtenir une complexité structurale importante, de façon simple, rapide et en utilisant des substrats facile d'accès.

Pour finir, une réactivité électrophile très inattendue pour un noyau que l'on décrit depuis longtemps comme l'un des meilleurs nucléophiles aromatiques nous a conduits à investiguer le mécanisme de cette réaction.

Ces études mécanistiques préliminaires nous ont permis de proposer des hypothèses mécanistiques pour cette transformation qui expliquerait cette inversion de réactivité. Néanmoins les résultats obtenus lors des expériences de deutération, de suivis cinétiques et d'infra-rouge in-situ nous laissent encore des interrogations quant au mécanisme réactionnel.

# Perspectives

## Confirmations mécanistiques

### *Paramètres cinétiques*

La détermination des paramètres cinétiques de la réaction devrait nous donner plus d'informations particulièrement sur l'influence de la stœchiométrie en  $\text{FeCl}_3$  sur l'avancement de la réaction et ainsi nous aider à déterminer le mécanisme et éventuellement les étapes limitantes de la réaction.

### *Caractérisation du complexe $\text{FeCl}_3$ -NAC-indole*

Afin de mettre en avant l'utilité de la complexation du fer sur le carbonyle du substrat de départ et son importance dans le mécanisme réactionnel, des calculs de densité électronique sur la structure cristallographique de ce complexe sont actuellement en cours.



### *Calculs théoriques*

Il serait également intéressant de comparer, de façon théorique, les valeurs des orbitales frontières entre le skatole simple, le skatole acétylé **154a** et le skatole complexé au fer **260**.

Ces calculs permettraient éventuellement de mettre en avant une inversion de la HOMO et de la LUMO sur l'indole acétylé complexé par le fer et qui expliquerait la réactivité inhabituelle de l'indole.

D'un point de vue purement théorique, des calculs DFT pourraient également permettre d'appuyer ces hypothèses mécanistiques. Ainsi ces calculs permettraient d'expliquer les différents résultats obtenus et notamment les inversions de régiosélectivité observés au dernier chapitre de ce manuscrit.

Toutes ces études visant à déterminer le mécanisme de la réaction devront être effectuées avec différents nucléophiles aromatiques étant donné que le mécanisme peut-être différent selon que l'on utilise de l'anisole, un hétérocycle ou un phénol. L'hypothèse d'un mécanisme radicalaire n'étant pas complètement mise de côté, notamment dans le cas des phénols.

## Vers une version énantiosélective et / ou catalytique

Etant donné que le  $\text{FeCl}_3$  est facilement accessible, bon marché et peu toxique, l'utilisation d'un excès de ce réactif est acceptable pour un couplage à la valeur ajoutée non négligeable. Toutefois, dans l'optique d'obtenir des adduits énantio-purs, la mise au point d'une version catalytique est hautement désirable. En effet, l'utilisation d'un auxiliaire chiral sur l'azote de l'indole **267** donne à ce jour une diastéréosélectivité modeste d'environ 3:1 pour l'indoline **268** et la séparation puis le clivage de la copule chirale sont difficiles. (Schéma 116)

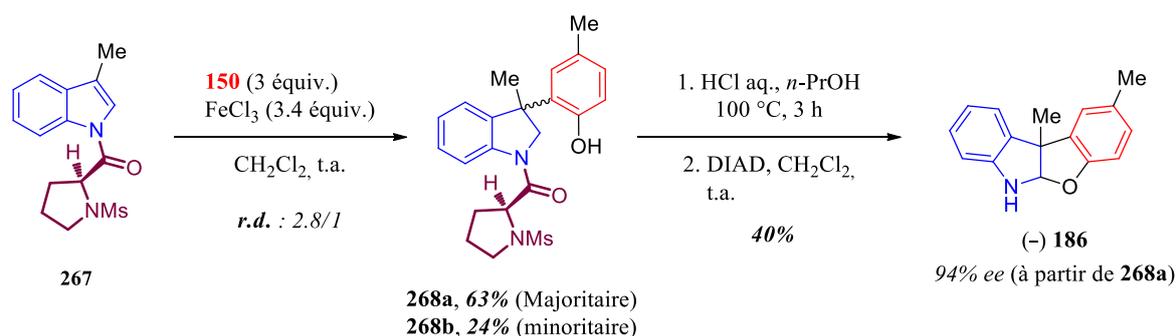


Schéma 116 – Synthèse asymétrique de la benzofuroindoline **186**

A ce point de nos recherches et en attendant les résultats de nos investigations du mécanisme de la réaction, il nous paraît réaliste de penser qu'un équivalent de  $\text{FeCl}_3$  est complexé par le carbonyle de l'indole et ensuite un deuxième équivalent de  $\text{FeCl}_3$  permet d'activer la liaison  $\pi$   $\text{C}_2=\text{C}_3$  de l'indole comme décrit précédemment.

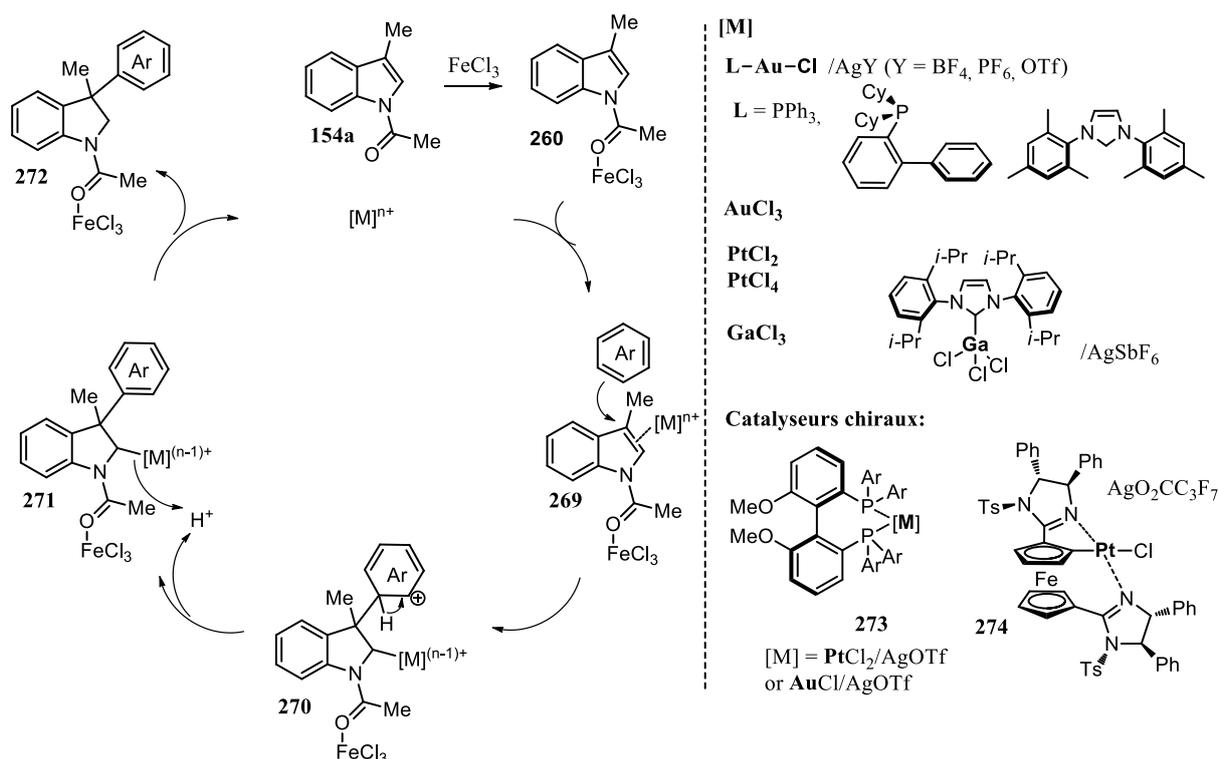
Nous pensons donc qu'un équivalent de  $\text{FeCl}_3$  ou d'un autre acide de Lewis sera nécessairement consommé pour former le complexe **260**. Notre idée est ensuite de trouver une espèce métallique susceptible de réaliser l'activation de la liaison  $\pi$  de manière catalytique via les intermédiaires **269**, **270** et **271** comme indiqué dans le cycle du schéma 117. Des métaux comme l'or, le platine ou le gallium ont prouvés être suffisamment carbophiles pour activer des oléfines et induire l'attaque de nucléophiles sur ces dernières.<sup>104</sup> (Schéma 117)

L'objectif serait donc d'associer un équivalent de  $\text{FeCl}_3$  et une quantité catalytique de complexe d'or ou de platine ou de gallium. Il est connu que certains de ces métaux de transition activent les liaisons  $\pi$  sous leurs formes cationiques qui est générée par le traitement d'un chlorure du métal avec des sels d'argent. C'est particulièrement le cas de l'or (I).

<sup>104</sup> a) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449; b) Li, H. J.; Guillot, R.; Gandon, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8435-8449.

Différents catalyseurs d'or, de platine et de gallium pourraient donc être évalués avec un phénol ou l'anisole comme nucléophile.

Une fois les conditions catalytiques racémiques mises au point, l'utilisation de ligands chiraux pour induire une réaction énantiosélective pourra être envisagée. Des ligands chiraux comme le MeOBIPHEP (Au, Pt)<sup>105</sup> **273** ou le ferrocène imidazoline (Pt)<sup>106</sup> **274** ont été décrits pour conduire à d'excellentes énantiosélectivités dans le cas d'hydroarylations intramoléculaires d'alcènes.



**Schéma 117** – Planification d'une hydroarylation énantiosélective catalytique

<sup>105</sup> a. X. Han, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3801-3804. b. C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1935-1938.

<sup>106</sup> H. Huang, R. Peters *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 604-606.



# Experimental Section

## *Table of contents*

### *General Informations*

<b><u>I. Synthesis of 1-Acylindoles</u></b> .....	S1
A. Synthesis of 1-Acylskatole derivatives.....	S1
B. Synthesis of C <sub>3</sub> substituted 1-Acetylindoles.....	S4
C. Synthesis of C <sub>5</sub> substituted 1-Acetylskatole derivatives .....	S17
D. Synthesis of C <sub>6</sub> substituted 1-Acetylskatole derivatives .....	S22
E. Synthesis of C <sub>3</sub> arylated 1-Acetylindole derivatives .....	S26
F. Others 1-Acetylindole derivatives .....	S31
<b><u>II. Hydroarylations with <i>p</i>-Cresol and 1-Acylskatole derivatives</u></b> .....	S36
<b><u>III. Synthesis of hydroarylation products with phenols</u></b> .....	S39
A. Hydroarylations with 1-Acetylskatole and phenol derivatives.....	S39
B. Hydroarylations with <i>p</i> -Cresol and 1-Acetylindole derivatives .....	S47
C. Hydroarylations with phenols for biological evaluations.....	S59
<b><u>IV. Synthesis of benzofuroindolines</u></b> .....	S64
A. Benzofuroindolines derived from Skatole .....	S64
B. Benzofuroindolines derived from <i>p</i> -cresol .....	S71
C. Benzofuroindolines diversely substituted.....	S80
<b><u>V. Hydroarylations with 1-Acylskatoles and 4-methylanisole</u></b> .....	S86

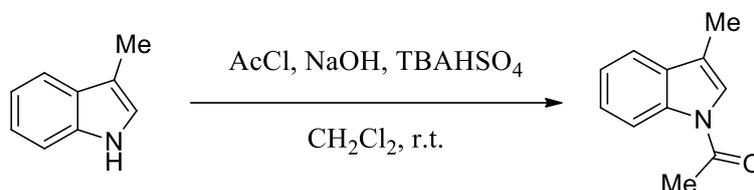
<b><u>VI. Synthesis of hydroarylation products with anisole derivatives</u></b> .....	S89
A. Hydroarylations with C <sub>3</sub> substituted 1-Acetylindoles .....	S89
B. Hydroarylations with C <sub>5</sub> substituted 1-Acetylindoles .....	S95
C. Hydroarylations with C <sub>6</sub> substituted 1-Acetylindoles .....	S99
<b><u>VII. Hydroarylation with electron-rich arenes</u></b> .....	S103
A. Hydroarylation with benzene derivatives .....	S103
B. Hydroarylations with heterocycles .....	S110
C. Synthesis of hydroarylation products with diversely substituted indoles and heterocycles .....	S114
<b><u>VIII. Synthesis of indolinic heterocycles</u></b> .....	S123
A. Synthesis of <b>217a</b> and <b>217b</b> .....	S123
B. Synthesis of 3-arylfurano & 3-arylpyranoindolines .....	S125
C. Synthesis of pyrrolo/piperidino indolines.....	S130
<b><u>IX. Products from mechanistic studies</u></b> .....	S136
A. Hydroarylation with toluene derivatives .....	S136
B. Hydroarylation and Acetyl shifts of 1-Acetylindoles.....	S140

## *General Informations*

Unless otherwise stated, all reactions were carried out under air atmosphere. Tetrahydrofuran was distilled under argon over sodium-benzophenone. Dichloromethane was distilled under argon over CaH<sub>2</sub>. Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals and other solvents were obtained from commercial suppliers and were used as received. Reactions were monitored with analytical thin-layer chromatography (TLC) on silica gel 60 F<sub>254</sub> plates and visualized under UV (254 nm) and/or by staining with vanillin (1%) + sulfuric acid (5%) in EtOH or KMnO<sub>4</sub> solution followed by heating. Flash chromatography were performed on silica gel (Chromagel Si60ACC [70-200 μm]) as stationary phase. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on Bruker AC<sub>250</sub> (250 MHz), Bruker DRX<sub>300</sub> (300 MHz) and Bruker AM<sub>360</sub> (360 MHz) instruments; chemical shifts (δ) are given in parts per million with respect to the residual protonated solvent (δ = 7.26 ppm for CDCl<sub>3</sub>, 2.50 ppm for DMSO-*d*<sub>6</sub>, 3.31 ppm for CD<sub>3</sub>OD, 2.05 for Acetone-*d*<sub>6</sub> and 5.32 for CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), which served as an internal standard. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on Bruker AC<sub>250</sub> (62.9 MHz), DRX<sub>300</sub> (75.5 MHz) and AM<sub>360</sub> (90.5 MHz) instruments; chemical shifts are expressed with respect to the deuterated solvent (δ = 77.16 ppm for CDCl<sub>3</sub>, 39.52 ppm for DMSO-*d*<sub>6</sub>, 49.00 ppm for CD<sub>3</sub>OD, 29.84 for Acetone-*d*<sub>6</sub> and 53.84 for CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Coupling constant(s) in hertz (Hz) were measured from one-dimensional spectra and multiplicities were abbreviated as following: br (broad), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Melting points were measured with a Reichert Austria microscope. Infrared spectra were recorded as thin films on NaCl plates. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded using Electrospray Ionization (ESI) method with a Bruker Daltonics MicroTOF-Q instrument.

## I. Synthesis of 1-Acylindoles

### A. Synthesis of 1-Acylskatole derivatives



#### **1-Acetyl-3-methylindole (154a)**

**General procedure A for 1-Acylation of indoles :** To a solution 3-Methylindole (10.00 g, 76.25 mmol) in dry dichloromethane (600 mL) were successively added tetrabutylammonium hydrogen sulfate (2.61 g, 7.62 mmol) and freshly finely powdered sodium hydroxide (15.24 g, 381 mmol). The resulting solution was stirred for 15 minutes and acetyl chloride (16.3 mL, 228.6 mmol) was added dropwise over 15 minutes. The resulting slurry was vigorously stirred for 2 hours and quenched by addition of water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. Combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5) led to 1-Acetyl-3-methylindole (**154a**) as a white solid (9.65 g, 55.75 mmol, **73%**).

#### **Data for 154a :**

**M.p. :** 62-63 °C

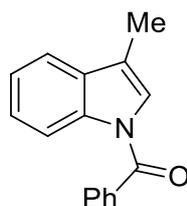
**R<sub>f</sub> :** 0.48 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.43 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.37 (td,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.30 (td,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 168.4, 135.9, 131.5, 125.2, 123.5, 122.3, 118.9, 118.4, 116.6, 24.1, 9.8

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3050, 2920, 1699, 1609, 1447, 1390, 1346, 1246, 1220, 1121, 933, 748

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 196.0733 ([C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 196.0727



#### **1-Benzoyl-3-methylindole (154b)**

To a solution of 3-Methylindole (519 mg, 3.95 mmol) in dry THF (20 mL) under argon atmosphere at 0 °C was slowly added 2.5M *n*-BuLi (1.68 mL, 4.20 mmol). The reaction was then stirred 30 min at 0 °C, then benzoyl chloride (480 μL, 4.15 mmol) was added and the reaction was stirred 2 h from 0 °C to rt. The reaction was then quenched with a saturated NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc and the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> filtered and concentrated. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 1-Benzoyl-3-methylindole (**154b**) as a white solid (885 mg, 3.76 mmol, **95%**).

**Data for 154b :**

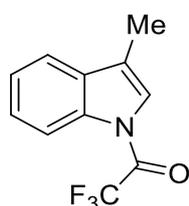
**M.p.** : 76-78 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.50 (Cyclohexane/EtOAc : 85/15)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 2.28 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.4, 136.3, 135.0, 131.9, 131.6, 129.0, 128.5, 125.0, 124.4, 123.7, 118.9, 117.9, 116.5, 9.7

The spectral data are in agreement with those reported in the literature: Yamane, M.; Kubota, Y.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 331–340.



**1-Trifluoroacetyl-3-methylindole (154c)**

To a solution of 3-Methylindole (500 mg, 3.82 mmol) in THF (20 mL) under argon atmosphere at 0 °C was slowly added 2.5M *n*-BuLi (1.68 mL, 4.20 mmol). The reaction was then stirred 30 min at 0 °C, then trifluoroacetyl anhydride (558 μL, 4.01 mmol) was added and the reaction was stirred 2 h from 0 °C to rt. The reaction was then quenched with a saturated NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> filtered and concentrated. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 1-Trifluoroacetyl-3-methylindole (**154c**) as a white solid (322 mg, 1.41 mmol, **37%**).

**Data for 154c :**

**M.p.** : 74-76 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.50 (Cyclohexane/EtOAc : 85/15)

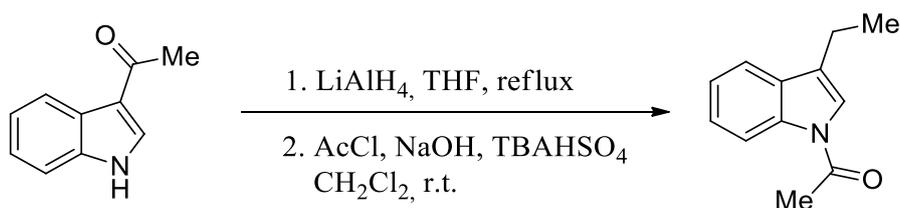
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 2.32 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 153.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 42 Hz) 136.1, 131.6, 126.2, 125.4, 122.0, 120.4, 119.3, 116.9, 115.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 288 Hz), 9.7

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3319, 1720, 1615, 1461, 1419, 1288, 1208, 1150, 1062, 879, 755, 623

The spectral data are in agreement with those reported in the literature: Cipiciani, A.; Clementi, S.; Giulietti, G.; Marino, G.; Savelli, G.; Linda, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 523-530.

*B. Synthesis of C<sub>3</sub> substituted 1-Acetylintoles*



**1-Acetyl-3-ethylindole (167a)**

***General procedure B for reduction of C<sub>3</sub> indolic carbonyls and alcohols :***

To a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (596 mg, 15.7 mmol) in THF (63 mL) at 0 °C under argon atmosphere was added commercially available 3-Acetyl-*1H*-indole (1.00 g, 6.28 mmol) over spatula. The suspension was then stirred at 70 °C for 4h. The reaction was cooled down at 0 °C, distilled water (596 μL) was added dropwise then aqueous solution of NaOH 10% (596 μL) then again H<sub>2</sub>O (1.8 mL). The resulting slurry was stirred vigorously for 30 min, diluted with Et<sub>2</sub>O and anhydrous MgSO<sub>4</sub> was added. The white precipitate was filtered on Celite then washed with Et<sub>2</sub>O. The solvent was removed under vacuum and the product was used in the next step without further purification.

The crude 3-Ethylindole was acetylated following general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5) led to 1-Acetyl-3-ethylindole (**167a**) as a pale green solid (679 mg, 3.63 mmol, **58% over 2 steps**).

**Data for 167a :**

**M.p. :** 49-50 °C

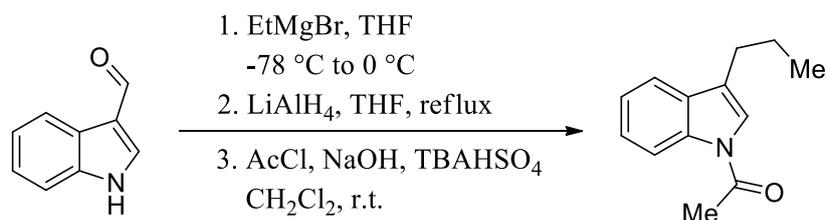
**R<sub>f</sub> :** 0.26 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 2.74 (dq, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 2.61 (s 3H), 1.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 168.5, 136.1, 130.8, 125.3, 125.2, 123.5, 121.2, 119.0, 116.8, 24.2, 18.3, 13.5

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 2969, 1702, 1605, 1452, 1383, 1333, 1245, 1217, 1122, 1015, 749, 648

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 210.0889 ([C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 210.0890



**1-Acetyl-3-propylindole (167b)**

To a solution of commercially available Indole-3-carboxaldehyde (1.00 g, 6.90 mmol) in THF (70 mL) at -78 °C was added dropwise EtMgBr (1.0M in THF) (20.67 mL, 20.67 mmol). The reaction media was warmed to 0 °C, stirred for 30 min until obtention of a clear solution, quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl solution then diluted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with Et<sub>2</sub>O. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated.

The crude alcohol was reduced following general procedure **B**.

The crude 3-propyl-*1H*-indole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5) led to 1-Acetyl-3-propylindole (**167b**) as a pale yellow solid (1.18 g, 5.86 mmol, **85% over 3 steps**).

**Data for 167b :**

**M.p.** : 45-46 °C

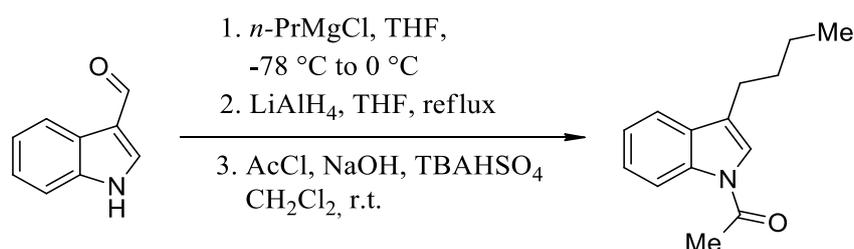
**R<sub>f</sub>** : 0.34 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.68 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.75 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.5, 136.1, 131.0, 125.2, 123.4, 123.3, 121.8, 119.1, 116.8, 27.2, 24.2, 22.5, 14.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2958, 2930, 1701, 1606, 1452, 1386, 1332, 1245, 1214, 1121, 934, 747

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 224.1046 ([C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 224.1040

**1-Acetyl-3-butylindole (167c)**

To a solution of commercially available Indole-3-carboxaldehyde (5.00 g, 34.44 mmol) in THF (350 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-PrMgCl (2.0M in Et<sub>2</sub>O, 51.7 mL, 103.3 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature then stirred for another 12h. The mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with Et<sub>2</sub>O. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated.

The crude alcohol was reduced following general procedure **B**.

The crude 3-butylyndole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 1-Acetyl-3-butylyndole (**167c**) as a yellow solid (5.06 g, 23.5 mmol, **68% over 3 steps**).

**Data for 167c :**

**M.p.** : 36-37 °C

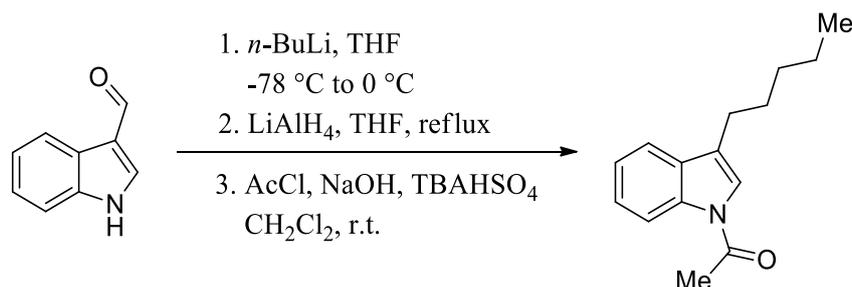
**R<sub>f</sub>** : 0.27 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.70 (quint., *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (sext., *J* = 7.7 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.4, 136.1, 131.0, 125.2, 123.5, 123.4, 121.7, 119.1, 116.7, 31.4, 24.8, 24.1, 22.8, 14.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2957, 2930, 1704, 1453, 1387, 1332, 1245, 764

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 238.1202 ([C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 238.1201



**1-Acetyl-3-pentylindole (167d)**

To a solution of commercially available Indole-3-carboxaldehyde (500 mg, 3.45 mmol) in THF (28 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (1.6M in hexanes) (6.5 mL, 10.34 mmol). The reaction media was warmed to 0 °C, stirred for 30 min, quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl solution then diluted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice Et<sub>2</sub>O. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated.

The crude alcohol was reduced following general procedure **B**.

The crude 3-pentyl-*IH*-indole was acetylated following general procedure **C**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5) led to 1-Acetyl-3-pentylindole (**167d**) as a colorless oil (617 mg, 2.69 mmol, **78% over 3 steps**).

**Data for 167d :**

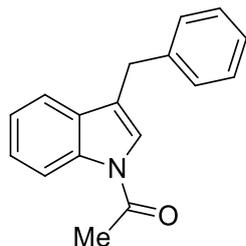
**R<sub>f</sub>** : 0.31 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 2.69 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 4H), 0.94-0.90 (m, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.5, 136.2, 131.0, 125.2, 123.7, 123.4, 121.7, 119.1, 116.8, 31.9, 29.0, 25.1, 24.2, 24.2, 22.7

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2955, 2928, 2858, 1702, 1606, 1452, 1386, 1332, 1245, 1221, 934, 747

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 252.1359 ([C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 252.1351



### **1-Acetyl-3-benzylindole (167e)**

**167e** was prepared from 3-Benzyl-*1H*-indole (2.25 g, 10.85 mmol) following general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 1-Acetyl-3-benzylindole **167e** as a white solid (1.58 g, 6.35 mmol, **59%**).

#### **Data for 167e** :

**M.p.** : 60-62 °C

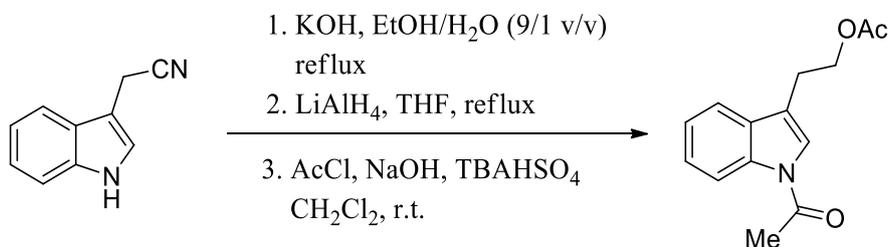
**R<sub>f</sub>** : 0.27 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.10 (br s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.5, 139.4, 139.4, 130.7, 128.8, 128.8, 128.7, 128.7, 126.6, 125.4, 123.6, 123.0, 122.4, 119.3, 116.8, 31.6, 24.1

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3027, 2917, 1704, 1605, 1494, 1452, 1386, 1331, 1243, 1223, 747

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 272.1046 ([C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 272.1036



### **2-(N-Acetyl-indol-3-yl)ethyl acetate (205b)**

Pilled KOH (3.60 g, 64.0 mmol) was added to a solution of commercially available 2-Indol-3-ylacetonitrile (2.00 g, 12.80 mmol) in a mixture of EtOH/H<sub>2</sub>O (9/1, 30 mL). The resulting

mixture was heated at 90 °C for 18h. The solvent was removed under vacuum and the crude was taken in 20 mL of distilled water. The resulting solution was cooled to 0 °C then acidified with HCl 6M until pH = 1. The white precipate was filtered and dried overnight under vacuum.

The carboxylic acid was added by portions to a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (1.46 g, 38.4 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C. The resulting suspension was heated to reflux for 3h then cooled down to 0 °C. Distilled water (1.46 mL) was slowly added. The reaction was vigorously stirred for 5 min and NaOH 10% aqueous solution (1.46 mL) was added then again H<sub>2</sub>O (3.4 mL) was finally added. The resulting mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O and vigorously stirred at room temperature for 30 min. Anhydrous MgSO<sub>4</sub> was added, the suspension was filtered on Celite, washed several times with Et<sub>2</sub>O and the filtrate was concentrated.

The crude alcohol was acetylated with AcCl (5.46 mL, 76.8 mmol), NaOH (6.14 g, 153.6 mmol) and TBAHSO<sub>4</sub> (434 mg, 1.28 mmol) following general procedure A.

Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to 2-(*N*-Acetyl-indol-3-yl)ethyl acetate **205b** as a white solid (1.56 g, 4.35 mmol, **50% over 3 steps**).

**Data for 205b :**

**M.p.** : 74-75 °C

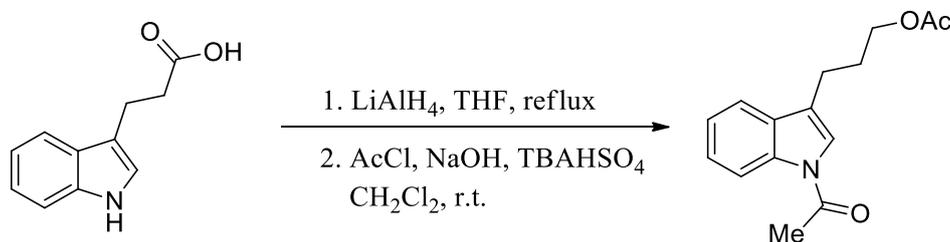
**R<sub>f</sub>** : 0.20 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 4.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 171.0, 168.4, 135.8, 130.4, 125.4, 123.5, 122.7, 118.8, 118.6, 116.6, 63.4, 24.6, 24.0, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2955, 1739, 1705, 1607, 1453, 1386, 1330, 1248, 1121, 1036, 751

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 268.0944 ([C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 268.0941



**3-(*N*-Acetyl-indol-3-yl)propyl acetate (205c)**

To a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (560 mg, 14.83 mmol) in THF (50 mL) at 0 °C was added commercially available Indole-3-propionic acid (930 mg, 4.91 mmol) over spatula. The resulting mixture was warmed to reflux for 3h then cooled down to 0 °C. Distilled water

(560  $\mu\text{L}$ ) was slowly added. The reaction was vigorously stirred for 5 min and NaOH 10% (560  $\mu\text{L}$ ) was added then again  $\text{H}_2\text{O}$  (1.68 mL) was finally added. The resulting mixture was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and vigorously stirred at room temperature for 30 minutes. Anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  was added, the resulting suspension was filtered on Celite, the pad was washed several times with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the filtrate was concentrated.

The crude alcohol was acetylated with AcCl (2.10 mL, 29.42 mmol), NaOH (2.53 g, 63.36 mmol) and TBAHSO<sub>4</sub> (166 mg, 0.491 mmol) following general procedure A.

Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led 3-(*N*-Acetyl-indol-3-yl)propyl acetate (**205c**) as a white solid (1.13 g, 4.35 mmol, **89% over 2 steps**).

**Data for 205c :**

**M.p.** : 43-44 °C

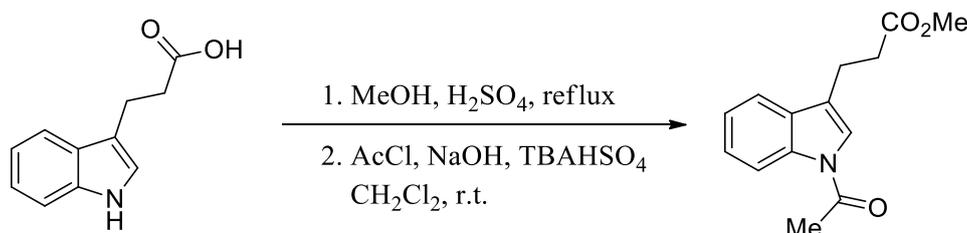
**R<sub>f</sub>** : 0.19 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)** : 8.42 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.21 (br s, 1H), 4.16 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.77 (td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)** : 171.2, 168.4, 136.1, 130.6, 125.4, 123.5, 122.0, 121.9, 118.9, 116.8, 63.9, 28.1, 24.1, 21.5, 21.1

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3051, 2955, 1737, 1704, 1607, 1453, 1387, 1332, 1246, 1040, 934, 749

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 282.1101 ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 282.1099



**1-Acetyl-3-indolepropionic acid methyl ester (167j)**

To a solution of commercially available Indole-3-propionic acid (1.50 g, 7.92 mmol) in MeOH (28 mL) was added  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3 mL). The resulting mixture was heated to reflux overnight then cooled down to room temperature. The solvent was evaporated under reduce pressure and the residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution was carefully added to the solution. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated.

The crude 3-Indolepropionic acid methyl ester was acetylated following general procedure A.

Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to 1-Acetyl-3-indolepropionic acid methyl ester **167j** as a white solid (1.90 g, 7.74 mmol, **98% over 2 steps**).

**Data for 167j :**

**M.p.** : 96-97 °C

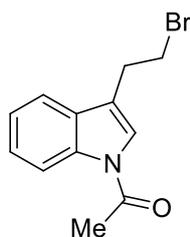
**R<sub>f</sub>** : 0.15 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 173.3, 168.4, 136.0, 130.3, 125.4, 123.6, 122.2, 121.4, 118.8, 116.8, 51.8, 33.7, 24.1, 20.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3117, 2919, 1733, 1703, 1456, 1387, 1336, 1260, 1211, 1002, 935, 755

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 268.0944 ([C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 268.0929



**1-Acetyl-3-(2-bromoethyl)indole (205e)**

**205e** was prepared from commercially available 3-(2-bromoethyl)indole (1.00 g, 3.75 mmol) following general procedure **A** with 3.5 equivalents of NaOH, 0.1 equivalent of TBAHSO<sub>4</sub> and 2.5 equivalents of acetyl chloride. The mixture was filtered before water was added to the filtrate. After separation of the phases, extraction of the aqueous phase with EtOAc, the organic phases were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 1-Acetyl-3-(2-bromoethyl)indole **205e** as a white solid (969 mg, 3.64 mmol, **84%**).

**Data for 205e :**

**M.p.** : 46-48 °C

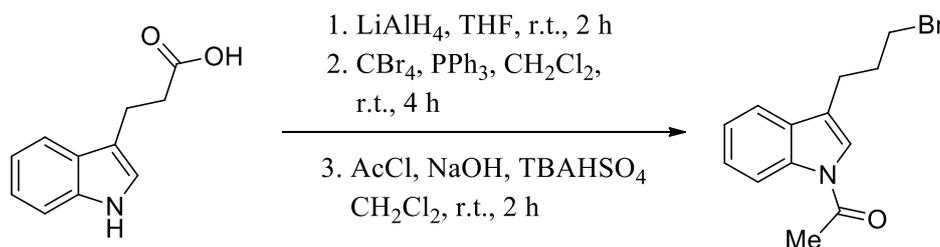
**R<sub>f</sub>** : 0.18 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 3H), 3.67 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.5, 136.1, 130.1, 125.7, 123.7, 123.0, 119.8, 118.6, 117.0, 31.4, 29.0, 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3117, 2927, 1704, 1606, 1451, 1386, 1351, 1332, 1246, 1222, 935, 748

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 287.9994 ([C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrNNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 288.0001



### **1-Acetyl-3-(3-bromopropyl)indole (205f)**

To a suspension of LiAlH<sub>4</sub> (600 mg, 15.85 mmol) in THF (50 mL) at 0 °C was added commercially available Indole-3-propionic acid (1.00 g, 5.28 mmol) over spatula. The resulting suspension was allowed to warm to room temperature then stirred for another 2 hours. The reaction was quenched at 0 °C by careful addition of distilled water (600 μL) then NaOH 10% (600 μL) then again water (1.8 mL). The resulting slurry was stirred at room temperature for 30 min, MgSO<sub>4</sub> was added and the precipitate was filtered on a pad of Celite, the pad was washed with Et<sub>2</sub>O and the solvent was eliminated under reduced pressure.

The crude alcohol and CBr<sub>4</sub> (2.10 g, 6.33 mmol) were diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) and PPh<sub>3</sub> (1.66 g, 6.33 mmol) was added by portions to the solution. The reaction was stirred at room temperature for 4h and the solvent was eliminated under reduced pressure. The mixture was filtered on a silica pad, eluted with a mixture of Cyclohexane/EtOAc (9/1) and the filtrate was concentrated. The crude 3-bromopropyl indole was acetylated following general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 1-Acetyl-3-(3-bromopropyl)indole **205f** as a yellow solid (1.11 g, 3.96 mmol, **75% over 3 steps**).

#### **Data for 205f** :

**M.p.** : 87-89 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.20 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

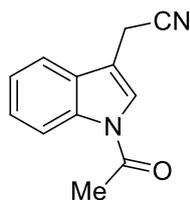
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H) , 7.54 (m, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 3.47 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (td, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.26 (m, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.4, 136.2, 130.5, 125.5, 123.6, 122.4, 121.2, 118.9, 116.9, 33.3, 32.0, 24.2, 23.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2931, 1701, 1606, 1452, 1386, 1332, 1247, 1221, 1128, 1018, 934, 748

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 302.0151 ([C<sub>13</sub>H<sub>14</sub><sup>79</sup>BrNNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 302.0151

calculated: 304.0131 ([C<sub>13</sub>H<sub>14</sub><sup>81</sup>BrNNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 304.0131



### **1-Acetyl-3-cyanomethylindole (205g)**

**205g** was prepared from 3-cyanomethylindole (1.5 g, 9.60 mmol) following general procedure A. **205g** was obtained without further purification as a grey solid (1.90 g, 9.60 mmol, 100%)

#### **Data for 205g :**

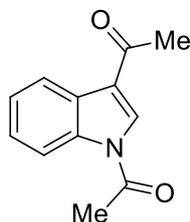
**R<sub>f</sub>** : 0.23 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.4, 136.1, 128.5, 126.3, 124.2, 123.6, 118.2, 117.1, 117.0, 111.7, 24.1, 14.6

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3117, 2910, 2252, 1696, 1610, 1455, 1384, 1257, 1217, 746

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated : 221.0685 ([C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>NaO]<sup>+</sup>; [M+Na]<sup>+</sup>); found : 221.0684



### **1,3-Diacetylindole (205h)**

**205h** was prepared from commercially available 3-Acetyl-*1H*-indole (1.50 g, 9.42 mmol) following general procedure A. **205h** was obtained without further purification as a pale yellow solid (1.89 g, 9.39 mmol, **99%**)

#### **Data for 205h :**

**M.p.** : 138-140 °C

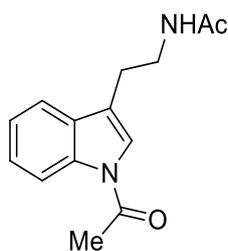
**R<sub>f</sub>** : 0.16 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.38-8.32 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 193.8, 168.7, 136.1, 131.3, 127.4, 126.4, 125.3, 122.6, 122.0, 116.2, 28.1, 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3126, 1714, 1660, 1545, 1448, 1262, 1223, 1198, 1008, 646

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 224.0682 ([C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 224.0675



### **N,N'-Diacetyltryptamine (167h)**

**167h** was prepared from Tryptamine (2.90 g, 17.9 mmol) following general procedure **A** with 8 equivalents of NaOH, 0.1 equivalent of TBAHSO<sub>4</sub> and 5 equivalents of AcCl. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 5/5 to 0/1 to EtOAc/MeOH : 95/5) led to *N,N'*-Diacetyltryptamine **167h** as a white solid (2.63 g, 10.77 mmol, **60%**).

#### **Data for 167h** :

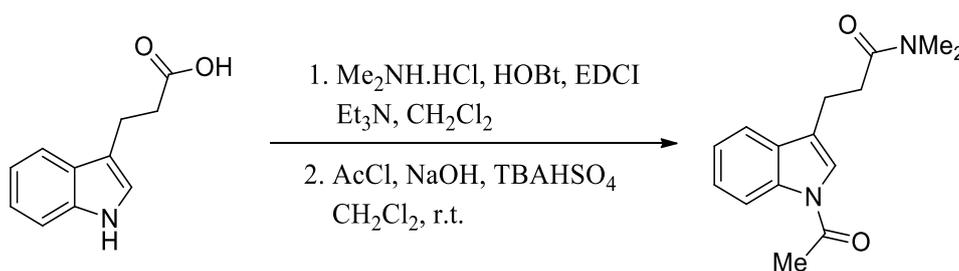
**M.p.** : 155-158 °C

**R<sub>f</sub>**: 0.15 (EtOAc)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 3H), 5.59 (br s, 1H), 3.63 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 170.3, 168.5, 136.1, 130.6, 125.6, 123.7, 122.7, 119.8, 118.9, 116.9, 39.2, 25.4, 24.1, 23.5

The spectral data are in agreement with those reported in the literature: Benkovics, T.; Guzei, I. A.; Yoon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9153-9157.



### **3-(N-Acetylindol-3-yl)-N,N-dimethylpropanamide (205d)**

To a solution of Indole-3-propionic acid (200 mg, 1.05 mmol), dimethylamine hydrochloride (171 mg, 2.10 mmol), HOBT (142 mg, 1.05 mmol) and EDCI (202 mg, 1.05 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 mL) was added Et<sub>3</sub>N (283 μL, 2.10 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight then quenched with 2M citric acid solution. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated.

The crude amide was acetylated following general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 6/4) led to 3-(*N*-Acetylindol-3-yl)-*N,N*-dimethylpropanamide **205d** as a white solid (271 mg, 1.05 mmol, **99% over 2 steps**).

**Data for 205d :**

**M.p.** : 118-120 °C

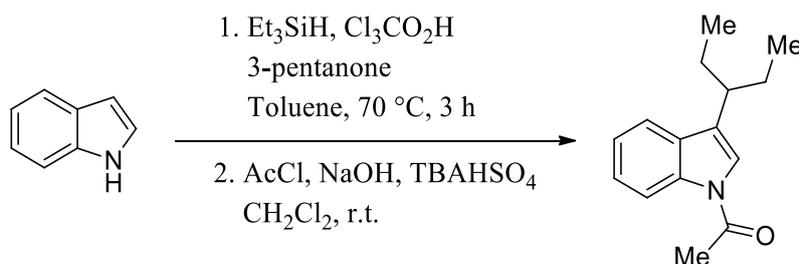
**R<sub>f</sub>** : 0.21 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 3.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 171.9, 168.4, 135.9, 130.4, 125.1, 123.4, 122.3, 122.0, 118.7, 116.6, 37.1, 35.4, 32.8, 24.0, 20.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3112, 3013, 2931, 1700, 1639, 1452, 1387, 1332, 1247, 1145, 935, 751

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 281.1260 ([C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 281.1252



**1-Acetyl-3-(pentan-3-yl)indole (243)**

**General Procedure C :** To a stirred solution of trichloroacetic acid (1.67 g, 10.25 mmol) in toluene (3.4 mL) was added Et<sub>3</sub>SiH (3.3 mL, 20.5 mmol) and the resulting mixture was heated at 70 °C for 30 min. A solution of indole (800 mg, 6.83 mmol) and 3-pentanone (470 μL, 7.52 mmol) in toluene (3.4 mL) was added and the reaction was heated at 70 °C for 3h.

The resulting mixture was cooled down to 0 °C then quenched with sat. aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution. The organic layer was diluted with EtOAc, separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated.

The crude 3-(pentan-3-yl)indole was acetylated following general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5) led to 1-Acetyl-3-(pentan-3-yl)indole (**243**) as a colorless oil (460 mg, 2.00 mmol, **30% over 2 steps**)

**Data for 243 :**

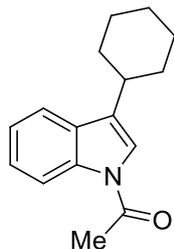
**R<sub>f</sub>** : 0.31 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.14 (br s, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.82-1.69 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 168.5, 136.4, 130.7, 126.6, 125.1, 123.3, 121.7, 119.7, 116.8, 40.2, 27.6, 27.6, 24.3, 12.2, 12.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3050, 2961, 2929, 2872, 1702, 1604, 1450, 1387, 1329, 1215, 999, 747

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 252.1359 ([C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 252.1353



### **1-Acetyl-3-cyclohexylindole (205a)**

**205a** was prepared from indole (800 mg, 6.83 mmol) and cyclohexanone following general procedure C then acetylated following general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5) led to 1-Acetyl-3-cyclohexylindole a green solid **205a** (950 mg, 3.93 mmol, **58% over 3 steps**).

#### **Data for 205a :**

**M.p. :** 79-81 °C

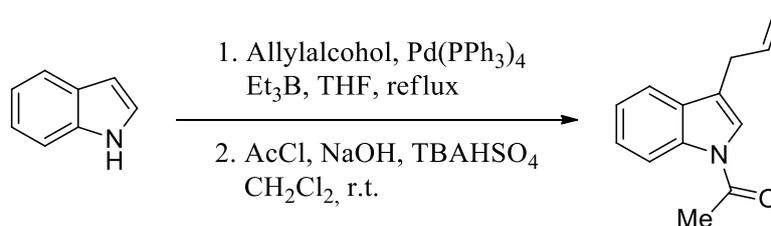
**R<sub>f</sub> :** 0.28 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.51-1.41 (m, 4H), 1.37-1.27 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 168.6, 136.2, 130.3, 129.3, 125.1, 123.3, 120.2, 119.4, 116.9, 35.2, 33.4, 33.4, 26.8, 26.8, 26.5, 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3049, 2925, 2851, 1701, 1604, 1451, 1383, 1332, 1243, 1214, 933, 746

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 264.1359 ([C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 264.1355



### **1-Acetyl-3-allylindole (167g)**

In a round bottom flask charged with Indole (500 mg, 4.26 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17 mg, 0.015 mmol) under argon atmosphere were successively added THF (10 mL), allyl alcohol (0.3 mL, 4.48 mmol) and Et<sub>3</sub>B (1.0M in hexanes) (1.3 mL, 1.27 mmol). The reaction was warmed to reflux overnight then cooled down to rt. After dilution in Et<sub>2</sub>O, the mixture was quenched with a sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated.

The crude 3-allylindole was acetylated following general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 1-Acetyl-3-allylindole **167g** as a brown solid (810 mg, 4.06 mmol, **95% over 2 steps**).

**Data for 167g :**

**M.p.** : 57-58 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.35 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

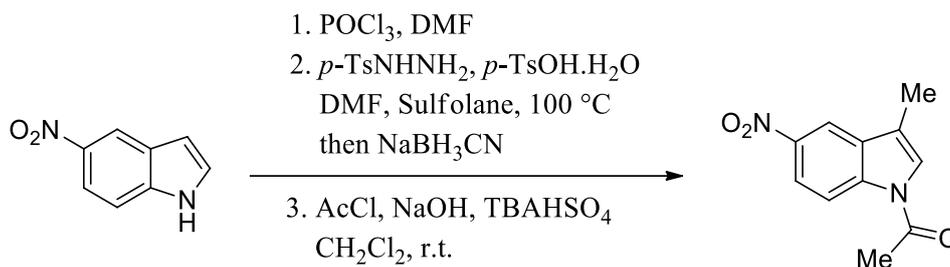
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.05 (tdd, *J* = 17.1, 10.4, 6.5 Hz, 1H), 5.21 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.16 (dq, *J* = 10.4, 1.7 Hz, 1H), 3.46 (td, *J* = 6.5, 1.3 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.5, 136.2, 135.5, 130.6, 125.4, 123.5, 122.4, 121.2, 119.2, 116.8, 116.8, 29.6, 24.1

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3077, 2901, 1702, 1640, 1606, 1450, 1386, 1350, 1331, 1244, 1017, 747

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 222.0889 ([C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 222.0886

C. Synthesis of C<sub>5</sub> substituted 1-Acetylkatole derivatives



**1-Acetyl-3-methyl-5-nitroindole (181a)**

**General procedure D :** Phosphorus oxychloride (500  $\mu$ L, 5.18 mmol) was added dropwise to DMF (1.4 mL) with ice-bath. The mixture was stirred for 5 minutes then added dropwise to a solution of commercially available 5-nitroindole (700 mg, 4.31 mmol) in DMF (1.4 mL) at 0 °C. The mixture was then to warm to room temperature and stirred for 30 min. The reaction became a heavy suspension that required vigorous stirring. 5.0 M aqueous potassium hydroxide was added until pH > 9 and the mixture was heated at 100 °C for 2 hours. The resulting suspension was cooled down to 0 °C, the precipitate was filtered off, washed with water then dried under vacuum overnight and used in the next step without further purification.

**General procedure E :** The crude aldehyde, *p*-toluene-sulfonic acid (123 mg, 0.64 mmol) and *p*-toluenesulfonylhydrazide (965 mg, 5.18 mmol) were dissolved in a mixture of dimethylformamide (8.7 mL) and sulfolane (4.3 mL) and the reaction was heated at 100 °C for 1h. NaBH<sub>3</sub>CN (1.08 g, 17.24 mmol) was carefully added to the mixture at 100 °C. The resulting mixture was heated at 100 °C for 2h then cooled down to room temperature. The reaction was quenched by addition of HCl 1N, extracted twice with Et<sub>2</sub>O, washed with H<sub>2</sub>O (x3), washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The resulting slurry was filtered on a pad of silica eluted with a mixture of Cyclohexane/EtOAc (8/2) and the solvent was removed under vacuum.

The crude 3-Methylindole was acetylated following general procedure A. Flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to 1-Acetyl-3-methyl-5-nitroindole **181a** as a yellow solid (354 mg, 1.62 mmol, **38% over 3 steps**).

**Data for 181a :**

**M.p. :** 148-152 °C

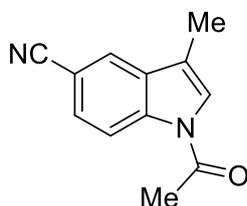
**R<sub>f</sub> :** 0.18 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) :** 8.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.22 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.34 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.5, 144.6, 138.9, 131.2, 125.1, 120.6, 119.1, 116.9, 115.3, 24.0, 9.7

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3125, 2928, 1709, 1515, 1390, 1334, 1247, 1115, 1033, 786, 738

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 241.0584 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_3]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 241.0580



### 1-Acetyl-3-methylindole-5-carbonitrile (181b)

**181b** was prepared from commercially available 3-Formyl-1*H*-5-carbonitrile (126 mg, 0.742 mmol) following general procedure C then acetylated following general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to 1-Acetyl-3-methylindole-5-carbonitrile **181b** as a white solid (145 mg, 0.731 mmol, **99% over 2 steps**).

#### Data for 181b :

M.p. : 167-169 °C

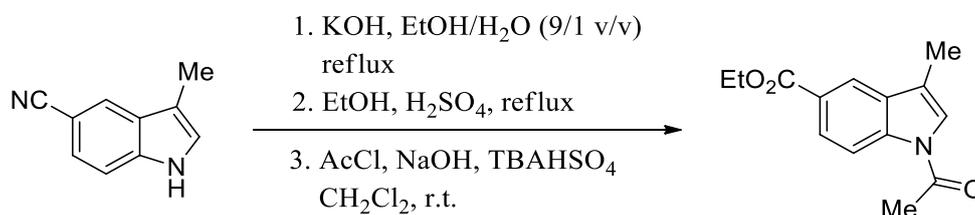
R<sub>f</sub> : 0.19 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.51 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.30 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.5, 137.7, 131.6, 128.5, 124.4, 123.8, 119.7, 118.1, 117.5, 106.9, 24.1, 9.6

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3128, 2959, 2225, 1705, 1610, 1466, 1391, 1376, 1333, 1251, 632

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 221.0685 ( $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 221.0687



### Ethyl 1-acetyl-3-methylindole-5-carboxylate (181c)

3-Methylindole-5-carbonitrile (1.00 g, 6.40 mmol) was dissolved in a mixture of EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (9/1 v/v, 15 mL) and pilled KOH (1.80 g, 32.0 mmol) was added. The resulting mixture was heated at 80 °C for 18h. EtOH was removed under vacuum and the crude was taken in 10 mL of distilled water. The resulting mixture was cooled to 0 °C then acidified with HCl 6M until pH = 1. The white precipitate was filtered and dried.

The carboxylic acid was dissolved in EtOH (30 mL) and sulfuric acid (3 mL) was added to the suspension. The resulting mixture was heated at 80 °C for 18h then cooled down to room temperature. The solvent was evaporated under vacuum and the resulting solid was dissolved in EtOAc. The organic layer was washed twice with sat. NaHCO<sub>3</sub>, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated.

The crude indole was acetylated according to the general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to Ethyl-1-acetyl-3-methylindole-5-carboxylate **181c** as a white solid (1.05 g, 4.28 mmol, **67% over 3 steps**).

**Data for 181c :**

**M.p.** : 150-152 °C

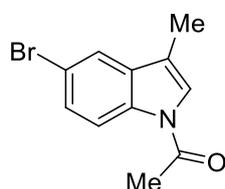
**R<sub>f</sub>** : 0.28 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.5, 167.1, 138.5, 131.4, 126.6, 125.8, 123.4, 121.2, 119.0, 116.3, 61.1, 24.1, 14.6, 9.8

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3117, 2982, 1709, 1609, 1453, 1390, 1338, 1292, 1237, 1113, 1029, 767

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 268.0944 ([C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 268.0940



**1-Acetyl-3-methyl-5-bromoindole (181d)**

**181d** was prepared from commercially available 5-bromo-*1H*-indole-3-carboxaldehyde (1.50 g, 6.70 mmol) following general procedure B.

The crude 3-Methylindole was acetylated following general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 1-Acetyl-3-methyl-5-bromoindole **181d** as a white solid (1.35 g, 5.35 mmol, **80% over 2 steps**).

**Data for 181d :**

**M.p.** : 97-99 °C

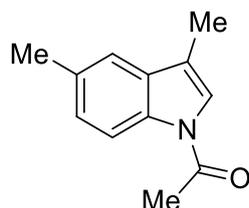
**R<sub>f</sub>** : 0.25 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.3, 134.7, 133.3, 128.0, 123.4, 121.8, 118.2, 117.8, 116.9, 23.9, 9.7

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3120, 2934, 1687, 1604, 1440, 1318, 1214, 1034, 1022, 857, 801, 784

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 273.9838 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{79}\text{BrNNaO}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 273.9839  
 calculated: 275.9818 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{81}\text{BrNNaO}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 275.9817



### **1-Acetyl-3,5-dimethylindole (208a)**

**208a** was prepared from commercially available 5-Methyl-*1H*-indole (1.40 g, 10.73 mmol) following general procedure **D** for the formylation.

The crude aldehyde was reduced following general procedure **B**.

The crude 3-Methylindole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 1-Acetyl-3,5-dimethylindole **208a** as a brown solid (1.15 g, 6.14 mmol, **57% over 3 steps**).

### **Data for 208a :**

**M.p.** : 61-63 °C

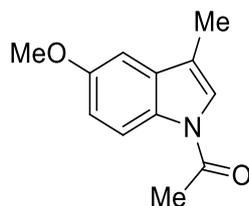
**R<sub>f</sub>** : 0.28 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.27 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.1, 134.2, 133.1, 131.8, 126.5, 122.4, 118.9, 118.3, 116.3, 24.0, 21.5, 9.8

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2919, 1698, 1599, 1454, 1389, 1326, 1248, 1217, 1022, 939, 807, 771

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 210.0889 ( $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 210.0891



### **1-Acetyl-3-methyl-5-methoxyindole (181e)**

**181e** was prepared from 5-methoxy-*1H*-indole-3-carboxaldehyde (600 mg, 3.425 mmol) following general procedure **B**.

The crude 3-Methylindole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to 1-Acetyl-3-methyl-5-methoxyindole **181e** as a white solid (599 mg, 2.95 mmol, **86% over 2 steps**).

**Data for 181e :**

**M.p.** : 101-103 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.29 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

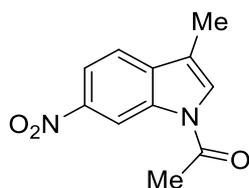
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.31 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.25 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.0, 156.6, 2, 132.6, 130.7, 123.0, 118.3, 117.5, 113.3, 102.0, 55.8, 23.8, 9.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3124, 2919, 1694, 1602, 1396, 1327, 1261, 1230, 1215, 1032, 941, 884

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 226.0838 ([C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 226.0839

*D. Synthesis of C<sub>6</sub> substituted 1-Acetylskatole derivatives*



**1-Acetyl-3-methyl-6-nitroindole (208b)**

**208b** was prepared from commercially available 6-Nitro-*1H*-indole (500 mg, 3.08 mmol) following general procedure **D** for the formylation.

The crude aldehyde was reduced following general procedure **E**.

The crude 3-Methylindole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to 1-Acetyl-3-methyl-6-nitroindole **208b** as an orange solid (317 mg, 1.45 mmol, **47% over 3 steps**).

**Data for 208b :**

**M.p.** : 157-160 °C

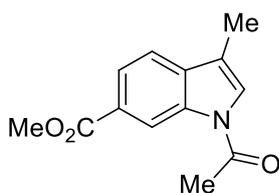
**R<sub>f</sub>** : 0.18 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 9.31 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.2, 136.1, 134.7, 127.2, 119.0, 118.9, 118.3, 113.1, 108.9, 23.9, 9.7

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3106, 2925, 1692, 1602, 1518, 1438, 1338, 1216, 1070, 1020, 833, 733

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 459.1275 ([C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>;[2M+Na]<sup>+</sup>); found: 459.1266



**Methyl 1-acetyl-3-methylindole-6-carboxylate (208c)**

**208c** was prepared from commercially available Methyl-*1H*-indole-6-carboxylate (510 mg, 2.92 mmol) following general procedure **D** for the formylation.

The crude aldehyde was reduced following general procedure **E**.

The crude 3-Methylindole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to Methyl 1-acetyl-3-methylindole-6-carboxylate (**208c**) as white crystals (331 mg, 1.43 mmol, **49% over 3 steps**)

**Data for 208c :**

**M.p.** : 121-124 °C

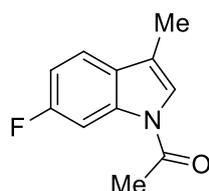
**R<sub>f</sub>** : 0.30 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 9.03 (br s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.26 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.1, 167.7, 135.3, 135.1, 126.9, 125.2, 124.7, 118.6, 118.2, 118.2, 52.2, 24.0, 9.7

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3111, 2951, 1713, 1703, 1690, 1614, 1435, 1392, 1297, 1235, 1159, 769

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 254.0788 ([C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 254.0780



### **1-Acetyl-3-methyl-6-fluoroindole (181f)**

**181f** was prepared from commercially available 6-Fluoro-*1H*-indole-3-carboxaldehyde (1.00 g, 6.13 mmol) following general procedure **B** for the reduction.

The crude 3-Methylindole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 1-Acetyl-3-methyl-6-fluoroindole (**181f**) as a white solid (1.08 g, 5.65 mmol, **92% over 2 steps**).

### **Data for 181f** :

**M.p.** : 70-72 °C

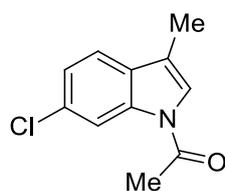
**R<sub>f</sub>** : 0.31 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.16 (dd, *J* = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 9.0, 8.6, 2.3 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.4, 161.5 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 240 Hz), 136.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 12.6 Hz), 127.8, 122.5 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 3.3 Hz), 119.5 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 9.9 Hz), 118.3, 111.5 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.2 Hz), 104.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 28.5 Hz), 23.9, 9.8

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3116, 2922, 1686, 1615, 1585, 1477, 1441, 1351, 1213, 1106, 851, 805

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 214.0639 ([C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FNNO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 214.0638



**1-Acetyl-3-methyl-6-chloroindole (181g)**

**181g** was prepared from commercially available 6-Chloro-*1H*-indole (1.00 g, 6.60 mmol) following general procedure **D** for the formylation.

The crude aldehyde was reduced following general procedure **B**.

The crude 3-Methylindole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 1-Acetyl-3-methyl-6-chloroindole **181g** as a white solid (753 mg, 3.62 mmol, **55% over 3 steps**).

**Data for 181g :**

**M.p.** : 116-118 °C

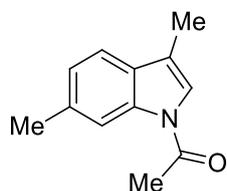
**R<sub>f</sub>** : 0.27 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.47 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.3, 136.2, 131.3, 130.0, 124.0, 122.8, 119.6, 118.2, 117.0, 24.0, 9.7

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3107, 2918, 1686, 1463, 1435, 1398, 1379, 1218, 1164, 815, 800

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 230.0343 ([C<sub>11</sub>H<sub>10</sub><sup>35</sup>CINNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 230.0345  
calculated: 232.0314 ([C<sub>11</sub>H<sub>10</sub><sup>37</sup>CINNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 232.0316

**1-Acetyl-3,6-dimethylindole (208d)**

**208d** was prepared from commercially available 6-Methyl-*1H*-indole (1.08 g, 8.25 mmol) following general procedure **D** for the formylation.

The crude aldehyde was reduced following general procedure **B**.

The crude 3-Methylindole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 1-Acetyl-3,6-dimethylindole **208d** as a black solid (940 mg, 5.02 mmol, **61% over 3 steps**).

**Data for 208d :**

**M.p.** : 64-65 °C

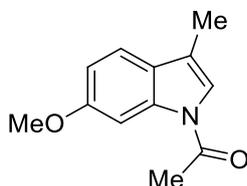
**R<sub>f</sub>** : 0.38 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.26 (br s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.10 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.4, 136.4, 135.4, 129.4, 124.9, 121.8, 118.5, 118.4, 117.0, 24.1, 22.0, 9.8

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3107, 2916, 1694, 1429, 1394, 1346, 1262, 1223, 1208, 1027, 812, 666

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 210.0889 ( $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 210.0890



### **1-Acetyl-3-methyl-6-methoxyindole (181h)**

**181h** was prepared from commercially available 6-Methoxy-*1H*-indole (500 mg, 3.40 mmol) following general procedure **D** for the formylation.

The crude aldehyde was reduced following general procedure **B**.

The crude 3-Methylindole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 1-Acetyl-3-methyl-6-methoxyindole (**181h**) (484 mg, 2.38 mmol, **70% over 3 steps**)

### **Data for 181h :**

**M.p.** : 109-111 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.20 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

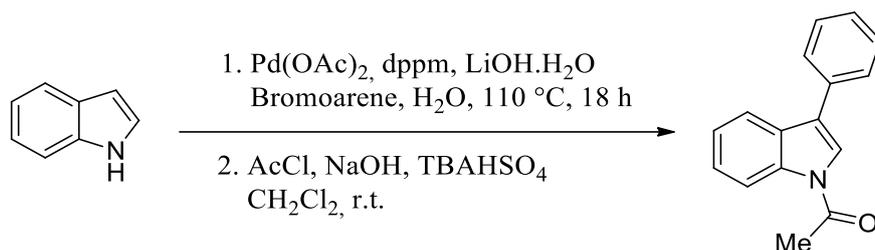
$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.05 (br s, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.25 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.6, 158.7, 137.0, 125.3, 121.0, 119.3, 118.5, 112.6, 101.1, 55.9, 24.1, 9.8

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3111, 2998, 2921, 2834, 1686, 1394, 1349, 1282, 1215, 1120, 876, 813

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 226.0838 ( $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 226.0839

*E. Synthesis of C<sub>3</sub> arylated 1-Acetylintole derivatives*



**1-Acetyl-3-phenylindole (167f)**

**General procedure F for the C<sub>3</sub> arylation** : In a screw-cap vial under air, a mixture of Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mg, 0.085 mmol), dppm (33 mg, 0.085 mmol), LiOH.H<sub>2</sub>O (215 mg, 5.12 mmol), Bromobenzene (322 mg, 2.05 mmol) and indole (200 mg, 1.71 mmol) in degassed H<sub>2</sub>O (3.4 mL) was vigorously stirred at 110 °C. After 18h, the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between HCl 1N and EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was further extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 3-aryindole (300 mg, 1.55 mmol) which was further acetylated following general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 1-Acetyl-3-phenylindole (**167f**) as a white solid (360 mg, 1.53 mmol, **90% over 2 steps**).

**Data for 167f** :

**M.p.** : 123-125 °C

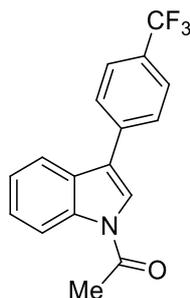
**R<sub>f</sub>** : 0.29 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 2.69 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.7, 136.5, 133.5, 129.2, 129.1, 129.1, 128.1, 128.1, 127.7, 125.7, 124.2, 124.1, 122.2, 120.0, 117.0, 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3116, 3057, 1698, 1611, 1450, 1384, 1354, 1227, 1144, 963, 751

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 258.0889 ([C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 258.0881



**1-Acetyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)indole (240a)**

**240a** was prepared from indole (200 mg, 1.71 mmol) following general procedure **F** to afford 3-arylindole (300 mg, 1.15 mmol) which was further acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1 to 8/2) led to 1-Acetyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)indole (**240a**) as a white solid (340 mg, 1.13 mmol, **66% over 2 steps**).

**Data for 240a :**

**M.p.** : 114-116 °C

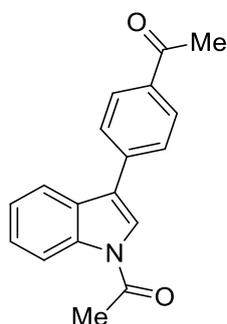
**R<sub>f</sub>** : 0.14 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82-7.72 (m, 1H), 7.5 (s, 4H), 7.58 (br s, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.6, 137.2, 136.4, 129.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 33 Hz), 128.6, 128.3, 128.3, 126.1, 126.0, 126.0, 124.4, 122.9, 122.8, 122.5, 119.7, 117.1, 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3427, 2987, 1710, 1698, 1619, 1452, 1386, 1329, 1224, 1106, 1068, 749

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 326.0763 ([C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 326.0754

**1-Acetyl-3-(4-acetylphenyl)indole (240b)**

**240b** was prepared from indole (200 mg, 1.71 mmol) following general procedure **F** to afford 3-arylindole (233 mg, 1.00 mmol) which was further acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 7/3 to 1/1) led to 1-Acetyl-3-(4-acetylphenyl)indole (**240b**) as a white solid (260 mg, 0.94 mmol, **55% over 2 steps**)

**Data for 240b :**

**M.p.** : 122-125 °C

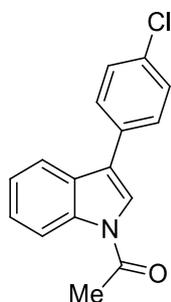
**R<sub>f</sub>** : 0.10 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 197.7, 168.6, 138.5, 136.5, 136.1, 129.2, 129.2, 128.6, 128.0, 128.0, 126.0, 124.4, 123.1, 123.0, 119.8, 117.1, 26.8, 24.3

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3408, 1705, 1676, 1606, 1450, 1382, 1354, 1265, 1226, 1033, 964, 747

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 300.0995 ( $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 300.0982



### **1-Acetyl-3-(4-chlorophenyl)indole (240c)**

**240c** was prepared from indole (200 mg, 1.71 mmol) following general procedure **F** to afford 3-arylindole (260 mg, 1.15 mmol) which was further acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  : 9/1 to 8/2) led to 1-Acetyl-3-(4-chlorophenyl)indole (**240c**) as a white solid (310 mg, 1.15 mmol, **67% over 2 steps**).

#### **Data for 240c :**

**M.p.** : 157-160 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.15 (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  : 9/1)

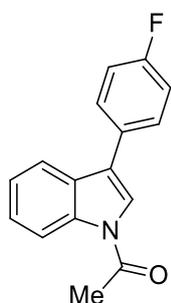
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.52 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.46-7.31 (m, 2H), 2.69 (m, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.6, 136.4, 133.6, 132.0, 129.3, 129.3, 129.3, 129.3, 128.9, 125.8, 124.2, 123.0, 122.3, 119.8, 117.0, 24.2

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3049, 2923, 1706, 1699, 1606, 1451, 1381, 1350, 1330, 1225, 1014, 748

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 292.0500 ( $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNNaO}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 292.0488

calculated: 294.0471 ( $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}^{37}\text{ClNNaO}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 292.0470



### **1-Acetyl-3-(4-fluorophenyl)indole (240d)**

**240d** was prepared from indole (200 mg, 1.71 mmol) following general procedure **F** to afford 3-arylidole (242 mg, 1.15 mmol) which was further acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1 to 8/2) led to 1-Acetyl-3-(4-fluorophenyl)indole (**240d**) as a white solid (265 mg, 1.05 mmol, **61% over 2 steps**).

**Data for 240d :**

**M.p. :** 128-130 °C

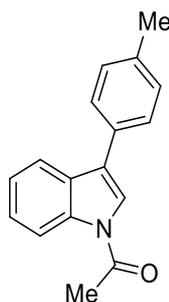
**R<sub>f</sub> :** 0.14 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.44-7.32 (m, 2H), 7.21-7.15 (m 2H), 2.68 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 168.6, 162.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 247 Hz), 136.3, 129.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 129.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 129.5 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 3.3 Hz), 129.1, 125.8, 124.1, 123.2, 122.1, 119.8, 117.0, 116.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21.4 Hz), 116.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21.4 Hz), 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3049, 2948, 1702, 1597, 1571, 1507, 1450, 1383, 1351, 1331, 1226, 751

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 276.0795 ([C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FNNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 276.0786



**1-Acetyl-3-(4-methylphenyl)indole (240e)**

**240e** was prepared from indole (200 mg, 1.71 mmol) following general procedure **F** to afford 3-arylidole (240 mg, 1.16 mmol) which was further acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1) led to 1-Acetyl-3-(4-methylphenyl)indole (**240e**) as a white solid (285 mg, 1.14 mmol, **67% over 2 steps**).

**Data for 240e :**

**M.p. :** 131-133 °C

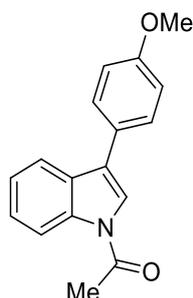
**R<sub>f</sub> :** 0.19 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (br s, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.2, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 168.6, 137.5, 136.5, 130.5, 129.8, 129.8, 129.3, 128.0, 128.0, 125.6, 124.2, 124.0, 121.9, 120.1, 117.0, 24.2, 21.4

**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 3026, 2917, 1699, 1451, 1383, 1352, 1280, 1262, 1228, 1142, 1034, 742

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 272.1046 ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 272.1037



**1-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indole (240f)**

**240f** was prepared from indole (200 mg, 1.71 mmol) following general procedure **F** to afford 3-arylindole (260 mg, 1.16 mmol) which was further acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1 to 7/3) led to 1-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indole (**240f**) as a white solid (280 mg, 1.06 mmol, **62% over 2 steps**).

**Data for 240f** :

**M.p.** : 106-108 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.10 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

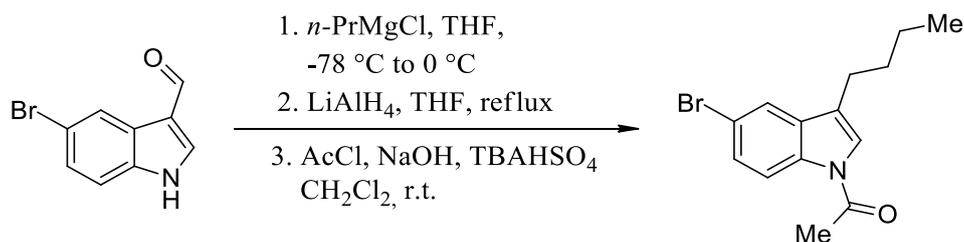
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)** : 8.52 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.41 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)** : 168.7, 159.3, 136.4, 129.4, 129.2, 129.2, 125.9, 125.6, 124.0, 123.8, 121.5, 120.0, 117.0, 114.5, 114.5, 55.5, 24.2

**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 3423, 2928, 2835, 1703, 1568, 1508, 1450, 1352, 1381, 1226, 1027, 749

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 288.0995 ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 288.0987

F. Others 1-Acetylindole derivatives



**1-Acetyl-3-butyl-5-bromoindole (204)**

To a solution of commercially available 5-bromo-1*H*-indole-3-carboxaldehyde (5.00 g, 22.32 mmol) in THF (230 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-PrMgCl (2.0M in Et<sub>2</sub>O, 44.6 mL, 89.3 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature then stirred for another 4h. The mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with Et<sub>2</sub>O. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated.

The crude alcohol was reduced following general procedure **B** and the product was used in the next step without further purification.

The crude 3-butylindole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 1-Acetyl-3-butyl-5-bromoindole **204** as a white solid (5.69 g, 19.33 mmol, **87% over 3 steps**).

**Data for 204 :**

**M.p.** : 69-70 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.22 (Cyclohexane /EtOAc: 9/1)

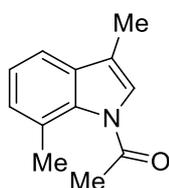
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.0, 136.4, 132.4, 127.5, 122.5, 122.4, 121.5, 117.8, 116.4, 31.0, 24.3, 23.7, 22.6, 13.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2953, 2928, 1695, 1447, 1393, 1205, 828, 745

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 316.0307 ([C<sub>14</sub>H<sub>16</sub><sup>79</sup>BrNNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 316.0303

calculated: 318.0287 ([C<sub>14</sub>H<sub>16</sub><sup>81</sup>BrNNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 318.0283



**1-Acetyl-2,7-dimethylindole (252)**

**252** was prepared from commercially available 7-methyl-*1H*-indole-3-carboxaldehyde (572 mg, 3.59 mmol) following general procedure **B**.

The crude 3-Methylindole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 1-Acetyl-2,7-dimethylindole (**252**) as an orange solid (517 mg, 2.76 mmol, **77% over 2 steps**).

**Data for 252 :**

**M.p.** : 72-74 °C

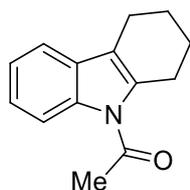
**R<sub>f</sub>** : 0.33 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.15 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 167.6, 135.6, 133.2, 128.4, 126.9, 123.9, 123.6, 118.0, 116.5, 24.6, 22.9, 9.8

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3042, 2974, 1713, 1646, 1455, 1403, 1370, 1321, 1247, 793, 746

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 210.0889 ([C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 210.0887

**1-Acetyl-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (179)**

**179** was prepared from 2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (2.2 g, 12.85 mmol) following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 1-Acetyl-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (**179**) as a yellow solid (1.63 g, 7.64 mmol, **60%**).

**Data for 179 :**

**M.p.** : 54-55 °C

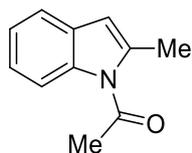
**R<sub>f</sub>** : 0.33 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.08-8.05 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 4H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 170.0, 136.0, 135.4, 130.4, 124.0, 123.1, 118.4, 117.9, 115.6, 27.3, 26.8, 23.9, 22.1, 21.3

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2938, 2850, 1694, 1611, 1456, 1372, 1316, 1224, 1203, 1137, 1035, 761

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 236.1046 ([C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 236.1040



### **1-Acetyl-2-methylindole (250)**

**250** was prepared from 2-Methylindole (1.47 g, 11.2 mmol) following general procedure A. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5) led to 1-Acetyl-2-methylindole (**250**) as a purple solid (1.02 g, 5.56 mmol, **53%**).

#### **Data for 250 :**

**M.p.** : 32-33 °C

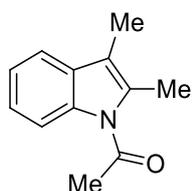
**R<sub>f</sub>**: 0.37 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.01 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 170.3, 137.3, 136.6, 129.8, 123.6, 123.2, 119.9, 115.3, 109.8, 27.3, 17.6

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3049, 2926, 1701, 1593, 1572, 1451, 1369, 1309, 1200, 1033, 986, 751

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 196.0733 ([C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 196.0735



### **1-Acetyl-2,3-dimethylindole (256)**

**256** was prepared from 2,3-Dimethylindole (500 mg, 3.44 mmol) following general procedure A with 8 equivalents of NaOH, 0.1 equivalent of TBAHSO<sub>4</sub> and 5 equivalents of acetyl chloride. The exact same procedure was applied to the crude mixture. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 1-Acetyl-2,3-dimethylindole (**256**) as a white solid (449 mg, 2.40 mmol, **70%**).

#### **Data for 256 :**

**M.p.** : 64-66 °C

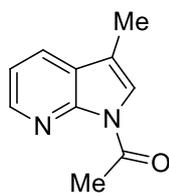
**R<sub>f</sub>** : 0.38 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.99-7.97 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 170.2, 135.8, 132.7, 131.4, 123.8, 123.0, 118.3, 115.6, 115.1, 27.6, 14.5, 8.8

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 2922, 1688, 1451, 1369, 1319, 1206, 1135, 1035, 1010, 938, 745, 630

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 210.0889 ([C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 210.0873



### **1-Acetyl-3-methyl-7-azaindole (259)**

**259** was prepared from 7-azaindole-3-carboxaldehyde (200 mg, 1.37 mmol) following general procedure **B**.

The crude 3-methyl-7-azaindole was acetylated following general procedure **A**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5) led to 1-Acetyl-3-methyl-7-azaindole (**259**) as a white solid (220 mg, 1.26 mmol, **92% over 2 steps**).

### **Data for 259 :**

**M.p.** : 66-67 °C

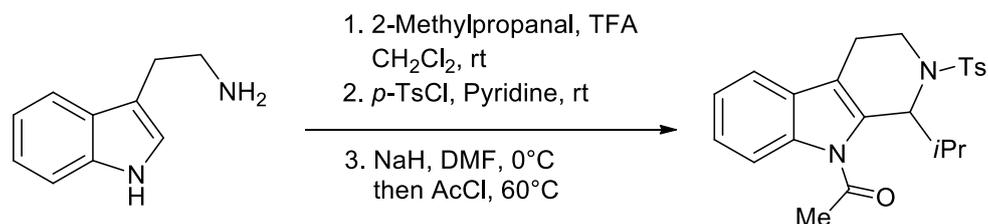
**R<sub>f</sub>** : 0.33 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)** : 8.36 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)** : 168.9, 148.2, 143.8, 127.6, 125.0, 122.5, 118.5, 115.3, 25.9, 9.9

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 2923, 1688, 1562, 1407, 1383, 1333, 1261, 1237, 1039, 812, 771, 757

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 197.0685 ([C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>NaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 197.0691



### **9-Acetyl-2-tosyl-1-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline (173)**

To a solution of tryptamine (4.73 g, 29.5 mmol) and isobutyraldehyde (3.0 mL, 32.5 mmol), in dichloromethane (100 mL) at 0 °C was added dropwise TFA (4.0 mL, 118 mmol). The reaction was warmed to room temperature then let under agitation for 48h. The solvent was removed under vacuum and the resulting slurry was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution until pH = 7 and EtOAc was added. The organic layer was separated and

the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to yield 3.6 g of crude carboline.

The crude carboline (3.6 g, 16.8 mmol) was dissolved in pyridine (160 mL) and Tosylchloride (32.0 g, 168 mmol) was added by portions. The resulting red solution was stirred at room temperature for 12h, dissolved with  $\text{Et}_2\text{O}$  then quenched with HCl 1M. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed three times with 10% aqueous solution of  $\text{CuSO}_4$ , washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated.

The crude 2-Tosylcarboline was dissolved in DMF (80 mL) at 0 °C. NaH (60% dispersion in mineral oil, 1.61 g, 39.92 mmol) was added by portions and the resulting solution was stirred at 0 °C for 1h. Acetyl chloride (3.9 mL, 54.98 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred at 60 °C for 3h. The reaction was cooled down to room temperature then quench with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and diluted with diethyl ether and water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with  $\text{Et}_2\text{O}$ . Combined organic layers were washed twice with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated.

Flash column chromatography purification (Cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  : 85/15) led to 9-Acetyl-2-tosyl-1-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline (**173**) as a white solid (1.024 g, 2.49 mmol, **5% over 3 steps**).

**Data for 173 :**

**M.p.** : 110-113 °C

**R<sub>f</sub>**: 0.22 (Cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** : 7.64-7.59 (m, 3H), 7.29-7.16 (m, 3H), 6.97 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.55 (td,  $J$  = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.05 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** : 169.8, 143.1, 137.6, 136.1, 135.5, 129.8, 129.1, 129.1, 127.2, 127.2, 124.4, 123.0, 118.6, 115.7, 114.2, 58.2, 38.8, 34.0, 27.8, 21.4, 19.8, 19.5, 19.0

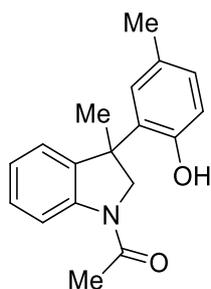
**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 3098, 2966, 1699, 1598, 1461, 1372, 1338, 1303, 1214, 1162, 731

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 411.1743 ( $[\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}]^+$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 411.1745

## II. Hydroarylations with *p*-Cresol and 1-Acylskatole derivatives

### *General procedure G for hydroarylation reaction*

To a solution of the 3-substituted indole derivative in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 M), was successively added phenol (1.2 equiv.) and FeCl<sub>3</sub> (1.4 equiv.) in one portion. After 1 hour at room temperature, additional phenol (1.0 equiv.) and FeCl<sub>3</sub> (1.0 equiv.) were added to the reaction. The consumption of the starting indole was checked by TLC. If the starting indole is not completely consumed, the mixture was stirred for additional hours. After completion of the reaction (checked by TLC) the reaction was quenched with a saturated NaCl aqueous solution and diluted with EtOAc. The phases were separated. The aqueous phase was then extracted twice with EtOAc. The combined organic phases were then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was then purified by flash column chromatography.



### ***N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline (157a)**

**157a** was obtained from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (475 mg, 2.74 mmol), *p*-cresol **150** (356 + 296 mg, 3.29 + 2.74 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (623 + 445 mg, 3.84 + 2.74 mmol) in 3.0 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 1/1) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **157a** as a brown solid (765 mg, 2.72 mmol, **99%**).

#### **Data for 157a :**

**M.p.** : 190-194 °C

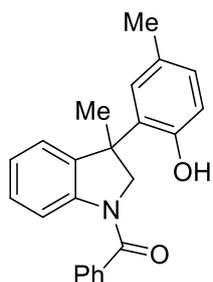
**R<sub>f</sub>** : 0.15 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.68 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 168.2, 152.7, 142.2, 139.2, 131.3, 128.2, 127.7, 127.1, 126.6, 124.1, 122.9, 116.0, 115.7, 62.2, 46.1, 27.3, 23.9, 20.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3217, 2963, 2928, 1629, 1587, 1481, 1413, 1258, 1021, 823, 758, 665

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 304.1313 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 304.1300



**N-Benzoyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline (157b)**

**157b** was obtained from 1-Benzoyl-3-methylindole **154b** (74 mg, 0.312 mmol), *p*-cresol **150** (41 + 34 mg, 0.37 + 0.31 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (71 + 51 mg, 0.44 + 0.31 mmol) in 0.5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Benzoyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **157b** as a yellow oil (65 mg, 0.189 mmol, **60%**).

**Data for 157b :**

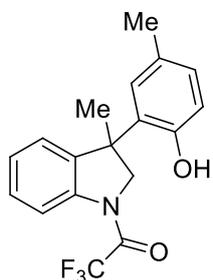
**R<sub>f</sub>** : 0.38 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 9.32 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 6H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.82 (br s, 1H), 6.61 (br s, 2H), 4.40 (br s, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 167.8, 152.6, 142.1, 139.8, 136.8, 130.9, 130.2, 128.7, 128.5, 128.5, 128.3, 127.8, 127.2, 126.9, 126.9, 126.7, 124.7, 123.8, 116.1, 63.7, 46.4, 26.1, 20.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2922, 2853, 1727, 1619, 1478, 1405, 1260, 1075, 813, 770, 668

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 366.1465 ([C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 366.1454



**N-Trifluoroacetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline (157c)**

**157c** was obtained from 1-Trifluoroacetyl-3-methylindole **154c** (42 mg, 0.183 mmol), *p*-cresol **150** (20 + 20 mg, 0.183 + 0.183 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (46 + 30 mg, 0.275 + 0.183 mmol) in 0.5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification

(Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Trifluoroacetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **157c** as a yellow solid (10 mg, 0.029 mmol, **15%**).

**Data for 157c :**

**M.p.** : 46-48 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.55 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)

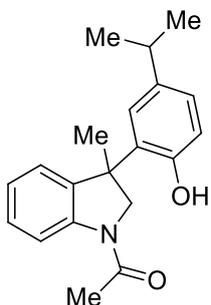
**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 151.2, 141.2, 139.8, 130.2, 130.1, 129.3, 128.8, 128.4, 126.1, 124.1, 118.2, 116.9, 61.4, 47.2, 27.3, 20.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3407, 2924, 1676, 1597, 1509, 1484, 1461, 1254, 1148, 1086, 816, 759

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 358.1025 ([C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 358.1023

### III. Synthesis of hydroarylation products with phenols

#### A. Hydroarylations with 1-Acetyl-3-methylindole and phenol derivatives



#### N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-isopropylphenyl)-3-methylindoline (161a)

**161a** was obtained from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (382 mg, 2.21 mmol), 4-*i*Propylphenol **160a** (361 + 301 mg, 2.65 + 2.21 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (502 + 358 mg, 3.09 + 2.21 mmol) in 3.7 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 1/1) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-*i*propylphenyl)-3-methylindoline **161a** as a white solid (626 mg, 2.02 mmol, **91%**) along with *N*-Acetyl-3-(4-hydroxyphenyl)-3-methylindoline **158** resulting from *ipso*-substitution as a white solid (24 mg, 0.089 mmol, **4%**).

#### Data for 161 :

**M.p.** : 203-206 °C

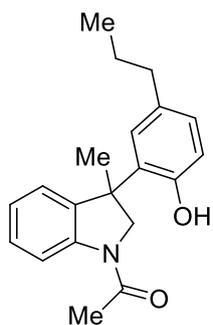
**R<sub>f</sub>** : 0.18 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 9.35 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.69 (sept., *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 168.2, 152.9, 142.2, 139.1, 137.8, 131.0, 127.0, 125.2, 125.0, 124.1, 122.7, 115.9, 115.6, 62.1, 46.1, 32.6, 27.4, 24.2, 24.0, 23.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3168, 2922, 2852, 1632, 1588, 1482, 1418, 1284, 1260, 1065, 832, 761

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 332.1616 ([C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 332.1621



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-propylphenyl)-3-methylindoline (161b)**

**161b** was obtained from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (431 mg, 2.49 mmol), 4-Propylphenol **160b** (407 + 339 mg, 2.99 + 2.45 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (565 + 404 mg, 3.48 + 2.47 mmol) in 3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 1/1) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-propylphenyl)-3-methylindoline **161b** as a brown solid (660 mg, 2.13 mmol, **85%**) along with *N*-Acetyl-3-(4-hydroxyphenyl)-3-methylindoline **158** resulting from *ipso*-substitution as a white solid (81 mg, 0.30 mmol, **12%**).

**Data for 161b :**

**M.p.** : 187-190 °C

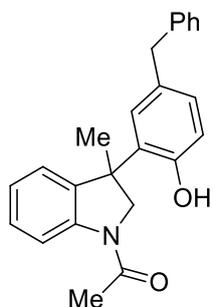
**R<sub>f</sub>** : 0.16 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 9.35 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.47 (sext., *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 168.2, 152.9, 142.2, 139.2, 131.5, 131.1, 127.4, 127.1, 127.0, 124.0, 122.7, 115.9, 115.6, 62.1, 46.0, 36.7, 27.4, 24.2, 23.9, 13.5

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3168, 2959, 1635, 1590, 1483, 1418, 1266, 1135, 1027, 824, 754

**HRMS (ESI)** : calculated: 308.1656 ([C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M-H]<sup>-</sup>); found: 308.1650



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-methylindoline (161c)**

**161c** was obtained from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (400 mg, 2.31 mmol), 4-Benzylphenol **160c** (510 + 425 mg, 2.77 + 2.31 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (525 + 375 mg, 3.23 + 2.31 mmol) in 2.5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 6/4) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-methylindoline **161c** as a pale brown crystals (501 mg, 1.40 mmol, **61%**).

**Data for 161c :**

**M.p.** : 198-202 °C

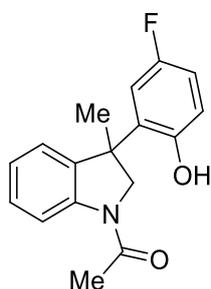
**R<sub>f</sub>** : 0.40 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 9.41 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 4H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 168.3, 153.2, 142.2, 141.6, 139.2, 131.3, 130.8, 128.5, 128.5, 128.3, 128.3, 127.9, 127.5, 127.1, 125.7, 123.9, 122.8, 116.1, 115.7, 62.1, 46.1, 40.5, 27.6, 24.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3304, 2927, 1635, 1590, 1483, 1418, 1262, 1027, 756

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 358.1802 ([C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 358.1791



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-fluorophenyl)-3-methylindoline (161h)**

**161h** was obtained from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (277 mg, 1.6 mmol), 4-Fluorophenol **160h** (215 + 179 mg, 1.92 + 1.60 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (363 + 260 mg, 2.24 + 1.60 mmol) in 1.6 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-fluorophenyl)-3-methylindoline **161h** as a pale yellow solid (330 mg, 1.156 mmol, **72%**).

**Data for 161h :**

**M.p.** : 194-196 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.32 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

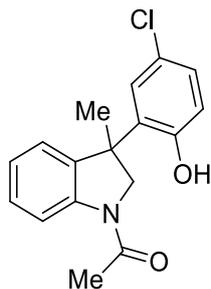
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 9.64 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H), 6.91 (dt, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 1H),

6.72 (dd,  $J = 10.4, 2.3$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 168.3, 154.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 233$  Hz), 151.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 1.3$  Hz), 142.3, 138.5, 133.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.9$  Hz), 127.4, 124.0, 123.0, 116.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.9$  Hz), 115.8, 114.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 61.8, 46.2, 26.9, 24.0

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3274, 2934, 1737, 1632, 1591, 1484, 1423, 1262, 1189, 1033, 819, 759

HRMS (ESI $^+$ ) : calculated: 286.1238 ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FNO}_2]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 286.1226



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-chlorophenyl)-3-methylindoline (161i)**

**161i** was obtained from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (395 mg, 2.28 mmol), 4-Chlorophenol **160i** (352 + 294 + 294 mg, 2.74 + 2.29 + 2.29 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (519 + 371 + 371 mg, 3.20 + 2.29 + 2.29 mmol) in 3.3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 1/1) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-chlorophenyl)-3-methylindoline **161i** as an orange solid (564 mg, 1.87 mmol, **79%**).

**Data for 161i :**

$R_f$  : 0.11 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

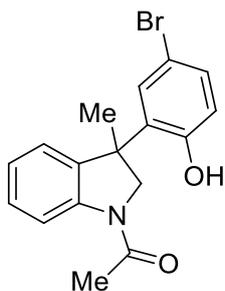
$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.98 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.23-7.05 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 168.1, 153.9, 142.2, 138.2, 133.7, 127.5, 127.4, 126.8, 123.9, 122.9, 122.0, 117.6, 115.8, 61.7, 46.1, 26.7, 23.8

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3168, 2923, 2852, 1631, 1590, 1484, 1409, 1266, 1126, 822, 756, 623

HRMS (ESI $^+$ ) : calculated: 302.0942 ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{35}\text{ClNO}_2]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 302.0938

calculated: 304.0914 ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{37}\text{ClNO}_2]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 304.0918



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-bromophenyl)-3-methylindoline (161j)**

**161j** was obtained from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (377 mg, 2.18 mmol), 4-Bromophenol **160j** (452 + 380 mg, 2.61 + 2.22 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (495 + 355 mg, 3.05 + 2.21 mmol) in 2.5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 6/4) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-bromophenyl)-3-methylindoline **161j** as brown crystals (584 mg, 1.69 mmol, **78%**).

**Data for 161j :**

**M.p.** : 201-205 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.37 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

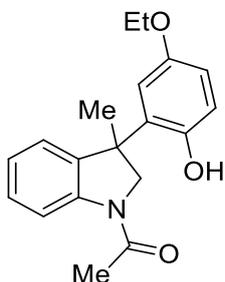
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 10.0 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 168.3, 154.5, 142.3, 138.3, 134.4, 130.6, 129.8, 127.5, 124.1, 123.0, 118.3, 115.8, 109.8, 61.8, 46.2, 26.8, 24.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3246, 2966, 1709, 1636, 1590, 1484, 1406, 1281, 1265, 1090, 818, 756

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 346.0437([C<sub>17</sub>H<sub>17</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 346.0432

calculated: 348.0417([C<sub>17</sub>H<sub>17</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 348.0413



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-ethoxyphenyl)-3-methylindoline (161k)**

**161k** was obtained from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (205 mg, 1.18 mmol), 4-Ethoxyphenol **160k** (196 + 164 + 164 mg, 1.42 + 1.18 + 1.18 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (268 + 192 + 192 mg, 1.66 + 1.2 + 1.2 mmol) in 1.5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 1/1) led to *N*-Acetyl-3-(2-

hydroxy-5-ethoxyphenyl)-3-methylindoline **161k** as a grey solid (200 mg, 0.642 mmol, **54%**).

**Data for 161k :**

**M.p.** : 201-203 °C

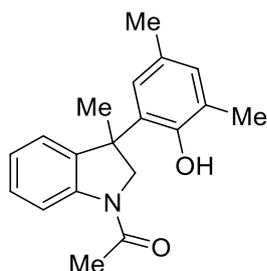
**R<sub>f</sub>** : 0.31 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 9.12 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.2 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.72-6.63 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.82 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 168.2, 150.7, 148.7, 142.3, 138.8, 132.7, 127.3, 124.3, 122.9, 116.4, 115.8, 114.8, 112.3, 63.1, 62.1, 46.3, 26.9, 23.9, 14.7

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3307, 2963, 2927, 1636, 1591, 1483, 1418, 1213, 1048, 805, 757

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 312.1592 ([C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 312.1594



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-3-methylindoline (161I)**

**161I** was obtained from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (351 mg, 2.02 mmol), *p*-xylenol **160I** (297 + 247 + 74 mg, 2.43 + 2.03 + 0.3 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (459 + 328 + 98 mg, 2.83 + 2.02 + 0.61 mmol) in 2.2 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 1/1) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-3-methylindoline **161I** as a white solid (515 mg, 1.74 mmol, **86%**) along with *N*-Acetyl-3-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-3-methylindoline **161I'** resulting from *ipso*-substitution as a pale yellow solid (21 mg, 0.074 mmol, **4%**).

**Data for 161I :**

**M.p.** : 181-183 °C

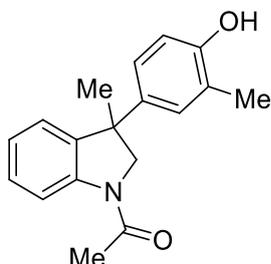
**R<sub>f</sub>** : 0.16 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.75 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 169.0, 149.8, 142.2, 138.5, 130.9, 130.7, 129.2, 128.3, 126.2, 124.9, 124.0, 123.7, 117.3, 63.2, 46.5, 28.5, 24.3, 20.8, 16.0

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3287, 2966, 2918, 1643, 1592, 1482, 1415, 1338, 1284, 1202, 1027, 909, 860, 755, 731

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 296.1645 ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2]^+$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 296.1643



**N-Acetyl-3-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-3-methylindoline (1611')**

**Data for 1611'** :

M.p. : 177-180 °C

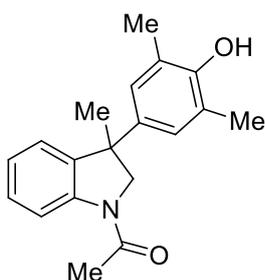
R<sub>f</sub> : 0.15 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.22 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 3H), 6.85 (dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 168.5, 153.8, 141.9, 140.2, 137.0, 128.4, 127.3, 124.3, 123.8, 123.5, 123.3, 115.8, 114.2, 64.5, 46.2, 27.3, 24.0, 16.2

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3279, 2924, 1640, 1591, 1482, 1411, 1273, 1124, 1024, 820, 755

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 304.1308 ( $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2]^+$ ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 304.1309



**N-Acetyl-3-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-3-methylindoline (163)**

**163** was obtained from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (336 mg, 1.94 mmol), 2,4,6-trimethylphenol **162** (581 + 264 mg, 4.27 + 1.94 mmol) and  $\text{FeCl}_3$  (755 + 315 mg, 4.65 + 1.94 mmol) in 2.1 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 1/1) led to *N*-Acetyl-3-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-3-methylindoline **163** as a white solid (128 mg, 0.43 mmol, **22%**) along

with N-Acetyl-8,10,10b-trimethyl-5,5a,6,10b-tetrahydroindeno[2,1-b]indol-7-ol **164** as a pale yellow solid (98 mg, 0.32 mmol, 17%).

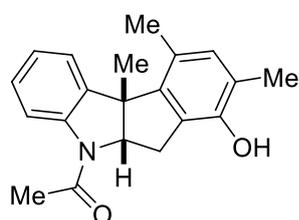
**Data for 163 :**

$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.10 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.97 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.9, 151.1, 142.3, 140.0, 138.5, 128.1, 126.9, 124.3, 124.1, 123.1, 117.2, 66.3, 47.5, 27.7, 24.4, 16.3

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3379, 2925, 1645, 1593, 1482, 1411, 1218, 1026, 755, 666

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 318.1465 ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NNaO}_2]^+$ ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 318.1460



**N-Acetyl-8,10,10b-trimethyl-5,5a,6,10b-tetrahydroindeno[2,1-b]indol-7-ol (164)**

**Data for 164 :**

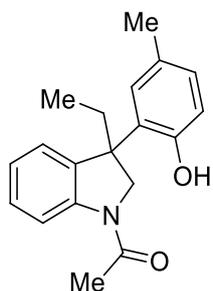
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.01 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.43 (dd,  $J = 15.8, 7.5$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 15.8, 7.5$  Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.2, 152.6, 140.6, 137.8, 131.7, 129.5, 128.7, 124.7, 123.6, 120.6, 117.9, 74.9, 58.5, 38.0, 28.1, 23.6, 13.7

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3317, 2852, 1643, 1592, 1478, 1403, 1331, 1282, 1260, 1014, 751

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 330.1465 ( $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2]^+$ ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 330.1454

*B. Hydroarylations with *p*-Cresol and 1-Acetylidole derivatives*



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-ethylindoline (168a)**

**168a** was obtained from 1-Acetyl-3-ethylindole **167a** (300 mg, 1.60 mmol), *p*-cresol **150** (208 + 175 mg, 1.92 + 1.60 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (364 + 260 mg, 2.24 + 1.60 mmol) in 1.7 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-ethylindoline **168a** as an orange solid (353 mg, 1.19 mmol, **75%**).

**Data for 168a :**

**M.p. :** 191-193 °C

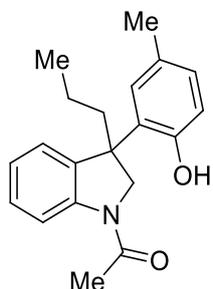
**R<sub>f</sub> :** 0.46 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 9.37 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 0.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 165.2, 152.7, 143.3, 136.0, 131.5, 127.9, 127.7, 127.2, 126.6, 125.1, 122.7, 116.2, 115.6, 59.3, 50.3, 30.7, 24.1, 20.4, 9.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3212, 1630, 1588, 1482, 1416, 1263, 823, 762, 666

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 318.1465 ([C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 318.1454



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-propylindoline (168b)**

**168b** was obtained from 1-Acetyl-3-propylindole **167b** (300 mg, 1.50 mmol) *p*-cresol **150** (193 + 161 mg, 1.80 + 1.50 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (338 + 242 mg, 2.10 + 1.50 mmol) in 1.6 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification

(Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-propylindoline **168b** as a white solid (418 mg, 1.35 mmol, **91%**).

**Data for 168b :**

**M.p.** : 182-185 °C

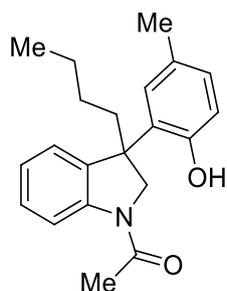
**R<sub>f</sub>** : 0.52 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.66 (br s, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (dt, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 1.32-1.28 (m, 1H), 0.99-0.86 (m, 5H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.1, 151.8, 143.2, 136.2, 131.5, 129.5, 128.8, 128.5, 128.3, 124.9, 123.8, 117.3, 117.2, 61.2, 50.3, 41.7, 24.3, 21.0, 17.9, 14.6

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3276, 2963, 2928, 1639, 1590, 1483, 1416, 1260, 759

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 310.1802 ([C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 310.1786



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-butylindoline (168c)**

**168c** was obtained from 1-Acetyl-3-butylindole **167c** (151 mg, 0.703 mmol), *p*-cresol **150** (91 + 76 + 38 mg, 0.844 + 0.703 + 0.350 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (160 + 114 + 75 mg, 0.984 + 0.703 + 0.46 mmol) in 1 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-butylindoline **168c** as a pale yellow solid (209 mg, 0.646 mmol, **92%**).

**Data for 168c :**

**M.p.** : 188-190 °C

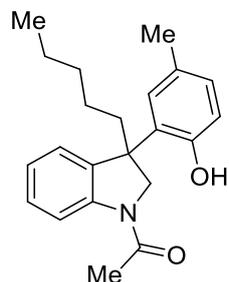
**R<sub>f</sub>** : 0.19 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm)** : 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 4H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm)** : 171.3, 154.2, 144.5, 138.7, 133.1, 129.4, 129.3, 129.0, 128.6, 126.7, 124.8, 118.1, 117.3, 62.0, 52.0, 39.6, 28.3, 24.3, 24.2, 20.9, 14.5

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3346, 2960, 1639, 1483, 1415, 1261, 1023, 800, 665

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 346.1778 ([C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 346.1769



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-pentylindoline (168d)**

**168d** was obtained from 1-Acetyl-3-pentylindole **167d** (305 mg, 1.33 mmol), *p*-cresol **150** (172 + 145 mg, 1.60 + 1.33 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (302 + 220 mg, 1.86 + 1.33 mmol) in 1.5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-pentylindoline **168d** as a brown solid (414 mg, 1.23 mmol, **92%**).

**Data for 168d** :

**M.p.** : 91-93 °C

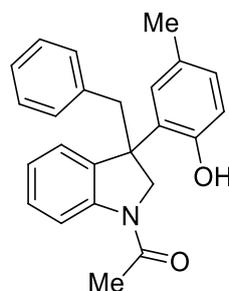
**R<sub>f</sub>** : 0.55 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** : 9.34 (s, 1H), 8.1 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.2 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.32 (td, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (td, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 1.29-1.11 (m, 6H), 0.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** : 168.2, 152.7, 143.2, 136.4, 131.6, 127.9, 127.6, 127.2, 126.6, 125.1, 122.7, 116.2, 115.7, 59.8, 50.0, 38.1, 31.7, 24.1, 23.8, 21.9, 20.4, 13.9

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3265, 2955, 2928, 2860, 1638, 1591, 1483, 1415, 1262, 817, 756

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 360.1934 ([C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 360.1918



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-benzylindoline (168e)**

**168e** was obtained from 1-Acetyl-3-benzylindole **167e** (665 mg, 2.67 mmol), *p*-cresol **150** (346 + 288 + 288 mg, 3.20 + 2.67 + 2.67 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (607 + 433 + 433 mg, 3.74 + 2.67 + 2.67 mmol) in 3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 1/1) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-benzylindoline **168e** as a brown solid (555 mg, 1.55 mmol, **58%**) along with *N*-Acetyl-3-(4-hydroxyphenyl)-3-benzylindoline **168e'** resulting from *ipso*-substitution as a brown solid (30 mg, 0.09 mmol, **3%**).

**Data for 168e :**

**M.p.** : 220-225 °C

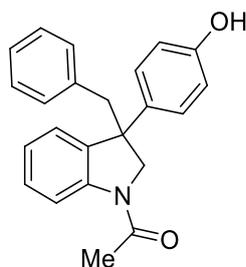
**R<sub>f</sub>** : 0.14 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 9.63 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21-7.01 (m, 6H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.0, 152.1, 143.4, 137.4, 135.6, 131.1, 130.4, 130.4, 129.0, 128.8, 128.8, 128.3, 127.8, 127.8, 126.7, 126.6, 123.5, 117.4, 117.0, 60.0, 51.6, 45.1, 23.9, 20.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3217, 2923, 2852, 1634, 1589, 1481, 1416, 1359, 1267, 1031, 909, 819

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 380.1621 ([C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 380.1602



**N-Acetyl-3-(4-hydroxyphenyl)-3-benzylindoline (168e')**

**Data for 168e' :**

**M.p.** : 82-85 °C

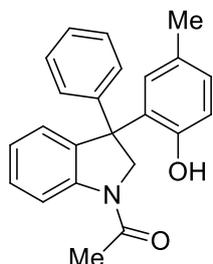
**R<sub>f</sub>** : 0.11 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23-7.03 (m, 8H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.4, 155.0, 143.2, 137.4, 136.9, 136.7, 130.1, 130.1, 128.4, 128.4, 128.0, 128.0, 127.0, 125.4, 123.8, 117.3, 115.6, 115.6, 62.4, 52.3, 46.4, 29.8, 24.1

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3177, 2925, 2856, 1634, 1589, 1514, 1483, 1416, 1274, 1233, 909, 833

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 366.1465 ( $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2]^+$ ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 366.1439



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylindoline (168f)**

**168f** was obtained from 1-Acetyl-3-phenylindole **167f** (299 mg, 1.27 mmol), *p*-cresol **150** (165 + 137 + 137 mg, 1.52 + 1.27 + 1.27 mmol) and  $\text{FeCl}_3$  (288 + 206 + 206 mg, 1.78 + 1.27 + 1.27 mmol) in 1.5 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylindoline **168f** as a white solid (104 mg, 0.303 mmol, **24%**).

**Data for 168f :**

**M. p.** : 132-135 °C

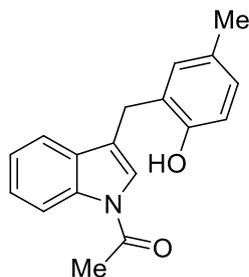
**R<sub>f</sub>** : 0.41 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.32 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 6H), 7.03-6.90 (m, 3H), 6.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.99 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 168.5, 152.5, 147.1, 142.0, 136.8, 131.1, 128.7, 128.7, 128.0, 128.0, 127.7, 127.3, 126.6, 126.0, 126.0, 125.7, 122.9, 116.2, 116.1, 62.9, 55.2, 24.2, 20.5

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3360, 2922, 2852, 1637, 1482, 1373, 1227, 1087, 839, 757, 699

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 366.1465 ( $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2]^+$ ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 366.1459



**N-Acetyl-2-((1*H*-indol-3-yl)methyl)-4-methylphenol (177)**

**177** was obtained from (*N*-Acetyl-indol-3-yl)methyl acetate **175** (348 mg, 1.51 mmol), *p*-cresol **150** (194 mg, 1.8 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (292 mg, 1.8 mmol) in 15 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-2-((1*H*-indol-3-yl)methyl)-4-methylphenol **177** as a white solid (190 mg, 0.68 mmol, **45%**).

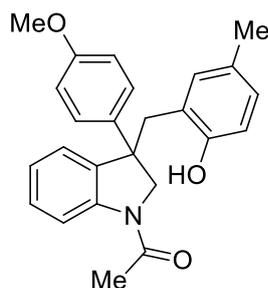
**Data for 177 :**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.88-6.71 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 169.8, 153.3, 136.1, 131.2, 131.1, 128.3, 128.1, 126.4, 125.4, 124.9, 123.9, 121.8, 120.2, 116.7, 115.8, 25.0, 24.7, 21.0

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) : 2917, 2849, 1700, 1605, 1453, 1386, 1350, 1244, 1212, 937, 815, 749

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 302.1151 ([C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+Na]<sup>+</sup>); found: 302.1146

**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2-hydroxy-5-methyl)benzylindoline (178)**

**178** was obtained from *N*-Acetyl-2-((1*H*-indol-3-yl)methyl)-4-methylphenol **177** (174mg, 0.623 mmol), anisole **206** (136 μL, 1.25 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (242 mg, 1.50 mmol) in 3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 6/4) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2-hydroxy-5-methyl)benzylindoline **178** as a white solid (157 mg, 0.40 mmol, **65%**).

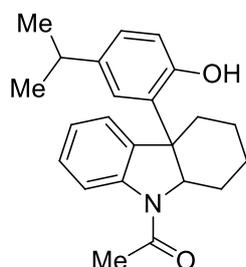
**Data for 178 :**

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.24 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.69-6.65 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 167.5, 157.7, 153.1, 142.8, 138.1, 137.5, 131.7, 127.7, 127.6, 127.4, 127.1, 126.3, 125.0, 122.9, 122.7, 115.6, 114.3, 113.6, 60.3, 54.5, 52.0, 38.3, 23.7, 20.0

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3535, 2917, 2849, 1635, 1590, 1513, 1484, 1415, 1254, 758, 626

HRMS (ESI $^+$ ) : calculated: 410.1727 ( $[\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 410.1724



**4-*i*Propyl-2-(*N*-acetyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydrocarbazol-4a-yl)phenol (180)**

**180** was obtained from 1-Acetyl-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole **179** (600 mg, 2.82 mmol), 4-*i*Propylphenol **160a** (460 + 384 mg, 3.38 + 2.82 mmol) and  $\text{FeCl}_3$  (639 + 457 mg, 3.94 + 2.82 mmol) in 2.8 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3) led to 4-*i*Propyl-2-(*N*-acetyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydrocarbazol-4a-yl)phenol **180** as a white solid (454 mg, 1.30 mmol, 46%).

**Data for 180 :**

**M.p.** : 218-222  $^\circ\text{C}$

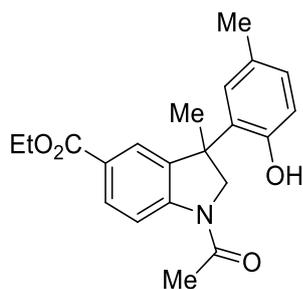
**R<sub>f</sub>** : 0.45 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9.63 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 6.87-6.75 (m, 2H), 5.95 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 9.7, 6.8$  Hz, 1H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.67-1.40 (m, 3H), 1.18-0.98 (m, 2H), 0.91 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 167.1, 152.5, 142.1, 137.8, 135.6, 132.1, 127.8, 125.8, 125.6, 125.0, 123.1, 117.6, 116.1, 64.4, 51.1, 32.3, 29.2, 28.8, 23.8, 23.8, 22.8, 22.1, 21.4

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3324, 2920, 2849, 1632, 1588, 1477, 1419, 1073

HRMS (ESI $^+$ ) : calculated: 372.1942 ( $[\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Na}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 372.1935



**Ethyl-*N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline-5-carboxylate (182c)**

**182c** was obtained from Ethyl-1-acetyl-3-methylindole-5-carboxylate **181c** (60 mg, 0.245 mmol), *p*-cresol **150** (32 + 27 + 27 mg, 0.293 + 0.245 + 0.245 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (56 + 40 + 40 mg, 0.343 + 0.245 + 0.245 mmol) in 0.4 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3) led to Ethyl-*N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline-5-carboxylate **182c** as a colorless oil (68 mg, 0.192 mmol, **79%**).

**Data for 182c :**

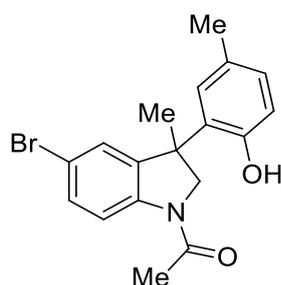
**R<sub>f</sub>** : 0.30 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 170.2, 166.8, 152.1, 146.1, 140.1, 130.8, 130.2, 129.0, 129.0, 128.2, 125.8, 125.2, 116.7, 116.3, 63.7, 61.0, 46.1, 28.1, 24.1, 20.9, 14.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2979, 1714, 1637, 1486, 1412, 1281, 1262, 1222, 1098, 824

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 354.1700 ([C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 354.1685



***N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline (182d)**

**182d** was obtained from 1-Acetyl-3-methyl-5-bromoindole **181d** (197 mg, 0.78 mmol), *p*-cresol **150** (101 + 84 mg, 0.94 + 0.78 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (177 + 127 mg, 1.1 + 0.79 mmol) in 1.0 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification

(Cyclohexane/EtOAc : 7/3) led to *N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **182d** as a white solid (242 mg, 0.671 mmol, **86%**).

**Data for 182d :**

**M.p. :** 192-196 °C

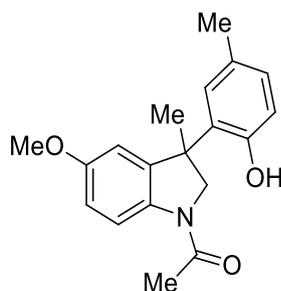
**R<sub>f</sub> :** 0.45 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 9.31 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 168.6, 152.7, 143.0, 141.6, 130.3, 129.6, 128.5, 127.6, 126.8, 126.0, 117.2, 116.0, 114.2, 62.2, 45.8, 27.5, 23.9, 20.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3153, 2967, 1713, 1630, 1598, 1479, 1402, 1362, 1259, 818

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 360.0594 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 360.0581  
calculated: 362.0574 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 362.0560



***N*-Acetyl-5-methoxy-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline (182e)**

**182e** was obtained from 1-Acetyl-3-methyl-5-methoxyindole **181e** (203 mg, 1.0 mmol), *p*-cresol **150** (130 + 108 mg, 1.2 + 1.0 mmol), and FeCl<sub>3</sub> (227 + 165 mg, 1.4 + 1.05 mmol) in 1.3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 6/4) led to *N*-Acetyl-5-methoxy-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **182e** as white crystals (268 mg, 0.861 mmol, **86%**).

**Data for 182e :**

**M.p. :** 177-180 °C

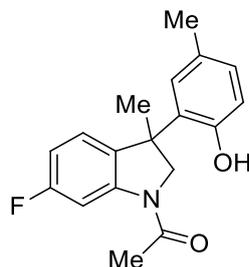
**R<sub>f</sub> :** 0.33 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 9.33 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :** 167.3, 155.4, 152.7, 141.0, 136.0, 131.0, 128.2, 127.8, 126.6, 116.3, 116.1, 111.7, 110.2, 62.4, 55.3, 46.2, 27.1, 23.7, 20.4

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3254, 2963, 1712, 1632, 1593, 1488, 1412, 1272, 1208, 1037, 817

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 312.1600 ([C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 312.1594



**N-Acetyl-6-fluoro-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline (182f)**

**182f** was obtained from 1-Acetyl-3-methyl-6-fluoroindole **181f** (98 mg, 0.520 mmol), *p*-cresol **150** (68 + 56 mg, 0.624 + 0.520 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (118 + 83 mg, 0.73 + 0.52 mmol) in 0.6 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure G. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-6-fluoro-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **182f** as yellow crystals (140 mg, 0.468 mmol, **90%**).

**Data for 182f** :

**M.p.** : 89-91 °C

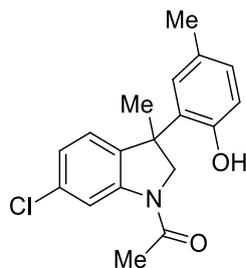
**R<sub>f</sub>** : 0.45 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** : 9.32 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** : 168.8, 161.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 238.5 Hz), 152.7, 143.5 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 12.5 Hz), 135.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2.6 Hz), 131.1, 128.3, 127.5, 126.7, 124.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 9.9 Hz), 116.1, 109.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 22.5 Hz), 103.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 28.4 Hz), 62.9, 45.5, 27.5, 23.8, 20.4

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3410, 1641, 1495, 1443, 1413, 1264, 1168, 1099, 960, 863, 816, 738

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 322.1214 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FNNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 322.1200



**N-Acetyl-6-chloro-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline (182g)**

**182g** was obtained from 1-Acetyl-3-methyl-6-chloroindole **181g** (120 mg, 0.577 mmol), *p*-cresol **150** (75 + 62 mg, 0.69 + 0.57 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (131 + 94 mg, 0.81 + 0.57 mmol) in 0.6 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 6/4) led to *N*-Acetyl-6-chloro-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **182g** as yellow crystals (172 mg, 0.545 mmol, **95%**).

**Data for 182g :**

**M.p.** : 116-118 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.18 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

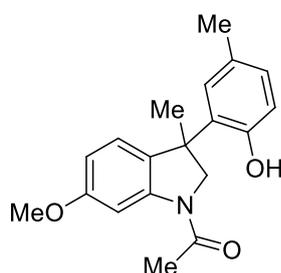
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 9.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 168.9, 152.7, 143.4, 138.9, 131.1, 130.7, 128.4, 127.5, 126.8, 125.0, 122.5, 116.1, 115.3, 62.6, 27.5, 23.9, 20.4,

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3289, 2964, 1638, 1591, 1478, 1420, 1257, 1227, 1110, 816, 732

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 338.0918 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>CINNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 338.0919

calculated: 340.0890 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub><sup>37</sup>CINNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 340.0899



**N-Acetyl-6-methoxy-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline (182h)**

**182h** was obtained from 1-Acetyl-3-methyl-6-methoxyindole **181h** (100 mg, 0.492 mmol), *p*-cresol **150** (64 + 54 mg, 0.59 + 0.49 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (112 + 80 mg, 0.69 + 0.49 mmol) in 0.6 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 1/1) led to *N*-Acetyl-6-methoxy-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **182h** as a brown solid (68 mg, 0.218 mmol, **44%**).

**Data for 182h :**

**M.p.** : 95-99 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.10 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.49 (d,

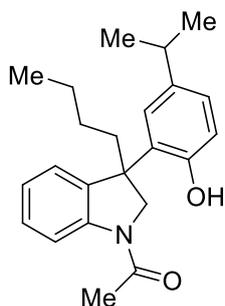
$J = 10.4$  Hz, 1H), 3.98 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :** 169.5, 159.9, 151.9, 143.4, 131.6, 130.5, 129.3, 128.9, 128.5, 124.6, 117.0, 110.5, 103.1, 64.0, 55.7, 46.1, 27.9, 24.2, 20.9

**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3266, 2962, 1640, 1595, 1490, 1451, 1414, 1216, 1166, 1034, 817, 732

**HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) :** calculated: 334.1414 ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 334.1401

C. Hydroarylations with phenols for biological evaluations



**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-isopropylphenyl)-3-butylindoline (202a)**

**202a** was obtained from 1-Acetyl-3-butylindole **167c** (158 mg, 0.735 mmol), 4-*i*Propylphenol **160a** (120 + 100 + 100 mg, 0.882 + 0.735 + 0.735 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (167 + 119 + 119 mg, 1.03 + 0.735 + 0.735 mmol) in 1 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 6/4) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-isopropylphenyl)-3-butylindoline **202a** as a white solid (131 mg, 0.373 mmol, **51%**) along with *N*-Acetyl-3-(4-hydroxyphenyl)-3-butylindoline **202a'** resulting from *ipso*-substitution as a yellow solid (25 mg, 0.081 mmol, **11%**).

**Data for 202a :**

**M.p. :** 76-80 °C

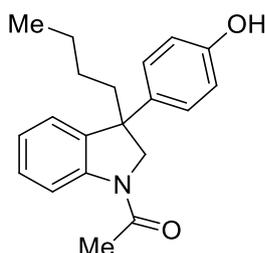
**R<sub>f</sub> :** 0.22 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) :** 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.69 (sept., *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.34-1.22 (m, 4H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) :** 171.3, 154.4, 144.3, 140.3, 138.5, 132.8, 128.5, 126.6, 126.6, 126.5, 124.6, 118.0, 117.2, 61.9, 52.1, 39.5, 34.7, 28.2, 24.8, 24.7, 24.2, 24.1, 14.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3372, 2956, 1639, 1590, 1483, 1419, 1066, 756, 665

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 374.2091 ([C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 374.2084



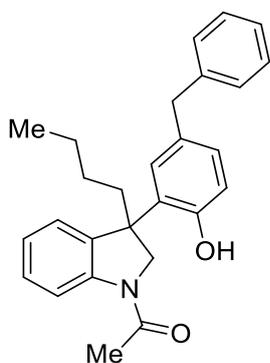
**N-Acetyl-3-(4-hydroxyphenyl)-3-butylindoline (202a')****Data for 202a' :**

M.p. : 197-200 °C

R<sub>f</sub> : 0.18 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.29 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 4H), 7.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.29-1.17 (m, 4H), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 168.5, 155.7, 142.3, 138.1, 136.2, 127.3, 127.2, 127.2, 124.5, 123.1, 115.8, 115.1, 115.1, 62.2, 50.9, 39.0, 26.5, 24.1, 22.6, 13.9

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) : 3350, 2932, 1633, 1585, 1482, 1415, 1226, 829, 750HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 332.1621 ([C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 332.1616**N-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-butylindoline (202b)**

**202b** was obtained from 1-Acetyl-3-butylindole **167c** (200 mg, 0.93 mmol), 4-Benzylphenol **160c** (206 + 171 mg, 1.12 + 0.93 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (212 + 151 mg, 1.30 + 0.93 mmol) in 1.0 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 1/1) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-butylindoline **202b** as a pale yellow oil (219 mg, 0.548 mmol, **59%**).

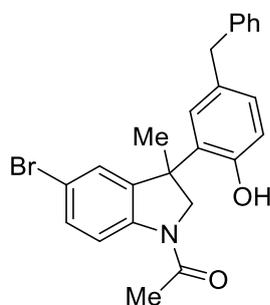
**Data for 202b :**R<sub>f</sub> : 0.47 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.09-7.08 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.33-1.18 (m, 4H), 0.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 169.5, 152.7, 143.0, 141.5, 136.4, 132.5, 131.6, 128.9, 128.9, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.0, 126.1, 125.1, 123.8, 117.2, 117.2, 61.0, 50.4, 41.4, 38.9, 26.8, 24.2, 23.2, 14.1

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3262, 2957, 2929, 1637, 1590, 1483, 1419, 1264, 1030, 733

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 400.2271 ( $[\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_2]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 400.2278



**N-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-methylindoline (202c)**

**202c** was obtained from 1-Acetyl-3-methyl-5-bromoindole **181d** (250 mg, 0.99 mmol), 4-Benzylphenol **160c** (292 + 244 mg, 1.19 + 0.99 mmol) and  $\text{FeCl}_3$  (225 + 161 mg, 1.38 + 0.99) in 1.3 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3) led to *N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-methylindoline **202c** as a brown solid (273 mg, 0.626 mmol, **63%**).

**Data for 202c :**

**M.p.** : 192-195 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.45 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

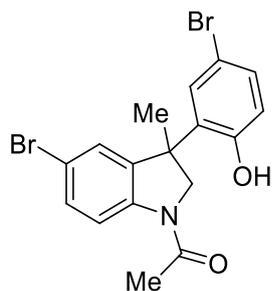
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.09 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.31-7.17 (m, 6H), 7.05 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.34 (br s, 1H), 4.48 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 169.6, 152.4, 142.1, 141.4, 141.2, 132.9, 130.6, 129.1, 128.9, 128.9, 128.6, 128.6, 128.1, 126.6, 126.2, 118.5, 117.0, 116.3, 63.2, 46.4, 41.4, 28.2, 24.0

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3026, 1626, 1579, 1479, 1402, 1364, 1258, 1179, 1030, 819, 666

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 458.0726 ( $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}^{79}\text{BrNNaO}_2]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 458.0715

calculated: 460.0707 ( $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}^{81}\text{BrNNaO}_2]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 460.0698



**N-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-bromophenyl)-3-methylindoline (202d)**

**202d** was obtained from 1-Acetyl-3-methyl-5-bromoindole **181d** (250 mg, 0.99 mmol), 4-bromophenol **160j** (205 + 172 + 172 mg, 1.19 + 0.99 + 0.99 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (225 + 161 + 161 mg, 1.38 + 0.99 + 0.99 mmol) in 1.3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3) led to *N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-bromophenyl)-3-methylindoline **202d** as pale yellow crystals (241 mg, 0.566 mmol, **57%**).

**Data for 202d :**

**M.p.** : 180-184 °C

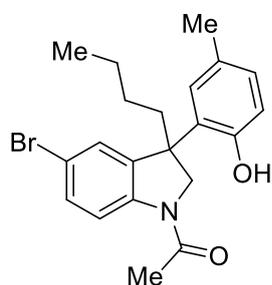
**R<sub>f</sub>** : 0.37 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 9.97 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 13.9, 8.5, 2.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 168.6, 154.5, 141.9, 141.6, 133.4, 130.9, 130.0, 129.7, 126.1, 118.3, 117.3, 114.3, 109.9, 61.8, 45.8, 27.1, 23.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3278, 2963, 1705, 1635, 1478, 1398, 1256, 820, 666

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 445.9362 ([C<sub>17</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 445.9351  
 calculated: 449.9321 ([C<sub>17</sub>H<sub>15</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 449.9314



**N-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-butylindoline (202e)**

**202e** was obtained from 1-Acetyl-3-butyl-5-bromoindole **204** (200 mg, 0.68 mmol), *p*-cresol **150** (88 + 74 mg, 0.82 + 0.68 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (154 + 110 mg, 0.95 + 0.68 mmol) in 0.9 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification

(Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-butylindoline **202e** as a brownish oil (179 mg, 0.445 mmol, **66%**).

**Data for 202e :**

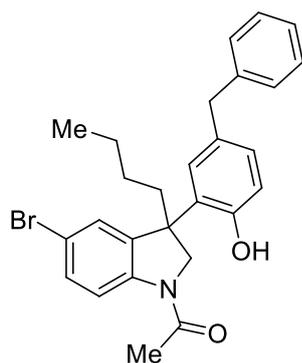
**R<sub>f</sub>** : 0.49 (Cyclohexane /EtOAc: 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 3H), 0.89-0.86 (m, 1H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.7, 152.1, 142.2, 139.9, 130.9, 130.6, 129.0, 128.9, 128.0, 127.4, 118.4, 117.0, 116.3, 61.1, 50.0, 39.0, 26.5, 24.0, 23.2, 20.9, 14.1

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3084, 2957, 2931, 1632, 1582, 1480, 1402, 734

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 402.1063 ([C<sub>21</sub>H<sub>25</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 402.1066  
calculated: 404.1044 ([C<sub>21</sub>H<sub>25</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 404.1046



**N-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-butylindoline (202f)**

**202f** was obtained from 1-Acetyl-3-butyl-5-bromoindole **204** (300 mg, 1.02 mmol), 4-Benzylphenol **160c** (225 + 188 mg, 1.22 + 1.02 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (232 + 165 mg, 1.43 + 1.02 mmol) in 1.2 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 1/1) led to *N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-butylindoline **202f** as a brownish oil (227 mg, 0.474 mmol, **47%**).

**Data for 202f :**

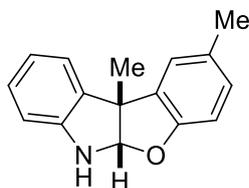
**R<sub>f</sub>** : 0.47 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3366, 2929, 1639, 1477, 1424, 1399, 1257, 666

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 478.1376 ([C<sub>27</sub>H<sub>29</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 478.1373  
calculated: 480.1357 ([C<sub>27</sub>H<sub>29</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 480.1361

## IV. Synthesis of benzofuroindolines

### A. Benzofuroindolines derived from Skatole



#### **2-Methyl-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (186)**

**General procedure H** : To a solution of *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **157a** (98 mg, 0.348 mmol) in a 2:1 mixture of EtOH and (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) was added HCl 12N (0.8 mL). The reaction media was heated to reflux overnight then cooled down to room temperature and diluted with dichloromethane. The reaction was then carefully quenched with a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>, and the layers separated. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to afford crude deprotected indoline.

The crude indoline was dissolved in dichloromethane (3.5 mL) and DIAD (111 μL, 0.66 mmol) was added to the solution. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours (checked by TLC) then quenched with a sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated.

Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 2-Methyl-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (**186**) as a colorless solid (53 mg, 0.223 mmol, **63% over 2 steps**).

**General procedure I** : To a solution of *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **157a** (245 mg, 0.87 mmol) in a 2:1 mixture of EtOH and (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.6 mL) was added HCl 12N (2.2 mL). The reaction media was heated to reflux overnight then cooled down to room temperature and diluted with dichloromethane. The reaction was then carefully quenched with a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>, and the layers separated. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to afford crude deprotected indoline.

The crude mixture was dissolved in dichloromethane then NMO (149 mg, 1.1 mmol) and TPAP (39 mg, 0.11 mmol) were added at room temperature and the reaction was stirred for 1 hour. The solvent was removed under vacuum.

Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 2-Methyl-10*b*-methyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (**186**) as a colorless solid (116 mg, 0.49 mmol, **56% over 2 steps**).

**Data for 186 :**

**M.p.** : 89-91 °C

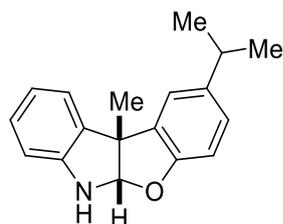
**R<sub>f</sub>** : 0.31 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (td, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 156.3, 147.0, 133.6, 132.9, 130.4, 128.6, 128.1, 123.3, 122.6, 119.8, 109.3, 109.2, 104.4, 56.2, 24.3, 20.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3403, 2923, 2862, 1614, 1491, 1467, 1345, 1313, 1254, 1200, 1066, 959, 907, 808, 744

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 238.1232 ([C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 238.1221



**2-*i*Propyl-10*b*-methyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (197a)**

**197a** was obtained from 4-*i*Propyl-2-(*N*-acetyl-3-methylindolin-3-yl)phenol **161a** (271 mg, 0.887 mmol) following general procedure **I**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led 2-*i*Propyl-10*b*-methyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **197a** as a brownish oil (169 mg, 0.637 mmol, **72% over 2 steps**).

**Data for 197a :**

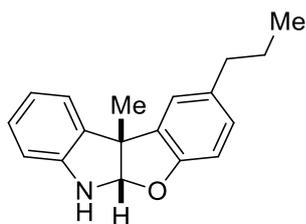
**R<sub>f</sub>** : 0.34 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.33-7.26 (m, 2H), 7.11 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 2.94 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 156.6, 147.1, 141.8, 133.7, 132.8, 128.0, 126.0, 122.7, 120.7, 119.8, 109.3, 109.2, 104.5, 56.3, 33.8, 24.5, 24.4, 24.3

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3404, 2960, 2867, 1615, 1489, 1348, 1313, 1257, 1195, 1103, 1064, 816

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 266.1539 ([C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 266.1536



**2-Propyl-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (197b)**

**197b** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-propylphenyl)-3-methylindoline **161b** (308 mg, 0.996 mmol) following general procedure **I**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led 2-Propyl-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline **197b** as a white solid (173 mg, 0.655 mmol, **65% over 2 steps**).

**Data for 197b :**

**M.p.** : 57-58 °C

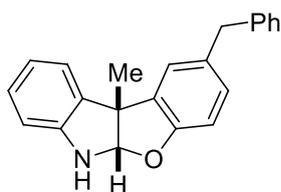
**R<sub>f</sub>** : 0.30 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 2.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (hex, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 156.5, 147.0, 135.5, 133.7, 132.8, 128.0, 128.0, 122.7, 122.6, 119.8, 109.2, 109.2, 104.4, 56.2, 37.7, 25.1, 24.4, 13.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3401, 2926, 2869, 1615, 1488, 1346, 1313, 1199, 908, 743

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 266.1539 ([C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 266.1528



**2-Benzyl-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (197c)**

**197b** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-methylindoline **161c** (240 mg, 0.671 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 2-Benzyl-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline **197c** as a white solid (179 mg, 0.571 mmol, **85% over 2 steps**).

**Data for 197c :**

**M.p.** : 86-88 °C

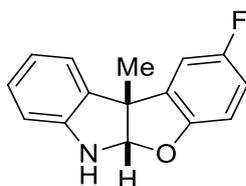
**R<sub>f</sub>** : 0.34 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.34-7.30 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 5H), 7.09 (m, 1H), 6.93 (td,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.68 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 157.0, 147.0, 141.7, 133.8, 133.6, 133.2, 128.9, 128.9, 128.8, 128.5, 128.5, 128.1, 126.1, 123.3, 122.7, 119.8, 109.5, 109.3, 104.6, 56.2, 41.5, 24.3

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3406, 3056, 3025, 2961, 2923, 1489, 1347, 1313, 1200, 745, 733, 699

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 314.1539 ( $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 314.1527



**2-Fluoro-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (197d)**

**197d** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-fluorophenyl)-3-methylindoline **161h** (166 mg, 0.581 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 2-Fluoro-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline **197d** as a colorless solid (101 mg, 0.419 mmol, **72% over 2 steps**).

**Data for 197d :**

**M.p.** : 115-118 °C

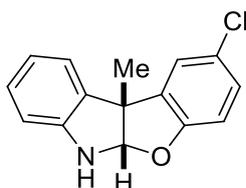
**R<sub>f</sub>** : 0.31 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.24 (dd,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.10 (ddd,  $J = 8.0, 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.0, 2.9$  Hz, 1H), 6.83 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 6.80 (ddd,  $J = 8.8, 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 6.74-6.67 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 1.70 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 157.9 ( $J_{\text{C-F}} = 238$  Hz), 156.0 ( $J_{\text{C-F}} = 0.9$  Hz), 147.0, 134.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.9$  Hz), 132.9, 128.4, 122.6, 120.0, 114.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.3$  Hz), 110.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.9$  Hz), 109.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.7$  Hz), 109.4, 105.0, 56.4, 24.1

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3418, 3060, 2966, 1614, 1488, 1316, 1179, 1166, 810, 746

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 242.0976 ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FNO}_2]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 242.0977



**2-Chloro-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (197e)**

**197e** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-chlorophenyl)-3-methylindoline **161** (215 mg, 0.712 mmol) following general procedure **I**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 2-Chloro-10*b*-methyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **197e** as white solid (120 mg, 0.466 mmol, **65% over 2 steps**).

**Data for 197e :**

**M.p.** : 118-121 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.25 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

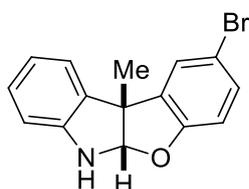
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 1.69 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 157.2, 146.8, 134.9, 132.8, 128.4, 128.0, 125.6, 123.1, 122.6, 120.1, 110.8, 109.4, 105.0, 56.2, 24.1

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3407, 2963, 2925, 1612, 1484, 1474, 1417, 1345, 1313, 1252, 1198, 1084, 930, 876, 812, 745

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 258.0680 ([C<sub>15</sub>H<sub>13</sub><sup>35</sup>ClNO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 258.0675

calculated: 260.0652 ([C<sub>15</sub>H<sub>13</sub><sup>37</sup>ClNO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 260.0647



**2-Bromo-10*b*-methyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (197f)**

**197f** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-bromophenyl)-3-methylindoline **161j** (150 mg, 0.433 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 2-Bromo-10*b*-methyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **197f** as a white solid (106 mg, 0.351 mmol, **81% over 2 steps**).

**Data for 197f :**

**M.p.** : 118-121 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.23 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

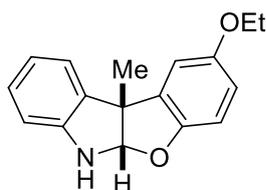
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.25-7.717 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 1.69 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 157.7, 146.9, 135.5, 132.8, 131.0, 128.5, 126.0, 122.7, 120.1, 122.7, 111.4, 109.4, 105.0, 56.3, 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3410, 2963, 1611, 1484, 1473, 1198, 1071, 810, 745

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 302.0175 ([C<sub>15</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>BrNO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 302.0167

calculated: 304.0155 ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}^{81}\text{BrNO}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 304.0148



**2-Ethoxy-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (197g)**

**197g** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-ethoxyphenyl)-3-methylindoline **161k** (58 mg, 0.186 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Heptane/EtOAc : 9/1) led to 2-Ethoxy-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline **197g** as a white solid (41 mg, 0.153 mmol, **82% over 2 steps**).

**Data for 197g :**

**M.p.** : 116-118 °C

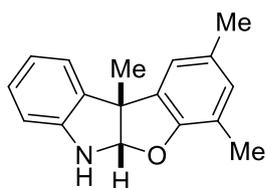
**R<sub>f</sub>** : 0.26 (Heptane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 154.0, 152.6, 147.1, 133.9, 133.4, 128.2, 122.7, 119.8, 113.6, 110.4, 109.6, 109.3, 104.6, 64.5, 56.5, 24.3, 15.1

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3395, 3055, 2974, 2926, 1606, 1489, 1474, 1275, 1194, 1059, 951, 745

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 268.1332 ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 268.1322



**2,4,10b-Trimethyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (197h)**

**197h** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-3-methylindoline **161l** (420 mg, 1.424 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 2,4,10b-Trimethyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline **161l** as a yellow oil (219 mg, 0.872 mmol, **61% over 2 steps**).

**Data for 161l :**

**R<sub>f</sub>** : 0.26 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

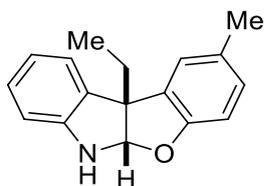
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 154.7, 147.0, 133.9, 132.1, 130.3, 130.1, 128.0, 122.7, 120.6, 119.8, 119.3, 109.2, 104.2, 56.4, 24.5, 20.9, 15.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3379, 2920, 2852, 1611, 1485, 1374, 1345, 1316, 1254, 1193, 1125, 1080, 892, 748

**HRMS (ESI)** : calculated: 252.1383 ([C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 252.1371

*B. Benzofuroindolines derived from p-cresol*



**2-Methyl-10*b*-ethyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (198a)**

**198a** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-ethylindoline **168a** (200 mg, 0.677 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 98/2 to 95/5) led to 2-Methyl-10*b*-ethyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **198a** as a brown solid (149 mg, 0.593 mmol, **88% over 2 steps**).

**Data for 198a :**

**M.p.** : 88-90 °C

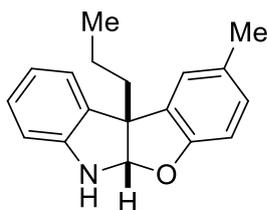
**R<sub>f</sub>** : 0.29 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.27-7.24 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.73-6.64 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 156.8, 147.7, 132.4, 131.8, 130.3, 128.7, 128.1, 123.5, 122.7, 119.7, 109.3, 109.2, 101.7, 61.0, 30.2, 21.0, 8.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3412, 2964, 2922, 1616, 1468, 1347, 1314, 1491, 1246, 1203, 810, 745

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 274.1202 ([C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 274.1194



**2-Methyl-10*b*-propyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (198b)**

**198b** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-propylindoline **168b** (135 mg, 0.436 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 98/2 to 95/5) led to 2-Methyl-10*b*-propyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **198b** as a colorless oil (71 mg, 0.267 mmol, **61% over 2 steps**).

**Data for 198b :**

**R<sub>f</sub>** : 0.32 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

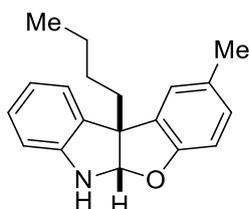
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.24 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (td, *J* = 7.4, 0.9 Hz,

1H), 6.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 156.6, 147.6, 132.7, 132.0, 130.3, 128.6, 128.1, 123.5, 122.7, 119.7, 109.3, 109.2, 102.1, 60.6, 39.9, 21.0, 17.9, 14.5

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3407, 3019, 2956, 2870, 1615, 1492, 1466, 1253, 1202, 906, 809, 744

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 288.1359 ( $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 288.1353



### **2-Methyl-10b-butyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (198c)**

**198c** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-butylinoline **168c** (126 mg, 0.389 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  : 95/5 to 9/1) led to 2-Methyl-10b-butyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline **198c** as a colorless oil (54 mg, 0.193 mmol, **50% over 2 steps**).

#### **Data for 198c :**

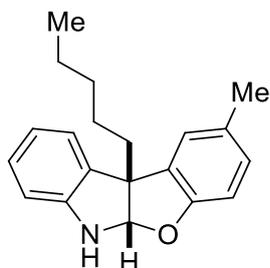
$R_f$  : 0.41 (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  : 9/1)

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.23 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.2, 1.3$  Hz, 1H), 6.79 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 156.6, 147.5, 132.6, 132.0, 130.3, 128.6, 128.0, 123.5, 122.7, 119.6, 109.3, 109.1, 102.0, 60.5, 37.3, 26.5, 23.0, 21.0, 14.0

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3400, 2930, 2858, 1613, 1491, 1467, 1346, 1314, 1245, 1201, 907, 808

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 280.1696 ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 280.1696



### **2-Methyl-10b-pentyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (198d)**

**198d** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-pentylinoline **168d** (125 mg, 0.370 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification

(Cyclohexane/EtOAc : 98/2 to 95/5) led to 2-Methyl-10*b*-pentyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **198d** as a pale yellow oil (78 mg, 0.264 mmol, **71% over 2 steps**).

**Data for 198d :**

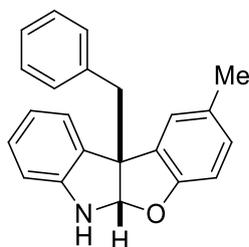
**R<sub>f</sub>** : 0.35 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.24 (dd, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dt, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 6H), 0.86 (m, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 156.6, 147.6, 132.7, 132.1, 130.3, 128.6, 128.1, 123.5, 122.7, 119.7, 109.3, 109.2, 102.0, 60.6, 37.5, 32.2, 24.1, 22.5, 21.0, 14.1

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3403, 3018, 2954, 2859, 1615, 1491, 1467, 1253, 1202, 910, 808, 743

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 316.1672 ([C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 316.1665



**2-Methyl-10*b*-benzyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (198e)**

**198e** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-benzylindoline **168e** (80 mg, 0.224 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 98/2 to 95/5) led 2-Methyl-10*b*-benzyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **198e** as a red oil (48 mg, 0.153 mmol, **68% over 2 steps**).

**Data for 198e :**

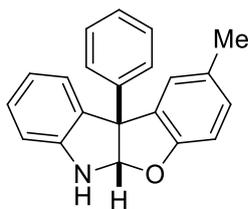
**R<sub>f</sub>** : 0.32 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.05 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 3H), 6.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 3.45 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 156.8, 147.9, 136.6, 132.4, 131.9, 130.4, 130.1, 130.1, 128.9, 128.3, 128.2, 128.2, 126.8, 123.8, 123.2, 119.8, 109.5, 109.5, 101.2, 61.1, 43.5, 21.1

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3408, 1607, 1493, 1454, 1347, 1315, 1252, 1204, 1080, 909, 810, 744

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 314.1539 ([C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 314.1536



**2-Methyl-10*b*-phenyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (198f)**

**198f** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylindoline **168f** (40 mg, 0.113 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 98/2 to 95/5) led to 2-Methyl-10*b*-phenyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **198f** as a white solid (18 mg, 0.060 mmol, **53% over 2 steps**).

**Data for 198f :**

**M.p.** : 163-167 °C

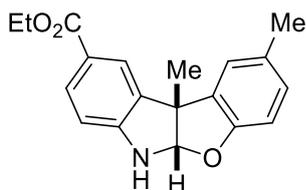
**R<sub>f</sub>** : 0.36 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.35-7.26 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 2.29 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 157.7, 148.3, 143.2, 132.1, 131.7, 130.7, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.9, 127.2, 125.2, 124.9, 120.2, 109.6, 109.4, 106.0, 65.5, 20.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3408, 2920, 2850, 1614, 1489, 1347, 1308, 1246, 1093, 908, 810, 732

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 300.1383 ([C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 300.1370



**Ethyl-2-methyl-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline-9-carboxylate (198g)**

**198g** was obtained from Ethyl-*N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline-5-carboxylate **182c** (65 mg, 0.210 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to Ethyl-2-methyl-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline-9-carboxylate **198g** as colorless solid (43 mg, 0.139 mmol, **66% over 2 steps**).

**Data for 198g :**

**M.p.** : 144-145 °C

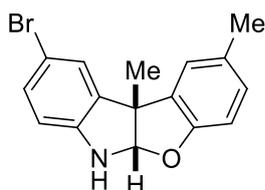
**R<sub>f</sub>**: 0.15 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.8 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 166.8, 156.2, 151.4, 133.6, 132.3, 131.2, 130.9, 129.0, 124.5, 123.6, 121.7, 109.5, 107.8, 104.1, 60.6, 55.9, 24.4, 21.0, 14.6

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3367, 2963, 2926, 1690, 1616, 1366, 1286, 1238, 1136, 909, 731

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 310.1438 ([C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 310.1424



**2-Methyl-9-bromo-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (198h)**

**198h** was obtained from *N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **182d** (100 mg, 0.277 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 2-Methyl-9-bromo-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline **198h** as a white solid (75 mg, 0.237 mmol, **86% over 2 steps**).

**Data for 198h :**

**M.p.** : 155-158 °C

**R<sub>f</sub>**: 0.24 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

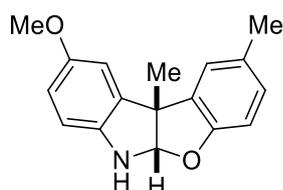
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 156.3, 146.2, 136.0, 132.1, 130.8, 130.7, 129.0, 125.8, 123.4, 111.3, 110.6, 109.4, 104.4, 56.3, 24.2, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3409, 2963, 2923, 1610, 1492, 1478, 1263, 1202, 1135, 1074, 937, 809

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 316.0332 ([C<sub>16</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>BrNO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 316.0321

calculated: 318.0312 [(C<sub>16</sub>H<sub>15</sub><sup>81</sup>BrNO)<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>]; found: 318.0307



**2-Methyl-9-methoxy-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (198i)**

**198i** was obtained from *N*-Acetyl-5-methoxy-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **182e** (117 mg, 0.375 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 2-Methyl-9-methoxy-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline **198i** as a brownish oil (71 mg, 0.266 mmol, **70% over 2 steps**).

**Data for 198i** :

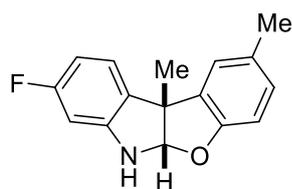
**R<sub>f</sub>** : 0.20 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 156.4, 154.3, 140.9, 135.4, 132.7, 130.4, 128.7, 122.3, 112.6, 110.0, 110.0, 109.3, 105.3, 56.6, 56.1, 24.3, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3390, 2960, 2925, 1599, 1496, 1210, 1059, 1031, 1060, 808

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 268.1331 ([C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 268.1332



**2-Methyl-8-fluoro-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (198j)**

**198j** was obtained from *N*-Acetyl-6-fluoro-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **182f** (107 mg, 0.357 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 95/5 to 9/1) led to 2-Methyl-8-fluoro-10*b*-methyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **198j** as a white solid (52 mg, 0.204 mmol, **57% over 2 steps**).

**Data for 198j :**

**M.p.** : 138-140 °C

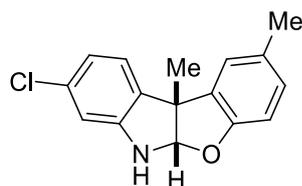
**R<sub>f</sub>** : 0.37 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.14 (m, 2H), 6.92 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (ddd, *J* = 9.5, 8.0, 2.3 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 163.5 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 242.3 Hz), 156.3, 148.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 12.4 Hz), 132.8, 130.7, 129.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 1.4 Hz), 128.8, 123.3, 123.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.3 Hz), 109.5, 105.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.0 Hz), 104.8, 97.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 26.6 Hz), 55.6, 24.5, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3390, 2961, 2924, 2865, 1621, 1489, 1463, 1325, 1146, 1099, 955, 809

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 278.0952 ([C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FNNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 278.0994



**2-Methyl-8-chloro-10*b*-methyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (198k)**

**198k** was obtained from *N*-Acetyl-6-chloro-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-methylindoline **182g** (70 mg, 0.220 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 95/5 to 9/1) led to 2-Methyl-8-chloro-10*b*-methyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **198k** as a white solid (43 mg, 0.158 mmol, **72% over 2 steps**).

**Data for 198k :**

**M.p.** : 139-141 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.37 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

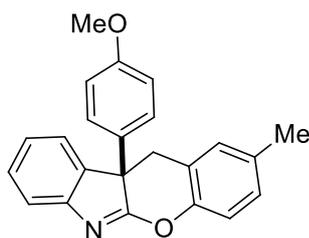
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 156.3, 148.3, 133.8, 132.5, 132.3, 130.7, 128.9, 123.4, 123.3, 119.6, 109.5, 109.4, 104.4, 55.8, 24.5, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3411, 3012, 2962, 2924, 2864, 1606, 1490, 1451, 1315, 1258, 1072, 808

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 294.0656 ([C<sub>16</sub>H<sub>14</sub><sup>35</sup>ClNNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 294.0647

calculated: 296.0628 ( $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{37}\text{ClNNaO}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 296.0621



**10b-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-10b,11-dihydrochromeno[2,3-b]indoline (199)**

**199** was obtained from N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2-hydroxy-5-methyl)benzylindoline **178** (93 mg, 0.24 mmol) following general procedure **I**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 10b-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-10b,11-dihydrochromeno[2,3-b]indoline **199** as a colorless oil (54 mg, 0.158 mmol, **64% over 2 steps**).

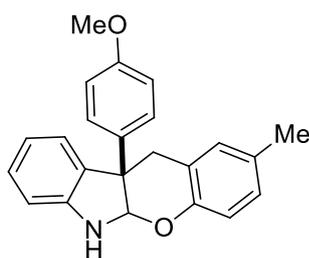
**Data for 199 :**

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.52 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 6.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.82 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.15 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 179.4, 158.9, 151.9, 150.6, 141.6, 133.8, 129.6, 129.1, 128.4, 126.9, 124.7, 122.3, 120.1, 119.2, 116.7, 114.5, 55.2, 53.2, 33.8, 20.8

**IR** (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2917, 1631, 1586, 1511, 1490, 1463, 1356, 1253, 1184, 1117, 1035, 824

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated: 342.1489 ( $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 342.1477



**10b-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-5a,6,10b,11-tetrahydrochromeno[2,3-b]indoline (200)**

**200** was obtained from N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2-hydroxy-5-methyl)benzylindoline **178** (96 mg, 0.25 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 10b-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-5a,6,10b,11-tetrahydrochromeno[2,3-b]indoline **200** as a colorless oil (52 mg, 0.15 mmol, **60% over 2 steps**).

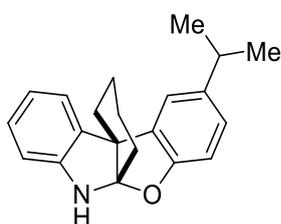
**Data for 200 :**

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.90-6.72 (m, 6H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 158.5, 151.8, 148.9, 137.6, 132.3, 131.5, 130.9, 128.8, 128.0, 127.8, 127.6, 126.6, 124.2, 119.2, 117.2, 114.0, 108.5, 98.1, 56.1, 55.3, 35.5, 20.7

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3392, 2923, 1721, 1608, 1511, 1497, 1283, 1250, 1207, 1183, 1121, 1033, 975, 904, 823, 742

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 366.1465 ([C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 366.1455



**2-*i*Propyl-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-*b*]indoline (201)**

**201** was obtained from 4-*i*Propyl-2-(*N*-acetyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydrocarbazol-4a-yl)phenol **180** (178 mg, 0.512 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 2-*i*Propyl-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-*b*]indoline **201** as a white solid (97 mg, 0.318 mmol, **62%**).

**Data for 201** :

**M.p.** : 147-149 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.35 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

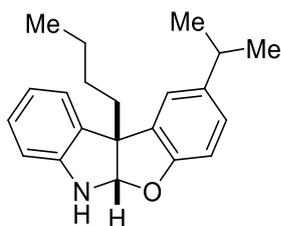
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.77 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.7 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 2.89 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.22 (td, *J* = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 1.93 (ddd, *J* = 14.0, 11.0, 4.6 Hz, 1H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.55-1.37 (m, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 157.0, 146.7, 141.6, 134.8, 132.0, 127.8, 125.9, 123.0, 120.7, 120.1, 109.7, 109.7, 109.4, 56.4, 33.9, 32.6, 32.0, 24.6, 24.6, 20.8, 20.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3369, 3024, 2924, 2859, 1732, 1486, 1227

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 306.1852 ([C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 306.1854

C. Benzofuroindolines diversely substituted



**2-*i*Propyl-10*b*-butyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (203a)**

**203a** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-*i*propylphenyl)-3-butylandoline **202a** (124 mg, 0.351 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 98/2 to 95/5) led to 2-*i*Propyl-10*b*-butyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **203a** as a brownish oil (54 mg, 0.176 mmol, **50% over 2 steps**).

**Data for 203a :**

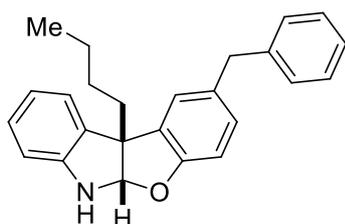
**R<sub>f</sub>** : 0.41 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.00 (br s, 1H), 2.88 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.09 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.37-1.16 (m, 4H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 156.8, 147.6, 141.7, 132.6, 131.9, 128.0, 125.8, 122.7, 120.8, 119.6, 109.1, 109.0, 101.9, 60.5, 37.2, 33.7, 26.5, 24.5, 24.4, 23.0, 13.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3405, 2957, 2860, 1615, 1489, 1470, 1349, 1315, 1243, 1205, 911, 743

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 308.2009 ([C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 308.1999



**2-Benzyl-10*b*-butyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (203b)**

**203b** was obtained from *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-butylandoline **202b** (133 mg, 0.331 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1) led to 2-Benzyl-10*b*-butyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **203b** as a colorless oil (40 mg, 0.112 mmol, **35% over 2 steps**).

**Data for 203b :**

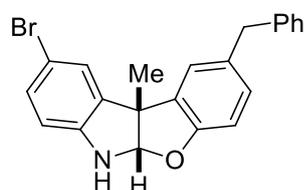
**R<sub>f</sub>** : 0.29 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.32-7.28 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 157.3, 147.6, 141.8, 133.7, 132.7, 132.3, 128.9, 128.9, 128.8, 128.5, 128.5, 128.1, 126.1, 123.6, 122.8, 119.8, 109.5, 109.2, 102.2, 60.5, 41.5, 37.3, 26.6, 23.1, 14.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3409, 3025, 2956, 2929, 1615, 1490, 1201, 744, 698

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 356.2009 ([C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 356.2006



### **2-Benzyl-9-bromo-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (203c)**

**203c** was obtained from *N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-methylindoline **202c** (184 mg, 0.422 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 2-Benzyl-9-bromo-10b-methyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline **203c** as off-white crystals (127 mg, 0.324 mmol, **77% over 2 steps**).

#### **Data for 203c** :

**M.p.** : 85-88 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.23 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

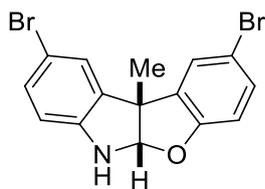
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.37-7.29 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.67 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 156.9, 146.1, 141.5, 136.0, 134.2, 132.4, 130.9, 129.1, 128.9, 128.9, 128.6, 128.6, 126.2, 125.9, 123.3, 111.4, 110.7, 109.7, 104.5, 56.3, 41.4, 24.1

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3413, 3025, 2962, 1602, 1488, 1251, 1201, 1074, 808, 699

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 392.0645 ([C<sub>22</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>BrNO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 392.0635

calculated: 394.0625 ([C<sub>22</sub>H<sub>19</sub><sup>81</sup>BrNO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 394.0616



### **2,9-Dibromo-10*b*-methyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (203d)**

**203d** was obtained from *N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-bromophenyl)-3-methylindoline **202d** (160 mg, 0.376 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 8/2) led to 2,9-Dibromo-10*b*-methyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **203d** as colorless crystals (119 mg, 0.312 mmol, **83% over 2 steps**).

#### **Data for 203d :**

**M.p.** : 186-188 °C

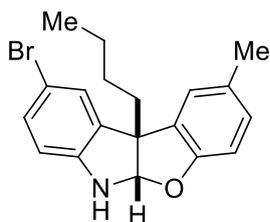
**R<sub>f</sub>** : 0.20 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 157.6, 147.1, 135.5, 135.5, 130.6, 130.5, 126.5, 125.7, 111.6, 111.1, 109.9, 108.9, 104.7, 55.5, 23.5

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3391, 2963, 1769, 1605, 1481, 1252, 1199, 1074, 810

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 379.9280 ([C<sub>15</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 379.9275  
calculated: 383.9240 ([C<sub>15</sub>H<sub>12</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 383.9236



### **2-Methyl-9-bromo-10*b*-butyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (203e)**

**203e** was obtained from *N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-butylandoline **202e** (133 mg, 0.33 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 95/5 to 9/1) led to 2-Methyl-9-bromo-10*b*-butyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **203e** as a colorless oil (78 mg, 0.217 mmol, **66% over 2 steps**).

#### **Data for 203e :**

**R<sub>f</sub>** : 0.18 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

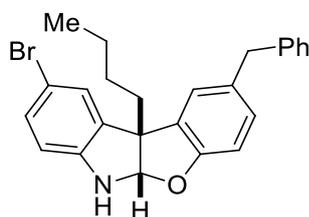
**$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** : 7.29 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** : 156.6, 146.7, 135.1, 131.3, 130.8, 130.7, 129.0, 125.9, 123.5, 111.3, 110.5, 109.5, 102.0, 60.6, 37.2, 26.5, 23.1, 21.1, 14.0

**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 3404, 2956, 2929, 1731, 1607, 1491, 1246, 1202, 809

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 358.0801 ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{79}\text{BrNO}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 358.0798

calculated: 360.0781 ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{81}\text{BrNO}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 360.0783



**2-Benzyl-9-bromo-10b-butyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline (203f)**

**203f** was obtained from *N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-benzylphenyl)-3-butylylindoline **202f** (147 mg, 0.310 mmol) following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  : 9/1) led to 2-Benzyl-9-bromo-10b-butyl-5aH-benzofuro[2,3-b]indoline **203f** as a colorless oil (51 mg, 0.117 mmol, **38% over 2 steps**).

**Data for 203f** :

**R<sub>f</sub>** : 0.18 (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  : 9/1)

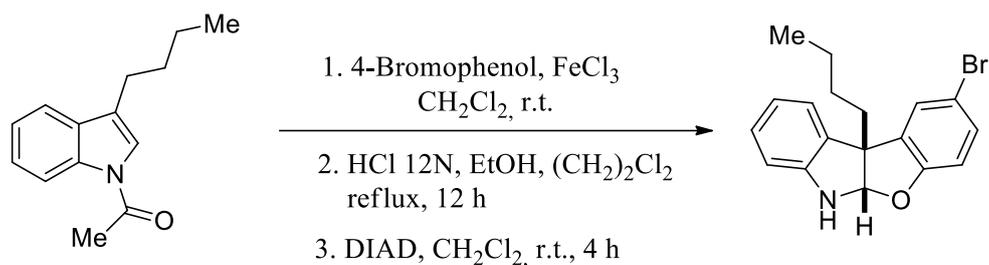
**$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** : 7.32-7.27 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.90 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** : 157.2, 146.6, 141.6, 135.0, 134.1, 131.5, 130.8, 129.1, 128.9, 128.9, 128.6, 128.6, 126.2, 125.9, 123.5, 111.4, 110.6, 109.6, 102.1, 60.6, 41.4, 37.1, 26.5, 23.0, 14.0

**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 3413, 3025, 2956, 2928, 2857, 1604, 1489, 1257, 1200, 1073, 808, 699

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 434.1114 ( $[\text{C}_{25}\text{H}_{25}^{79}\text{BrNO}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 434.1114

calculated: 436.1095 ( $[\text{C}_{25}\text{H}_{25}^{81}\text{BrNO}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 436.1096



### **2-Bromo-10*b*-butyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (203g)**

**203g** was obtained from 1-Acetyl-3-butylindole **167c** (500 mg, 2.32 mmol), 4-Bromophenol **160j** (482 + 402 mg, 2.79 + 2.32 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (527 + 376 mg, 3.25 + 2.32 mmol) following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(2-hydroxy-5-bromophenyl)-3-butylindoline **202g** along with *N*-Acetyl-3-(4-hydroxyphenyl)-3-butylindoline **202g'** resulting from *ipso*-substitution as an inseparable mixture. The mixture was directly engaged in the next steps following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 95/5 to 9/1) led to 2-Bromo-10*b*-butyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **203g** as a colorless oil (70 mg, 0.203 mmol, **27% over 3 steps**).

#### **Data for 203g :**

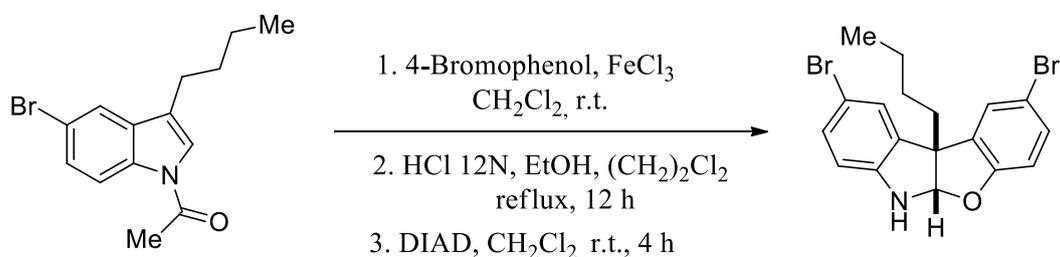
**R<sub>f</sub>** : 0.40 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 2H), 1.22-1.12 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 158.0, 147.3, 134.6, 131.9, 131.0, 128.4, 126.1, 122.8, 120.0, 112.7, 111.4, 109.4, 102.6, 60.6, 37.1, 26.5, 23.0, 14.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3402, 2956, 2930, 1611, 1484, 1472, 1252, 745

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 344.0645 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>BrNO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 344.0639  
calculated: 346.0625 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub><sup>81</sup>BrNO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 346.0628



### **2,9-Dibromo-10*b*-butyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline (203h)**

**203h** was obtained from 1-Acetyl-3-butyl-5-bromoindole **204** (200 mg, 0.68 mmol), 4-Bromophenol **160j** (141 + 118 mg, 0.82 + 0.68 mmol) and FeCl<sub>3</sub> (154 + 110 mg, 0.95 + 68

mmol) following general procedure **G**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-5-bromo-3-(2-hydroxy-5-bromophenyl)-3-butyldoline **202h** along with *N*-Acetyl-5-bromo-3-(4-hydroxyphenyl)-3-butyldoline **202h'** resulting from *ipso*-substitution as an inseparable mixture. The mixture was directly engaged in the next steps following general procedure **H**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 95/5 to 9/1) led to 2,9-Dibromo-10*b*-butyl-5*a*H-benzofuro[2,3-*b*]indoline **203h** as a colorless oil (17 mg, 0.04 mmol, **6% over 3 steps**).

**Data for 203h :**

**R<sub>f</sub> :** 0.24 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 7.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 158.0, 146.5, 134.2, 133.8, 131.4, 131.2, 126.1, 125.9, 113.0, 111.6, 116.0, 110.7, 102.5, 60.8, 37.0, 26.4, 23.0, 14.0

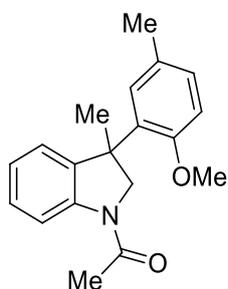
**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3420, 2956, 2928, 1606, 1479, 1466, 1252, 810

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 443.9569 ([C<sub>18</sub>H<sub>17</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 443.9564  
calculated: 447.9529 ([C<sub>18</sub>H<sub>17</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 447.9517

## V. Hydroarylations with 1-Acylskatoles and 4-methylanisole

### *General procedure J for hydroarylation reaction*

To a solution of the 3-substituted indole derivative in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 M), was successively added electron-rich arene and FeCl<sub>3</sub> in one portion. After 1 hour at RT, the consumption of the starting indole was checked by TLC. If indole is not completely consumed, the mixture was stirred for additional hours. After completion of the reaction (checked by TLC) the reaction was quenched with a saturated NaCl aqueous solution and diluted with EtOAc. The phases were separated. The aqueous phase was then extracted twice with EtOAc. The combined organic phases were then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was then purified by flash column chromatography.



### **N-Acetyl-3-(5-methyl-2-methoxyphenyl)-3-methylindoline (156a)**

**156a** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (318 mg, 1.84 mmol) following general procedure **J** using 4-methylanisole **155** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(5-methyl-2-methoxyphenyl)-3-methylindoline **156a** as a white solid (533 mg, 1.80 mmol, **98%**).

### **Data for 156a :**

**M.p. :** 119-121 °C

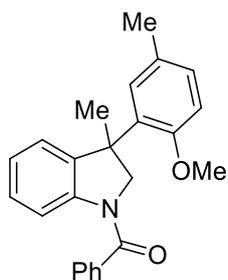
**R<sub>f</sub> :** 0.40 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2, Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 168.6, 155.4, 142.3, 139.4, 133.9, 129.4, 128.6, 128.4, 127.6, 123.8, 123.4, 116.8, 112.3, 63.5, 55.5, 46.6, 27.9, 24.4, 20.8

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 2965, 1667, 1596, 1483, 1403, 1239, 1028, 811, 755, 732

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 318.1465 ([C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 318.1463



**N-Benzoyl-3-(5-methyl-2-methoxyphenyl)-3-methylindoline (156b)**

**156b** was prepared from 1-Benzoyl-3-methylindole **154b** (40 mg, 0.169 mmol) following general procedure **J** using 4-methylanisole **155** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Benzoyl-3-(5-methyl-2-methoxyphenyl)-3-methylindoline **156b** as a yellow solid (40 mg, 0.112 mmol, **66%**).

**Data for 156b :**

**M.p.** : 132-135 °C

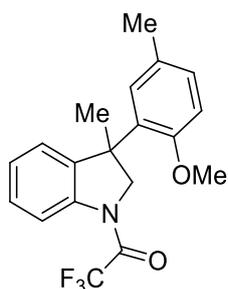
**R<sub>f</sub>** : 0.40 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 7.53-7.43 (m, 6H), 7.21-7.03 (m, 4H), 6.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 168.9, 156.4, 143.5, 141.3, 138.5, 134.4, 130.8, 129.9, 129.4, 129.2, 129.2, 129.0, 128.0, 127.9, 127.9, 124.9, 124.4, 117.7, 113.2, 65.2, 55.8, 47.4, 27.1, 20.8

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2962, 1645, 1595, 1481, 1392, 1238, 1027, 756, 731

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 358.1802 ([C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 358.1799



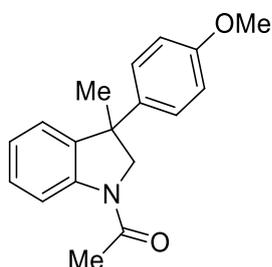
**N-Trifluoroacetyl-3-(5-methyl-2-methoxyphenyl)-3-methylindoline (156c)**

**156c** was prepared from 1-Trifluoroacetyl-3-methylindole **154c** (38 mg, 0.164 mmol) following general procedure **J** using 4-methylanisole **155** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Trifluoroacetyl-3-(5-methyl-2-methoxyphenyl)-3-methylindoline **156c** as a yellow solid (10 mg, 0.028 mmol, **17%**).

**Data for 156c :****M.p.** : 76-77 °C**R<sub>f</sub>** : 0.40 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 173.8, 151.2, 141.2, 139.8, 130.1, 130.1, 129.3, 128.8, 128.3, 126.0, 124.1, 118.2, 116.9, 116.2 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 288 Hz), 61.4, 47.2, 29.9, 27.3, 20.9**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2944, 1698, 1499, 1484, 1246, 1204, 1143, 1088, 1030, 809, 758**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 372.1182 ([C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 372.1162

## VI. Synthesis of hydroarylation products with anisole derivatives

### A. Hydroarylations with $C_3$ substituted 1-Acetylindoles



#### **N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylindoline (207a)**

**207a** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (105 mg, 0.606 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylindoline **207a** as a yellow solid (170 mg, 0.605 mmol, **99%**).

#### **Data for 207a :**

**M.p.** : 92-94 °C

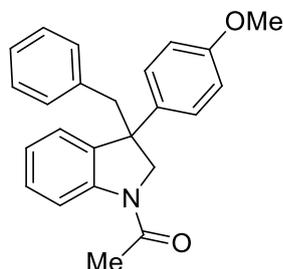
**R<sub>f</sub>** : 0.15 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.6, 158.3, 142.2, 139.8, 138.9, 128.0, 127.5, 124.1, 123.8, 117.0, 113.8, 65.9, 55.3, 47.3, 27.3, 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2965, 1667, 1512, 1481, 1402, 1337, 1283, 1251, 1184, 1031, 831, 756

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 304.1308 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 304.1307



#### **N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-benzylindoline (207b)**

**207b** was prepared from 1-Acetyl-3-benzylindole **167e** (100 mg, 0.401 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography

purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-benzylindoline **207b** as a brownish oil (140 mg, 0.392 mmol, **98%**).

**Data for 207b :**

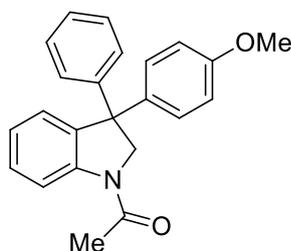
**R<sub>f</sub>** : 0.53 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.17-6.99 (m, 5H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.74-6.71 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 167.9, 158.4, 143.3, 137.6, 136.6, 136.6, 130.0, 130.0, 128.3, 128.2, 128.2, 127.8, 127.8, 126.8, 125.2, 123.5, 117.1, 113.9, 113.9, 62.2, 55.3, 52.2, 46.3, 24.1

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3029, 2932, 1662, 1596, 1512, 1481, 1400, 1345, 1252, 1184, 1033, 756

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 380.1621 ([C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 380.1618



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-phenylindoline (207c)**

**207c** was prepared from 1-Acetyl-3-phenylindole **167f** (100 mg, 0.425 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-phenylindoline **207c** as a pale yellow solid (131 mg, 0.381 mmol, **90%**).

**Data for 207c :**

**M.p.** : 142-145 °C

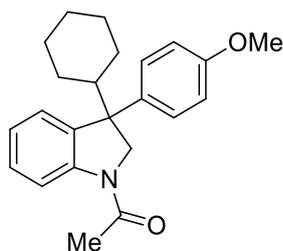
**R<sub>f</sub>** : 0.46 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 6H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.3, 158.4, 146.1, 142.1, 137.9, 137.4, 129.1, 129.1, 128.5, 128.5, 128.3, 127.9, 127.9, 126.9, 126.1, 123.9, 117.3, 113.8, 113.8, 65.3, 57.3, 55.3, 24.3

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3031, 2930, 1666, 1595, 1480, 1399, 1253, 1183, 1034, 830, 757, 702

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 366.1465 ([C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 366.1453



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-cyclohexylindoline (207d)**

**207d** was prepared from 1-Acetyl-3-cyclohexylindole **205a** (80 mg, 0.330 mmol) following general procedure **J** using anisole **207d** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-cyclohexylindoline **207d** as a pale brown oil (92 mg, 0.263 mmol, **79%**).

**Data for 207d :**

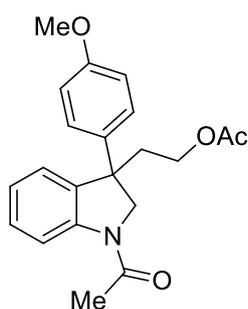
**R<sub>f</sub>** : 0.17 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.74-1.51 (m, 6H), 1.31-1.15 (m, 2H), 1.14-0.99 (m, 2H), 0.69-0.60 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.2, 158.0, 143.5, 137.6, 134.7, 128.0, 127.6, 127.6, 126.0, 123.2, 117.0, 114.0, 114.0, 61.9, 55.3, 55.1, 47.1, 28.1, 27.9, 26.8, 26.8, 26.4, 24.5

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3039, 3001, 2930, 2852, 1662, 1609, 1595, 1512, 1482, 1401, 1251, 757

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 350.2115 ([C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 350.2100



**2-(N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)ethyl acetate (207f)**

**207f** was prepared from 2-(*N*-Acetyl-indol-3-yl)ethyl acetate **205b** (120 mg, 0.490 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to 2-(*N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)ethyl acetate **207f** as a pale yellow oil (107 mg, 0.303 mmol, **62%**).

**Data for 207f :**

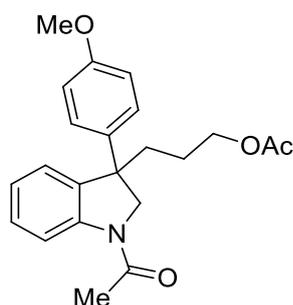
**R<sub>f</sub>** : 0.17 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 170.9, 168.5, 158.5, 142.8, 137.1, 136.0, 128.6, 127.6, 127.6, 124.7, 124.0, 117.4, 114.1, 114.1, 63.8, 61.4, 55.4, 49.9, 37.8, 24.4, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2934, 2837, 1737, 1664, 1512, 1481, 1401, 1250, 1185, 1033, 831, 757

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 376.1519 ([C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 376.1525



### **3-(*N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)propyl acetate (207g)**

**207g** was prepared from 3-(*N*-Acetyl-indol-3-yl)propyl acetate **205c** (162 mg, 0.626 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to 3-(*N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)propyl acetate **207g** as a brownish oil (185 mg, 0.504 mmol, **81%**).

#### **Data for 207g :**

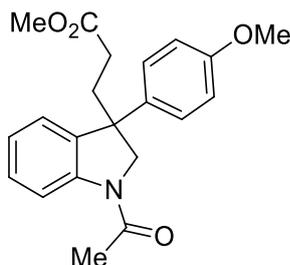
**R<sub>f</sub>** : 0.15 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09-6.99 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 171.1, 168.6, 158.4, 143.0, 137.6, 136.6, 128.4, 127.8, 127.8, 124.8, 123.9, 117.2, 114.0, 114.0, 64.4, 63.9, 55.4, 51.0, 35.9, 24.4, 24.2, 21.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2956, 2837, 1737, 1664, 1597, 1512, 1481, 1401, 1250, 1185, 1034, 831

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 390.1676 ([C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 390.1693



**Methyl-3-(N-acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)propanoate (207h)**

**207h** was prepared from 1-Acetyl-3-indolepropionic acid methyl ester **167j** (100 mg, 0.407 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3 to 1/1) led to Methyl-3-(N-acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)propanoate **207h** as a brownish oil (136 mg, 0.400 mmol, **98%**).

**Data for 207h :**

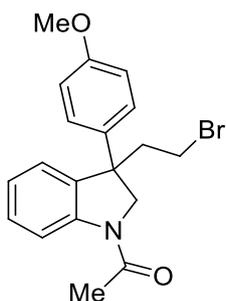
**R<sub>f</sub>** : 0.31 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 173.7, 168.6, 158.6, 143.2, 137.0, 136.0, 128.6, 127.9, 127.9, 124.9, 124.0, 117.4, 114.2, 114.2, 63.9, 55.4, 51.9, 50.9, 34.4, 29.9, 24.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3066, 2953, 2926, 1735, 1666, 1512, 1481, 1401, 1253, 1185, 1032, 758

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 376.1519 ([C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 376.1517



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2-bromoethyl)indoline (207l)**

**207l** was prepared from 1-Acetyl-3-(2-bromoethyl)indole **205e** (150 mg, 0.510 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3) led to N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2-bromoethyl)indoline **207l** as a brownish oil (164 mg, 0.438 mmol, **92%**).

**Data for 207l :**

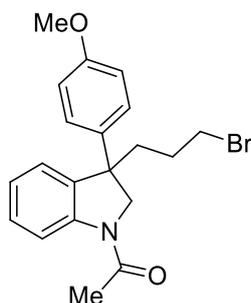
**R<sub>f</sub>** : 0.48 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.5, 158.7, 1430, 136.3, 135.3, 128.8, 127.6, 127.6, 124.7, 124.0, 117.4, 114.3, 114.3, 63.6, 55.4, 52.0, 43.1, 27.8, 24.3

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2931, 2835, 1664, 1596, 1512, 1480, 1399, 1252, 1185, 1032, 830, 757

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 374.0750 ([C<sub>19</sub>H<sub>21</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 374.0745



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(3-bromopropyl)indoline (207m)**

**207m** was prepared from 1-Acetyl-3-(3-bromopropyl)indole **205f** (100 mg, 0.357 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(3-bromopropyl)indoline **207m** as a brownish oil (134 mg, 0.345 mmol, **97%**).

**Data for 207m** :

**R<sub>f</sub>** : 0.52 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H)

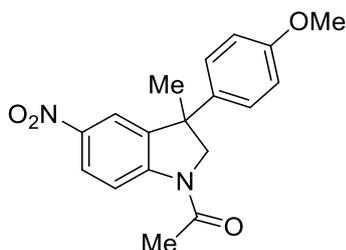
**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.6, 158.5, 143.1, 137.5, 136.6, 128.5, 127.8, 127.8, 124.8, 123.9, 117.3, 114.1, 114.1, 64.0, 55.4, 50.9, 38.2, 34.1, 28.1, 24.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3002, 2956, 2836, 1663, 1596, 1512, 1481, 1400, 1252, 1185, 1031, 757

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 410.0726 ([C<sub>20</sub>H<sub>22</sub><sup>79</sup>BrNNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 410.0731

calculated: 412.0707 ([C<sub>20</sub>H<sub>22</sub><sup>81</sup>BrNNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 412.0713

*B. Hydroarylations with C<sub>5</sub> substituted 1-Acetylindoles*



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-nitroindoline (209a)**

**209a** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-5-nitroindole **181a** (100 mg, 0.458 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-nitroindoline **209a** as a pale yellow oil (131 mg, 0.403 mmol, **88%**).

**Data for 209a :**

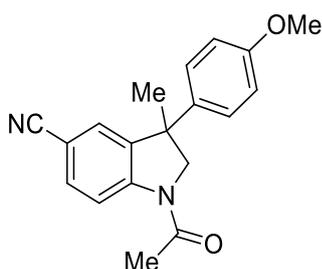
**R<sub>f</sub>** : 0.34 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.6, 158.7, 147.3, 144.1, 137.6, 127.4, 127.4, 125.0, 125.0, 119.9, 116.6, 114.2, 114.2, 66.5, 55.4, 47.1, 27.4, 24.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2965, 2838, 1681, 1597, 1513, 1393, 1316, 1253, 1031, 834, 739

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 349.1159 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; [M+Na]<sup>+</sup>); found: 349.1150



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylindoline-5-carbonitrile (209b)**

**209b** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole-5-carbonitrile **181b** (100 mg, 0.505 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylindoline-5-carbonitrile **209b** as off-white crystals (136 mg, 0.444 mmol, **88%**).

**Data for 209b :**

**M.p.** : 187-189 °C

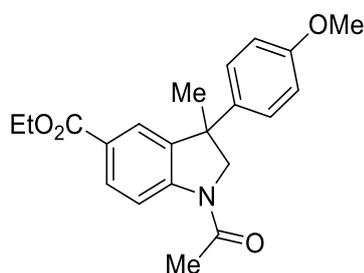
**R<sub>f</sub>** : 0.33 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.4, 158.7, 145.6, 141.2, 137.5, 133.0, 127.8, 127.4, 127.4, 119.2, 117.3, 114.2, 114.2, 106.9, 66.0, 55.4, 47.2, 27.3, 24.3

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2965, 2837, 2222, 1676, 1605, 1483, 1391, 1329, 1251, 1031, 832, 731

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 329.1260 ([C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 329.1244



**Ethyl-*N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylindoline-5-carboxylate (209c)**

**209c** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole-5-ethylcarboxylate **181c** (100 mg, 0.407 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to Ethyl-*N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylindoline-5-carboxylate **209c** as a brown solid (142 mg, 0.406 mmol, **99%**).

**Data for 209c :**

**M.p.** : 93-96 °C

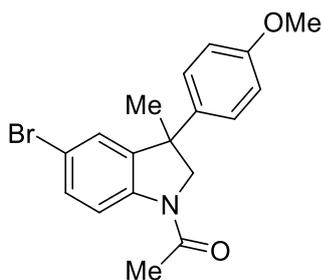
**R<sub>f</sub>** : 0.41 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.2, 166.2, 158.4, 145.9, 140.0, 138.4, 130.5, 127.4, 127.4, 126.2, 125.4, 116.3, 114.0, 114.0, 66.3, 60.8, 55.3, 47.1, 27.3, 24.3, 14.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2970, 2933, 1710, 1675, 1607, 1392, 1252, 1226, 1100, 1030, 831, 773

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 376.1519 ([C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 376.1502



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-bromoindoline (209d)**

**09** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-5-bromoindole **181d** (100 mg, 0.396 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-bromoindoline **209d** as a white solid (139 mg, 0.386 mmol, **97%**).

**Data for 209d :**

**M.p.** : 87-89 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.27 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

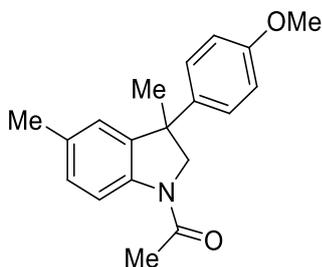
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.7, 158.4, 142.2, 141.3, 137.9, 130.9, 127.4, 127.4, 126.9, 118.5, 116.4, 114.0, 114.0, 66.0, 55.3, 47.3, 27.2, 24.1

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2966, 2836, 1667, 1512, 1478, 1399, 1332, 1253, 1184, 1032, 829, 732

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 382.0413 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub><sup>79</sup>BrNNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 382.0401

calculated: 384.0393 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub><sup>81</sup>BrNNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 384.0382



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethylindoline (209e)**

**209e** was prepared from 1-Acetyl-3,5-dimethylindole **208a** (82 mg, 0.438 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethylindoline **209e** as a brown oil (126 mg, 0.426 mmol, **97%**).

**Data for 209e :**

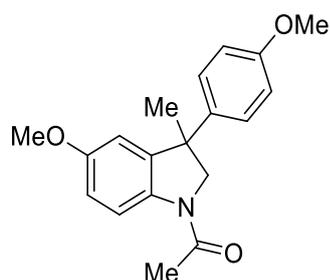
$R_f$  : 0.12 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.14 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.77 (br s, 1H), 4.09 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.98 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.3, 158.3, 140.0, 139.9, 139.0, 133.7, 128.6, 127.6, 127.6, 124.3, 116.8, 113.8, 113.8, 66.1, 55.3, 47.3, 27.2, 24.2, 21.2

$\text{IR}$  (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2964, 2931, 2835, 1662, 1611, 1511, 1489, 1336, 1249, 1183, 1032, 830

$\text{HRMS}$  ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 296.1645 ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 296.1643



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-methoxyindoline (209f)**

**209f** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-5-methoxyindole **181e** (80 mg, 0.393 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-methoxyindoline **209f** as a pale yellow oil (117 mg, 0.376 mmol, **96%**).

**Data for 209f :**

$R_f$  : 0.31 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

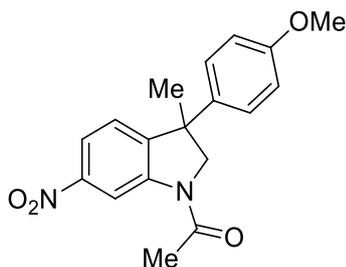
$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.77 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.98 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 167.9, 158.3, 156.7, 141.4, 138.6, 136.1, 127.5, 127.5, 117.7, 113.9, 113.9, 112.7, 109.9, 66.1, 55.6, 55.3, 47.6, 27.0, 24.0

$\text{IR}$  (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2962, 2835, 1656, 1511, 1488, 1400, 1272, 1250, 1183, 1034, 831, 813

$\text{HRMS}$  ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 334.1414 ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 334.1391

C. Hydroarylations with C<sub>6</sub> substituted 1-Acetylindoles



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6-nitroindoline (209g)**

**209g** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-6-nitroindole **208b** (80 mg, 0.367 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6-nitroindoline **209g** as a brown oil (98 mg, 0.300 mmol, **82%**).

**Data for 209g :**

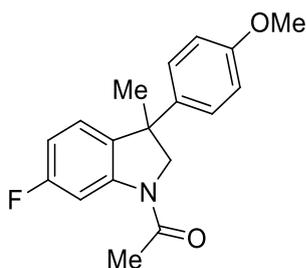
**R<sub>f</sub>** : 0.19 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 9.08 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.2, 158.8, 148.4, 147.0, 143.0, 137.3, 127.5, 127.5, 124.1, 119.8, 114.3, 114.3, 112.3, 66.3, 55.5, 47.6, 27.2, 24.2,

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2931, 1672, 1610, 1593, 1523, 1481, 1397, 1347, 1251, 1031, 830, 737

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 327.1339 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 327.1336



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6-fluoroindoline (209i)**

**209i** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-6-fluoroindole **181f** (100 mg, 0.523 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6-fluoroindoline **209i** as a brown oil (152 mg, 0.508 mmol, **97%**).

**Data for 209i :**

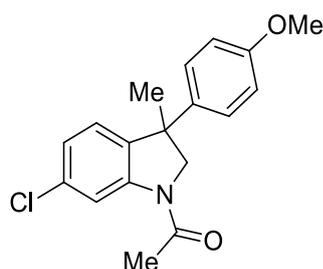
**R<sub>f</sub>** : 0.27 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.04 (dd, *J* = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.73 (td, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.9, 162.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 241 Hz), 158.6, 143.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 12 Hz), 138.8, 135.3, 127.5, 127.5, 124.3 (*J*<sub>C-F</sub> = 10 Hz), 114.1, 114.1, 110.6 (*J*<sub>C-F</sub> = 23 Hz), 105 (*J*<sub>C-F</sub> = 29 Hz), 66.7, 55.4, 47.1, 27.6, 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2966, 2934, 2836, 1668, 1610, 1512, 1439, 1399, 1251, 1183, 1032, 833

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 322.1214 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FNNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 322.1208



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6-chloroindoline (209j)**

**209j** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-6-chloroindole **181g** (100 mg, 0.481 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6-chloroindoline **209j** as a pale brown solid (142 mg, 0.450 mmol, **94%**).

**Data for 209j** :

**M.p.** : 94-96 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.16 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

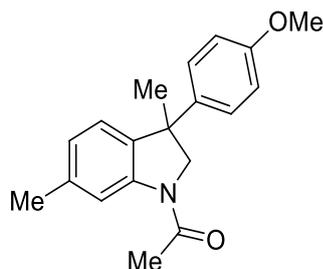
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.30 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 4.12 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.4, 158.5, 143.2, 138.4, 138.4, 133.7, 127.5, 127.5, 124.6, 124.1, 117.4, 114.0, 114.0, 66.3, 55.4, 47.1, 27.3, 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2965, 2836, 1669, 1595, 1512, 1476, 1420, 1395, 1252, 1184, 1032, 831

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 338.0918 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>ClNNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 338.0904

calculated: 340.0890 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub><sup>37</sup>ClNNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 340.0879



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3,6-dimethylindoline (209k)**

**209k** was prepared from 1-Acetyl-3,6-dimethylindole **208d** (70 mg, 0.374 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3,6-dimethylindoline **209k** as a brown oil (105 mg, 0.355 mmol, **95%**).

**Data for 209k :**

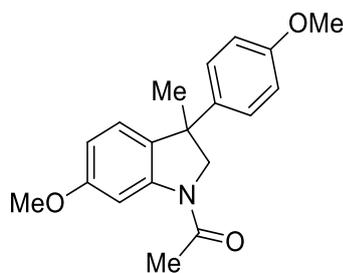
**R<sub>f</sub>** : 0.28 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.12 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.6, 158.4, 142.5, 139.2, 138.2, 137.0, 127.6, 127.6, 124.9, 123.5, 117.8, 113.9, 113.9, 66.4, 55.4, 47.1, 27.4, 24.3, 21.8

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2963, 2931, 2835, 1663, 1608, 1511, 1398, 1250, 1183, 1031, 832, 812

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 296.1645 ([C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 296.1635



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6-methoxyindoline (209l)**

**209l** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-6-methoxyindole **181h** (80 mg, 0.393 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6-methoxyindoline **209l** as a pale yellow oil (74 mg, 0.238 mmol, **60%**).

**Data for 209l :**

**R<sub>f</sub>** : 0.12 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88-6.84 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)

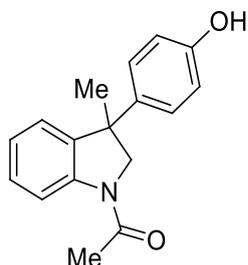
**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.8, 159.9, 158.3, 143.5, 139.3, 131.8, 127.5, 127.5, 124.2, 113.9, 113.9, 110.6, 102.7, 66.7, 55.7, 55.4, 46.8, 27.5, 24.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2962, 2835, 1664, 1608, 1511, 1489, 1448, 1399, 1319, 1182, 1032, 832

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 334.1414 ([C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 334.1401

## VII. Hydroarylation with electron-rich arenes

### A. Hydroarylation with benzene derivatives



#### **N-Acetyl-3-(4-hydroxyphenyl)-3-methylindoline (211d)**

**211d** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (380 mg, 2.19 mmol) following general procedure **J** using phenol **210d** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 6/4) led to *N*-Acetyl-3-(4-hydroxyphenyl)-3-methylindoline **211d** as a yellow solid (452 mg, 1.70 mmol, **77%**).

#### **Data for 211d :**

**M.p.** : 200-205 °C

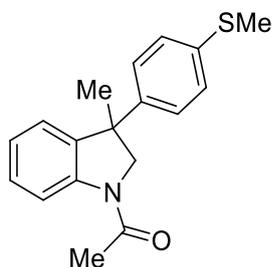
**R<sub>f</sub>** : 0.10 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 9.35 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 168.4, 155.7, 141.9, 140.1, 137.1, 127.3, 127.1, 127.1, 123.8, 123.4, 115.8, 114.9, 114.9, 64.5, 46.6, 27.1, 23.9

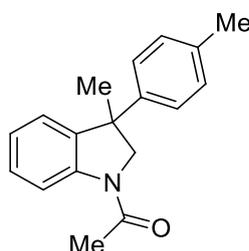
**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3279, 2963, 2928, 1634, 1589, 1513, 1482, 1415, 1260, 1097, 799

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 268.1335 ([C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 268.1332



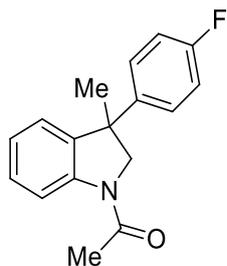
#### **N-Acetyl-3-(4-methylthiophenyl)-3-methylindoline (211h)**

**211h** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (100 mg, 0.577 mmol) following general procedure **J** using thioanisole **210h** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methylthiophenyl)-3-methylindoline **211h** as a white solid (146 mg, 0.477 mmol, **85%**).

**Data for 211h :****M.p. :** 70-72 °C**R<sub>f</sub> :** 0.29 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 4H), 7.07-6.94 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 168.6, 143.6, 142.2, 139.3, 136.9, 128.1, 126.9, 126.9, 126.6, 126.6, 124.1, 123.8, 117.0, 65.7, 47.5, 27.0, 24.6, 15.8**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 2966, 2922, 1664, 1597, 1481, 1399, 1336, 1284, 1105, 1013, 820, 755**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 320.1080 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NNaOS]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 320.1066**N-Acetyl-3-(4-methylphenyl)-3-methylindoline (211k)**

**211k** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (113 mg, 0.652 mmol) following general procedure **J** using toluene **210k** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methylphenyl)-3-methylindoline **211k** as a yellow solid (88 mg, 0.331 mmol, **51%**).

**Data for 211k :****M.p. :** 77-78 °C**R<sub>f</sub> :** 0.27 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 4H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 168.7, 143.9, 142.3, 139.7, 136.4, 129.3, 129.3, 128.1, 126.3, 126.3, 124.1, 123.9, 117.1, 66.0, 47.7, 27.8, 24.3, 21.0**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 2969, 1668, 1597, 1513, 1481, 1403, 1337, 1283, 818, 755**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 288.1359 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 288.1352



**N-Acetyl-3-(4-fluorophenyl)-3-methylindoline (2111)**

**2111** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (100 mg, 0.577 mmol) following general procedure **J** using fluorobenzene **210I** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(4-fluorophenyl)-3-methylindoline **2111** as a white solid (14 mg, 0.052 mmol, **9%**).

**Data for 2111 :**

**M.p.** : 90-91 °C

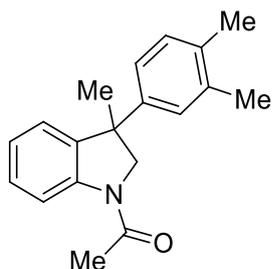
**R<sub>f</sub>** : 0.20 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 4.10 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.7, 161.7 (*J*<sub>C-F</sub> = 245.9 Hz), 142.7 (*J*<sub>C-F</sub> = 1.6 Hz), 142.3, 139.3, 128.4, 128.2 (*J*<sub>C-F</sub> = 7.7 Hz), 128.2 (*J*<sub>C-F</sub> = 7.7 Hz), 124.3, 123.9, 117.3, 115.4 (*J*<sub>C-F</sub> = 21.4 Hz), 115.4 (*J*<sub>C-F</sub> = 21.4 Hz), 66.0, 47.6, 27.4, 24.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2967, 2927, 1666, 1598, 1508, 1482, 1401, 1337, 1232, 1165, 835, 755

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 270.1289 ([C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FNO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 270.1275



**N-Acetyl 3-(3,4-dimethylphenyl)-3-methylindoline (213a)**

**213a** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (100 mg, 0.577 mmol) following general procedure **J** using *o*-xylene **212a** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(3,4-dimethylphenyl)-3-methylindoline **213a** as a pale brown solid (122 mg, 0.437 mmol, **76%**).

**Data for 213a :**

**M.p.** : 79-81 °C

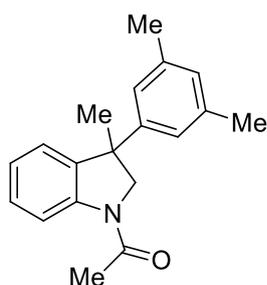
**R<sub>f</sub>** : 0.27 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.09-6.97 (m, 5H), 4.15 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.7, 144.4, 142.3, 139.8, 136.7, 135.2, 129.8, 128.1, 127.8, 124.2, 124.0, 124.0, 117.1, 66.1, 47.7, 27.4, 24.4, 20.1, 19.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2967, 2874, 1666, 1597, 1482, 1459, 1400, 1334, 1283, 1022, 754

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 302.1515 ([C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 302.1507



**N-Acetyl 3-(3,5-dimethylphenyl)-3-methylindoline (213b)**

**213b** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (155 mg, 0.895 mmol) following general procedure **J** using *m*-xylene **212b** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(3,5-dimethylphenyl)-3-methylindoline **213b** as a brownish oil (150 mg, 0.537 mmol, **62%**).

**Data for 213b :**

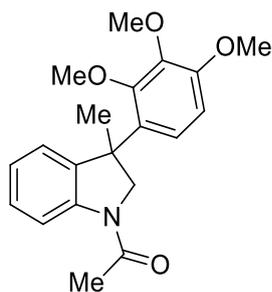
**R<sub>f</sub>** : 0.25 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.87 (br s, 2H), 4.15 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.7, 146.9, 142.4, 139.7, 138.1, 138.1, 128.5, 128.1, 124.4, 124.4, 124.1, 124.1, 117.1, 66.1, 47.9, 27.6, 24.3, 21.6, 21.6

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2966, 2920, 2871, 1667, 1598, 1482, 1400, 1335, 1283, 1024, 849, 755

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 302.1515 ([C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 302.1510



**N-Acetyl-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-3-methylindoline (213d)**

**213d** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (150 mg, 0.866 mmol) following general procedure **J** using 1,2,3-trimethoxybenzene **212d** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 6/4) led to *N*-Acetyl-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-3-methylindoline **213d** as a colorless solid (153 mg, 0.448 mmol, **52%**).

**Data for 213d** :

**M.p.** : 94-95 °C

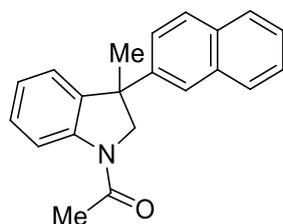
**R<sub>f</sub>** : 0.14 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.8, 153.3, 152.4, 143.1, 142.2, 140.8, 131.8, 127.5, 123.4, 122.9, 121.3, 116.8, 105.7, 64.3, 60.5, 59.6, 55.9, 46.0, 28.9, 24.3

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2934, 2839, 1664, 1597, 1494, 1482, 1461, 1403, 1338, 1273, 1095, 753

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 364.1519 ([C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 364.1524



**N-Acetyl-3-(naphthalen-2-yl)-3-methylindoline (213g)**

**213g** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (100 mg, 0.577 mmol) following general procedure **J** using naphthalene **212g** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(naphthalen-2-yl)-3-methylindoline **213g** as a red oil (154 mg, 0.511 mmol, **89%**).

**Data for 213g :**

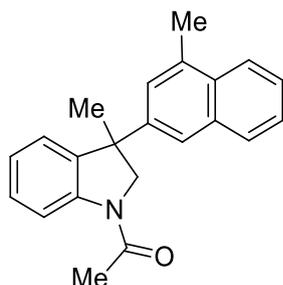
**R<sub>f</sub>** : 0.13 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.10-6.99 (m, 2H), 4.26 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.7, 143.9, 142.4, 139.4, 133.1, 132.2, 128.6, 128.3, 128.1, 127.5, 126.4, 126.1, 125.2, 124.6, 124.2, 124.0, 117.1, 65.6, 48.1, 27.2, 24.3

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3054, 2967, 2929, 1664, 1597, 1481, 1400, 1333, 1283, 820, 757

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 324.1359 ([C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 324.1354

**N-Acetyl 3-(3-methylnaphthalen-1-yl)-3-methylindoline (213h)**

**213h** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (100 mg, 0.577 mmol) following general procedure **J** using 1-methylnaphthalene **212h** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to a mixture of 3 regioisomers (155 mg, 0.491 mmol, **85%**). The regioisomer **213h** has been isolated by recrystallization by diffusion of Pentane in THF (86 mg, 0.272 mmol, **47%**).

**Data for 213h :**

**M.p.** : 117-118 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.21 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

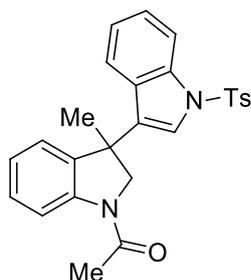
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** : 168.8, 143.5, 142.5, 139.6, 135.2, 133.3, 131.6, 128.8, 128.3, 126.2, 126.1, 125.9, 124.3, 124.1, 124.0, 123.3, 117.2, 65.7, 48.1, 27.4, 24.4, 19.7

**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 3050, 2968, 1664, 1596, 1481, 1399, 1333, 1282, 1100, 1023, 753

**HRMS ( $\text{ESI}^+$ )** : calculated: 316.1696 ( $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 316.1691

*B. Hydroarylations with heterocycles*



**3-(*N*-Acetyl-3-methylindolin-3-yl)-1-tosylindole (215c)**

**215c** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (53 mg, 0.307 mmol) following general procedure **J** using *N*-Ts-indole **214c** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to 3-(*N*-Acetyl-3-methylindolin-3-yl)-1-tosylindole **215c** as a yellow solid (85 mg, 0.191 mmol, **62%**).

**Data for 215c :**

**M.p.** : 157-159 °C

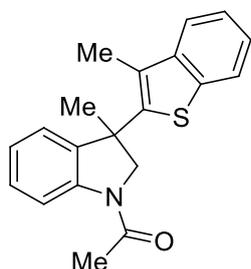
**R<sub>f</sub>** : 0.19 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.08-6.83 (m, 4H), 4.28 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.9, 145.2, 141.9, 137.7, 136.2, 135.3, 130.1, 130.1, 130.1, 128.7, 128.6, 127.4, 127.0, 127.0, 124.8, 124.3, 123.5, 123.3, 120.8, 117.3, 114.1, 62.6, 43.6, 28.1, 24.4, 21.7

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2970, 2925, 1661, 1597, 1447, 1402, 1134, 1091, 1047, 1023, 813, 748

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 467.1400 ([C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 467.1399



***N*-Acetyl-3-(3-methylbenzo/*b*/thiophen-2-yl)-3-methylindoline (215g)**

**215g** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (150 mg, 0.866 mmol) following general procedure **J** using 3-methylbenzo/*b*/thiophene **214g** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-3-

methyl-3-(3-methylbenzo[*b*]thiophen-2-yl)indoline **215g** as off-white crystals (272 mg, 0.846 mmol, **98%**). Crystals were obtained by recrystallization by diffusion of Pentane in THF.

**Data for 215g :**

**M.p.** : 140-142 °C

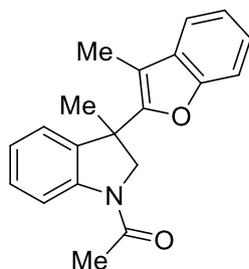
**R<sub>f</sub>** : 0.17 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 3H), 7.14-7.03 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.7, 144.3, 142.0, 141.9, 138.6, 137.3, 128.7, 127.8, 124.3, 124.3, 124.2, 123.8, 122.1, 121.4, 117.2, 64.5, 46.3, 30.2, 24.4, 13.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3062, 2967, 2245, 1667, 1597, 1482, 1399, 1333, 1284, 909, 755, 730

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 322.1260 ([C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NOS]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 322.1246



**N-Acetyl-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)-3-methylindoline (215h)**

**215h** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (150 mg, 0.866 mmol) following general procedure **J** using 3-methylbenzofuran **214h** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-3-methyl-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)indoline **214h** as yellow crystals (251 mg, 0.821 mmol, **95%**).

Crystals were obtained by recrystallization by diffusion of Pentane in THF.

**Data for 214h :**

**M.p.** : 122-124 °C

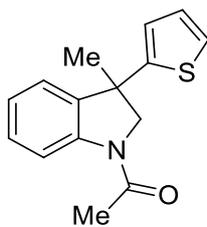
**R<sub>f</sub>** : 0.19 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.6, 154.5, 153.1, 142.1, 136.4, 130.9, 128.7, 124.1, 124.1, 124.0, 122.3, 119.1, 117.2, 110.8, 110.8, 63.0, 45.6, 26.3, 24.2, 8.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3040, 2925, 2247, 1666, 1482, 1457, 1401, 1335, 1282, 910, 748, 733

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 328.1308 ([C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 328.1294



**N-Acetyl-3-(thiophen-2-yl)-3-methylindoline (215k)**

**215k** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (138 mg, 0.800 mmol) following general procedure **J** using thiophene **214k** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to a 6:1 regioisomeric ratio of *N*-Acetyl-3-(thiophen-2-yl)-3-methylindoline **215k** as an orange oil (107 mg, 0.417 mmol, **52%**).

**Data for 215k :**

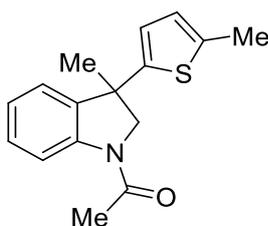
**R<sub>f</sub>** : 0.23 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 4.5, 3.7 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.5, 151.7, 141.7, 138.6, 128.5, 126.8, 124.4, 124.1, 124.0, 123.5, 117.1, 65.7, 46.2, 28.5, 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2967, 2927, 1667, 1598, 1481, 1401, 1335, 1284, 1023, 755, 702

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 280.0767 ([C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NNaOS]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 280.0753



**N-Acetyl-3-(5-methylthiophen-2-yl)-3-methylindoline (215l)**

**215l** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (100 mg, 0.577 mmol) following general procedure **J** using 2-methylthiophene **214l** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(5-methylthiophen-2-yl)-3-methylindoline **215l** as a brownish oil (150 mg, 0.553 mmol, **96%**).

**Data for 215l :**

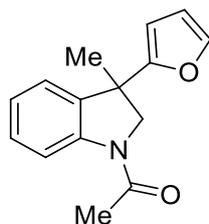
**R<sub>f</sub>** : 0.29 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.58-6.56 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.6, 149.3, 141.7, 139.0, 138.8, 128.5, 124.8, 124.1, 123.8, 123.6, 117.2, 65.7, 46.3, 28.3, 24.3, 15.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3067, 2967, 2920, 2870, 1666, 1598, 1480, 1400, 1338, 1283, 1023, 754

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 294.0923 ([C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NNaOS]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 294.0912



**N-Acetyl-3-(furan-2-yl)-3-methylindoline (215m)**

**215m** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole **154a** (142 mg, 0.818 mmol) following general procedure **J** using furan **214l** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to a 6:1 regioisomeric ratio of *N*-Acetyl-3-(furan-2-yl)-3-methylindoline **215m** as a yellow oil (57 mg, 0.237 mmol, **30%**).

**Data for 215m** :

**R<sub>f</sub>** : 0.21 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

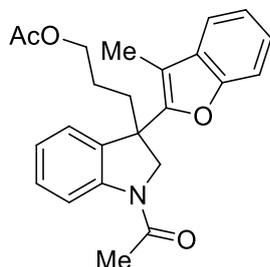
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.13-7.01 (m, 2H), 6.28 (dd, *J* = 3.1, 1.5 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.6, 158.2, 142.2, 141.9, 136.7, 128.5, 124.0, 123.3, 117.2, 110.6, 105.6, 61.7, 44.9, 26.2, 24.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2969, 2929, 1664, 1599, 1481, 1401, 1285, 1156, 930, 808, 754

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 242.1176 ([C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 242.1166

C. Synthesis of hydroarylation products with diversely substituted indoles  
and heterocycles



**3-(N-Acetyl-3-(3-methylbenzofuran)indolin-3-yl)propyl acetate (216a)**

**216a** was prepared from 3-(N-Acetyl-indol-3-yl)propyl acetate **205c** (200 mg, 0.771 mmol) following general procedure **J** using 3-methylbenzofuran **214h** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to 3-(N-Acetyl-3-(3-methylbenzofuran)indolin-3-yl)propyl acetate **216a** as a yellow foam (264 mg, 0.674 mmol, **88%**).

**Data for 216a :**

**M.p.** : 73-75 °C

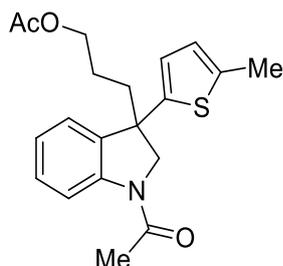
**R<sub>f</sub>** : 0.28 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.53 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 171.2, 168.6, 154.1, 153.3, 142.7, 134.0, 131.0, 129.1, 124.9, 124.3, 124.1, 122.5, 119.2, 117.4, 111.3, 110.9, 64.4, 61.1, 49.3, 35.2, 24.4, 24.1, 21.1, 8.6

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2925, 1736, 1668, 1596, 1482, 1456, 1400, 1239, 1045, 749

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 414.1676 ([C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 414.1659



**3-(N-Acetyl-3-(5-methylthiophen-2-yl)indolin-3-yl)propyl acetate (216b)**

**216b** was prepared from 3-(*N*-Acetyl-indol-3-yl)propyl acetate **205c** (150 mg, 0.578 mmol) following general procedure **J** using 2-methylthiophene **214l** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to 3-(*N*-Acetyl-3-(5-methylthiophen-2-yl)indolin-3-yl)propyl acetate **216b** as a brownish oil (97 mg, 0.274 mmol, 47%).

**Data for 216b :**

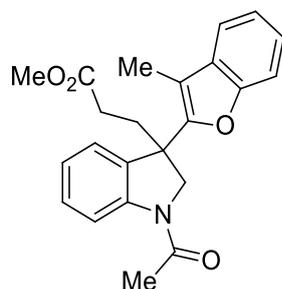
$R_f$  : 0.21 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.24 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.07 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.16 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.02 (td,  $J = 6.4, 2.3$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 171.1, 168.5, 142.5, 142.4, 139.1, 136.1, 128.9, 124.9, 124.4, 124.0, 123.9, 117.3, 64.3, 63.5, 49.9, 37.7, 24.4, 24.3, 21.0, 15.4

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2920, 1736, 1667, 1597, 1480, 1460, 1400, 1283, 1239, 1037, 800, 666

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 380.1291 ( $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3\text{S}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 380.1289



**Methyl-3-(*N*-acetyl-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)indolin-3-yl)propanoate (216c)**

**216c** was prepared from 1-Acetyl-3-indolepropionic acid methyl ester **167j** (100 mg, 0.407 mmol) following general procedure **J** using 3-methylbenzofuran **214h** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to Methyl-3-(*N*-acetyl-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)indolin-3-yl)propanoate **216c** as a colorless oil (134 mg, 0.356 mmol, 87%).

**Data for 216c :**

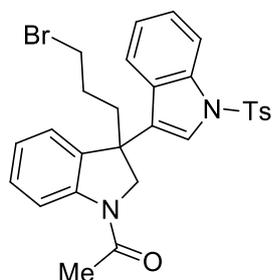
$R_f$  : 0.23 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.09 (td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 173.5, 168.6, 153.5, 153.3, 142.6, 133.4, 130.9, 129.2, 125.0, 124.3, 124.1, 122.5, 119.2, 117.5, 111.5, 111.0, 61.2, 51.9, 48.9, 33.6, 29.7, 24.4, 8.7

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3040, 2951, 1736, 1667, 1596, 1482, 1456, 1401, 1281, 1176, 910, 749

HRMS (ESI $^+$ ) : calculated: 400.1519 ( $[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 400.1498



### **3-(N-Acetyl-3-(3-bromopropyl)indolin-3-yl)-1-tosylindole (216d)**

**216d** was prepared from 1-Acetyl-3-(3-bromopropyl)indole **205f** (150 mg, 0.535 mmol) following general procedure **J** using *N*-Ts-Indole **214c** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Toluene/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to 3-(*N*-Acetyl-3-(3-bromopropyl)indolin-3-yl)-1-tosylindole **216d** as a brownish oil (211 mg, 0.382 mmol, **71%**).

#### **Data for 216d :**

$R_f$  : 0.29 (Toluene/EtOAc : 9/1)

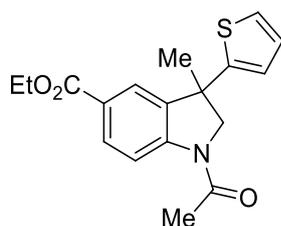
$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 3H), 6.91-6.97 (m, 2H), 4.24 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.08 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.7, 145.3, 142.8, 136.1, 135.2, 134.8, 130.1, 130.1, 129.9, 128.9, 128.7, 127.0, 127.0, 126.7, 125.0, 124.2, 123.5; 123.3, 120.8, 117.3, 114.1, 60.8, 46.8, 38.5, 33.8, 27.4, 24.4, 21.7

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2925, 2855, 1662, 1596, 1481, 1447, 1400, 1370, 1174, 1135, 1091, 747

HRMS (ESI $^+$ ) : calculated: 551.1004 ( $[\text{C}_{28}\text{H}_{28}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 551.1004

calculated: 553.0984 ( $[\text{C}_{28}\text{H}_{28}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 553.1002



### **Ethyl-N-Acetyl-3-(thiophen-2-yl)-3-methylindoline-5-carboxylate (216e)**

**216e** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole-5-ethylcarboxylate **181c** (100 mg, 0.407 mmol) following general procedure **J** using thiophene **214k** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to Ethyl-*N*-Acetyl-3-(thiophen-2-yl)-3-methylindoline-5-carboxylate **216e** as a colorless oil (73 mg, 0.222 mmol, **54%**).

**Data for 216e :**

**M.p. :** 81-83 °C

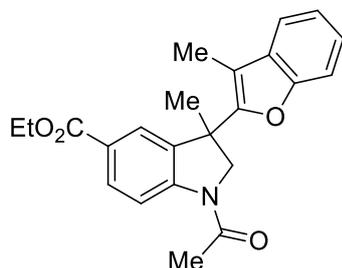
**R<sub>f</sub> :** 0.33 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.0 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 4.8, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 4.8, 3.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 169.1, 166.3, 151.3, 145.5, 139.0, 131.1, 127.0, 126.3, 125.3, 124.7, 124.3, 116.6, 66.2, 61.0, 46.1, 28.6, 24.4, 14.5

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3107, 2977, 1710, 1676, 1607, 1485, 1391, 1328, 1286, 1225, 1102, 772

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 352.0978 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 352.0968



**Ethyl-*N*-Acetyl-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)-3-methylindoline-5-carboxylate (216f)**

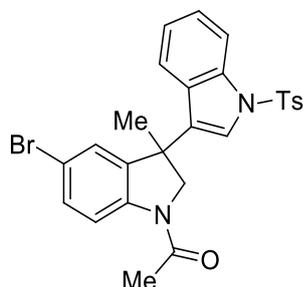
**216f** was prepared from 1-Acetyl-3-methylindole-5-ethylcarboxylate **181c** (50 mg, 0.204 mmol) following general procedure **J** using 3-methylbenzofuran **214h** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to Ethyl-*N*-Acetyl-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)-3-methylindoline-5-carboxylate **216f** as a brownish oil (62 mg, 0.164 mmol, **81%**).

**Data for 216f :**

**R<sub>f</sub> :** 0.35 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 169.2, 166.2, 154.0, 145.8, 137.0, 131.2, 131.0, 126.3, 125.6, 124.3, 122.5, 119.2, 116.6, 111.1, 110.9, 63.6, 61.0, 45.5, 26.6, 24.4, 14.5, 8.5  
 IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2979, 2932, 1711, 1677, 1607, 1393, 1327, 1225, 1107, 1023, 772, 747  
 HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 400.1519 ( $[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 400.1500



### **3-(*N*-Acetyl-5-bromo-3-methylindolin-3-yl)-1-tosylindole (216g)**

**216g** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-5-bromoindole **181d** (100 mg, 0.396 mmol) following general procedure **J** using *N*-Ts-Indole **214c** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to 3-(*N*-Acetyl-5-bromo-3-methylindolin-3-yl)-1-tosylindole **216g** as a white solid (140 mg, 0.267 mmol, **67%**).

#### **Data for 216g :**

**M.p.** : 181-185 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.21 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

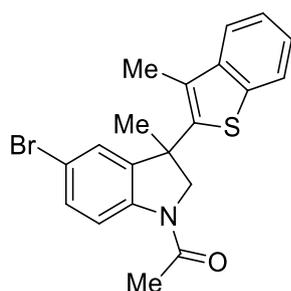
$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.07 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.31 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.96 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 169.0, 145.4, 141.0, 140.0, 136.2, 135.2, 131.6, 130.2, 130.2, 128.4, 127.0, 127.0, 126.5, 126.5, 125.0, 123.6, 123.5, 120.6, 118.7, 116.6, 114.2, 62.5, 43.5, 28.2, 24.3, 21.8

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2969, 1665, 1596, 1476, 1392, 1372, 1175, 1135, 1091, 910, 732, 576

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 545.0505 ( $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_2\text{NaO}_3\text{S}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 545.0482

calculated: 547.0486 ( $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}^{81}\text{BrN}_2\text{NaO}_3\text{S}]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 547.0463



**N-Acetyl-3-(3-methylbenzo[b]thiophen-2-yl)-3-methyl-5-bromoindoline (216h)**

**216h** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-5-bromoindole **181d** (100 mg, 0.396 mmol) following general procedure **J** using 3-methylbenzo[*b*]thiophene **214g** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(3-methylbenzo[*b*]thiophen-2-yl)-3-methyl-5-bromoindoline **216h** as a brownish oil (154 mg, 0.385 mmol, **97%**).

**Data for 216h :**

**R<sub>f</sub>** : 0.37 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

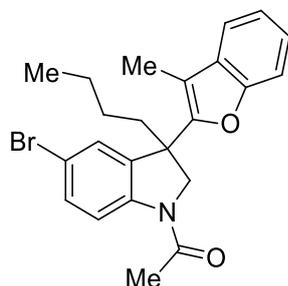
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.8 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.7, 143.0, 141.8, 140.8, 137.1, 131.4, 128.0, 126.6, 124.5, 124.3, 124.3, 122.0, 121.4, 118.5, 116.5, 64.4, 46.0, 30.2, 24.2, 13.1

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3060, 2968, 1669, 1589, 1478, 1391, 1329, 1258, 909, 823, 756, 730

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 422.0185 ([C<sub>20</sub>H<sub>18</sub><sup>79</sup>BrNNaOS]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 422.0163

calculated: 424.0165 ([C<sub>20</sub>H<sub>18</sub><sup>81</sup>BrNNaOS]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 424.0145

**N-Acetyl-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)-3-butyl-5-bromoindoline (216i)**

**216i** was prepared from 1-Acetyl-3-butyl-5-bromoindole **204** (100 mg, 0.340 mmol) following general procedure **J** using 3-methylbenzofuran **214h** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to *N*-Acetyl-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)-3-butyl-5-bromoindoline **216i** as a colorless oil (112 mg, 0.262 mmol, **77%**).

**Data for 216i :**

**R<sub>f</sub>** : 0.27 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

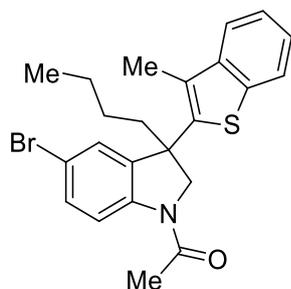
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.36-2.14 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.41-1.23 (m, 3H), 1.19-1.09 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.6, 153.9, 153.3, 141.7, 137.3, 131.7, 130.9, 127.8, 124.3, 122.5, 119.2, 118.7, 116.4, 111.1, 111.0, 60.9, 49.6, 38.6, 26.6, 24.3, 23.1, 14.1, 8.8

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2957, 2931, 2869, 1670, 1589, 1477, 1391, 1333, 1258, 1102, 822, 747

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 426.1069 ( $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}^{79}\text{BrNO}_2]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 426.1064

calculated: 428.1046 ( $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}^{81}\text{BrNO}_2]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 428.1029



**N-Acetyl-3-(3-methylbenzo[b]thiophen-2-yl)-3-butyl-5-bromoindoline (216j)**

**216j** was prepared from 1-Acetyl-3-butyl-5-bromoindole **204** (150 mg, 0.510 mmol) following general procedure **J** using 3-methylbenzo[b]thiophene **214g** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 95/5 to 9/1) led to *N*-Acetyl-3-(3-methylbenzo[b]thiophen-2-yl)-3-butyl-5-bromoindoline **216j** as a brownish oil (163 mg, 0.368 mmol, **72%**).

**Data for 216j :**

$R_f$  : 0.30 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

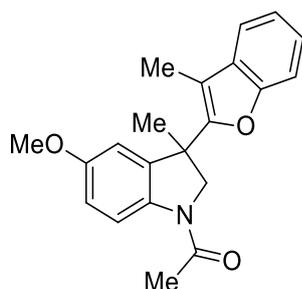
$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.19 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 7.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 7.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.22 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.32-1.21 (m, 3H), 1.12-1.02 (m, 1H), 0.89 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.6, 143.7, 141.9, 141.8, 138.7, 137.3, 131.6, 128.1, 127.4, 124.5, 124.3, 122.1, 121.5, 118.5, 116.5, 62.7, 49.9, 41.9, 26.4, 24.4, 23.0, 14.1, 13.3

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3062, 2957, 2931, 2860, 1668, 1470, 1391, 1330, 1257, 822, 755, 729

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 442.0835 ( $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}^{79}\text{BrNOS}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 442.0836

calculated: 444.0815 ( $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}^{81}\text{BrNOS}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 444.0811



**N-Acetyl-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)-3-methyl-5-methoxyindoline (216k)**

**216k** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-5-methoxyindole **181e** (100 mg, 0.492 mmol) following general procedure **J** using 3-methylbenzofuran **214h** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)-3-methyl-5-methoxyindoline **216k** as yellow crystals (164 mg, 0.489 mmol, **99%**).

**Data for 216k :**

**M.p. :** 117-120 °C

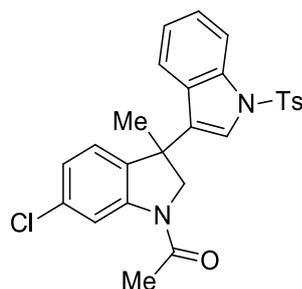
**R<sub>f</sub> :** 0.35 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.2 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 170.0, 156.9, 154.4, 153.3, 138.1, 136.1, 131.1, 124.2, 122.4, 119.2, 118.1, 113.6, 111.0, 110.9, 110.0, 63.4, 55.8, 45.9, 26.3, 24.1, 8.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3018, 2934, 2835, 1659, 1489, 1456, 1401, 1272, 1209, 1036, 820, 747

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 358.1414 ([C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 358.1409



**3-(N-Acetyl-6-chloro-3-methylindolin-3-yl)-1-tosylindole (216l)**

**216l** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-6-chloroindole **181g** (100 mg, 0.481 mmol) following general procedure **J** using *N*-Ts-Indole **214c** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3 to 6/4) led to 3-(*N*-Acetyl-5-bromo-3-methylindolin-3-yl)-1-tosylindole **216l** as a white solid (197 mg, 0.411 mmol, **86%**).

**Data for 216l :**

**M.p.** : 137-140 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.21 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm)** : 8.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.06 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) 4.31 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm)** : 169.3, 145.9, 143.5, 136.9, 136.4, 135.4, 134.1, 130.4, 130.4, 130.4, 128.9, 127.2, 127.2, 125.2, 124.6, 124.2, 124.1, 123.6, 121.1, 117.4, 114.2, 63.1, 43.6, 28.2, 24.4, 21.7

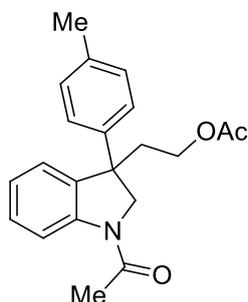
**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3052, 2923, 1663, 1595, 1477, 1446, 1420, 1363, 1299, 1174, 1131, 812

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 501.1010 ([C<sub>26</sub>H<sub>23</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 501.0991

calculated: 503.0983 ([C<sub>26</sub>H<sub>23</sub><sup>37</sup>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 503.0969

## VIII. Synthesis of indolinic heterocycles

### A. Synthesis of **217a** and **217b**



#### **2-(N-Acetyl-3-(4-methylphenyl)indolin-3-yl)ethyl acetate (217a)**

**217a** was prepared from 2-(N-Acetyl-indol-3-yl)ethyl acetate **205b** (150 mg, 0.611 mmol) following general procedure **J** using toluene **210k** as electron rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to 2-(N-Acetyl-3-(4-methylphenyl)indolin-3-yl)ethyl acetate **217a** as a brownish oil (180 mg, 0.533 mmol, **87%**).

#### **Data for 217a :**

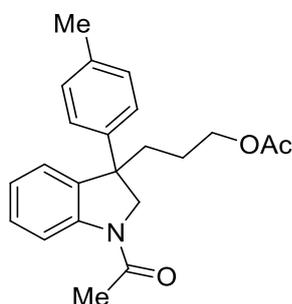
**R<sub>f</sub>** : 0.22 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 170.9, 168.5, 142.9, 142.2, 136.8, 135.9, 129.5, 129.5, 128.6, 126.3, 126.3, 124.8, 124.0, 117.4, 63.7, 61.4, 50.2, 37.8, 24.4, 21.0, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3025, 2924, 1737, 1666, 1596, 1481, 1460, 1401, 1239, 1041, 818, 757

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 360.1570 ([C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 360.1561



#### **3-(N-Acetyl-3-(4-methylphenyl)indolin-3-yl)propyl acetate (217b)**

**217b** was prepared from 3-(N-Acetyl-indol-3-yl)propyl acetate **205c** (200 mg, 0.771 mmol) following general procedure **J** using toluene **210k** as electron rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to 3-(N-Acetyl-3-(4-

methylphenyl)indolin-3-yl)propyl acetate **217b** as a brownish oil (192 mg, 0.546 mmol, 71%).

**Data for 217b :**

**R<sub>f</sub>** : 0.26 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

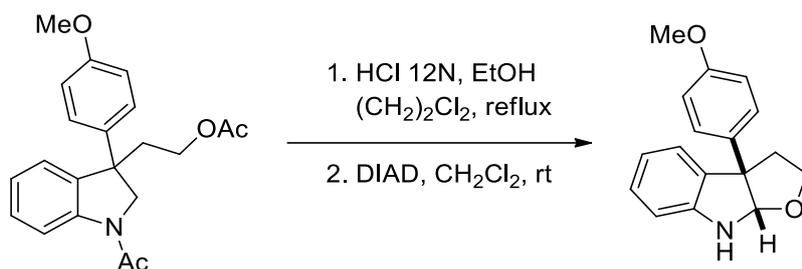
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 4H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 171.0, 168.5, 143.0, 142.6, 136.6, 129.4, 129.4, 129.4, 128.3, 126.5, 126.5, 124.8, 123.8, 117.2, 64.4, 63.7, 51.2, 35.9, 24.3, 24.2, 21.0, 20.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2955, 1736, 1666, 1596, 1513, 1481, 1400, 1282, 1240, 1050, 818, 757

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 374.1727 ([C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 374.1728

B. Synthesis of 3-arylfurano & 3-arylpyranoindolines



**3a-(4-methoxyphenyl)-3,3a,8,8a-tetrahydrofuro[2,3-*b*]indole (218a)**

**General procedure K :** To a solution of 2-(*N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)ethyl acetate **207f** (61 mg, 0.25 mmol) in a 2:1 mixture of EtOH and (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.9 mL) was added HCl 12N (0.65 mL). The reaction media was heated to reflux overnight then cooled down to room temperature and diluted with dichloromethane. The reaction was then carefully quenched with a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>, and the layers separated. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to afford crude deprotected indoline.

The crude indoline was dissolved in dichloromethane (2.5 mL) and DIAD (110 μL, 0.55 mmol) was added to the solution. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours then quenched with a solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated.

Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1 to 85/15) led to 3a-(4-methoxyphenyl)-3,3a,8,8a-tetrahydrofuro[2,3-*b*]indole **218a** as a colorless solid (45 mg, 0.168 mmol, **67% over 2 steps**).

**Data for 218a :**

**M.p. :** 105-107 °C

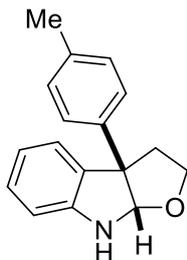
**R<sub>f</sub> :** 0.24 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 7.27-7.22 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71-6.62 (m, 1H), 2.73 (dt, *J* = 11.7, 7.0 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 11.7, 4.2 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 158.5, 149.5, 136.2, 133.0, 128.4, 127.4, 127.4, 124.7, 119.4, 114.1, 114.1, 108.9, 100.7, 68.4, 61.8, 55.4, 40.7

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3391, 2951, 1608, 1513, 1484, 1467, 1295, 1249, 1182, 1035, 827, 746

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 290.1151 ([C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 290.1141



**3a-(4-methylphenyl)-3,3a,8,8a-tetrahydrofuro[2,3-*b*]indole (218b)**

**218b** was prepared from 2-(*N*-Acetyl-3-(4-methylphenyl)indolin-3-yl)ethyl acetate **217a** (100 mg, 0.296 mmol) following general procedure **K**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1) led to 3a-(4-methylphenyl)-3,3a,8,8a-tetrahydrofuro[2,3-*b*]indole **218b** as a colorless oil (61 mg, 0.242 mmol, **82% over 2 steps**).

**Data for 218b :**

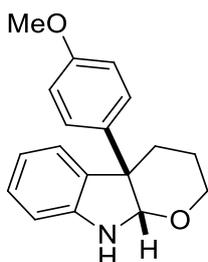
**R<sub>f</sub>** : 0.19 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.24 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 4H), 6.77 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.16 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 11.5, 8.4, 4.7 Hz, 1H), 2.76 (dt, *J* = 11.8, 7.3 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 149.5, 141.1, 136.4, 132.9, 129.4, 129.4, 128.4, 126.1, 126.1, 124.7, 119.4, 108.8, 100.7, 68.3, 62.1, 40.6, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3349, 3051, 2948, 2869, 1607, 1514, 1484, 1468, 1032, 919, 814, 743

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 274.1202 ([C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 274.1198



**4a-(4-methoxyphenyl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrano[2,3-*b*]indole (219a)**

**219a** was prepared from 3-(*N*-Acetyl-indol-3-yl)propyl acetate **207g** (106 mg, 0.288 mmol) following general procedure **K**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1 to 85/15) led to 4a-(4-methoxyphenyl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrano[2,3-*b*]indole **219a** as a white solid (62 mg, 0.219 mmol, **76% over 2 steps**).

**Data for 219a :**

**M.p.** : 116-118 °C

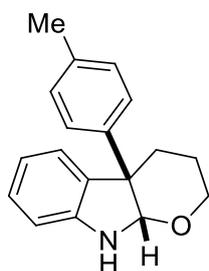
**R<sub>f</sub>** : 0.20 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 8/2)

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :** 7.21-7.16 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.92 (td,  $J = 7.4, 1.0$  Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (ddd,  $J = 11.4, 9.2, 4.3$  Hz, 1H), 2.44 (dtd,  $J = 14.0, 4.3, 1.6$  Hz, 1H), 2.31 (ddd,  $J = 14.0, 11.9, 5.5$  Hz, 1H), 1.71-1.50 (m, 2H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :** 158.3, 149.7, 137.7, 131.9, 128.3, 127.9, 127.9, 124.3, 119.5, 113.7, 113.7, 110.3, 95.5, 62.2, 55.3, 52.2, 31.2, 21.7

**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3360, 2950, 2836, 1609, 1511, 1464, 1250, 1183, 1069, 1035, 826, 740

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 304.1308 ( $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 304.1308



**4a-(4-methylphenyl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrano[2,3-b]indole (219b)**

**219b** was prepared from 3-(*N*-Acetyl-3-(4-methylphenyl)indolin-3-yl)propyl acetate **217b** (88 mg, 0.25 mmol) following general procedure **K**. Flash column chromatography purification (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  : 9/1 to 85/15) led to 4a-(4-methylphenyl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrano[2,3-*b*]indole **219b** as a white foam (49 mg, 0.184 mmol, **74% over 2 steps**).

**Data for 219b :**

**M.p. :** 46-48 °C

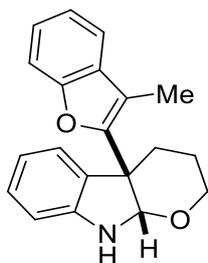
**R<sub>f</sub> :** 0.15 (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  : 9/1)

**$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :** 7.17 (m, 2H), 7.08 (s, 4H), 6.91 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.84 (td,  $J = 11.4, 4.4$  Hz, 1H), 3.64 (ddd,  $J = 11.4, 9.4, 4.2$  Hz, 1H), 2.43 (td,  $J = 14.0, 4.2$  Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.68-1.55 (m, 2H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :** 149.8, 142.8, 136.4, 131.9, 129.1, 129.1, 128.3, 126.8, 126.8, 124.4, 119.5, 110.2, 95.4, 62.1, 52.5, 31.1, 21.6, 21.0

**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3342, 2927, 2869, 1610, 1507, 1465, 1228, 1074, 1013, 811, 740

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 266.1539 ( $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 266.1534



**4a-(3-methylbenzofuran-2-yl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrano[2,3-*b*]indole (219c)**

**219c** was prepared from 3-(*N*-Acetyl-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)indolin-3-yl)propyl acetate **216a** (102 mg, 0.26 mmol) following general procedure **K**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1) led to 4a-(3-methylbenzofuran-2-yl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrano[2,3-*b*]indole **219c** as a white solid (51 mg, 0.167 mmol, **64% over 2 steps**).

**Data for 219c :**

M.p. : 67-68 °C

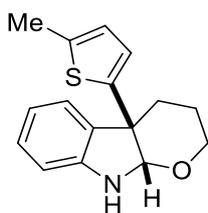
R<sub>f</sub> : 0.21 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.43-7.37 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 4H), 6.88 (td, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.89 (td, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 11.3, 9.0, 4.0 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 14.0, 11.0, 5.0 Hz, 1H), 2.38 (td, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.64 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 153.4, 153.1, 150.1, 131.3, 129.9, 128.9, 124.8, 123.8, 122.1, 119.6, 119.1, 111.5, 110.7, 110.2, 93.0, 61.8, 49.8, 28.3, 20.9, 7.8

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) : 3324, 3052, 2926, 2870, 1611, 1465, 1456, 1238, 1070, 1011, 872, 746

HRMS (ESI<sup>+</sup>) : calculated: 306.1489 ([C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 306.1483



**4a-(5-methylthiophen-2-yl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrano[2,3-*b*]indole (219d)**

**219d** was prepared from 3-(*N*-Acetyl-3-(5-methylthiophen-2-yl)indolin-3-yl)propyl acetate **216b** (41 mg, 0.114 mmol) following general procedure **K**. Flash column chromatography purification (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1) led to 4a-(5-methylthiophen-2-yl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrano[2,3-*b*]indole **219d** as a pale yellow oil (21 mg, 0.077 mmol, **67% over 2 steps**).

**Data for 219d :**

R<sub>f</sub> : 0.23 (Pentane/Et<sub>2</sub>O : 9/1)

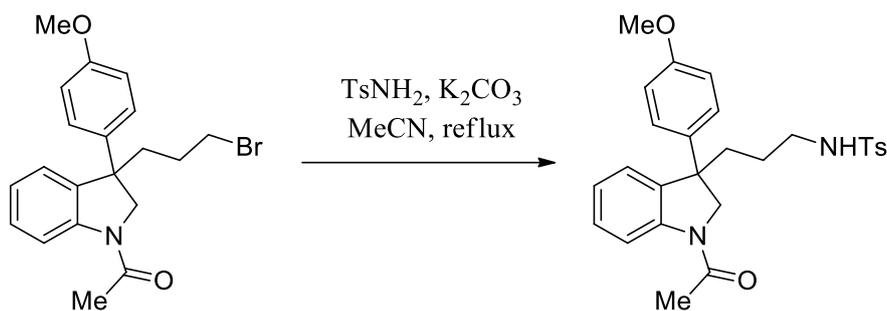
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 7.16 (m, 2H), 6.86 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.83 (dtd, *J* = 11.3, 4.3, 1.4 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 11.4, 9.4, 3.8 Hz, 1H), 2.52 (dtd, *J* = 14.3, 4.3, 1.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (ddd, *J* = 14.3, 11.3, 5.0 Hz, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 149.3, 148.2, 138.2, 132.5, 128.6, 124.7, 123.9, 123.6, 119.7, 110.5, 95.6, 62.4, 50.3, 32.0, 21.7, 15.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3325, 3052, 2919, 2857, 1610, 1482, 1464, 1226, 1069, 1010, 797, 741

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 272.1091 ([C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NOS]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 272.1104

C. Synthesis of pyrrolo/piperidino indolines



**N-(3-(N-acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)propyl)-4-tolylsulfonamide (221a)**

**General procedure L :** To a solution of *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(3-bromopropyl)indoline **207m** (133 mg, 0.342 mmol) in MeCN (1.5 mL) were successively added  $K_2CO_3$  (95 mg, 0.684 mmol) and  $TsNH_2$  (117 mg, 0.684 mmol), and the reaction was heated to reflux. After 5 h, the reaction mixture was filtrated through Celite®, the pad was washed with EtOAc and the solvent was removed under vacuum. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 6/4) led to *N*-(3-(*N*-acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)propyl)-4-tolylsulfonamide **221a** as a white foam (137 mg, 0.286 mmol, **84%**).

**Data for 221a :**

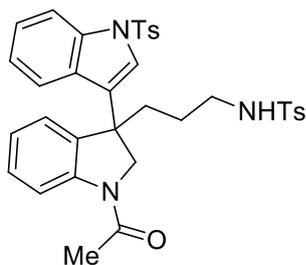
**R<sub>f</sub> :** 0.18 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.11 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.88 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.27-1.17 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 168.7, 158.3, 143.4, 143.0, 137.7, 137.0, 136.8, 129.8, 129.8, 128.2, 127.7, 127.7, 127.1, 127.1, 124.7, 123.8, 117.1, 114.0, 114.0, 63.7, 55.3, 50.9, 43.4, 36.7, 24.9, 24.3, 21.6

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3273, 3063, 2935, 1660, 1646, 1596, 1512, 1481, 1404, 1252, 1159, 735

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 501.1818 ([C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>; [M+Na]<sup>+</sup>); found: 501.1805



**N-(3-(N-acetyl-3-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)indolin-3-yl)propyl)-4-tolylsulfonamide (221b)**

**221b** was prepared from 3-(N-Acetyl-3-(3-bromopropyl)indolin-3-yl)-1-tosylindole **216d** (160 mg, 0.290 mmol) following general procedure **L**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 6/4 to 1/1) led *N*-(3-(*N*-acetyl-3-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)indolin-3-yl)propyl)-4-tolylsulfonamide **221b** as a white foam (102 mg, 0.159 mmol, **55%**).

**Data for 221b:**

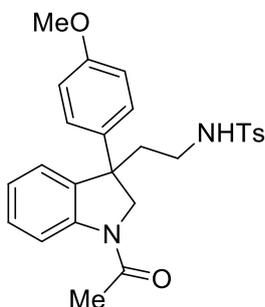
**R<sub>f</sub>** : 0.28 (Cyclohexane/EtOAc : 1/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (m, 8H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.89 (qd, *J* = 6.3, 2.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (td, *J* = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (td, *J* = 12.9, 4.0 Hz, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.8, 145.3, 143.6, 142.9, 136.9, 136.0, 135.2, 134.9, 130.1, 130.1, 129.9, 129.9, 128.8, 128.7, 127.2, 127.2, 127.0, 127.0, 126.7, 124.9, 124.2, 124.1, 123.4, 123.3, 120.8, 117.2, 114.0, 60.5, 46.9, 43.3, 37.0, 24.4, 24.3, 21.7, 21.6

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3280, 3067, 2925, 2251, 1654, 1597, 1482, 1403, 1175, 1091, 910, 734

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 642.2096 ([C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 642.2096



**N-(2-(N-acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)ethyl)-4-tolylsulfonamide (220)**

**220** was prepared from *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(2-bromoethyl)indoline **207I** (140 mg, 0.374 mmol) following general procedure **L**. Flash column chromatography purification

(Cyclohexane/EtOAc : 6/4 to 1/1) led to *N*-(2-(*N*-acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)ethyl)-4-tolylsulfonamide **220** as a colorless oil (144 mg, 0.310 mmol, **83%**).

**Data for 220 :**

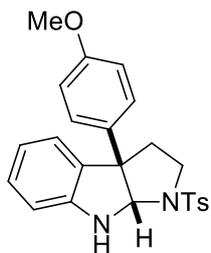
**R<sub>f</sub>** : 0.12 (Cyclohexane/EtOAc : 6/4)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.68 (br s, 1H), 4.07 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.16 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.7, 158.6, 143.7, 142.9, 136.8, 136.8, 135.9, 129.9, 129.9, 128.7, 127.7, 127.7, 127.2, 127.2, 124.7, 124.0, 117.4, 114.2, 114.2, 63.8, 55.4, 50.3, 39.7, 39.6, 24.4, 21.6

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3267, 3065, 2933, 1647, 1596, 1481, 1404, 1329, 1253, 1159, 1093, 732

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 487.1662 ([C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 487.1643



**3a-(4-methoxyphenyl)-1-tosyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-b]indole (222)**

**222** was prepared from *N*-(3-(*N*-acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)propyl)-4-tolylsulfonamide **220** (100 mg, 0.215 mmol) following general procedure **K**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 85/15) led to 3a-(4-methoxyphenyl)-1-tosyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-b]indole **222** as a white solid (74 mg, 0.176 mmol, **82% over 2 steps**).

**Data for 222 :**

**M.p. :** 142-145 °C

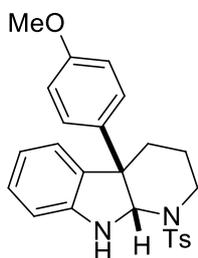
**R<sub>f</sub> :** 0.34 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.77 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.91 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (ddd, *J* = 10.7, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 3.24 (td, *J* = 10.7, 5.7 Hz, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 158.6, 148.9, 143.7, 136.5, 135.2, 131.9, 130.0, 130.0, 128.8, 127.1, 127.1, 127.0, 127.0, 124.0, 119.7, 114.0, 114.0, 110.2, 85.9, 61.4, 61.4, 55.3, 48.3, 37.5, 21.6

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3388, 3051, 2954, 2836, 1608, 1513, 1466, 1337, 1251, 1159, 1035, 738

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 422.1611 ([C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 422.1601



**4a-(4-methoxyphenyl)-1-tosyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrido[2,3-b]indole (223a)**

**223a** was prepared from *N*-(3-(*N*-acetyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-3-yl)propyl)-4-tolylsulfonamide **221a** (92 mg, 0.192 mmol) following general procedure **K**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1) led to 4a-(4-methoxyphenyl)-1-

tosyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrido[2,3-*b*]indole **223a** as a colorless oil (59 mg, 0.135 mmol, 71%).

**Data for 223a :**

**M.p. :** 175-178 °C

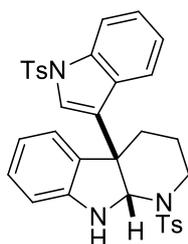
**R<sub>f</sub> :** 0.17 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.77-6.68 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 12.3, 9.1, 4.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (ddd, *J* = 13.6, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 13.6, 9.1, 3.8 Hz, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 158.4, 147.7, 143.4, 137.3, 136.1, 135.1, 129.8, 129.8, 128.5, 128.5, 128.1, 127.1, 127.1, 124.0, 119.6, 113.8, 113.8, 109.7, 79.2, 55.4, 50.7, 39.4, 31.0, 21.6, 20.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>) :** 3363, 3049, 2930, 1608, 1513, 1465, 1337, 1251, 1156, 1031, 827, 666

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) :** calculated: 435.1742 ([C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 435.1738



**1-Tosyl-4a-(1-tosylindol-3-yl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrido[2,3-*b*]indole (223b)**

**223b** was prepared from *N*-(3-(1-acetyl-3-(1-tosylindol-3-yl)indolin-3-yl)propyl)-4-tolylsulfonamide **221b** (81 mg, 0.126 mmol) following general procedure **K**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to 1-Tosyl-4a-(1-tosylindol-3-yl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydropyrido[2,3-*b*]indole **223b** as a colorless oil (68 mg, 0.113 mmol, 90%).

**Data for 223b :**

**M.p. :** 169-171 °C

**R<sub>f</sub> :** 0.10 (Cyclohexane/EtOAc : 9/1)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.21 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.88 (td, *J* =

12.6, 4.6 Hz, 1H), 3.44 (ddd,  $J = 12.6, 9.6, 4.4$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H)

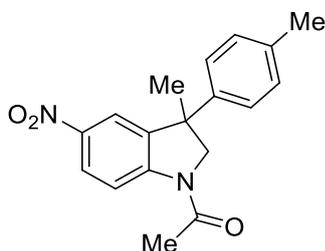
**$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** : 147.1, 145.2, 143.6, 136.8, 135.8, 135.4, 134.0, 130.1, 130.1, 129.4, 129.4, 129.1, 128.5, 126.9, 126.9, 126.6, 126.6, 124.6, 124.5, 123.9, 123.3, 123.0, 121.5, 119.7, 113.7, 109.9, 76.4, 46.2, 39.6, 31.6, 21.7, 21.6, 20.4

**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** : 3367, 3051, 2926, 1598, 1448, 1369, 1223, 1175, 1155, 1093, 910, 736

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 599.1859 ( $[\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2]^+$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 599.1844

## IX. Products from mechanistic studies

### A. Hydroarylation with toluene derivatives



#### **N-Acetyl-5-nitro-3-(4-methylphenyl)-3-methylindoline (239a)**

**239a** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-5-nitroindole **181a** (50 mg, 0.229 mmol) following general procedure **J**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-5-nitro-3-(4-methylphenyl)-3-methylindoline **239a** as a brownish oil (12 mg, 0.038 mmol, **17%**).

#### **Data for 239a :**

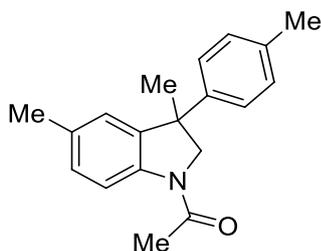
**R<sub>f</sub>** : 0.24 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 4H), 4.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.6, 147.4, 144.2, 142.4, 141.4, 137.2, 129.6, 129.6, 126.2, 126.2, 125.1, 120.0, 116.6, 66.5, 47.4, 27.3, 24.4, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3019, 2970, 1734, 1680, 1596, 1515, 1479, 1393, 1318, 1263, 1100, 817

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 311.1390 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 311.1380



#### **N-Acetyl-3-(4-methylphenyl)-3,5-dimethylindoline (239b)**

**239b** was prepared from 1-Acetyl-3,5-dimethylindole **208a** (100 mg, 0.534 mmol) following general procedure **J**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/ EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methylphenyl)-3,5-dimethylindoline **239b** as a brownish oil (87 mg, 0.312 mmol, **58%**).

#### **Data for 239b :**

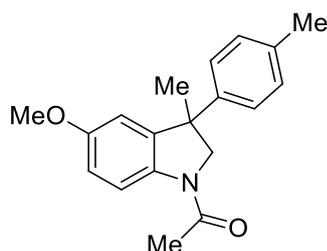
$R_f$  : 0.34 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.15 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 4H), 7.06 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.12 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.00 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.3, 144.1, 142.4, 140.1, 139.9, 136.4, 133.8, 129.3, 129.3, 128.7, 126.4, 126.4, 124.4, 116.9, 66.2, 47.6, 27.1, 24.2, 21.2, 21.0

$\text{IR}$  (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3021, 2966, 2922, 2871, 1665, 1489, 1429, 1395, 1335, 1276, 1020, 819

$\text{HRMS}$  ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 280.1692 ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 280.1692



**N-Acetyl-5-methoxy-3-(4-methylphenyl)-3-methylindoline (239c)**

**239c** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-5-methoxyindole **181e** (100 mg, 0.492 mmol) following general procedure **J**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-5-methoxy-3-(4-methylphenyl)-3-methylindoline **239c** as a pale brown solid (121 mg, 0.409 mmol, **83%**).

**Data for 239c :**

**M.p.** : 103-105 °C

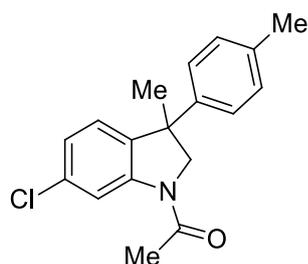
$R_f$  : 0.25 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.19 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 4H), 6.79 (dd,  $J$  = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 4.11 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 3.99 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 168.0, 156.8, 143.7, 141.3, 136.6, 136.3, 129.4, 129.4, 126.4, 126.4, 117.9, 112.8, 110.1, 66.3, 55.8, 47.8, 27.1, 24.0, 21.0

$\text{IR}$  (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2965, 2923, 2829, 1658, 1593, 1486, 1400, 1336, 1272, 1207, 1035, 817

$\text{HRMS}$  ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 296.1645 ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2]^+; [\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 296.1632



**N-Acetyl-6-chloro-3-(4-methylphenyl)-3-methylindoline (239d)**

**239d** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-6-chloroindole **181g** (100 mg, 0.481 mmol) following general procedure **J** using toluene as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/ EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-6-chloro-3-(4-methylphenyl)-3-methylindoline **239d** as a white foam (136 mg, 0.453 mmol, **94%**).

**Data for 239d :**

**M.p.** : 79-81 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.37 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

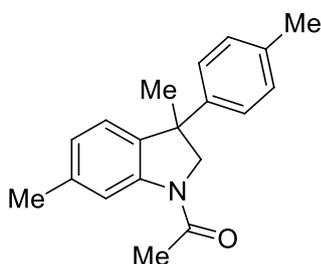
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 4H), 7.01 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.9, 143.4, 143.3, 138.3, 136.7, 133.7, 129.4, 129.4, 126.3, 126.3, 124.7, 124.2, 117.4, 66.3, 47.4, 27.2, 24.2, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3024, 2968, 2925, 1670, 1594, 1512, 1476, 1420, 1394, 1335, 1072, 816

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 322.0969 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>CINNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 322.0961

calculated: 324.0941 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub><sup>37</sup>CINNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 324.0942

**N-Acetyl-3-(4-methylphenyl)-3,6-dimethylindoline (239e)**

**239e** was prepared from 1-Acetyl-3,6-dimethylindole **208d** (100 mg, 0.534 mmol) following general procedure **J**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methylphenyl)-3,6-dimethylindoline **239e** as a brownish oil (99 mg, 0.354 mmol, **66%**).

**Data for 239e :**

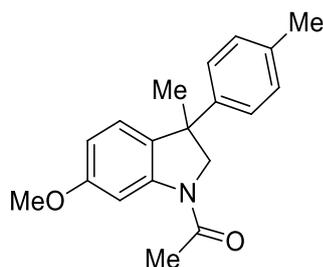
**R<sub>f</sub>** : 0.36 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.14 (s, 1H), 7.13 (s, 4H), 6.88 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.6, 144.1, 142.5, 138.1, 136.9, 136.4, 129.2, 129.2, 126.3, 126.3, 124.9, 123.6, 117.7, 66.3, 47.3, 27.3, 24.3, 21.7, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3020, 2922, 1665, 1497, 1429, 1397, 1335, 1279, 1115, 1020, 815

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 280.1692 ([C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 280.1690



**N-Acetyl-6-methoxy-3-(4-methylphenyl)-3-methylindoline (239f)**

**239f** was prepared from 1-Acetyl-3-methyl-6-methoxyindole **181h** (80 mg, 0.393 mmol) following general procedure **J**. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-6-methoxy-3-(4-methylphenyl)-3-methylindoline **239f** as a brownish oil (9 mg, 0.031 mmol, **8%**).

**Data for 239f** :

**R<sub>f</sub>** : 0.28 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

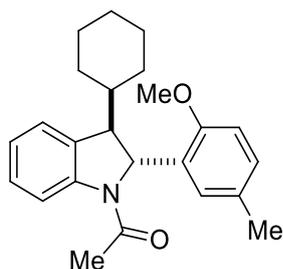
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.8, 159.9, 144.4, 143.6, 136.4, 131.8, 129.3, 129.3, 126.4, 126.4, 124.3, 110.7, 102.8, 66.8, 55.8, 47.1, 27.5, 24.4, 21.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2924, 1665, 1596, 1488, 1448, 1399, 1319, 1215, 1033, 817, 666

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 296.1645 ([C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 296.1637

*B. Hydroarylation and Acetyl shifts of 1-Acetylintoles*



**N-Acetyl-2-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-cyclohexylindoline (242)**

**242** was prepared from 1-Acetyl-3-cyclohexylindole **205a** (80 mg, 0.330 mmol) following general procedure **J** using 4-methylanisole **155** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-2-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-cyclohexylindoline **242** as colorless solid (84 mg, 0.231mmol, **70%**).

**Data for 242 :**

**M.p.** : 93-95 °C

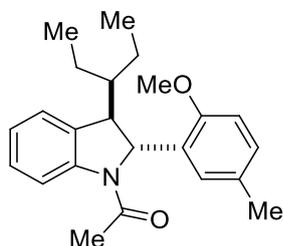
**R<sub>f</sub>** : 0.35 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.11-6.98 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.78-1.59 (m, 6H), 1.29-1.08 (m, 5H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.3, 153.5, 143.6, 132.7, 130.4, 130.3, 128.9, 127.9, 125.8, 125.7, 123.6, 116.8, 110.4, 62.2, 56.0, 55.3, 44.4, 29.8, 29.3, 26.7, 26.6, 26.5, 23.8, 20.7

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2925, 2851, 1663, 1597, 1499, 1479, 1461, 1396, 1246, 1112, 1031, 756

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 386.2091 ([C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 386.2075



**N-Acetyl-2-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-(pentan-3-yl)indoline (245)**

**245** was prepared from 1-Acetyl-3-(pentan-3-yl)indole **243** (80 mg, 0.348 mmol) following general procedure **J** using 4-methylanisole **155** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-2-(2-

methoxy-5-methylphenyl)-3-(pentan-3-yl)indoline **245** as colorless oil (44 mg, 0.125 mmol, **36%**).

**Data for 245 :**

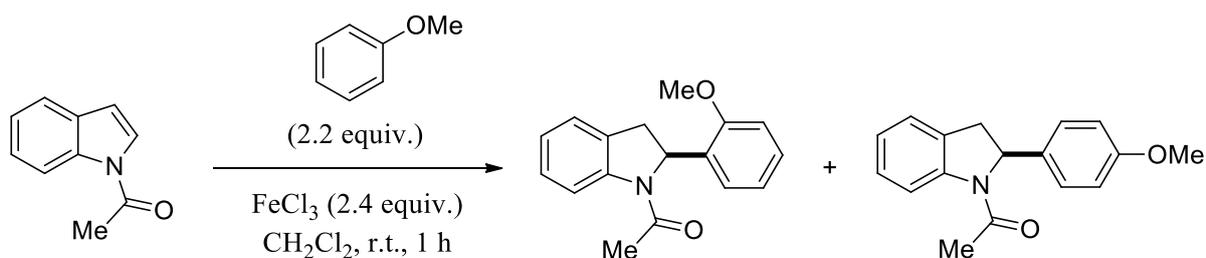
**R<sub>f</sub>** : 0.33 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.20 (t<sub>app</sub>, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.5, 153.4, 144.1, 133.1, 130.9, 130.5, 128.9, 127.9, 125.9, 125.2, 123.9, 116.9, 110.3, 61.8, 55.3, 52.1, 48.4, 23.9, 23.0, 22.3, 20.8, 12.4, 12.2

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2960, 2931, 2873, 1664, 1596, 1499, 1479, 1460, 1395, 1246, 1031, 754

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 374.2091 ([C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 374.2072



**N-Acetyl-2-(2-methoxyphenyl)indoline (248a)**

**248a** was obtained from 1-Acetylimidole **247** (80 mg, 0.502 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-2-(2-methoxyphenyl)indoline **248a** as a white solid (52 mg, 0.195 mmol, **39%**) and *N*-Acetyl-2-(4-methoxyphenyl)indoline **248b** as colorless oil (42 mg, 0.157 mmol, **32%**) along with an inseparable mixture (1/3) of **248a** and **248b** respectively (21 mg, 0.078 mmol, **15%**).

**Data for 248a :**

**M.p.** : 107-109 °C

**R<sub>f</sub>** : 0.22 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.02 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* = 16.2, 10.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 16.2, 1.9 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 169.7, 155.6, 143.4, 131.0, 130.1, 128.7, 127.6, 125.1, 125.0, 124.0, 121.1, 117.2, 110.5, 58.2, 55.5, 37.8, 23.8

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3005, 2936, 2837, 1662, 1599, 1481, 1462, 1396, 1243, 1107, 1027, 753

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 290.1151 ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 290.1145

**N-Acetyl-2-(4-methoxyphenyl)indoline (248b)**

**Data for 248b :**

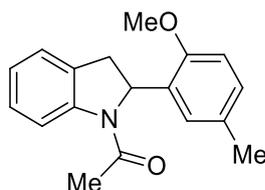
$R_f$  : 0.14 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.31 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.14-7.02 (m, 4H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.32 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.94 (dd,  $J = 16.1, 1.8$  Hz, 1H), 2.04 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 169.7, 159.2, 143.4, 135.4, 129.4, 127.8, 127.8, 126.3, 126.3, 125.0, 124.1, 117.1, 114.5, 63.2, 55.4, 39.2, 24.3

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3002, 2955, 2836, 1660, 1611, 1598, 1512, 1480, 1394, 1248, 1177, 755

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) : calculated: 290.1151 ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2]^+; [\text{M}+\text{Na}]^+$ ); found: 290.1149



**N-Acetyl-2-(2-methoxy-5-methylphenyl)indoline (249)**

**249** was prepared from 1-Acetylintole **247** (80 mg, 0.502 mmol) following general procedure **J** using 4-methylanisole **155** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2) led to *N*-Acetyl-2-(2-methoxy-5-methylphenyl)indoline **249** as colorless crystals (101 mg, 0.359 mmol, **71%**).

**Data for 249 :**

$M.p.$  : 144-146  $^{\circ}\text{C}$

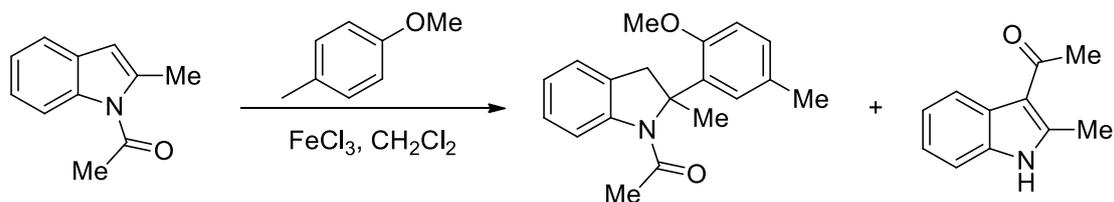
$R_f$  : 0.21 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.71 (dd,  $J = 10.1, 1.7$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (dd,  $J = 16.3, 10.3$  Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 10.3, 1.7$  Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 169.8, 153.5, 143.4, 130.7, 130.3, 130.2, 128.9, 127.6, 125.5, 125.0, 124.0, 117.2, 110.5, 58.1, 55.6, 37.9, 23.8, 20.7

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2923, 2836, 1662, 1598, 1499, 1481, 1461, 1395, 1245, 1111, 1031, 754

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 304.1309 ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 304.1307



**N-Acetyl-2-(2-methoxy-5-methylphenyl)-2-methylindoline (251)**

**251** was prepared from 1-Acetyl-2-methylindole **250** (80 mg, 0.461 mmol) following general procedure **J** using 4-methylanisole **155** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 8/2 to 7/3) led to *N*-Acetyl-2-(2-methoxy-5-methylphenyl)-2-methylindoline **251** as a colorless oil (41 mg, 0.139 mmol, **30%**) and 3-Acetyl-2-methylindole as a white solid **255** (22 mg, 0.127 mmol, **28%**).

**Data for 255 :**

**R<sub>f</sub>** : 0.26 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.06 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.7, 155.5, 143.5, 132.7, 129.8, 129.6, 129.6, 127.5, 127.4, 123.9, 123.4, 118.4, 112.2, 67.1, 55.9, 47.4, 27.1, 24.6, 20.9

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2935, 2834, 1649, 1598, 1498, 1481, 1461, 1379, 1250, 1140, 1028, 754

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 318.1465 ([C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 318.1456

**3-Acetyl-2-methylindole (255)**

**Data for 255 :**

**M.p.** : 155-160 °C

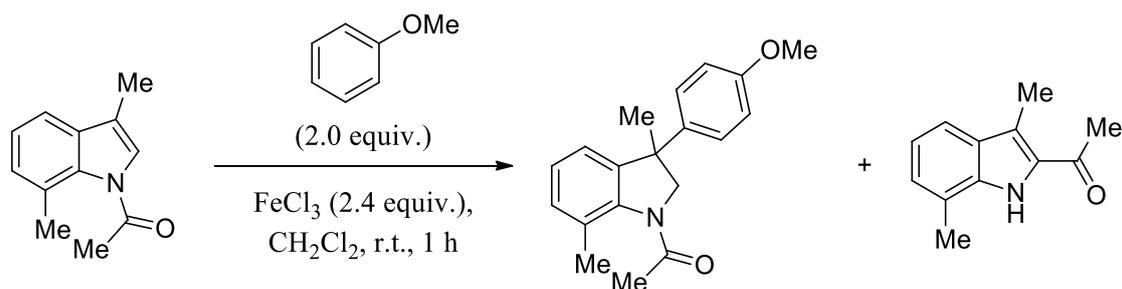
**R<sub>f</sub>** : 0.24 (Cyclohexane/EtOAc : 7/3)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 11.83 (br s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** : 193.0, 144.1, 134.7, 126.9, 121.7, 121.2, 120.6, 113.5, 111.1, 30.9, 15.0

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3169, 3102, 2918, 1610, 1578, 1486, 1458, 1415, 1192, 1027, 969, 738

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 174.0913 ([C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO]<sup>+</sup>;[M+H]<sup>+</sup>); found: 174.0908



### N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3,7-dimethylindoline (253)

**253** was prepared from 1-Acetyl-3,7-dimethylindole **252** (80 mg, 0.427 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 9/1 to 8/2) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-3,7-dimethylindoline **253** as a brownish oil (25 mg, 0.085 mmol, **20%**) along with 2-Acetyl-3,7-dimethylindole **254** as colorless crystals (34 mg, 0.182 mmol, **43%**).

#### Data for 253 :

**R<sub>f</sub>** : 0.14 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 7.14-7.07 (m, 4H), 6.90 (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.13 (br s, 1H), 3.96 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 169.6, 158.3, 142.5, 141.7, 137.3, 130.2, 129.2, 127.6, 127.6, 125.7, 120.9, 113.8, 113.8, 67.0, 55.2, 48.8, 24.9, 23.4, 20.3

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2961, 2930, 2835, 1669, 1608, 1511, 1386, 1374, 1250, 1183, 1031

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 318.1465 ([C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 318.1455

### 2-Acetyl-3,7-dimethylindole (254)

#### Data for 254 :

**M.p.** : 132-135 °C

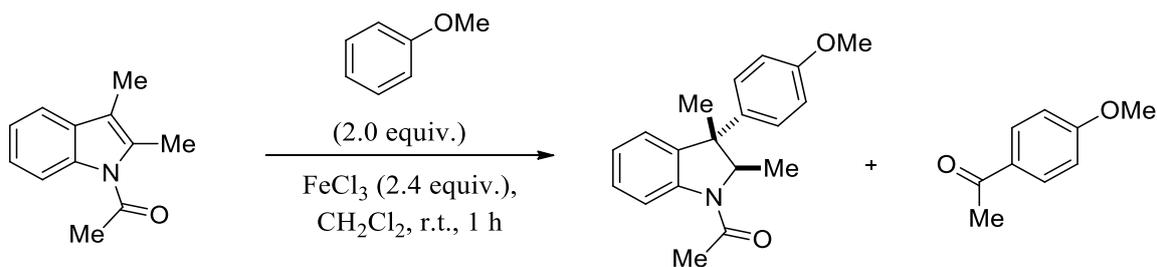
**R<sub>f</sub>** : 0.43 (Cyclohexane/EtOAc : 8/2)

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.90 (br s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.04 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 190.6, 136.0, 132.7, 128.7, 126.8, 121.3, 120.5, 119.4, 119.0, 29.1, 16.6, 11.4

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 3337, 2913, 1636, 1539, 1443, 1417, 1354, 1323, 1238, 971, 777, 744

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 210.0889 ([C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NNaO]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 210.0889



**N-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dimethylindoline (257)**

**257** was prepared from 1-Acetyl-2,3-dimethylindole **256** (94 mg, 0.502 mmol) following general procedure **J** using anisole **206** as electron-rich arene. Flash column chromatography purification (Cyclohexane/EtOAc : 7/3) led to *N*-Acetyl-3-(4-methoxyphenyl)-2,3-dimethylindoline **257** as a yellow oil (33 mg, 0.111 mmol, **22%**) along with 4-methoxyacetophenone **258** (27 mg, 0.176 mmol, **35%**).

**Data for 257 :**

**R<sub>f</sub>** : 0.4 (Cyclohexane/EtOAc : 1/1)

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 8.15 (br s, 1H), 7.35-7.12 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.43-4.25 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.12 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** : 168.0, 158.2, 141.3, 140.8, 128.3, 127.0, 127.0, 124.5, 124.3, 118.3, 117.7, 113.9, 113.9, 69.5, 55.3, 50.3, 23.5, 21.3, 16.8

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)** : 2978, 1658, 1598, 1510, 1480, 1397, 1281, 1251, 1183, 1032, 828, 759

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** : calculated: 318.1464 ([C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>;[M+Na]<sup>+</sup>); found: 318.1457