



**HAL**  
open science

# Couplages oxydants entre indoles et phénols pour la synthèse de benzofuroindolines naturelles

Natacha Denizot

► **To cite this version:**

Natacha Denizot. Couplages oxydants entre indoles et phénols pour la synthèse de benzofuroindolines naturelles. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE), 2015. Français. NNT : 2015SACLS147 . tel-01683135

**HAL Id: tel-01683135**

**<https://theses.hal.science/tel-01683135>**

Submitted on 12 Jan 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2015SACLS147

THESE DE DOCTORAT  
DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY,  
préparée à l'Université Paris-Sud

ÉCOLE DOCTORALE N°571 2MIB

Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Chimie

Par

**M<sup>elle</sup> Natacha Denizot**

Couplages Oxydants entre Indoles et Phénols pour la Synthèse  
de Benzofuroindolines Naturelles

**Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 26 Novembre 2015 :**

**Composition du Jury :**

M., Poupon, Erwan	Professeur, Université Paris-Sud	Président
M., Poisson, Jean-François	Professeur, Université Joseph-Fourier	Rapporteur
M., Evano, Gwilherm	Professeur, Université Libre de Bruxelles	Rapporteur
M., Arseniyadis, Stellios	Reader, Queen Mary University of London	Examineur
M., Kouklovsky, Cyrille	Professeur, Université Paris-Sud	Examineur
M., Vincent, Guillaume	Chargé de recherche, Université Paris-Sud	Directeur de thèse





## Remerciements

Mes premiers remerciements s'adressent aux Dr. Jean-François Poisson et Dr. Gwilherm Evano qui m'ont fait l'honneur d'être les rapporteurs de ce manuscrit. Je voudrais également remercier le Dr. Stelios Arseniyadis et le Dr. Erwan Poupon d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je tiens à présenter toute ma gratitude au Prof. Cyrille Kouklovsky de m'avoir permise de réaliser mon doctorat au sein de son laboratoire ainsi que pour son aide et son écoute tout au long cette période. J'adresse également mes remerciements à mon directeur de thèse Dr. Guillaume Vincent pour m'avoir fait part à ce projet passionnant, des discussions que l'on a pu avoir ainsi que de son soutien et de son aide. Cela a été un véritable plaisir de travailler avec toi.

Je veux aussi présenter ma plus grande sympathie aux permanents du laboratoire, Valérie Alézra, Nicolas Rabasso, Antoine Fadel, Dominique Callas pour l'ambiance agréable et dynamique du laboratoire ; et plus particulièrement Didier Gori sans qui ces trois ans auraient été moins drôles.

Je tiens à remercier les doctorants du laboratoire, et tout d'abord Pauline avec qui j'ai pu parler de chimie bien sûr (t'es au top) mais aussi de musique et autres, mais surtout de notre hobby commune ; la lecture de thriller. Je tiens à te remercier pour tout ces moments mais également pour ta gentillesse, ainsi que la joie et la bonne humeur que tu apporte au labo, tu as été d'un grand soutien dans les moments plus dure et puis on n'est pas les derniers sur l'humour.

Je veux également remercier Anais qui a été une super voisine de paillasse, on a eu pas mal de discussions pendant nos colonnes et partagées nos galères de manip et tu as finalement réussi à me faire devenir un peu geek.

Mes remerciements sont ensuite pour Vincent le petit dernier. Entre les grandes discussions aux pauses café, ton humour qui me fera toujours rire, et de très bon apéro, je peux dire que tu prends bien la relève de la bonne ambiance dans le labo.

Je veux ensuite remercier les autres doctorants du laboratoire Terry, Rémy, Yang, Maxime ; les post-doctorants, Baby et Raj ; ceux des autres laboratoires, Florian, Bastien, P-A, Claire et Olga pour tous ces bons moments de convivialité et de soutien que l'on a pu partager.

Bien sûr, je n'oublie pas les anciens de l'équipe, Dr. Annie Pouilhès avec qui j'ai pu partager une partie de ce projet de thèse et également de très bons moments, Mélissa qui fut une stagiaire au top, Andrii qui m'a fait découvrir son pays l'Ukraine, et Morgan aux pause-café.

Je n'oublie bien évidemment pas Rodolphe mon binôme depuis quelques années maintenant. Tu m'as fait signer pour ce doctorat et oui sans toi je serai probablement déjà avec mes chèvres. J'ai vraiment apprécié travailler avec toi et je suis contente d'avoir pu entretenir cette amitié qui a commencé à un temps où tu découvrais la chimie organique. Maintenant l'élève a dépassé le maître et « Tu es au Top mon binôme ».

J'adresse ces remerciements également à Jean-Pierre Baltaze et Amandine pour leur aide en RMN, Régis Guillot pour la cristallographie, et Delphine et Tanya pour les analyses de masse.

Je veux également remercier Nicolas qui m'a vraiment soutenu tous les jours pendant ces trois ans et enfin ma famille qui m'a poussé à aller toujours plus loin, à faire ce qui me plaît. Ils m'ont apportés leur plus grand soutien dans tout les choix que j'ai fait et je tiens à leurs dédiés ce manuscrit.

## Table des abréviations

(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	Hydroquinine 1,4-phthalazinediyl diéther
Ac	Acétyle
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu <sub>4</sub> NI	Iode tétra- <i>n</i> butylammonium
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinone
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
EDCI	1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
HATU	Hexafluorophosphate de 3-oxyde de 1-[Bis(diméthylamino)méthylène]-1H-1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i> ]pyridinium
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HOBt	Hydroxybenzotriazole
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -Fluorodibenzènesulfonimide
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PIDA	(Diacétoxyiodo)benzène
PIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SN	Substitution Nucléophile
TA	Température Ambiante
TMS	Triméthylsilyle

# Table des matières

Introduction générale.....	1
<b>I. Présentation des benzofuroindolines.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Benzofuroindolines naturelles : isolement, structure et intérêt biologique.....</b>	<b>4</b>
2.1 Le diazonamide A .....	4
2.2. L'azonazine.....	6
2.3 La bipleiophylline.....	6
2.4 La voacalgine A .....	7
<b>3. Synthèse du motif benzofuroindoline .....</b>	<b>9</b>
3.1 A partir d'oxindole .....	9
3.2 A partir d'indoles .....	12
<b>4. Synthèse d'indolines C3-arylés.....</b>	<b>24</b>
4.1 Indoles nucléophiles .....	24
4.2 A partir de radicaux .....	31
4.3 Indoles électrophiles.....	34
<b>5. Travaux du laboratoire sur la synthèse de benzofuroindolines .....</b>	<b>40</b>
5.1 Hydroarylation de <i>N</i> -Ac-indoles.....	40
5.2 Couplage oxydant radicalaire entre <i>N</i> -Ac-indoles et phénols.....	42
5.3 A partir de <i>N</i> -hydroxyindoles .....	43
<b>6. Présentation du projet de thèse .....</b>	<b>46</b>
<b>II. Arylation diastéréodivergente du tryptophane par la tyrosine : Vers la synthèse du diazonamide A et de l'azonazine.....</b>	<b>49</b>
1. Rétrosynthèse .....	49
2. Etude préliminaire.....	52
3. Précurseurs du diazonamide A .....	53
3.1. Couplage intermoléculaire à partir de la <i>N,N'</i> -bisBoc- <i>exo</i> -bromopyrroloindoline.....	53
3.2. Couplage intramoléculaire .....	57
3.3. Couplage intermoléculaire à partir de la <i>N,N'</i> -bisCO <sub>2</sub> Me- <i>exo</i> -bromopyrroloindoline.....	61
4. Précurseurs de l'azonazine à partir d'une <i>endo</i> -bromopyrroloindoline.....	64
5. Vers les benzofuroindolines .....	69
6. Conclusion .....	72

<b>III. Synthèse de benzofuroindolines par couplage oxydant direct entre indoles et phénols</b>	73
.....	73
<b>1. Stratégie</b> .....	73
<b>2. Mise au point du couplage oxydant indole-phénol</b> .....	76
<b>2.1. Optimisation à partir de l'iodoindolénine</b> .....	76
<b>3. Champs d'application du couplage oxydant monotope</b> .....	84
<b>3.1. Etude des indoles</b> .....	84
<b>3.2. Etude des phénols</b> .....	88
<b>3.3. Développement de la méthode sur des indoles <i>N</i>-substitués</b> .....	95
<b>4. Conclusion</b> .....	99
<b>IV. Vers la synthèse totale de la voacalgine A et de la bipleiophylline</b> .....	101
<b>1. Introduction</b> .....	101
<b>2. Couplage oxydant au NIS sur des modèles de la pleiocarpamine</b> .....	103
<b>2.1. Application à des tétrahydro-<math>\beta</math>-carbolines tricycliques</b> .....	104
<b>3. Synthèse de benzofuroindolines à partir d'un dérivé catéchol</b> .....	118
<b>3.1. Couplage oxydant entre le tétrahydrocarbazole et des catéchols</b> .....	119
<b>4. Tests Biologiques</b> .....	127
<b>5. Conclusion</b> .....	130
<b>V. Conclusions et Perspectives</b> .....	133
<b>Experimental Section</b> .....	139



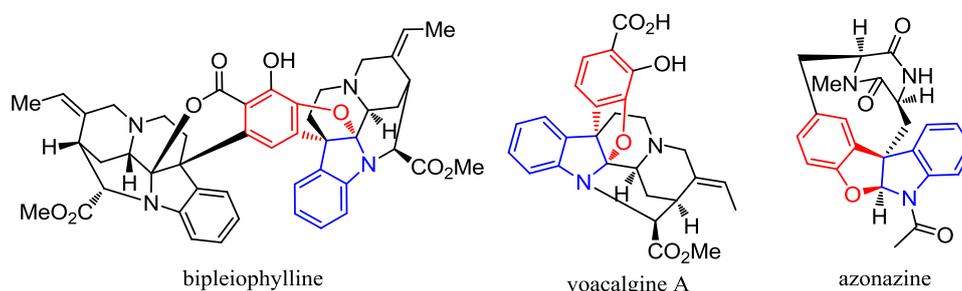
## Introduction générale

Le noyau benzofuro[2,3-*b*]indoline est une structure complexe composée, comme son nom l'indique d'une partie indoline et d'une partie benzofurannique (figure 1).



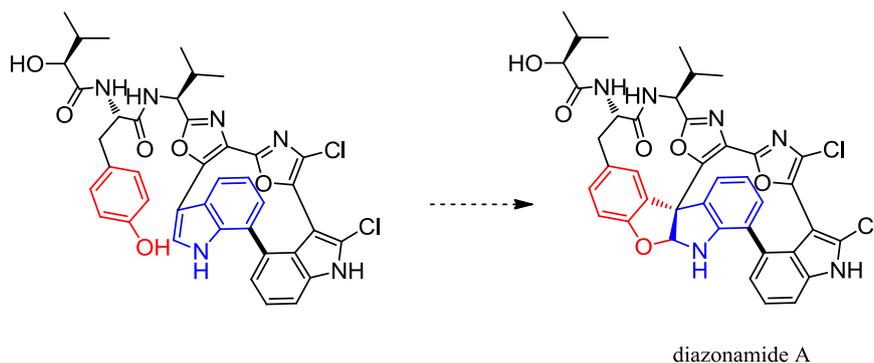
*Figure 1 : Motif benzofuroindoline*

Ce motif est présent dans diverses substances naturelles telles que la bipleiophylline, la voacalgine A ou l'azonazine qui ont des origines diverses (schéma 1). Mais c'est principalement lors de la découverte du diazonamide A que l'intérêt synthétique et biologique de ce motif est né.



*Schéma 1 : Benzofuroindolines naturelles*

En effet, le diazonamide A est une molécule naturelle d'origine marine de structure peptidique. La formation biogénétique du noyau benzofuroindoline serait le résultat d'un couplage oxydant entre un indole et un phénol (schéma 2).



**Schéma 2 :** Formation biogénétique du diazonamide A

Ce manuscrit va donc présenter l'intérêt biologique mais surtout synthétique du motif benzofuroindoline. Il sera développé tout d'abord une partie bibliographique sur la formation de benzofuroindolines et d'indolines C3-arylées, puis nos travaux de recherche seront présentés.

Ayant pour but la synthèse du motif benzofuroindoline, deux différentes approches ont été mises en place. La première, inspirée par la biosynthèse de l'azonazine ou du diazonamide A, abordera un couplage entre des bromopyrroloindolines dérivées du tryptophane et des dérivés de phénols dont la tyrosine.

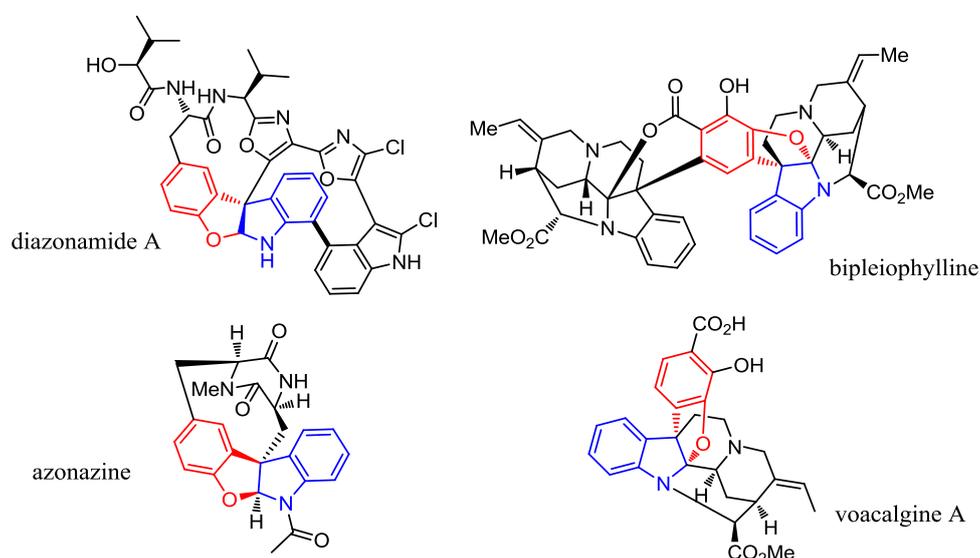
La deuxième partie présentera les résultats d'une nouvelle méthode de synthèse du motif benzofuroindoline via un couplage oxydant entre des indoles et des phénols à l'aide du *N*-iodosuccinimide.

Enfin, cette dernière méthode sera appliquée à une approche de la synthèse totale de la bipleiophylline et de la voacalgine A à partir de dérivés indoliques polycycliques analogues de la pleiocarpamine.

# I. Présentation des benzofuroindolines

## 1. Introduction

Le noyau benzofuro[2,3-*b*]indoline se retrouve dans plusieurs substances naturelles et certaines d'entre elles possèdent une activité biologique remarquable. Il est ainsi possible de citer : le diazonamide A, l'azonazine, la bipleiophylline et la voacalgine A (schéma 3).



*Schéma 3 : Substances naturelles contenant le motif benzofuroindoline*

Nous allons ainsi présenter les différentes substances naturelles et s'intéresser aux méthodes synthétiques permettant d'accéder à la structure benzofuroindoline afin de réaliser la synthèse totale des produits naturels cités et d'accéder à des analogues au fort potentiel biologique.

## 2. Benzofuroindolines naturelles : isolement, structure et intérêt biologique

### 2.1 Le diazonamide A

Le diazonamide A est un composé d'origine peptidique extraite de l'espèce marine des ascidies, et plus particulièrement du *Diazona angulata*.<sup>1</sup> Malgré l'attribution d'une structure erronée qui sera corrigée par la suite, cette molécule s'est avérée très prometteuse dès les premiers tests biologiques en tant qu'agent antimittotique, avec un IC<sub>50</sub> inférieur à 15 ng/mL sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. Au vu de cet intérêt biologique, plusieurs groupes ont eu pour but sa synthèse totale, et c'est en 2001 que le groupe de Harran<sup>2,3</sup> a obtenu la structure **1** décrite par Fenical en 1991. Malheureusement, les tests biologiques effectués sur cette structure synthétique se sont montrés moins concluants. En effet une baisse de l'activité biologique et une instabilité de la molécule ont été observées.

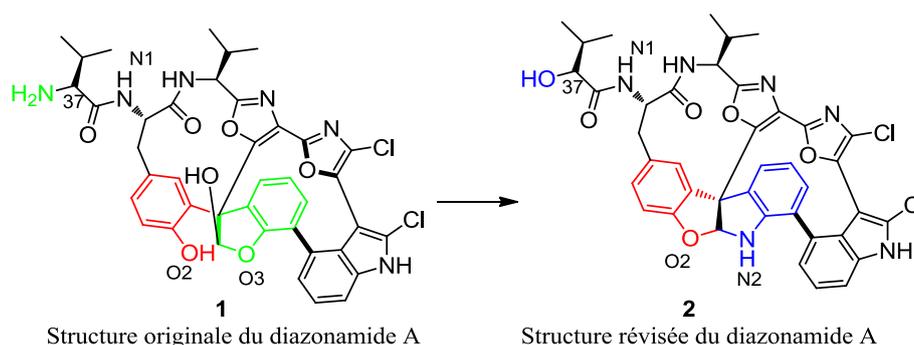


Schéma 4 : Révision de la structure diazonamide A

Une analyse poussée dont une réinterprétation des clichés de rayons X a permis d'attribuer la structure **2** au diazonamide A. Deux principales modifications ont donc été faites. Tout d'abord la fonction amine de la structure valine sur le carbone C37 a été remplacée par un alcool, suivi par le remplacement de l'oxygène O3 du motif benzofurane par un azote N2 pour donner le noyau indoline (schéma 4). La synthèse totale du diazonamide A par Nicolaou a permis de confirmer la structure révisée.<sup>4</sup> Les différentes synthèses totales du diazonamide A seront présentées plus loin dans le manuscrit.

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

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

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

<sup>4</sup> Nicolaou, K. C.; Chen, D. Y.-K.; Huang, X.; Ling, T.; Bella, M.; Snyder, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888–12896.

L'évaluation de la cytotoxicité du diazonamide A a été étendue à plus de 60 lignés cellulaires cancéreuses.<sup>5</sup> Les résultats positifs ont montrés une activité antimittotique similaire à d'autres inhibiteurs de la tubuline déjà connus tels que la colchicine ou la vinblastine. En revanche son mode d'action diffère. En effet, les agents antimittotiques classiques agissent directement sur le fuseau mitotique en inhibant la polymérisation ou la dépolymérisation des microtubules et ainsi le renouvellement des cellules.<sup>6</sup> Dans le cas du diazonamide A, la molécule n'interagit pas directement sur la tubuline, mais plutôt sur une enzyme mitochondriale identifiée comme l' $\delta$ -Ornitho Amino Transferase (OAT). Cette enzyme possède un rôle essentiel dans la division cellulaire des cellules cancéreuses. En revanche, son inhibition n'a aucun effet sur la prolifération des cellules dites saines. Le diazonamide A devient un agent anticancéreux potentiel intéressant notamment en raison d'effets secondaires faibles. Récemment, lors d'études d'alternatives à la synthèse totale du diazonamide A, Harran et l'entreprise Joyant Pharmaceutical ont développé une nouvelle méthodologie de synthèse qui a permis l'obtention de divers analogues.<sup>7</sup> Parmi eux, le composé DZ-2384 se montre très prometteur puisqu'il possède une activité biologique intéressante et est actuellement en test préclinique (figure 2). Cette structure simplifiée du diazonamide A peut être obtenue à grande échelle et sa synthèse sera présentée plus loin dans le manuscrit.

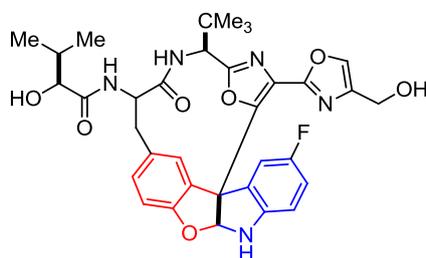


Figure 2 : Structure du DZ-2384

<sup>5</sup> Cruz-Monserrate, Z.; Vervoort, H. C.; Bai, R.; Newman, D. J.; Howell, S. B.; Los, G.; Mullaney, J. T.; Williams, M. D.; Pettit, G. R.; Fenical, W.; Hamel, E. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 1273–1280.

<sup>6</sup> Wang, G.; Shang, L.; Burgett, A. W. G.; Harran, P. G.; Wang, X. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 2068–2073.

<sup>7</sup> <sup>a</sup>Ding, H.; DeRoy, P. L.; Perreault, C.; Larivée, A.; Siddiqui, A.; Caldwell, C. G.; Harran, S.; Harran, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4818–4822. <sup>b</sup>Q. Wei, M. Zhou, X. Xu, C. Caldwell, S. Harran, L. Wang, US Patent #8,592,469 B2 Issued November 26, **2013**.

## 2.2. L'azonazine

Suite aux propriétés biologiques intéressantes du diazonamide A, la communauté scientifique a porté une attention particulière aux diverses substances naturelles contenant un noyau benzofuroindoline. Ainsi on retrouve ce motif dans la structure de l'azonazine.<sup>8</sup> Cette molécule issue également d'une espèce marine de la famille des *Aspergillus insulicola*, est également un composé polycyclique peptidique contenant outre le noyau benzofuroindoline une dicétopipérazine dérivée de la tyrosine et du tryptophane. Tout comme le diazonamide A, la structure de l'azonazine possède un centre stéréogène en position C10 de la benzofuroindoline, ce qui est un point important pour la synthèse totale. La structure 3 avait tout d'abord été attribuée à l'azonazine (schéma 5). Toutefois la synthèse de cette structure par Yao a permis de démontrer que l'azonazine 4 était un diastéréoisomère de la structure originelle.<sup>9</sup>

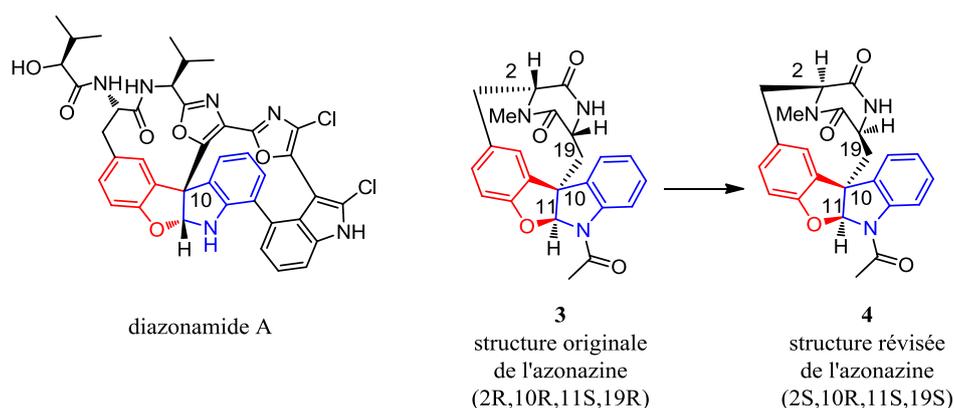


Schéma 5 : Révision de la structure de l'azonazine

Quelques tests biologiques de la molécule naturelle ont montré une activité anti-inflammatoire modérée par l'inhibition de la protéine NF- $\kappa$ B.

## 2.3 La bipleiophylline

Nous avons vu que le motif benzofuroindoline est présent dans des espèces marines peptidiques, mais on le retrouve également dans des alcaloïdes de la famille des *Apocynaceae*. La bipleiophylline est une structure bisindolique extraite de la plante malaisienne *Alstonia*. Bien que présente en très faible quantité 2 mg.kg<sup>-1</sup>, les premiers tests *in vitro* de cette molécule ont

<sup>8</sup> Wu, Q.-X.; Crews, M. S.; Draskovic, M.; Sohn, J.; Johnson, T. A.; Tenney, K.; Valeriote, F. A.; Yao, X.-J.; Bjeldanes, L. F.; Crews, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4458–4461.

<sup>9</sup> Zhao, J.-C.; Yu, S.-M.; Liu, Y.; Yao, Z.-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4300–4303.

montré une activité cytotoxique intéressante contre des cellules tumorales résistante à la vincristine (VJ300) ou des cellules Jurkat avec des IC<sub>50</sub> respectifs de 2.0 et 3.7  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ .<sup>10</sup> En plus de son activité biologique, la bipleiophylline intrigue par sa structure. En effet, elle est la première molécule isolée constituée de deux motifs indoliques de type pleiocarpamine qui sont reliés par un espaceur aromatique issu de l'acide 2,3-bishydroxybenzoïque. Il est supposé que la bipleiophylline est formé biogénétiquement par un couplage oxydant entre tout d'abord, la partie phénol de l'acide 2,3-bishydroxybenzoïque et une pleiocarpamine qui donne le noyau benzofuroindoline, puis par un autre couplage oxydant avec un deuxième motif pleiocarpamine et la partie acide benzoïque de l'espaceur (schéma 6).

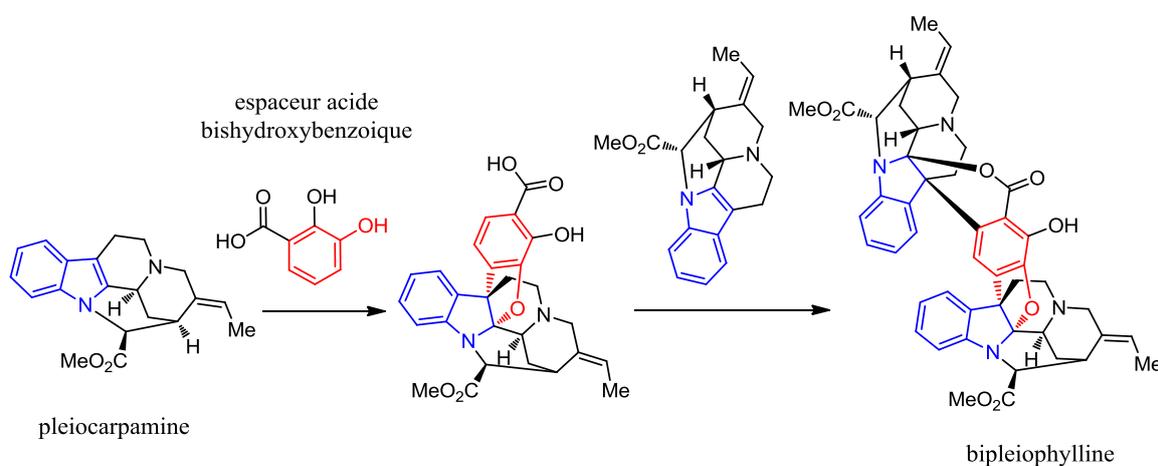


Schéma 6 : Biosynthèse postulée de la bipleiophylline

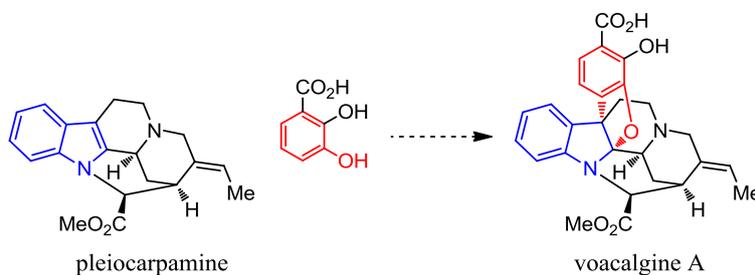
## 2.4 La voacalgine A

Proche structurellement de la bipleiophylline, une autre substance naturelle de la famille des *Apocynaceae* a attiré l'attention. Il s'agit de la voacalgine A,<sup>11</sup> qui a été extraite de la plante indonésienne *Voacanga grandifolia*, et est similaire en différents points à la bipleiophylline. Différentes molécules nommées voacalgine ont été extraites de cette plante, mais la voacalgine A se différencie par la présence du motif benzofuroindoline. Tout comme la bipleiophylline, cette structure serait biogénétiquement le résultat du couplage entre un dérivé indolique, la pleiocarpamine et l'acide 2,3-bishydroxybenzoïque (schémas 6 et 7). Il est même supposé qu'il s'agit d'un intermédiaire biosynthétique de la bipleiophylline (schéma 7). Caractérisé récemment, cette molécule présente également un potentiel biologique modéré. Des tests in

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

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

in vitro de cytotoxicité de ces molécules ont été effectués sur trois lignées cellulaires, HK-60, HCT116, MCF7. Parmi toutes les structures voacalgine, seul la voacalgine A, a montré une activité cytotoxique avec des IC<sub>50</sub> de 12.1 et 45.7 μM pour les cellules HL-60 et HCT116.



**Schéma 7 :** Biosynthèse postulée de la voacalgine A

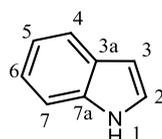
Même si ces deux dernières molécules ont des activités biologiques modestes, le défi synthétique reste attirant et contrairement au diazonamide A ou à l'azonazine aucune synthèse totale n'a été effectuée à ce jour.

Dans chacune des molécules naturelles précédemment citées, le noyau benzofuroindoline est présent. Il est donc important de développer des méthodologies de synthèse de ce motif en vue des synthèses totales de ces composés pouvant posséder un intérêt biologique majeur comme dans le cas du diazonamide A.

### 3. Synthèse du motif benzofuroindoline

Etant donné l'intérêt synthétique et biologique du motif benzofuroindoline, plusieurs groupes ont étudié sa formation afin de réaliser la synthèse totale du diazonamide A. La synthèse de benzofuroindolines peut être faite par différentes voies. Lorsque l'on regarde avec attention la structure de ce motif, on peut facilement imaginer sa formation à partir d'un couplage entre un indole et un phénol. Ces deux composés étant relativement présents dans la nature et facilement accessibles, différents types de couplages indole-phénol ont été décrits dans la littérature et quelques exemples vont être reportés dans cette partie.

La réactivité de l'indole est bien connue aujourd'hui. Ainsi, il est admis qu'il possède un caractère nucléophile en position C3 mais qu'il peut également, après quelques modifications posséder une réactivité inversée et devenir électrophile.

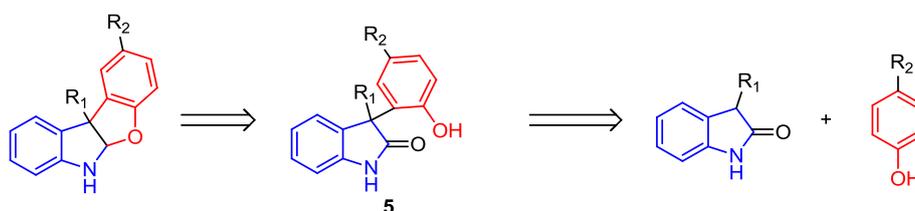


*Figure 8 : Structure et numérotation de l'indole*

Deux approches du motif benzofuroindoline par couplage entre un dérivé d'indole et un phénol sont donc envisageables avec d'un côté un couplage entre l'indole ou son dérivé et des électrophiles et de l'autre, un couplage de l'indole avec des nucléophiles.

#### 3.1 A partir d'oxindole

Décrite plusieurs fois dans la littérature, les synthèses de benzofuroindolines peuvent se faire par réduction d'oxindoles. Cette forme oxydée de l'indole peut réagir en C3 avec des électrophiles ou encore avec des nucléophiles si l'oxindole est oxydé en position 3.



*Schéma 9 : Rétrosynthèse de benzofuroindolines à partir d'oxindoles*

La rétrosynthèse du motif benzofuroindoline peut être envisagée par la construction du 3-aryloxindole **5**, lui-même obtenu à partir de l'oxindole et d'un groupement aryle de type phénol (schéma 9). Plusieurs méthodologies ont été mise en place pour l'obtention de cet intermédiaire **5**.

Il peut être synthétisé par un couplage entre une isatine et un phénol fonctionnalisé. Cette réaction réalisée pour la première fois il y a plus de 100 ans,<sup>12</sup> a été étendue par le groupe de Olah,<sup>13</sup> qui a réalisé l'insertion de deux groupements aryles différents, en position C3 de l'oxindole. Nicolaou *et al.*,<sup>4,14,15</sup> ont appliqué cette méthodologie lors de la synthèse totale du diazonamide A en couplant le motif isatine à des dérivés du phénol plus complexe de type tyrosine (schéma 10). L'hydroxyoxindole arylé obtenu est ensuite réduit en C3 puis alkylé en présence d'une base. Quelques étapes supplémentaires ont été nécessaires pour l'obtention du motif benzofuroindoline. Cette stratégie a également été employée par les groupes de Vedejs,<sup>16</sup> et de Sammakia.<sup>17</sup>

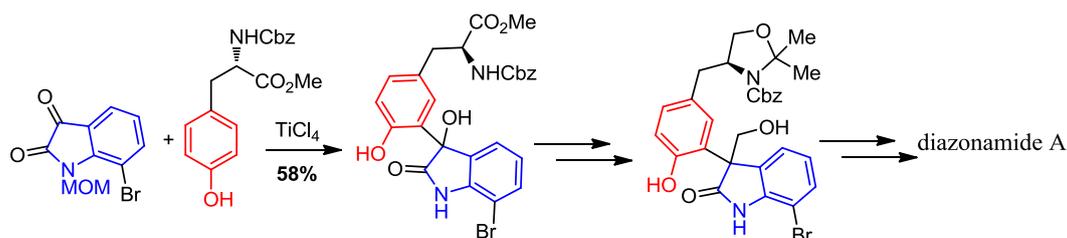


Schéma 10 : Seconde synthèse totale du diazonamide A de Nicolaou<sup>15</sup>

Une stratégie similaire pour l'obtention du 3-aryloxindole, est l'utilisation du 3-hydroxy-2-oxindole **6** sur lequel l'aryle est additionné. Ce substrat peut être obtenu par addition d'un nucléophile sur l'isatine précédemment cité, puis après addition du phénol conduire à la formation de **6**. Lors de leurs travaux de synthèse de l'azonazine Bisai *et al.*<sup>18,19</sup> ont proposé une méthodologie de couplage du dérivé 3-hydroxy-2-oxindole **6** avec des phénols substitués en position 4 à l'aide de l'acide de Lewis Bi(OTf)<sub>3</sub>. Cette méthode inspirée par la première

<sup>12</sup> Baeyer, A.; Lazarus, M. J. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2637–2643.

<sup>13</sup> Klumpp, D. A.; Yeung, K. Y.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4481–4484.

<sup>14</sup> Nicolaou, K. C.; Bella, M.; Chen, D. Y.-K.; Huang, X.; Ling, T.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3495–3499.

<sup>15</sup> <sup>a</sup> Nicolaou, K. C.; Bheema Rao, P.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rassias, G.; Huang, X.; Chen, D. Y.-K.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753–1758. <sup>b</sup> Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rao, P. B.; Rassias, G.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Chen, D. Y.-K.; Brenzovich, W. E.; Giuseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897–12906.

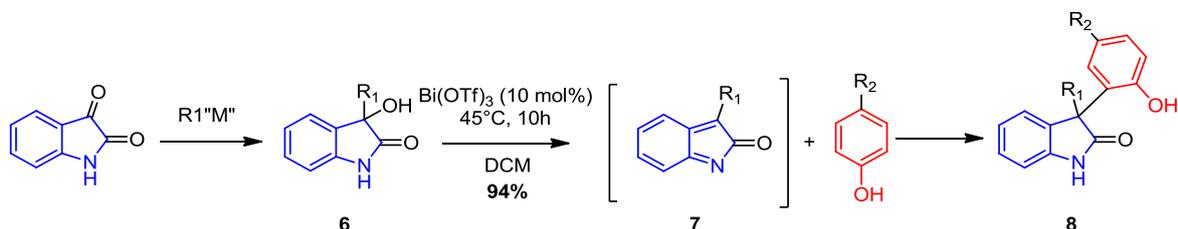
<sup>16</sup> Zajac, M. A.; Vedejs, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 237–240.

<sup>17</sup> Mai, C.-K.; Sammons, M. F.; Sammakia, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2397–2400.

<sup>18</sup> Ghosh, S.; Kinthada, L. K.; Bhunia, S.; Bisai, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10132–10134.

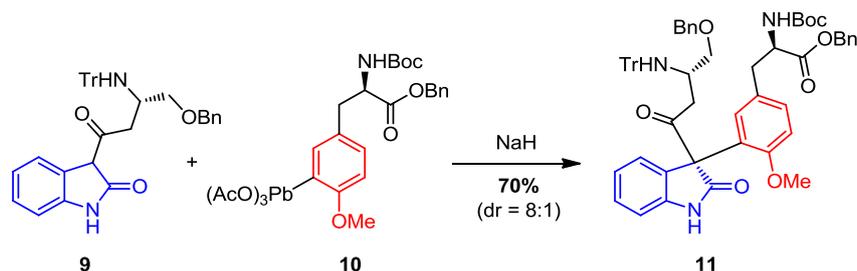
<sup>19</sup> Kinthada, L. K.; Ghosh, S.; Babu, K. N.; Sharique, M.; Biswas, S.; Bisai, A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8152–8173.

synthèse totale du diazonamide A de Nicolaou,<sup>14</sup> procède par une attaque d'un phénol riche en électrons sur l'intermédiaire **7** généré à partir du 3-hydroxy-2-oxindole de départ après élimination d'eau en conditions acides (schéma 11).



*Schéma 11 : C3-Arylation du 3-hydroxy-2-oxindole en présence d'un acide de Lewis*

Ayant toujours pour but la synthèse de composés 3-aryloxindoles, une autre approche de **11** impliquant cette fois, une C-arylation avec un dérivé de plomb, a été développée par le groupe de Konopelski lors d'études synthétiques du diazonamide A.<sup>20</sup> Cette méthode correspond au couplage de l'énolate de l'oxindole **9** et d'un dérivé de plomb arylé **10** électrophile provenant de la tyrosine, avec une diastéréosélectivité de 8:1 (schéma 12).



*Schéma 12 : C3-Arylation avec un dérivé de plomb*

Le composé **14** envisagé comme précurseur du motif benzofuroindoline, peut être également synthétisé via une réaction de cyclopropanation métalo-catalysée (schéma 13). Dans le cas démontré par Wood,<sup>21</sup> le substrat 3-méthyl-2-oxindole **12** est d'abord transformé en éther d'énol silylé **13**, puis l'addition d'une diazocétone dérivé d'un phénol en présence d'un complexe de rhodium II donne le produit de C3-arylation de l'indoline **14**. Cette dernière étape s'explique par l'ouverture du produit de cyclopropanation intermédiaire.

<sup>20</sup> Lin, J.; Gerstenberger, B. S.; Stessman, N. Y. T.; Konopelski, J. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3969–3972.

<sup>21</sup> Sawada, T.; Fuerst, D. E.; Wood, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4919–4921.

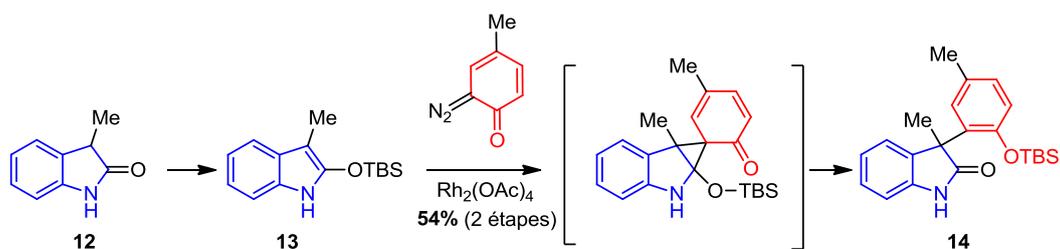


Schéma 13 : Réaction de cyclopropanation métallo-catalysée

Une autre réaction de couplage métallo-catalysé décrite par le groupe de Moody,<sup>22</sup> permet l'obtention de **17** (schéma 14). Dans un premier temps ce n'est pas un dérivé de l'oxindole qui est en jeu mais un dérivé indolique, substitué en C3 par un halogène **15**, qui va réagir avec un dérivé du phénol contenant un boronate **16** lors d'une réaction de Suzuki. Un réarrangement oxydant conduit à l'oxindole **17** qui est ensuite transformé en benzofuroindoline **18**.

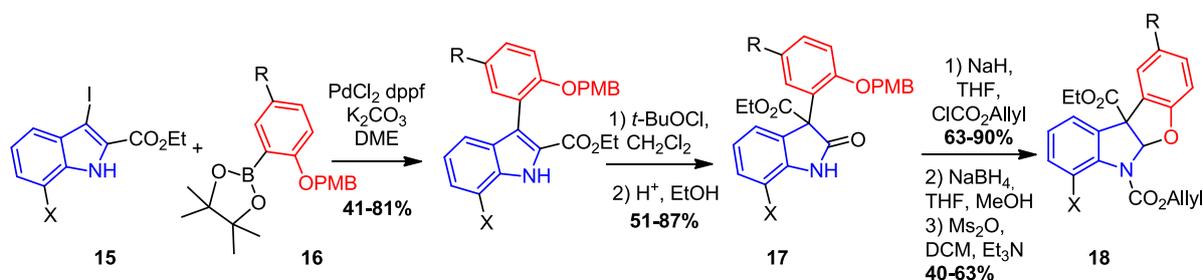


Schéma 14 : Synthèse d'un 3-aryloxindole par réarrangement oxydant d'indole

Ces exemples ont donc démontré que l'obtention de benzofuroindolines peut se faire de façon simple, via la C3-arylation d'oxindoles, une forme « oxydée » de l'indole.

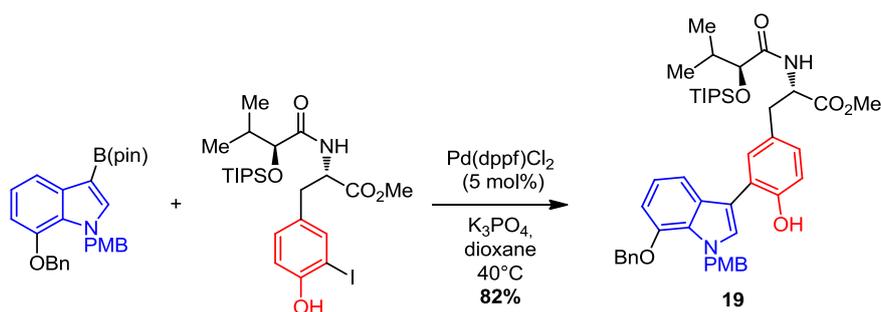
### 3.2 A partir d'indoles

Plus récemment, l'indole a été utilisé directement pour synthétiser les benzofuroindolines via une réaction de désaromatisation. La réactivité de l'indole la plus connue est son caractère très nucléophile en position C3. Il est donc envisageable de réaliser des réactions de C3-arylation entre un indole et une espèce électrophile aryle ou des réactions de désaromatisation de 3-arylindoles.

<sup>22</sup> Poriel, C.; Lachia, M.; Wilson, C.; Davies, J. R.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2978–2987.

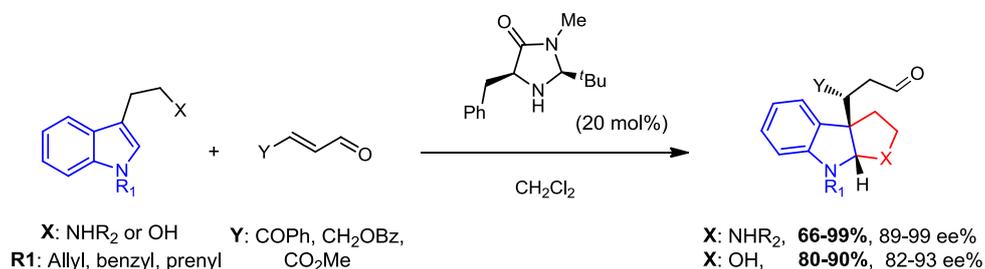
### 3.2.1 A partir d'indoles C3-arylés

Certains groupes ont envisagés de réaliser le couplage entre indoles et phénols avant la réaction de désaromatisation. Tout d'abord par une réaction de Suzuki, le groupe de MacMillan a effectué le couplage entre un indole substitué par un ester boronique et une tyrosine *ortho* halogénée (schéma 15).<sup>23</sup> La nucléophilie de l'indole est augmentée par la présence de l'anion boronique, la transmétaallation est facilitée et le composé indole C3-arylé par un phénol **19** est obtenu avec 82% de rendement.



*Schéma 15 : C3-Arylation d'indole par un couplage de Suzuki*

En vue de la synthèse totale du diazonamide A, l'équipe s'est ensuite intéressée à la formation asymétrique du motif benzofuroindoline à partir de ce composé en utilisant une méthodologie qu'elle avait précédemment développée.<sup>24</sup> Cette dernière consiste en une addition 1,4 de la position 3 de l'indole sur un aldéhyde  $\alpha,\beta$  insaturé suivi d'une cyclisation pour mener à des motifs furano- ou pyrroloindolines avec création d'un centre quaternaire en jonction de cycle. L'utilisation d'un organocatalyseur chiral pour activer l'aldéhyde permet d'obtenir de bons excès énantiomériques (schéma 16).



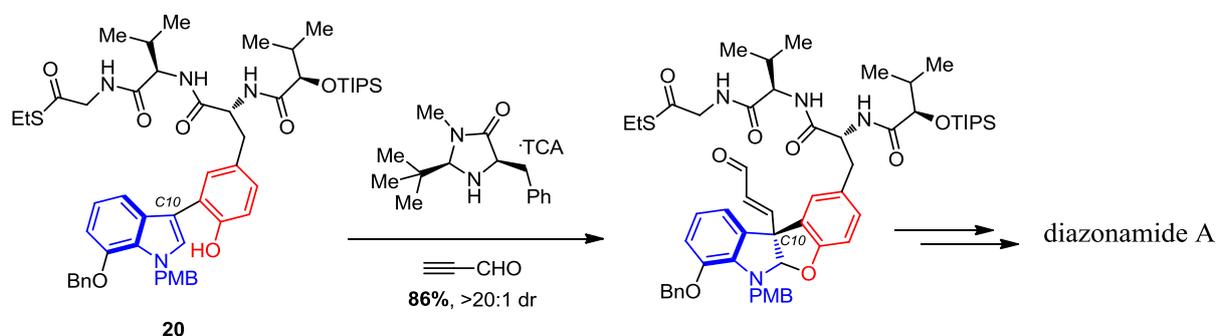
*Schéma 16 : Synthèse organocatalysée des motifs furano-, et pyrroloindolines*

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

<sup>24</sup> Austin, J. F.; Kim, S.-G.; Sinz, C. J.; Xiao, W.-J.; MacMillan, D. W. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5482–5487.

Cette réaction nécessite la présence d'un groupe protecteur sur l'azote de l'indole afin de former l'intermédiaire iminium indispensable pour l'étape de cyclisation. Le groupement X quant à lui, peut être une amine secondaire ou un alcool libre selon le produit pyrano- ou furanoindoline désiré. Afin d'obtenir un meilleur contrôle de l'énantiosélectivité, l'aldéhyde insaturé doit présenter en position  $\beta$ , un groupement plus ou moins encombrant (Y : COPh, CH<sub>2</sub>OBz, CO<sub>2</sub>Me). Il a été noté également une influence du solvant sur l'énantiosélectivité, mais en règle générale, les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements et un bon contrôle de l'énantiosélectivité.

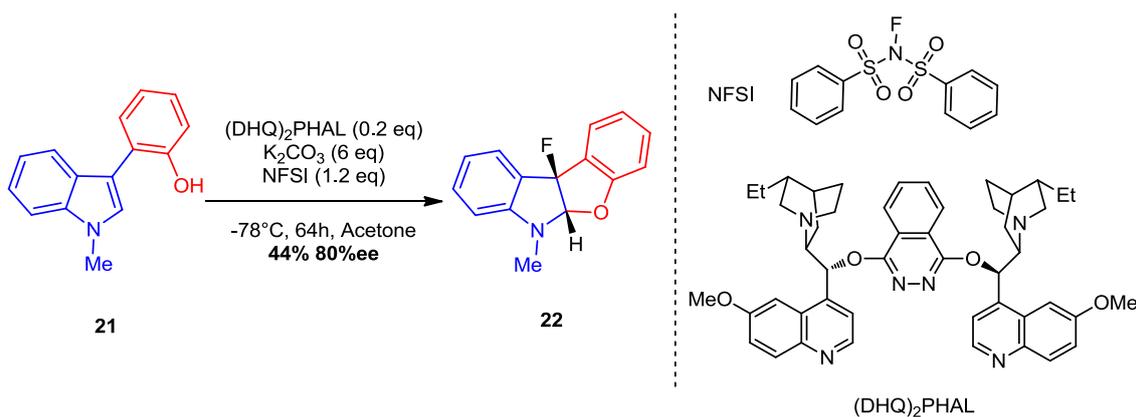
Cette nouvelle méthodologie a donc pu être appliquée au composé indole C3-arylé **20**, issu du couplage de Suzuki. L'utilisation d'un catalyseur de type imidazolone permet un excellent contrôle de la stéréosélectivité (schéma 17).



**Schéma 17** : Synthèse organocatalysée du motif benzofuroindoline du diazonamide A

En présence de 30% de l'organocatalyseur et d'un excès de propynal comme accepteur de Michael, le motif benzofuroindoline est isolé avec un rendement de 86% et une excellente diastéréosélectivité de 20:1. Des études complémentaires ont montré que la stéréosélectivité est entièrement dépendante du catalyseur. En effet, lorsque l'on effectue la même réaction avec la version racémique du catalyseur, le mélange de diastéréoisomères diminue à un ratio de 1:1. Ainsi, l'équipe de MacMillan a pu, grâce à cette méthodologie, obtenir le diazonamide A en une vingtaine d'étapes avec la configuration absolue requise du centre stéréogène critique C10. Une stratégie similaire a été investiguée par le groupe de Gouverneur.<sup>25</sup> L'indole de départ **21**, substitué par un phénol en position 3, se voit soumis à fluoration arylante asymétrique à l'aide de NFSI comme agent de fluoration et (DHQ)<sub>2</sub>PHAL comme organocatalyseur chirale (schéma 18). Cette réaction permet l'obtention d'une benzofuroindoline fonctionnalisée **22** avec un rendement modeste et une bonne énantiosélectivité.

<sup>25</sup> Lozano, O.; Blessley, G.; Martinez del Campo, T.; Thompson, A. L.; Giuffredi, G. T.; Bettati, M.; Walker, M.; Borman, R.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8105–8109.



**Schéma 18** : Formation d'une benzofuroindoline par une fluoration asymétrique

Alternativement à l'introduction du phénol avant l'étape de déaromatisation, il est également possible de réaliser la réaction entre un indole et des dérivés de phénols oxydés et électrophiles.

### 3.2.2 A partir de quinone

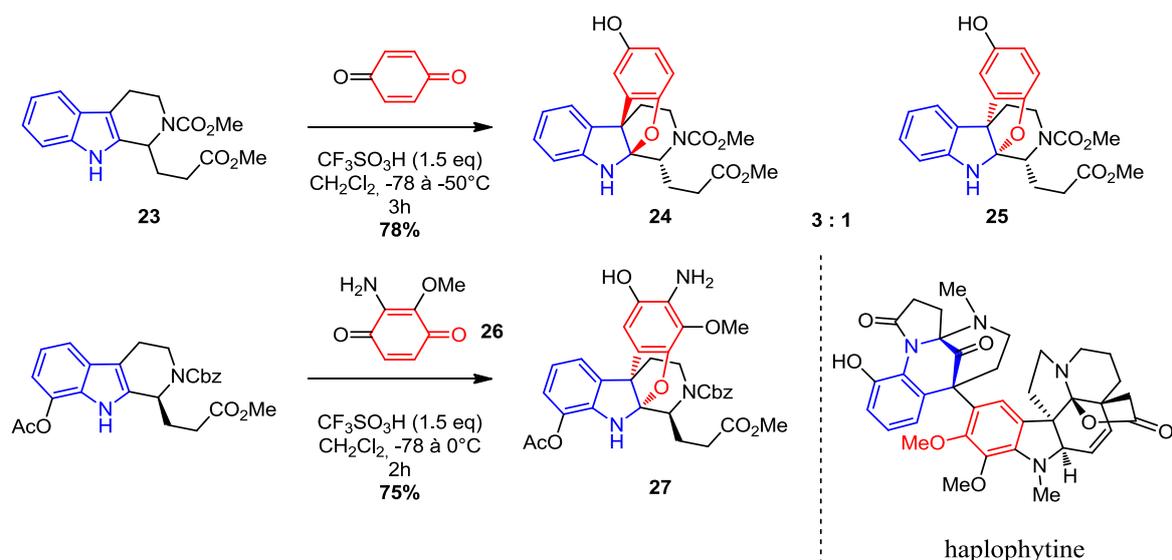
Les quinones sont une forme de phénols oxydés. L'étude de formation du motif benzofuroindoline à partir de quinones a pris de l'importance lors d'études synthétiques vers l'haplophytine, un alcaloïde extrait d'une plante mexicaine *Haplophyton cimidum*. Il s'agit d'une molécule polycyclique complexe comprenant six centres stéréogènes. Sa synthèse totale a été effectuée par les groupes de Fukuyama,<sup>26</sup> et de Nicolaou et Chen.<sup>27</sup> Ces méthodologies de synthèse du motif benzofuroindoline seront présentées plus loin dans le manuscrit.

A la suite de ces travaux Chen *et al.*,<sup>28</sup> ont étudiés la formation de benzofuroindolines par couplage direct entre des  $\beta$ -carboline **23** et des *para*-quinones (schéma 19). Cette réaction d'addition-cyclisation en présence d'acide triflique a donné lieu à un mélange de deux diastéréoisomères **24** et **25** de la benzofuroindoline avec, dans les conditions optimales le composé *exo* majoritaire. Cette méthodologie a été appliquée à la *p*-quinone fonctionnalisée **26**, et la benzofuroindoline désirée **27** a été obtenue avec un rendement de 75%. Ce composé a été converti en un intermédiaire connu de la synthèse totale de l'haplophytine par Nicolaou. Il s'agit donc d'une synthèse formelle de l'haplophytine.

<sup>26</sup> Ueda, H.; Satoh, H.; Matsumoto, K.; Sugimoto, K.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7600–7603.

<sup>27</sup> Nicolaou, K. C.; Dalby, S. M.; Li, S.; Suzuki, T.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7752–7756.

<sup>28</sup> Tian, W.; Chennamaneni, L. R.; Suzuki, T.; Chen, D. Y.-K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *6*, 1027–1031.

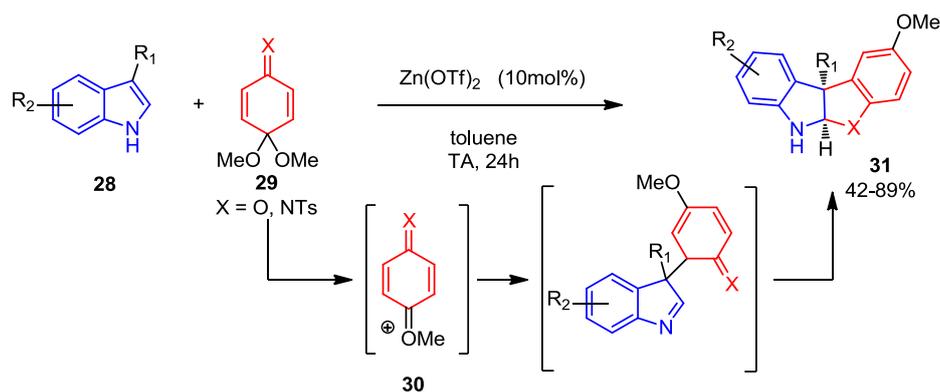


**Schéma 19** : Synthèse de benzofuroindolines par couplage entre indoles et quinones

Cette méthodologie est plus efficace que celle de Nicolaou et Chen, dont nous discuterons plus tard, pour assembler les unités indoles et phénols.

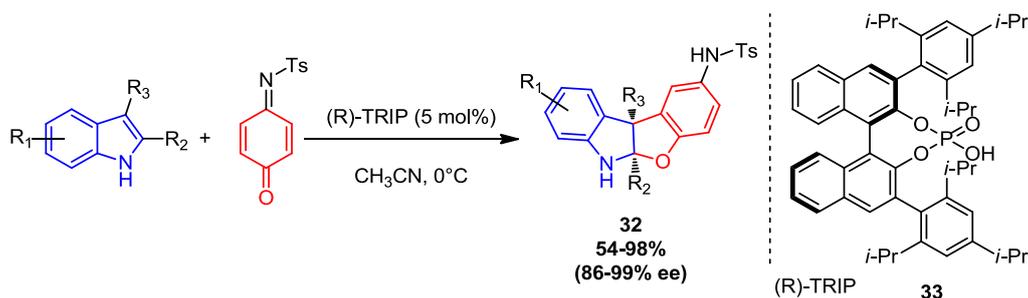
Dans la même logique que le couplage [3+2] promu par un acide de Brønsted décrite par Chen, le groupe de Zhang<sup>29</sup> propose un couplage [3+2] en présence d'acide de Lewis entre des indoles **28** monosubstitués en position 3 et des monoacétals de quinones **29** (schéma 20). L'acide de Lewis le plus efficace pour cette réaction se trouve être le triflate de zinc et permet l'obtention des benzofuroindolines **31** avec de bons rendements. Une extension de cette réaction avec des acétals d'iminoquinones a été effectuée. Ces dérivés de quinones donnent des motifs de type indoloindoline avec également de bons rendements et une grande tolérance de substituants sur l'indole. Dans les deux cas, un mécanisme a été postulé dans lequel la quinone monoacétal est activé par l'acide de Lewis en intermédiaire oxonium **30**, qui subit une addition nucléophile de l'indole et une cyclisation pour donner le motif benzofuroindoline.

<sup>29</sup> Shu, C.; Liao, L.-H.; Liao, Y.-J.; Hu, X.-Y.; Zhang, Y.-H.; Yuan, W.-C.; Zhang, X.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *21*, 4467–4471.



**Schéma 20 :** Couplage direct entre indoles et acétales de quinones promu par un acide de Lewis

Durant la même période, ce même groupe a développé une version énantiosélective de cette réaction de couplage à l'aide de l'acide phosphorique chiral **33** (schéma 21).<sup>30</sup> Dans ce cas, la présence d'acide de Lewis n'est plus nécessaire car l'acide phosphorique bi-fonctionnalisé active simultanément l'indole et la monoiminoquinone pour induire l'addition stéréosélective de l'indole et conduire à la formation des benzofuroindolines.



**Schéma 21 :** Réaction de couplage énantiosélective avec des iminoquinones

Un grand nombre de benzofuroindolines **32** ont été obtenues avec de bons rendements et de très bonnes énantiosélectivités.

### 3.2.3 Par oxydation de phénol avec un dérivé d'iode hypervalent

Outre l'utilisation de quinones comme équivalents oxydés de phénols, il est possible d'oxyder directement les phénols pour former *in situ* un réactif arylé électrophile. En effet, l'utilisation directe de phénol permet une certaine liberté de substituant sur ce dernier, ce qui

<sup>30</sup> Liao, L.; Shu, C.; Zhang, M.; Liao, Y.; Hu, X.; Zhang, Y.; Wu, Z.; Yuan, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10471–10475.

est avantageux en synthèse totale. L'oxydation de phénols par des dérivés d'iode hypervalent suivi de l'addition de nucléophiles est connue.<sup>31</sup>

En 2003, Harran a réalisé la synthèse totale biomimétique du diazonamide A en oxydant le composé **34** comportant un indole et un phénol avec du diacétate de iodobenzène (schéma 22).<sup>32</sup> Le rôle exact de l'iode hypervalent est controversé. Il est supposé que l'iode hypervalent génère l'ion phénoxonium, espèce très électrophile à partir du phénol. Ainsi cette réaction d'annélation intramoléculaire entre l'ion phénoxonium et l'indole forme le motif benzofuroindoline désiré après cyclisation. Il est également possible d'imaginer que l'indole est oxydé en premier.

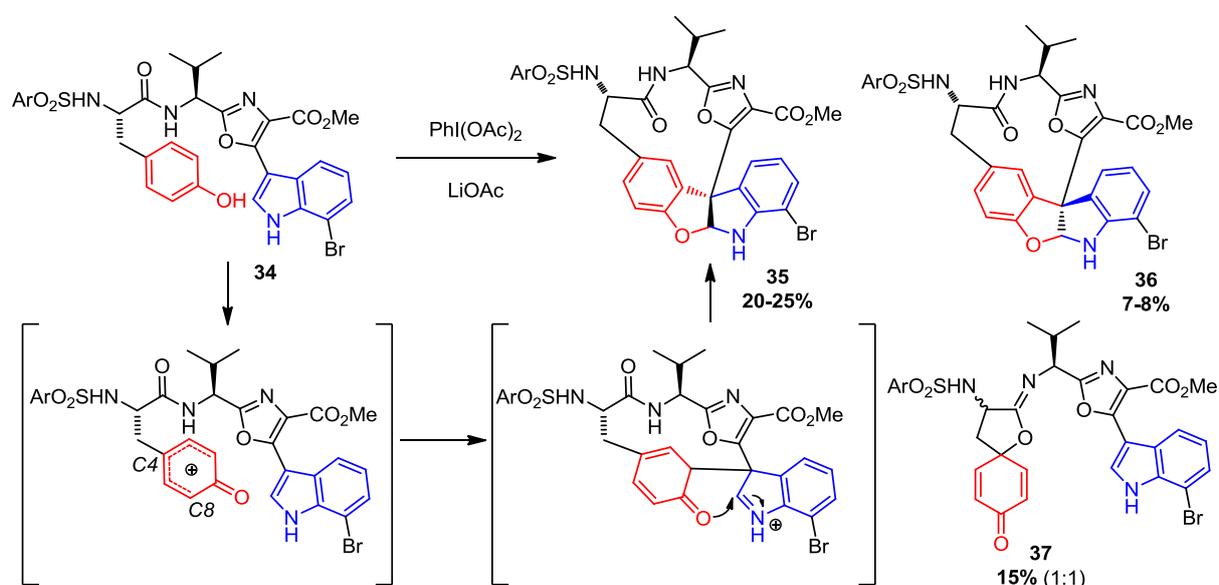


Schéma 22 : Etape de cyclisation oxydante lors de la synthèse du diazonamide A

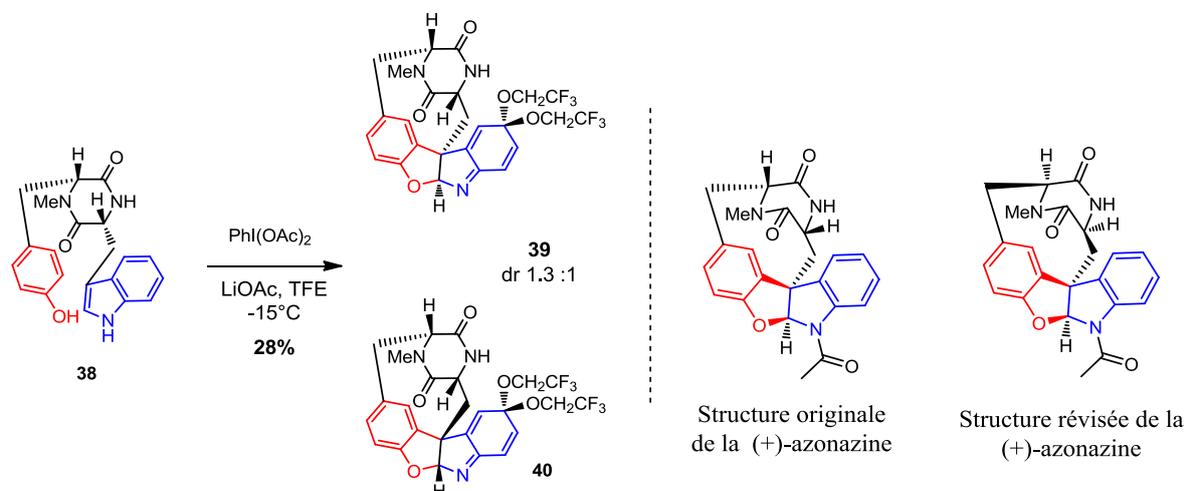
A la suite de cette cyclisation oxydante par l'iode hypervalent, trois produits ont pu être isolés. Le produit **35** comportant la configuration absolue du diazonamide A en C10 a été obtenu avec un rendement de 20-25%, ainsi que son diastéréoisomère **36** à hauteur de 7-8%. Il a également été observé en quantité non négligeable, la formation d'un sous-produit correspondant à la spirodiènone **37**. La formation de cette dernière peut être expliquée par l'attaque de l'amide de l'unité tyrosine en C4 du phénoxonium. L'isolement de ce produit secondaire permet d'attester de la formation de l'ion phénoxonium.<sup>33</sup> Cette nouvelle méthodologie a permis au groupe de Harran d'obtenir la synthèse totale du diazonamide A en 19 étapes. Ce couplage oxydant indole-phénol induit par du diacétate de iodobenzène a également été appliqué à la synthèse totale d'un

<sup>31</sup> Singh, F. V.; Wirth, T. *Chem. – Asian J.* **2014**, *9*, 950–971.

<sup>32</sup> Burgett, A. W. G.; Li, Q.; Wei, Q.; Harran, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961–4966.

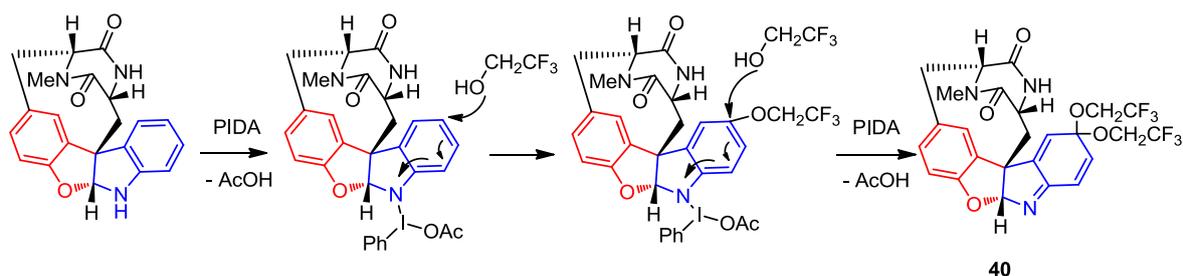
<sup>33</sup> Kürti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1999**, 379–380.

autre produit naturel contenant le motif benzofuroindoline, l'azonazine par le groupe de Yao (schéma 23).



**Schéma 23 :** Cyclisation oxydante lors de la synthèse totale de l'azonazine

Cette première synthèse totale biomimétique de l'azonazine a également permis de corriger la configuration de la structure précédemment établie.<sup>9,34</sup> Après avoir effectué les différents couplages peptidiques qui ont permis l'obtention de la structure dicétopipérazine **38** à partir des produits commerciaux *D*-tyrosine et *D*-tryptophan, le groupe de Yao s'est concentré sur l'étape de cyclisation à l'aide de diacétate de iodobenzène. En utilisant des conditions très similaires à celle de Harran,<sup>32</sup> le groupe a observé la formation de deux diastéréoisomères **39** et **40** correspondant, non pas aux motifs benzofuroindolines attendus mais à leurs formes suroxydées.



**Schéma 24 :** Mécanisme de formation des benzofuroindolines oxydées

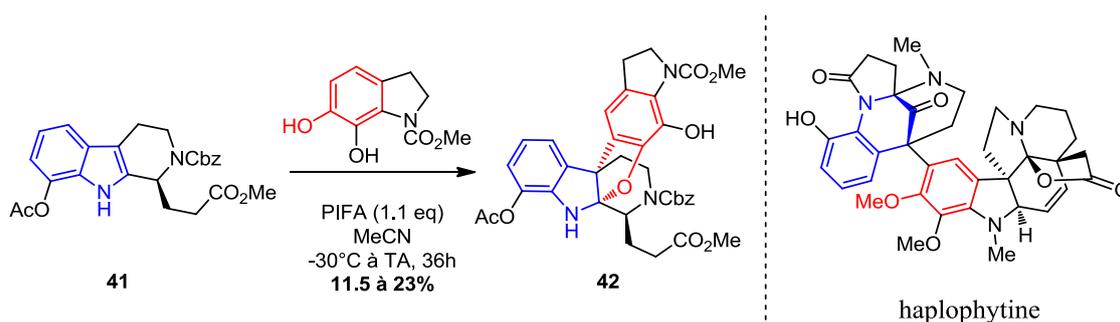
Ce résultat peut être expliqué par l'utilisation en excès (2 équivalents) d'iode hypervalent car la réaction avec une quantité équimolaire d'iode montre des rendements faibles et une conversion non totale de la dicétopipérazine (schéma 24). Une fois le premier équivalent consommé qui donne la formation du motif benzofuroindoline attendu, le deuxième équivalent

<sup>34</sup> Zhao, J.-C.; Yu, S.-M.; Qiu, H.-B.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3197–3210.

peut réagir sur la fonction NH libre de l'indole. Ce dernier subit ensuite l'addition du trifluoroéthanol qui est le solvant de la réaction et conduit ainsi au produit de suroxydation.

Toutes les tentatives pour éviter cette suroxydation ont été vaines. L'équipe a tout de même pu obtenir la structure proposée de la (+)-azonazine après réduction du diastérotisomère **39** dont la structure a été confirmée par diffraction de rayons X. Les données RMN de cette molécule ont montré des divergences avec celle du produit naturel. Finalement, le second diastérotisomère **40** a subi la même séquence réactionnelle et a conduit à un composé ayant les mêmes données spectrales que le produit naturel mis à part le signe du pouvoir rotatoire. Il s'agissait en fait de l'énantiomère de l'azonazine naturelle.

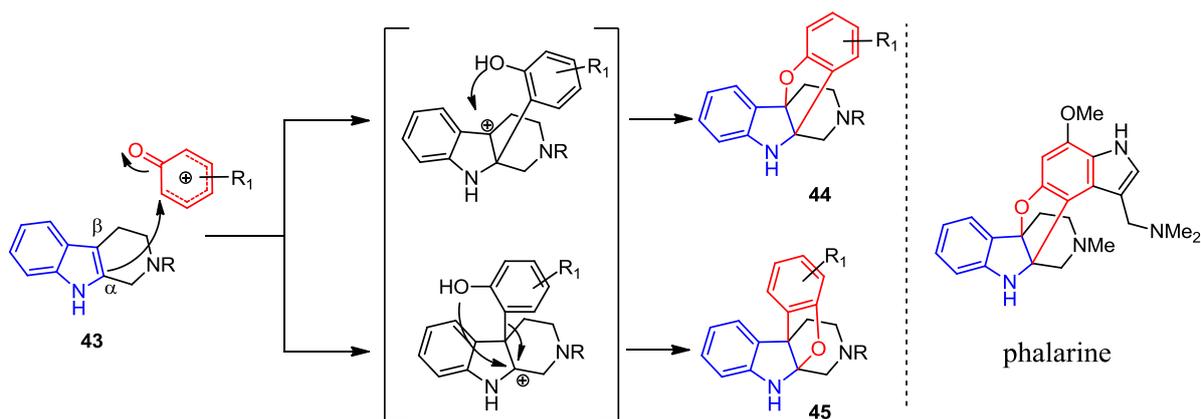
Une version intermoléculaire de formation de benzofuroindoline par oxydation *in situ* du phénol par l'iode hypervalent a été proposée par le groupe de Nicolaou lors de la synthèse totale de l'haplophytine (schéma 25).<sup>27</sup> Une des étapes clés de cette synthèse est la formation de la benzofuroindoline **42** par un couplage oxydant entre un dérivé tétrahydro- $\beta$ -carboline **41** et un catéchol en présence de bistrifluoroacétoxy de iodobenzène.



*Schéma 25 : Couplage oxydant intermoléculaire par un dérivé d'iode hypervalent*

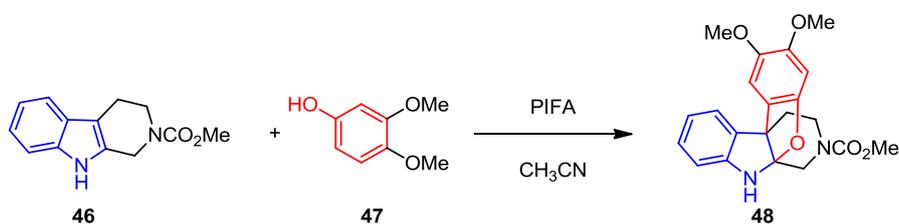
Le couplage oxydant intermoléculaire par l'iode hypervalent a également été utilisé par le groupe de Danishefsky pour la synthèse de la phalarine.<sup>35</sup> La phalarine est un alcaloïde extrait de plante vivace qui comporte un motif benzofuro[3,2-*b*]indoline régioisomère des précédents. La synthèse biomimétique de cette structure serait le résultat d'un couplage oxydant entre la tétrahydro- $\beta$ -carboline **43** et un dérivé oxygéné de la gramine. Nous avons vu précédemment que la benzofuro[2,3-*b*]indoline « classique » peut être obtenue par un couplage inter-ou intramoléculaire comme dans le cas Nicolaou ou de Harran et Yao, mais l'on peut tout aussi bien s'imaginer former le régioisomère [3,2-*b*] **44** lors d'un couplage intermoléculaire avec un indole 2,3-disubstitué **43** (schéma 26).

<sup>35</sup> Chan, C.; Li, C.; Zhang, F.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4839–4841.



*Schéma 26 : Couplage oxydant pour la synthèse de la phalarine*

Dans le cas où la liaison C–C serait d'abord créée sur la position  $\alpha$ , la benzofuro[3,2-*b*]indoline **44** serait obtenue. En revanche la réaction sur la position  $\beta$  donnerait la benzofuro[2,3-*b*]indoline **45** correspondante. La réaction test a ainsi été effectuée entre la tétrahydro- $\beta$ -carboline **46** et le 3,4-diméthoxyphénol **47** en présence de PIFA (schéma 27). Malheureusement, la structure obtenue ne correspond pas au motif benzofuro[3,2-*b*]indoline mais à la benzofuro[2,3-*b*]indoline **48**.

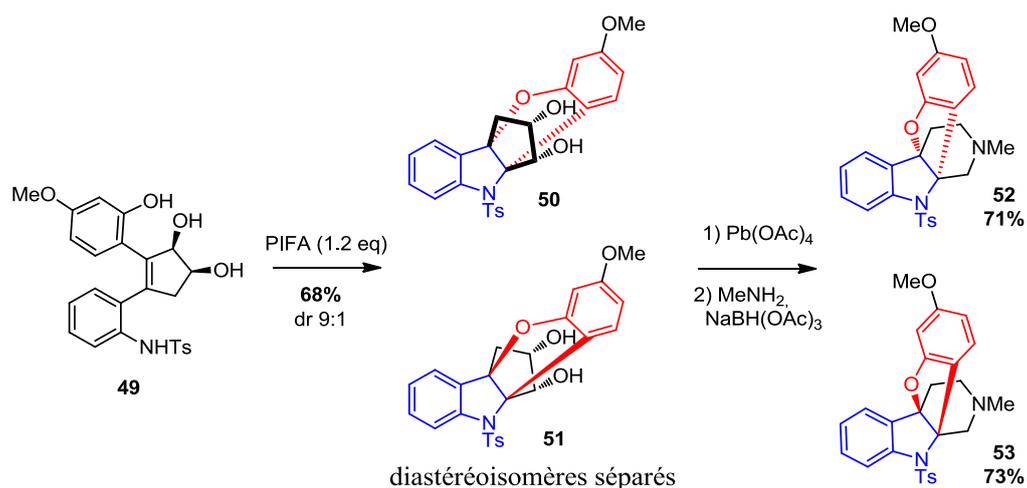


*Schéma 27 : Couplage oxydant test de Danishefsky*

Cependant en 2011, Chen *et al.*<sup>36</sup> ont réalisé une synthèse formelle des deux énantiomères de la phalarine par une oxydation à l'iode hypervalent (schéma 28). La construction du noyau benzofuro[3,2-*b*]indoline a été effectuée par une double cyclisation oxydative de la molécule **49**. Les deux diastéréoisomères **50** et **51** obtenus dans un ratio 9:1 ont ensuite été convertis en **52** et son énantiomère **53**, qui sont des intermédiaires de synthèse de la phalarine par Danishefsky.<sup>37</sup>

<sup>36</sup> Ding, H.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 676–679.

<sup>37</sup> Trzupke, J. D.; Lee, D.; Crowley, B. M.; Marathias, V. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8506–8512.

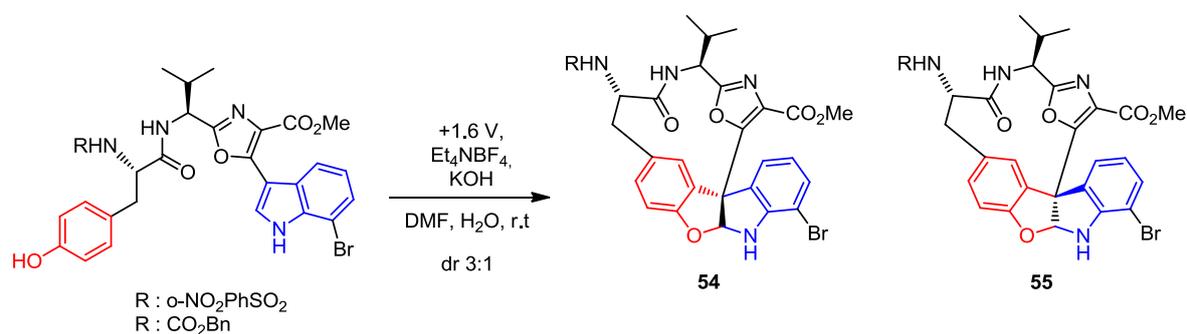


**Schéma 28 :** Synthèse formelle de la phalarine par double cyclisation oxydative

Comme ces derniers exemples le montrent, le motif benzofuroindoline peut être obtenu en modifiant les propriétés électroniques du phénol. En effet par une oxydation *in situ* ou non de ce dernier, il devient électrophile et peut ainsi réagir avec la position C3 nucléophile de l'indole.

### 3.2.4 Par oxydation électrochimique

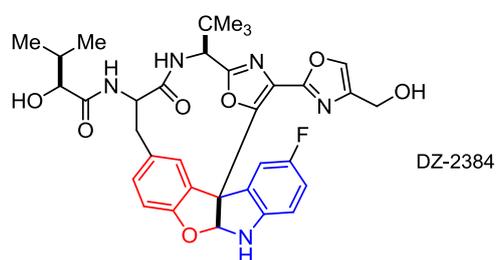
Nous avons vu que l'oxydation à l'iode hypervalent lors des synthèses totales du diazomamide A, de l'azonazine ou de l'haplophytine, conduit à la formation de sous-produits non désirés comme la spirodiènone **37** ou les produits de suroxydation **39** et **40**, ce qui limite les rendements de la réaction et peut rallonger la synthèse. C'est pourquoi une nouvelle méthodologie évitant leurs formations est nécessaire. Une alternative possible à l'oxydation du phénol par l'iode hypervalent, est un couplage oxydant par électrochimie (schéma 29).



**Schéma 29 :** Couplage oxydant par électrochimie

Cette alternative développée par Harran *et al.*,<sup>7</sup> appliquée à la synthèse du cœur du diazomamide A s'est montrée très avantageuse. En effet, la version électrochimique élimine la formation de la spirodiènone et donne un rendement et une diastéréosélectivité similaires à l'oxydation

induite par un dérivé d'iode hypervalent. La purification est considérablement simplifiée et cette réaction a pu être réalisée sur plus de 30 grammes. Contrairement à l'oxydation à l'iode hypervalent, il est supposé dans ce cas que c'est l'indole qui est oxydé en premier. Au vu de l'intérêt biologique de la molécule, divers analogues contenant le motif benzofuroindoline ont été synthétisés et testés. Une molécule en particulier, se distingue des autres, la DZ-2384 qui est en test préclinique (figure 3). Elle possède un fluor sur la partie aromatique de l'indoline et sa synthèse totale est possible en seulement 13 étapes avec un rendement global de 5,7%. En raison de l'efficacité et de la maniabilité de l'étape électrochimique, des études sont en cours pour pouvoir réaliser la synthèse de cette structure à l'échelle industrielle.

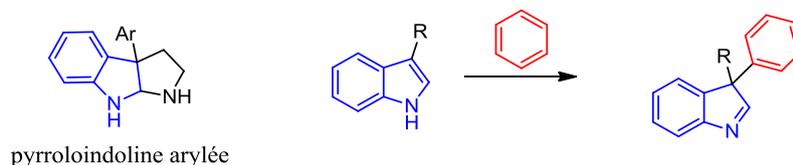


**Figure 3 :** Structure du DZ-2384 analogue au diazonamide A

Cette dernière partie montre que la synthèse du motif benzofuroindoline par l'oxydation de l'indole peut être réalisée avec d'excellents résultats.

## 4. Synthèse d'indolines C3-arylés

Les benzofuroindolines ne sont pas les seuls composés comportant une sous-structure « indoline » C3-arylée. Ainsi de nombreuses molécules naturelles présentent un squelette pyrroloindoline arylé.



*Schéma 30 : Motif pyrroloindoline et arylation d'indole en position C3*

De manière générale la désaromatisation arylante d'indole est une stratégie efficace pour obtenir ce type de composé. Plusieurs méthodologies impliquant cette stratégie générale vont être présentées dans cette partie. Ces méthodologies mettent en jeu différent type de réactivité du noyau indolique.

### 4.1 Indoles nucléophiles

Basé sur le caractère nucléophile classique de l'indole la synthèse du motif benzofuroindoline par un couplage entre un indole et d'excellents électrophiles tels que les quinones ou encore les ions phénoxonium a été décrite dans la partie précédente. D'autres agents arylants électrophiles donnent lieu à la formation d'indoline C3-arylés par désaromatisation d'indoles.

#### 4.1.1 A l'aide de sels de diaryliodonium

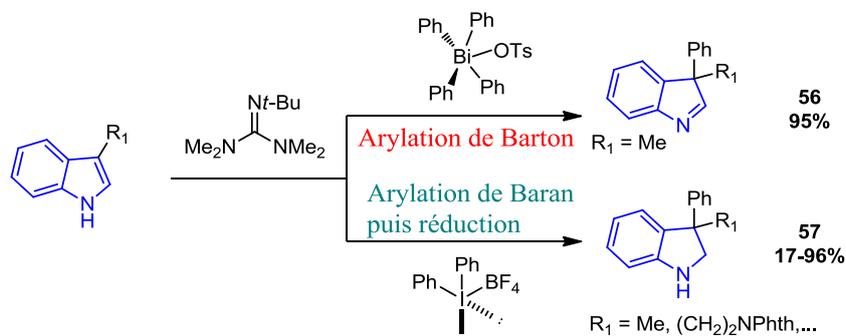
L'une des premières réactions de désaromatisation arylante d'indoles par un réactif aryle électrophile a été établie par Barton.<sup>38</sup> Une trentaine d'année plus tôt, il décrit la mono-arylation du skatole grâce au tosylate de tétraphényle de bismuth (schéma 31). Quelques années plus tard, après avoir pris connaissance du potentiel mono-arylant du sel de diaryliodonium, le groupe de Baran a utilisé ce réactif avec différents indoles dans des conditions similaires à la réaction de Barton.<sup>39</sup> Une grande compatibilité fonctionnelle sur l'indole (R1) mais également

---

<sup>38</sup> Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Giannotti, C.; Halley, F. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1987**, 241–249.

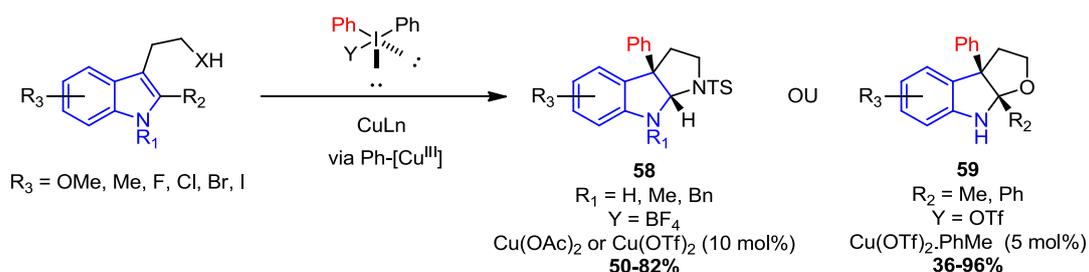
<sup>39</sup> Eastman, K.; Baran, P. S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3149–3154.

sur le groupement aryle introduit est observée. L'utilisation de sels de diaryliodonium permet une économie d'atome puisqu'un seul aryle n'est pas transféré, contrairement aux trois aryles non transférés du sel de tétraphényle de bismuth.



**Schéma 31** : Arylation d'indoles à l'aide de sels de tétraphényle de bismuth ou de diaryliodonium

Cette nouvelle méthodologie a inspiré d'autre groupe tels que ceux de Reisman,<sup>40</sup> et de You,<sup>41</sup> qui ont mis en place une arylation d'indoline catalysée au cuivre (schéma 32). Précédemment, Gaunt,<sup>42</sup> basé sur des travaux de Lockhart,<sup>43</sup> avait établi une mono-arylation non désaromatisante d'indoles non substitués par des sels de diaryliodonium, catalysée par le cuivre. C'est à partir de leurs travaux que Reisman et You ont pu, en 2012, synthétiser les motifs pyrroloindolines **58** et furanoindolines **59** à partir de la tryptamine et du tryptophol correspondant.



**Schéma 32** : Synthèse de motifs pyrrolo-, et furanoindolines à l'aide de diaryliodonium et catalysée au cuivre

Dans les deux cas présent, un cycle catalytique a été postulé (schéma 33). Il montre que le complexe de cuivre va réagir tout d'abord avec le sel de diaryliodonium pour former une espèce

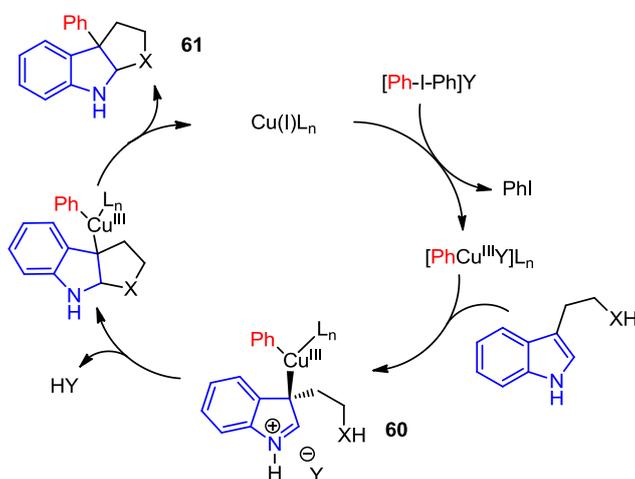
<sup>40</sup> Kieffer, M. E.; Chuang, K. V.; Reisman, S. E. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3170–3174.

<sup>41</sup> Liu, C.; Zhang, W.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4525–4527.

<sup>42</sup> Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172–8174.

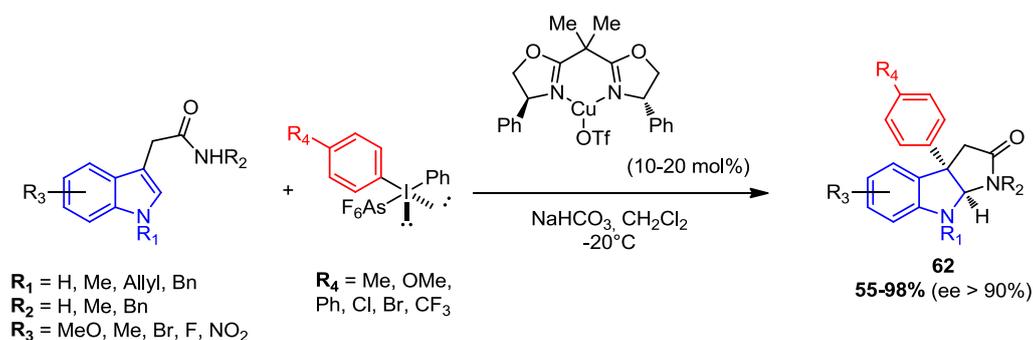
<sup>43</sup> Lockhart, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1940–1946.

très électrophile de Cu(III). Celui-ci réagira ensuite en position C3 de l'indole pour former l'ion iminium **60**, puis après cyclisation, suivie d'une étape d'élimination réductrice donnera l'indoline C3-arylé **61** attendue. Dans le cas du tryptophol, un substituant en position C2 de l'indole est nécessaire afin d'éviter la C2-arylation.



**Schéma 33** : Cycle catalytique supposé d'une C3-arylation catalysée au cuivre

Bien que ces études montrent une désaromatisation de l'indole avec une arylation en position C3, catalysé par un complexe de cuivre, ces réactions ne sont pas énantiosélectives. La même année, l'équipe de MacMillan a utilisé un ligand bisoxazoline chirale du cuivre qui permet l'obtention de pyrroloindolines énantioenrichies **62** (schéma 34).<sup>44</sup>



**Schéma 34** : C3-Arylation énantiosélective d'indole à l'aide de diaryliodonium

Ce ligand donne au complexe de cuivre une géométrie pyramidale à base carrée qui permet une bonne discrimination faciale (figure 4).

<sup>44</sup> Zhu, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10815–10818.

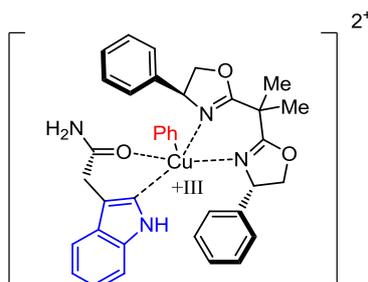


Figure 4 : Intermédiaire réactionnel postulé

Différents motifs pyrroloindolines **62** sont obtenus avec de bon rendement et des excès énantiomériques supérieurs à 90%. On remarque toutefois que dans ce cas, le contre-anion du sel diaryliodonium a un rôle important sur l'énantiosélectivité. Une étude des différents contre-anions montre que c'est l'hexafluoroarsénium qui donne la meilleure sélectivité avec le meilleur rendement.

Dans la continuité de la réaction énantiosélective de MacMillan pour la formation de pyrroloindolines, l'équipe de Reisman a proposé une version diastéréosélective.<sup>45</sup> En vue de la synthèse totale de la nasezeazine A, la dicétopipérazine **63** dérivé du tryptophane a été arylée par le biaryliodonium fonctionnalisé **64** en présence de triflate de cuivre et d'un ligand bisimine (schéma 35). La pyrroloindoline **65** a ensuite été transformée en nasezeazine A en peu d'étapes.

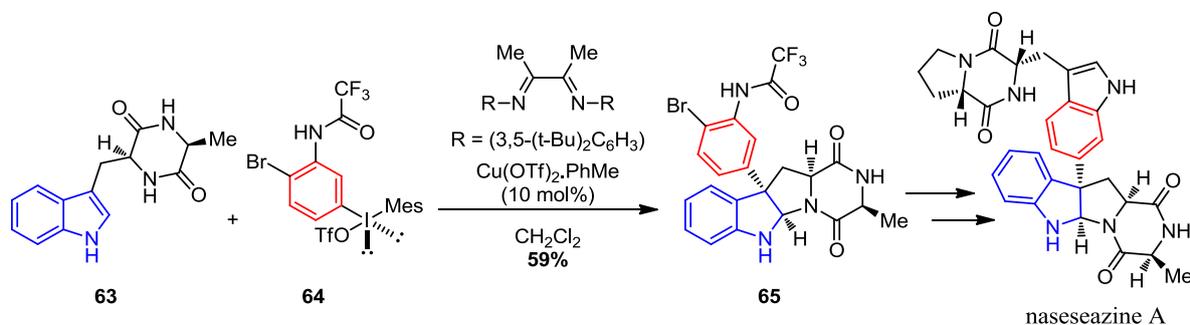


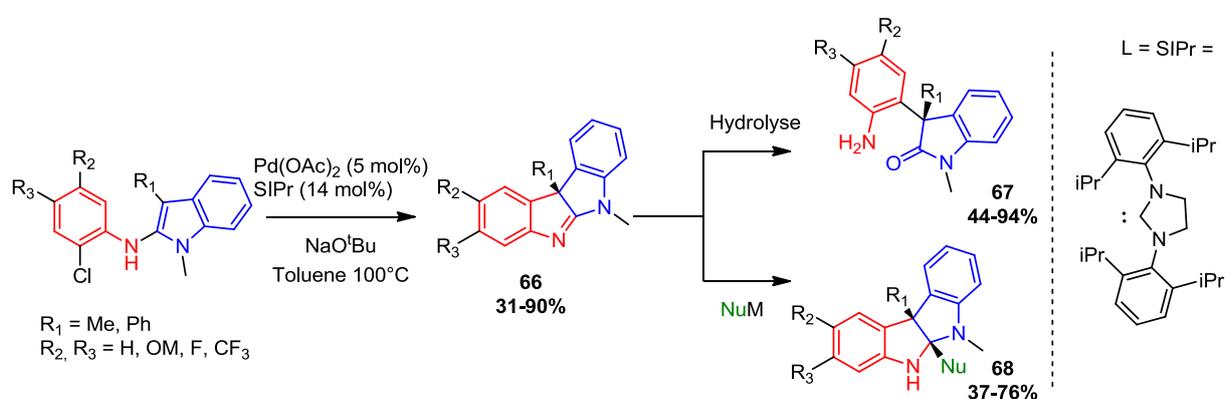
Schéma 35 : Réaction de C3-arylation avec un diaryliodonium lors de la synthèse totale de la nasezeazine A

Nous avons pu voir, à travers ces exemples que la désaromatisation d'indoles est possible et très efficace à l'aide des sels de diaryliodonium. Ces sels sont rendus encore plus électrophiles grâce à la catalyse au cuivre. L'utilisation de ligands chiraux permet un contrôle de la stéréosélectivité de la réaction.

<sup>45</sup> Kieffer, M. E.; Chuang, K. V.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5557–5560.

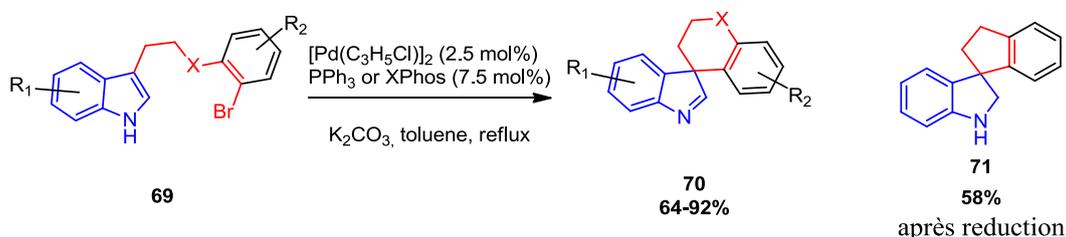
### 4.1.2 Arylation pallado-catalysée

Les complexes de palladium issus d'une addition oxydante dans une liaison aryl-halogène peuvent également réagir avec la position C3 nucléophile des indoles. En 2011, l'équipe de Bedford a proposé une nouvelle réaction de désaromatisation intramoléculaire pallado-catalysée d'indole afin d'obtenir un large panel de motifs indoloindolines à partir de 2(2-chloroaniline)indoles, en présence d'acétate de palladium et d'un ligand de type carbène (schéma 36).<sup>46</sup> Ce type de structure **66** présentant une fonction imine, peut être facilement hydrolysé en oxindole 3,3-disubstitué **67**, ou subir une attaque de nucléophiles alkyles ou aryles pour donner des dérivés tétrahydro[2,3-*b*]indolines **68**.



**Schéma 36** : Réaction de C3-arylation d'indoles par couplage pallado-catalysé

D'autres travaux de désaromatisation pallado-catalysée d'indoles conduisant à la formation d'un centre quaternaire en position C3 ont été développés (schéma 37). Le groupe de You a appliqué ce type de réaction à des indoles contenant un groupe 2-bromoaryle en bout de la chaîne C3 **69** pour donner naissance aux spiroindolines **70** et **71**.<sup>47</sup>



**Schéma 37** : Synthèse d'indolines spirocycliques par catalyse au palladium

<sup>46</sup> Bedford, R. B.; Fey, N.; Haddow, M. F.; Sankey, R. F. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3649–3651.

<sup>47</sup> Wu, K.-J.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3772–3775.

Ces nouvelles structures spirocycliques à 6 chaînons **70** sont obtenues avec de bon rendement et une version asymétrique a été développée en présence d'un ligand chiral spirophosphoamidate. Il est également possible d'obtenir des spirocycles à 5 chaînons **71** mais dans ce cas, il est nécessaire de réduire l'imine formée afin d'éviter un réarrangement donnant des motifs de type carbazole.

Ces travaux démontrent qu'une arylation métallo-catalysée intramoléculaire engendrant une désaromatisation de l'indole, et permet de conduire à de nouvelles structures indoloindolines et spiroindolines.

### 4.1.3 A partir d'indoles arylés

La méthode d'arylation désaromatisante d'indole a prouvé son efficacité. Il peut également être intéressant d'effectuer la désaromatisation sur des indoles déjà arylés en C3. Ainsi comme nous l'avons vu précédemment, le groupe de MacMillan a effectué cette réaction sur des indoles arylés en C3 par un phénol en présence d'un organo-catalyseur (Chap. I.3.2.1).<sup>23</sup> En plus de donner la formation de benzofuroindoline, cette réaction permet un contrôle de la configuration absolue du centre quaternaire en C3 de l'indoline.

Une autre approche de désaromatisation d'indoles préalablement arylés a été reportée par plusieurs groupes. Il s'agit plus particulièrement de réaction de cycloadditions sur des 3-arylindoles (schéma 38). En effet, le groupe de Zhang a envisagé une réaction de cycloaddition [3+2] entre le 3-phénylindole et des dérivés de l'oxirane en présence d'un catalyseur de Nickel.<sup>48</sup> Cette réaction régio- et diastéréosélective permet l'obtention de composés furo[3,4-*b*]indolines. Cette réaction est également chimiosélective puisqu'il y a coupure de la liaison C–C de l'oxirane et pas de la liaison C–O. Cette coupure conduit à la création d'un dipôle **72**. La position nucléophile de l'indole va pouvoir réagir sur le carbone du dipôle chargé positivement car stabilisé par le groupe tolyle, et après cyclisation donner le composé **73**.

---

<sup>48</sup> Zhang, J.; Chen, Z.; Wu, H.-H.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1817–1819.

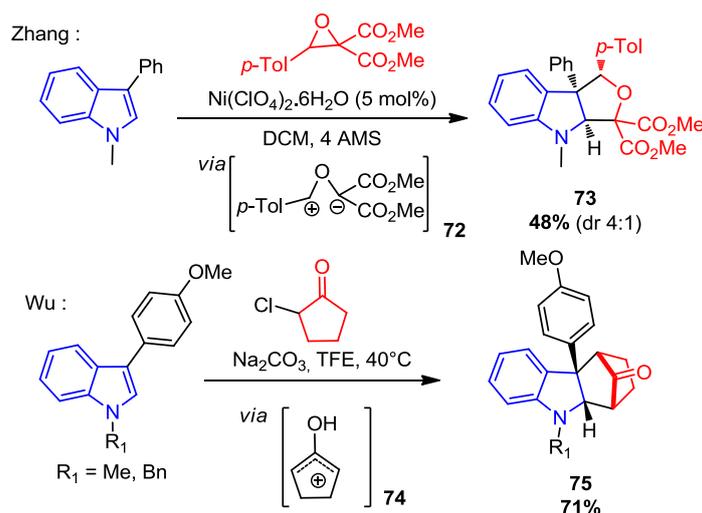


Schéma 38 : Désaromatisation d'indoles par cycloaddition

Basé sur la même stratégie de cycloaddition [3+2] entre des indoles et un composé dipolaire, Wu *et al.* ont développé une réaction de désaromatisation d'indoles par réaction avec des cétones  $\alpha$ -halogénées.<sup>49</sup> Les auteurs proposent ici la formation *in situ* de l'espèce électrophile **74** qui va pouvoir réagir avec l'indole. Dans l'exemple ci-dessus, les meilleures conditions de réaction ont été établies par l'addition de la 2-chlorocyclopentanone sur différents indoles protégés substitués en C3.

Une autre méthodologie de cycloaddition d'indoles arylés a été développée par le groupe de Davies, et met en jeu cette fois un catalyseur chiral de rhodium avec des aryles triazoles afin d'obtenir des déshydropyrroloindolines **76** avec des excès énantiomériques jusqu'à 89% (schéma 39).<sup>50</sup> Cette synthèse asymétrique met en jeu un intermédiaire 2-iminocarbène de rhodium.<sup>51</sup>

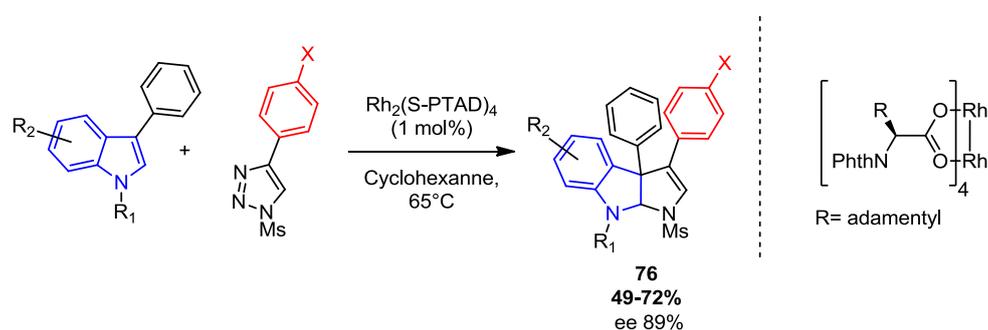


Schéma 39 : Cycloaddition entre un indole et un triazole catalysée au rhodium

<sup>49</sup> Li, H.; Hughes, R. P.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6288–6296.

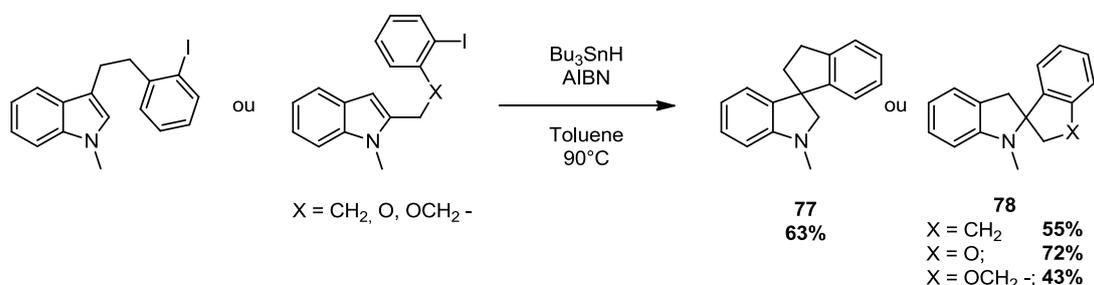
<sup>50</sup> Spangler, J. E.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6802–6805.

<sup>51</sup> Lian, Y.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 440–441.

Après avoir présenté la synthèse d'arylindolines à partir d'indoles nucléophiles, nous allons maintenant nous tourner vers d'autres types de réactivité du noyau indolique.

## 4.2 A partir de radicaux

La C3-arylation d'indoles peut également s'effectuer par des réactions radicalaires : soit un radical aryle peut être additionné sur l'indole, soit une espèce radicalaire est générée à partir du noyau indolique. Harrowven a décrit le premier cas de figure à partir d'un iodoaryle et d'un hydrure étain (schéma 40).<sup>52</sup> Lors de cette étude, le groupe a permis la formation de structures spirocycliques semblables à celles de You décrites précédemment.<sup>47</sup> Dans des conditions classiques de réaction radicalaire, le iodoaryle est réduit en radical aryle qui cyclise sur le noyau indolique de manière 5-*exo*-trig.



**Schéma 40** : Formation de structures spirocycliques par réaction radicalaire

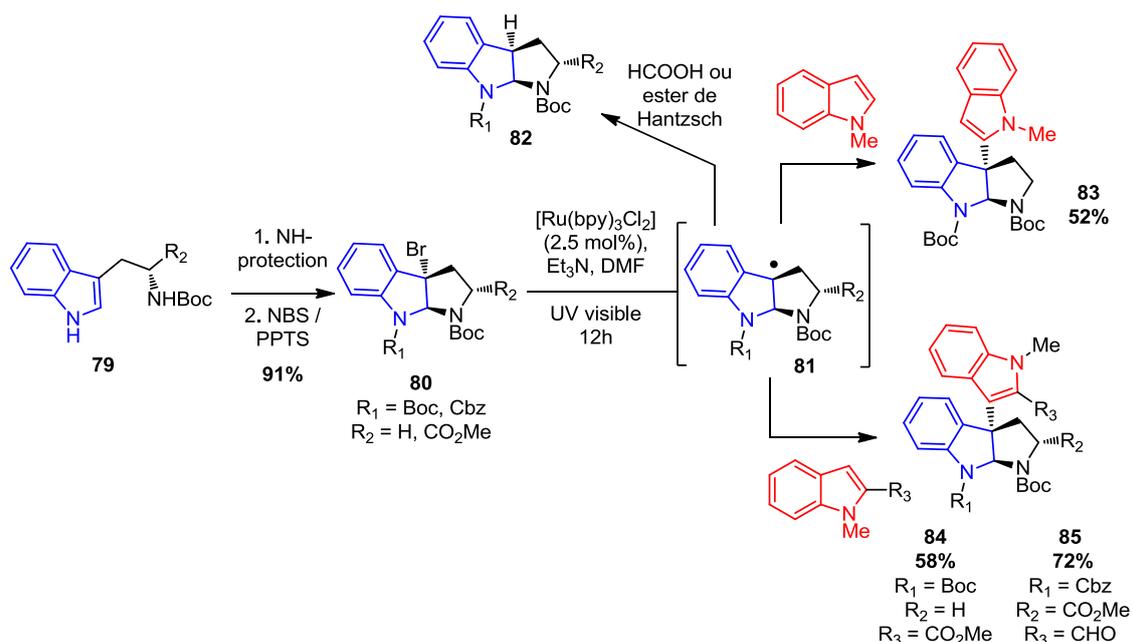
Les composés spirocycliques **77** et **78** sont obtenus en fonction de la présence en position C2 ou C3 de l'indole de la chaîne portant le groupement iodoaryle. Bien que les résultats de ce type de réaction soient appréciables, l'utilisation d'hydrure d'étain est controversée à cause de sa toxicité, mais aussi pour les difficultés de purification qui lui sont liées. Ainsi différents groupes ont cherchés des alternatives à l'utilisation d'hydrure d'étain. En 2008, l'équipe de MacMillan a montré une approche d'alkylation d'aldéhyde en position  $\alpha$ , par photocatalyse redox.<sup>53</sup> La combinaison d'un catalyseur photoredox Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> et d'un organocatalyseur de type imidazolidinone rend la réaction d'alkylation énantiosélective. Basé sur les mêmes principes de réaction et avec le même photocatalyseur, le groupe de Yoon a décrit des réactions de cycloaddition [2+2] d'ènones.<sup>54</sup> Ces méthodologies montrent une nouvelle approche de la chimie radicalaire. Le catalyseur rentre dans son état excité avec une simple lampe UV visible,

<sup>52</sup> Flanagan, S. R.; Harrowven, D. C.; Bradley, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1795–1798.

<sup>53</sup> Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77–80.

<sup>54</sup> Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887.

et son potentiel photoredox puissant permet l'oxydation ou la réduction de diverses entités chimiques. Ainsi, basé sur ces propriétés, le groupe de Stephenson a appliqué cette méthodologie à la réduction de dérivés halogénés tels que des bromopyrroloindolines en s'affranchissant de l'utilisation d'hydrure d'étain.<sup>55</sup> Cette forme d'indole désaromatisé **80**, formée à partir du tryptophane protégé **79**, a été sujet à l'irradiation d'une lampe fluorescente en présence de Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> et d'un donneur hydrogène tel que l'acide formique ou l'ester de Hantzsch (schéma 41).



**Schéma 41** : Réactions radicalaires entre une bromopyrroloindoline et un indole par catalyse photoredox

L'intermédiaire radicalaire **81** formé, peut ensuite capter un hydrogène et donner le produit réduit **82** avec un rendement de 95%. Plutôt que d'intercepter un atome d'hydrogène, le groupe de Stephenson a étudié la possibilité de faire réagir l'intermédiaire radicalaire **81** avec un dérivé aromatique : un indole.<sup>56</sup> La première réaction faite avec un indole non-substitué montre la formation de la liaison C–C en position C2 de l'accepteur radicalaire indolique. La fonctionnalisation de cet indole sur sa position C2 par un aldéhyde ou un ester est donc nécessaire pour bloquer cette position et pouvoir obtenir les produits **84** et **85**, par addition en C3 de l'accepteur de radicaux.

<sup>55</sup> Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.

<sup>56</sup> Furst, L.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9655–9659.

Une autre approche d'arylation de pyrroloindolines via la génération d'une espèce radicalaire similaire à celle de Stephenson est possible. Elle implique l'utilisation de diazènes (schéma 42). Ces composés sont connus pour former des espèces radicalaires après l'expulsion de diazote, lorsqu'ils sont soumis à une irradiation photochimique. Ainsi, inspiré par leurs précédents travaux de dimérisation de motifs bromopyrroloindolines à l'aide d'un complexe de cobalt,<sup>57</sup> l'équipe de Movassaghi, a proposé une réaction d'hétérodimérisation entre deux composés pyrroloindolines différents par l'intermédiaire diazène correspondant.<sup>58</sup> Ils ont également étendus cette méthode à l'insertion d'un groupement aryle en jonction du cycle pyrroloindoline.

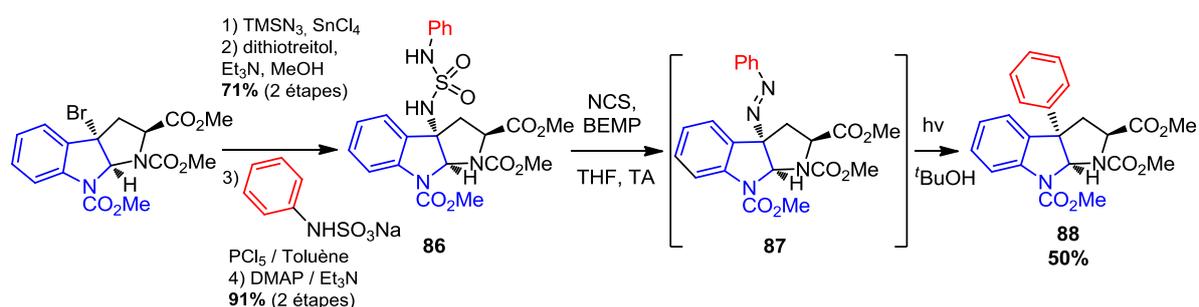


Schéma 42 : Arylation d'indolines par l'intermédiaire d'un diazène

L'intermédiaire diazène **87**, est obtenu après oxydation du substrat non symétrique sulfamide **86**, par du NCS. Soumis à une excitation photochimique, le diazène libère du diazote et forme ainsi les deux espèces radicalaires, qui vont se recombinaison et former le produit d'arylation désiré **88**. Cette arylation faite par un intermédiaire diazène, généré *in situ* peut se faire plus simplement par une addition directe d'un sel de diazonium sur un indole type tryptophane suivie d'une photoexcitation (schéma 43).

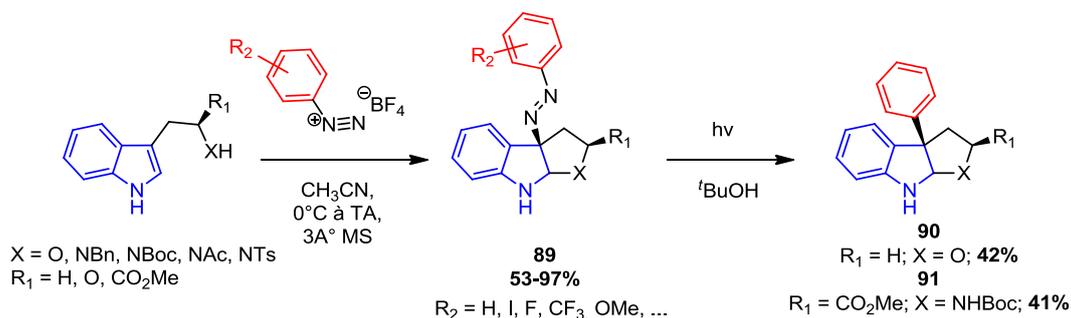


Schéma 43 : Addition directe d'un sel de diazonium sur l'indole suivie d'une photoexcitation

<sup>57</sup> Movassaghi, M.; Schmidt, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3725–3728.

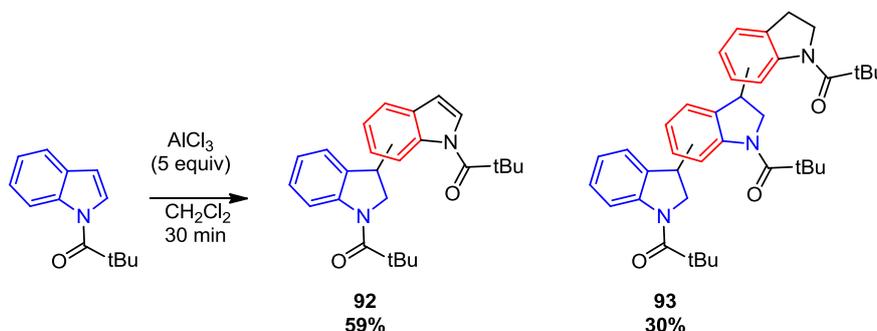
<sup>58</sup> Movassaghi, M.; Ahmad, O. K.; Lathrop, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13002–13005.

Plusieurs aryldiazopyrrolo-, et furanoindolines ont été synthétisés via cette méthodologie décrite par Larianov.<sup>59</sup> L'excitation photochimique de ces molécules a permis l'obtention de **90** et **91**. Une version énantiosélective de la réaction de diazotation a été développée par Toste, avec l'utilisation dans ce cas d'un acide phosphorique chiral.<sup>60</sup>

## 4.3 Indoles électrophiles

### 4.3.1 A partir d'indoles activés

La synthèse d'indolines C3 arylées est possible par désaromatisation d'indole à l'aide d'électrophile ou par des réactions radicalaires. Cependant si nous regardons de plus près le noyau indolique, nous nous apercevons qu'il est possible de modifier son profil électronique et de le faire réagir avec des nucléophiles. En effet, lorsque ce dernier est activé par un groupement électroattracteur tel qu'un groupement acyle ou tosylé, la densité électronique de la double liaison C2=C3 est délocalisée et rend l'indole moins riche en électrons. De façon très intéressante, l'addition d'un acide de Lewis peut rendre l'indole électrophile. En effet, les travaux de Nakatsuka,<sup>61</sup> ont montré, une réaction de dimérisation et de trimérisation entre deux ou plusieurs entités indoles acylés à l'aide d'acide de Lewis (schéma 44). La partie benzénique d'un des indoles s'est additionnée sur la double liaison C2=C3 d'un autre indole.



*Schéma 44 : Réaction d'oligomérisation de N-acylindoles en présence d'AlCl<sub>3</sub>*

Basé sur ces premiers résultats, l'équipe a appliqué cette réaction de couplage entre des indoles substitués en position 3 et des aromatiques riches en électrons en présence d'un très large excès d'AlCl<sub>3</sub> (schéma 45).<sup>62</sup>

<sup>59</sup> Stephens, D. E.; Larianov, O. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 17, 3662–3670.

<sup>60</sup> Nelson, H. M.; Reisberg, S. H.; Shunatona, H. P.; Patel, J. S.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5600–5603.

<sup>61</sup> Tajima, N.; Hayashi, T.; Nakatsuka, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1059–1062.

<sup>62</sup> Nishida, K.; Yanase, E.; Nakatsuka, S.-i. *ITE Lett. Batterie, New Technol. Med.* **2006**, 7, 59–62.

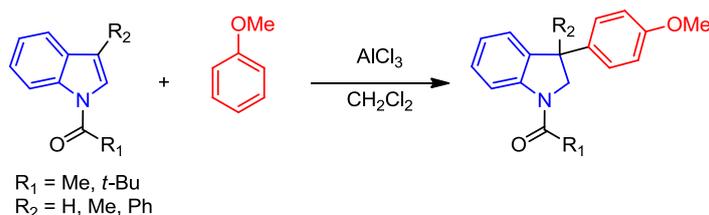


Schéma 45 : Hydroarylation de N-acylindoles

Une autre réaction de désaromatisation impliquant une charge positive en C3 de l'indole a été décrite par Zhao et Zhai.<sup>63</sup> Dans leurs cas, une cycloaddition formelle [4+2] entre un indole tosylé et un azoture de benzyle a lieu (schéma 46). Ce dernier en milieu acide se réarrange en ion iminium **95** et par une réaction de type Mannich peut s'ajouter sur l'indole. Une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire donne ensuite l'indoline arylée désirée. Si l'indole n'est pas substitué, l'aryle est additionné en position 2, pour donner **96**. En revanche, lorsqu'il est substitué en C3, l'addition de l'iminium se fait en position 2 de l'indole **94** et l'addition de l'aryle en position 3, et conduit à **97**.

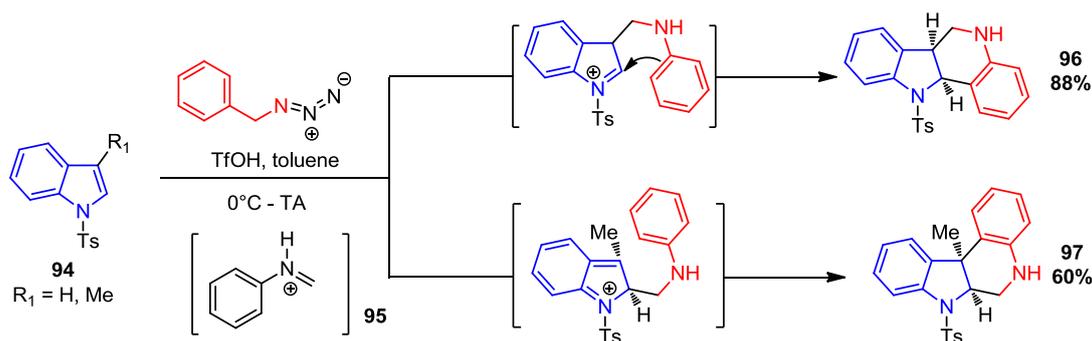
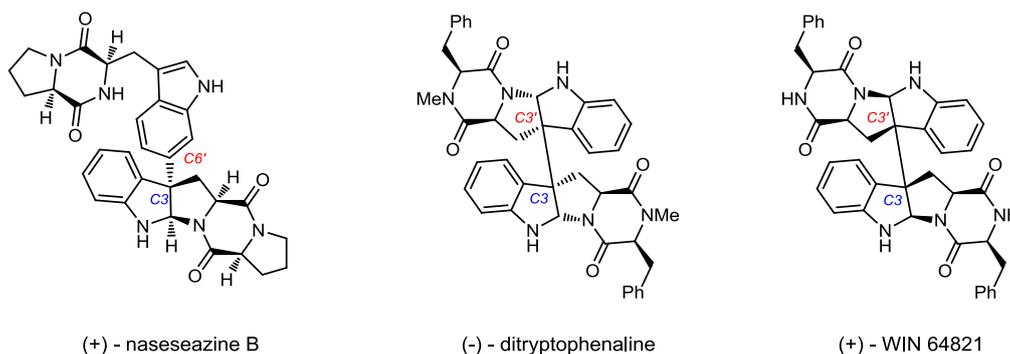


Schéma 46 : Désaromatisation de l'indole par une cycloaddition [4+2]

#### 4.3.2 Par oxydation directe

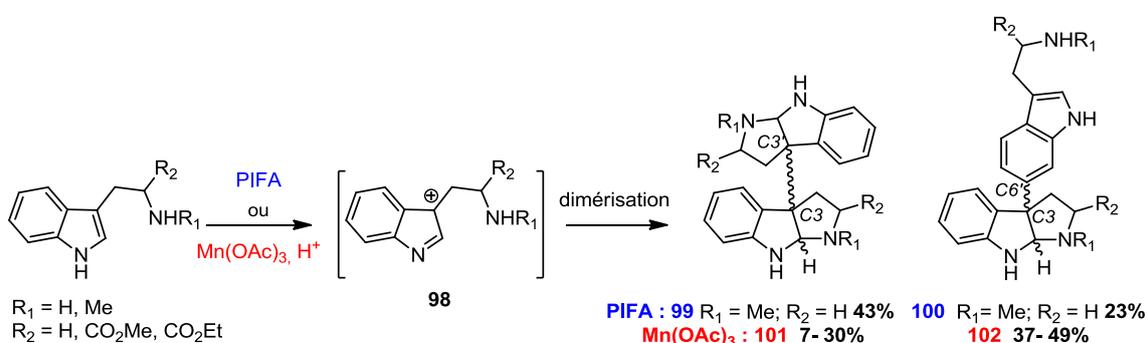
La fonctionnalisation de l'atome d'azote par un groupement attracteur est donc très efficace pour l'inversion de réactivité de l'indole. Une autre méthode également très employée en synthèse est l'oxydation de la double liaison C2=C3. Cette approche facilement réalisable par divers oxydants, permet la dimérisation des entités indoliques. En effet certaines substances naturelles comme la nasesazine B, la ditryptophénaline ou la WIN 64821, contiennent un motif indoline dimérisé en position C3 (schéma 47).

<sup>63</sup> Song, Z.; Zhao, Y.-M.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6331–6333.



**Schéma 47 :** Substances naturelles contenant un motif pyrroloindoline dimérisé

En 2002, le groupe de Ishikawa et Takayama s'est intéressé à la réaction d'oxydation d'indole par le PIFA, un dérivé d'iode hypervalent (schéma 48).<sup>64</sup> Les premiers résultats sur des motifs dérivés du tryptophane ont montré la formation de plusieurs composés contenant le noyau pyrroloindoline. Les dérivés du tryptophane peuvent être oxydés en iminium **98**, qui après cyclisation donnent deux produits de dimérisation. Dans le premier dimère **99**, deux pyrroloindolines sont connectées par leurs carbones C3 et C3'. Le deuxième dimère **100** présente une liaison entre le carbone C6' de la partie benzène d'un indole et le carbone C3 d'une pyrroloindoline. Ce dernier est obtenu avec 23% de rendement. Chacun de ces régioisomères est obtenu sous forme de deux diastéréoisomères.



**Schéma 48 :** Désaromatisation de l'indole par dimérisation du motif pyrroloindoline

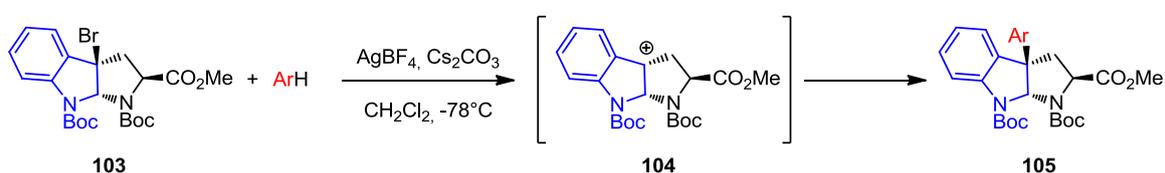
Au vu de ces résultats prometteurs, Ishikawa *et al.* ont proposé des conditions qui favorisent le régioisomère C3–C6' en présence de  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  comme oxydant avec un régiosélectivité d'environ 5:1 en faveur de **102** (schéma 48).<sup>65</sup> Ainsi après avoir isolé les quatre isomères issus de la réaction, l'équipe a pu réaliser les synthèses totales des produits naturels naseaezine B, ditryptophenaline et WIN 64821 en très peu d'étapes.

<sup>64</sup> Ishikawa, H.; Takayama, H.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5637–5639.

<sup>65</sup> Tadano, S.; Mukaeda, Y.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7990–7994.

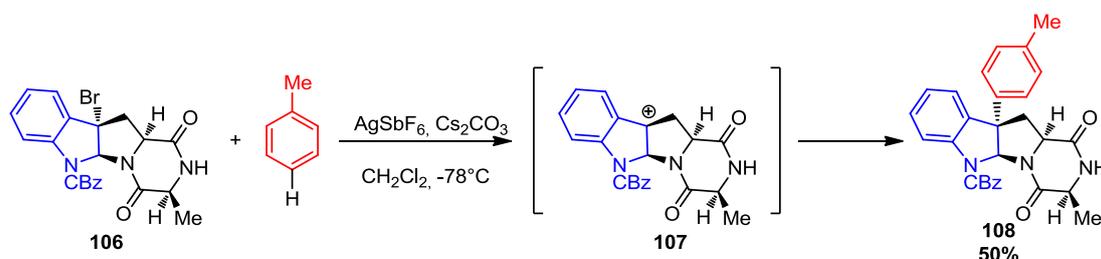
### 4.3.3 A partir d'halogénoindolines

Comme il a été précédemment démontré, les bromopyrroloindolines sont de très bons précurseurs pour l'arylation d'indoles via des réactions radicalaires. Cette forme désaromatisée et oxydée de l'indole peut également être engagée dans des réactions de type Friedel-Crafts. Ce type de réaction est facilement envisageable entre une bromopyrroloindoline et une entité nucléophile aromatique (schéma 49). Ainsi les groupes de Movassaghi<sup>66</sup> et Qin<sup>67</sup> se sont penchés sur cette réaction, promue par un sel d'argent. La bromopyrroloindoline **103** dérivée du tryptophane, en présence de sel d'argent génère l'ion indolénium **104** très réactif, qui va réagir avec un arène plutôt riche en électrons, et former l'arylpyrroloindoline **105** avec de bons rendements.<sup>67</sup>



*Schéma 49 : Réaction de Friedel-Crafts sur une bromopyrroloindoline promue par un sel d'argent*

Le groupe de Movassaghi a quant à lui appliqué cette méthodologie à des motifs plus complexes **106** de type dicétopipérazines (schéma 50).<sup>66,68</sup>



*Schéma 50 : Réaction de Friedel-Crafts appliquée à une bromopyrroloindoline dérivée d'une dicétopipérazine*

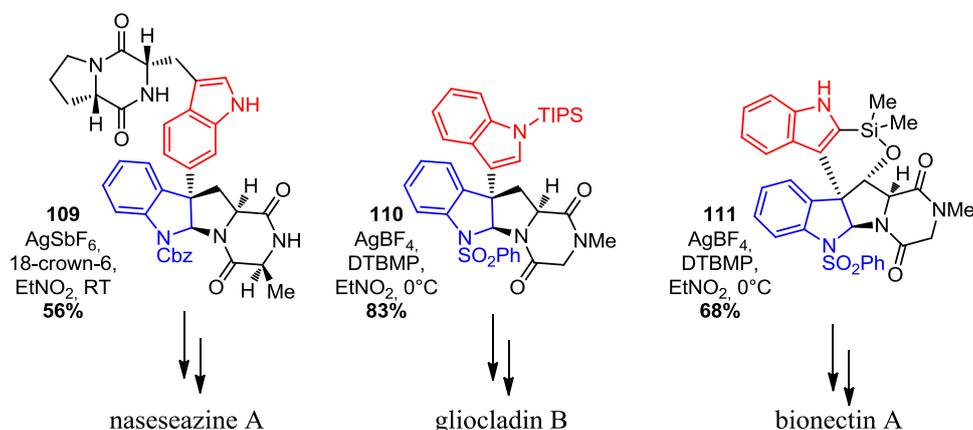
Le tétracycle **106** est converti en carbocation intermédiaire **107** par action d'AgSbF<sub>6</sub>, qui va réagir avec du toluène pour donner le produit d'arylation **108** attendu avec rétention de configuration. Divers aromatiques nucléophiles se sont avérés efficaces et parmi eux, l'indole.

<sup>66</sup> Kim, J.; Movassaghi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14940–14943.

<sup>67</sup> Wang, Y.; Kong, C.; Du, Y.; Song, H.; Zhang, D.; Qin, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2793–2797.

<sup>68</sup> Boyer, N.; Movassaghi, M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1798–1803.

Cette réaction de Friedel-Crafts entre une bromopyrroloindoline et un dérivé indolique va permettre l'obtention d'intermédiaires clés pour la synthèse totale de plusieurs substances naturelles. Ainsi, les précurseurs **109**, **110** et **111** des produits naturels naseaezine A,<sup>66</sup> gliocladin B<sup>68</sup> et bionectin A<sup>69</sup> ont été obtenus avec de bon rendements (schéma 51).



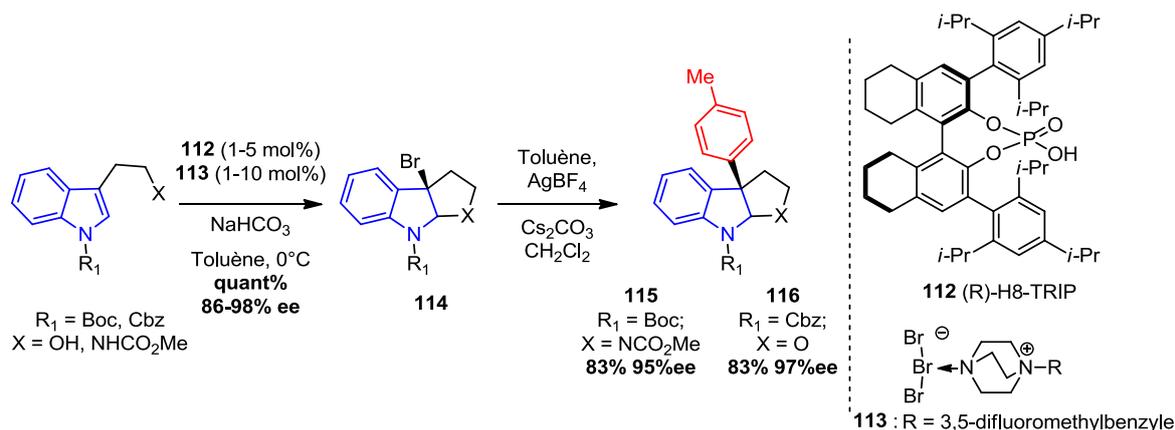
*Schéma 51 : Produits de réactions de Friedel-Crafts pour les synthèses totales de plusieurs substances naturelles*

Les bromopyrroloindolines peuvent donc être engagées dans diverses réactions telles que la génération de radicaux par photocatalyse, la formation de diazonium ou encore des réactions de Friedel-Crafts et être ainsi des intermédiaires lors de la synthèse totale d'alcaloïdes indoliques. En vue de la synthèse énantiosélective d'indole complexe, il a paru important de développer une méthode pour la préparation de bromopyrroloindolines énantiomériquement pures. Ainsi le groupe de Xie-Lai-Ma a établi une synthèse asymétrique de ces halogénoindolines (schéma 52).<sup>70</sup> L'équipe a ainsi montré que l'utilisation d'un acide phosphorique chiral associé à un donneur d'halogène électrophile permet l'obtention de bromopyrrolo-, et bromofuranoloindolines énantioenrichies **114** (ee  $\geq$  86%) par bromation de la tryptamine ou du tryptophol correspondant.<sup>71</sup>

<sup>69</sup> Coste, A.; Kim, J.; Adams, T. C.; Movassaghi, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3191–3197.

<sup>70</sup> Xie, W.; Jiang, G.; Liu, H.; Hu, J.; Pan, X.; Zhang, H.; Wan, X.; Lai, Y.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12924–12927.

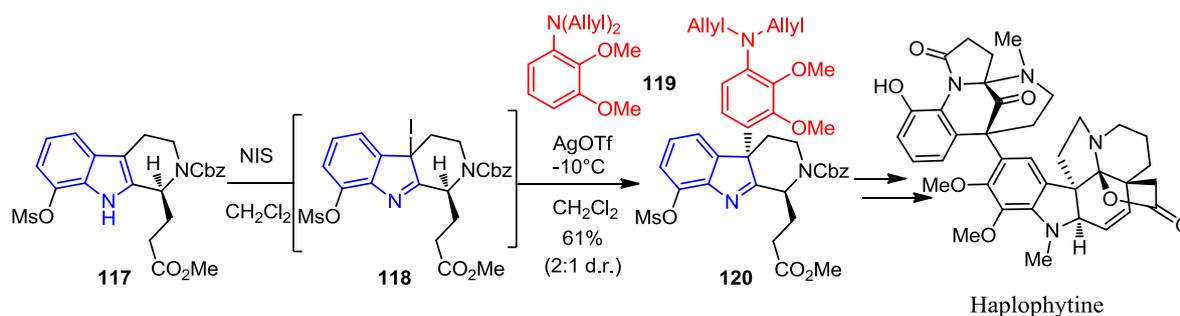
<sup>71</sup> Liu, H.; Jiang, G.; Pan, X.; Wan, X.; Lai, Y.; Ma, D.; Xie, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1908–1911.



**Schéma 52** : Synthèse énantiosélective de bromopyrroloindolines et réaction de Friedel-Crafts

Ces bromoindolénines **114** sont ensuite soumises à une réaction de Friedel-Crafts en présence d'AgBF<sub>4</sub> avec le toluène, pour donner les produits de C3-arylation **115** et **116** avec de bons rendements sans érosion de l'excès énantiomérique.

Parmi les diverses halogénoindolénines potentielles, les iodoindolénines sont également employées en synthèse. Le groupe de Fukuyama et Tokuyama lors de la synthèse totale de l'haplophytine,<sup>26,72</sup> a ainsi utilisé l'iodoindolénine **118** obtenue à partir de la tétrahydrocarboline **117** (schéma 53). De manière similaire aux bromopyrroloindolines, en présence de sel d'argent, le dérivé iodé **118** forme un ion indolénium qui va réagir avec l'aniline **119** et conduire à un précurseur **120** de l'haplophytine.



**Schéma 53** : Arylation d'indole par l'intermédiaire d'une iodoindolénine

Cette étude de la littérature nous a montré qu'en jouant sur les caractères nucléophile et électrophile de l'indole il est possible de développer diverses méthodes de désaromatisation permettant d'introduire un groupe aryle en position 3 de l'indole.

<sup>72</sup> Matsumoto, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2007**, 3137–3140.

## 5. Travaux du laboratoire sur la synthèse de benzofuroindolines

Intéressé par la synthèse de produits naturels, et plus particulièrement par ceux contenant le motif benzofuroindoline, notre laboratoire a ainsi développé de nouvelles approches de ce motif. Comme nous l'avons vu précédemment, ce noyau benzofuroindoline est composé d'une partie indoline et d'un phénol et, plusieurs méthodologies de synthèse de ce squelette, sont décrites dans la littérature. Il a également été montré que de nombreuses méthodologies conduisant à la C3-arylation d'indoles existent, mais peu d'entre elles aboutissent à la formation du motif benzofuroindoline. De plus, la plupart de ces réactions sont basées sur le caractère nucléophile intrinsèque de l'indole. Le laboratoire s'est donc concentré sur le développement de nouvelles méthodologies de synthèse d'arylation d'indoles impliquant le caractère électrophile de l'indole en vue de la formation du noyau benzofuroindoline.

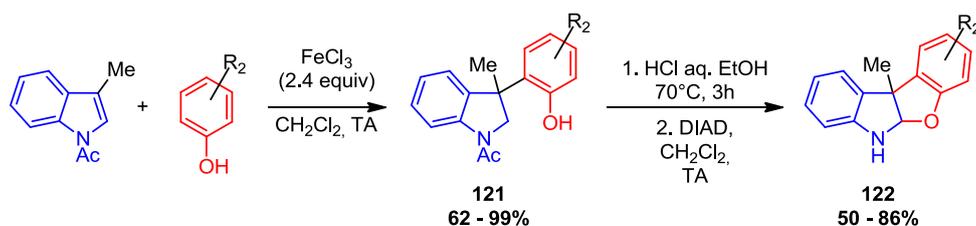
### 5.1 Hydroarylation de *N*-Ac-indoles

Une des méthodes d'inversion de réactivité de l'indole, est la fonctionnalisation de l'azote par un groupement électroattracteur. Les travaux du groupe de Nakatsuka<sup>61</sup> ont montré qu'en fonctionnalisant l'indole par un groupement acyle il était possible d'ajouter un nucléophile aromatique en position C3 de ce dernier en présence d'un large excès de trichlorure d'aluminium. Inspiré par cette étude, notre équipe a cherché à développer un couplage entre un phénol et un indole activé dans de meilleures conditions réactionnelles. Ainsi, la réaction de C3-hydroarylation régiosélective d'indoles 3-substitués par un phénol a dans un premier temps, été étudiée.<sup>73,74</sup> Les premiers essais de couplage entre le *N*-acétylskatol et le *p*-crésol dans les conditions de Nakatsuka se sont montrés inefficaces. En revanche, l'utilisation du trichlorure de fer en tant qu'acide de Lewis donne le produit d'hydroarylation désiré avec un rendement de 99% (schéma 54). Cette découverte a donc permis la synthèse de divers analogues d'indolines arylées par des phénols alkylés et polysubstitués **121**.

---

<sup>73</sup> Beaud, R.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12546–12550.

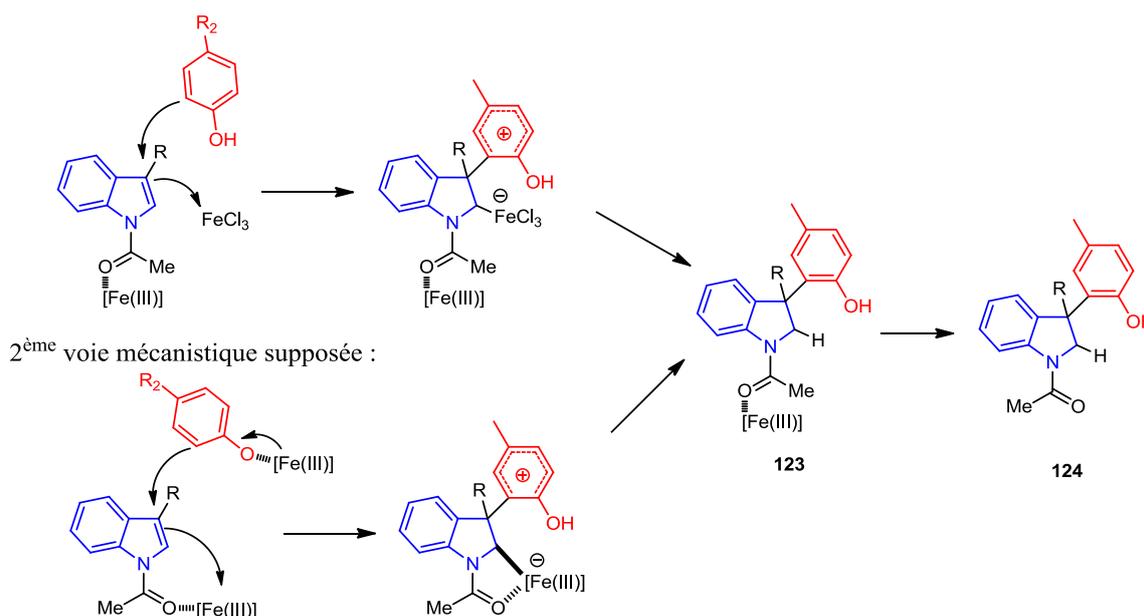
<sup>74</sup> Beaud, R.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 7492–7500.



**Schéma 54 :** Synthèse de benzofuroindolines par hydroarylation de *N*-Ac-indoles en présence de  $FeCl_3$

Bien que non confirmé à ce jour, un mécanisme de réaction a été postulé dans lequel l'association entre le  $FeCl_3$  et le carbonyle de l'acétyle de l'indole, joue un rôle déterminant (schéma 55). En effet, une première voie mécanistique laisse supposée que le  $FeCl_3$  est coordonné par l'oxygène de la fonction acétyle provoquant une délocalisation du doublet non-liant de l'azote et ainsi une diminution de la densité électronique de la double liaison C2=C3 de l'indole. On note que deux équivalents minimum de fer sont nécessaires pour cette réaction, les deux doivent donc être impliqués dans le mécanisme. Ainsi, on peut supposer que le deuxième équivalent va activer la liaison C2-C3 de l'indole et permettre l'attaque nucléophile du phénol. Cependant, il n'est pas exclu qu'une même molécule de fer active à la fois l'acétyle et la liaison C2=C3 comme postulé dans la deuxième voie mécanistique. Dans ce cas, le deuxième équivalent de  $FeCl_3$ , activera le phénol en *ortho* de l'alcool pour induire l'attaque nucléophile sur l'indole en C3. Des études sont en cours au laboratoire pour essayer de mieux comprendre ce mécanisme.

1<sup>ère</sup> voie mécanistique supposée :



**Schéma 55 :** Mécanisme postulé de l'hydroarylation de *N*-Ac-indoles en présence de  $FeCl_3$

Après l'obtention des produits issus de l'hydroarylation, deux étapes supplémentaires sont nécessaires pour l'obtention des motifs benzofuroindolines. Une hydrolyse en milieu acide suivie d'une étape d'oxydation, donnent les benzofuroindolines **122** avec des rendements compris entre 50 et 86% (schéma 54).

Grace à cette nouvelle méthodologie une grande diversité de benzofuroindolines a pu être synthétisée ainsi que des motifs furano-, ou pyrroloindolines. De plus, lors de cette synthèse, l'étape d'hydroarylation d'indoles à base de FeCl<sub>3</sub> reste très innovante. En effet, ce dernier est un acide de Lewis non toxique, peu cher et ne demandant aucune précaution d'atmosphère inerte. L'équipe a donc démontré une nouvelle stratégie de synthèse de benzofuroindolines par « Umpolung » de l'indole.

## 5.2 Couplage oxydant radicalaire entre *N*-Ac-indoles et phénols

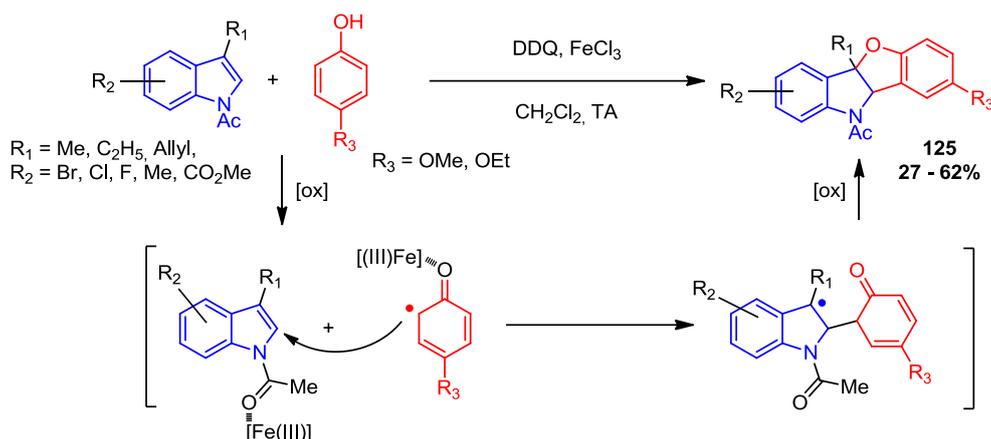
Une autre approche de synthèse du motif benzofuroindoline a été développée au sein de l'équipe. Toujours basée sur le caractère électrophile de l'indole, cette nouvelle méthode combine l'utilisation d'indoles *N*-acétylés en présence de chlorure de fer III et la chimie radicalaire de l'indole, le but étant un couplage oxydant direct indole-phénol. Lors d'une étude de synthèse du motif benzofurane, les groupes de Lei<sup>75</sup> et Pappo<sup>76</sup> ont décrit un couplage oxydant radicalaire entre un phénol et un alcène catalysé par du FeCl<sub>3</sub>. Inspiré par leurs travaux, notre équipe a proposé un couplage entre un indole substitué en C3 et un phénol riche en électron promu par l'association de DDQ et FeCl<sub>3</sub> (schéma 56).<sup>77</sup> Le résultat de ce couplage est étonnant car ce n'est pas le motif benzofuro[2,3-*b*]indoline attendu qui a été formé, mais la forme inverse benzofuro[3,2-*b*]indoline **125**. Cette structure citée précédemment, est présente dans un produit naturel : la phalarine. Elle représente donc un intérêt synthétique. En variant la fonctionnalisation de l'indole et du phénol, plusieurs analogues ont été synthétisés. En revanche, pour que le couplage oxydant ait lieu, la présence d'un groupement électrodonneur sur le phénol est nécessaire. De plus il a été noté que lorsque l'indole n'est pas substitué en C3, c'est la forme benzofuro[2,3-*b*]indoline qui est observée avec un rendement de 23%.

---

<sup>75</sup> Huang, Z.; Jin, L.; Feng, Y.; Peng, P.; Yi, H.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7151–7155.

<sup>76</sup> Kshirsagar, U. A.; Regev, C.; Parnes, R.; Pappo, D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3174–3177.

<sup>77</sup> Tomakinian, T.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11881–11885.



**Schéma 56 :** Synthèse du motif benzofuro[3,2-*b*]indoline par couplage oxydant entre indole et phénol

Au vue des travaux de Lei et des résultats obtenus, le mécanisme suivant a été postulé. Etant donné la présence de fer(III) stœchiométrique nécessaire, on suggère que le  $\text{FeCl}_3$  active le phénol oxydé par le DDQ, afin de stabiliser le radical sur le carbone en position *ortho*. Le  $\text{FeCl}_3$  pourrait également être coordiner par l'oxygène de l'acétyle de l'indole afin de diminuer la densité électronique de la liaison  $\text{C}2=\text{C}3$  comme décrit précédemment. Dans ces conditions, le radical va réagir sur la position  $\text{C}2$  de l'indole, puis une cyclisation donne la structure benzo[3,2-*b*]indoline. Dans cette synthèse, l'activation de l'indole et du phénol par  $\text{FeCl}_3$  est capitale. Par cette nouvelle stratégie, il a été démontré une réactivité jusque-là inconnue, qui permet la formation directe de benzofuro[3,2-*b*]indolines.

### 5.3 A partir de *N*-hydroxyindoles

Ces deux dernières méthodologies ont donné lieu à l'obtention de divers modèles de benzofuroindolines. Cependant, l'objectif du laboratoire est d'appliquer ces stratégies à la synthèse totale de produits naturels tels que le diazonamide A ou l'azonazine. Ces molécules sont composées du noyau benzofuroindoline mais également d'une chaîne peptidique. Malheureusement, les deux voies de synthèse développées au laboratoire ne tolèrent pas la présence d'une fonction amine sur la chaîne alkyle en  $\text{C}3$  de l'indole pour de potentiels couplages peptidiques. Ainsi, il a été proposé une nouvelle méthode de couplage à partir d'un indole électrophile, le *N*-hydroxyindole. Cette entité a beaucoup été étudiée par le groupe de Somei, pour la synthèse de pyrroloindolines et elle tolère la présence d'une chaîne alkyle aminée (schéma 57). Obtenu à partir de la tryptamine protégé **126**, le *N*-hydroxyindole **127** peut

être transformé en structure pyrroloindoline par addition d'un indole nucléophile en position C3.<sup>78,79</sup>

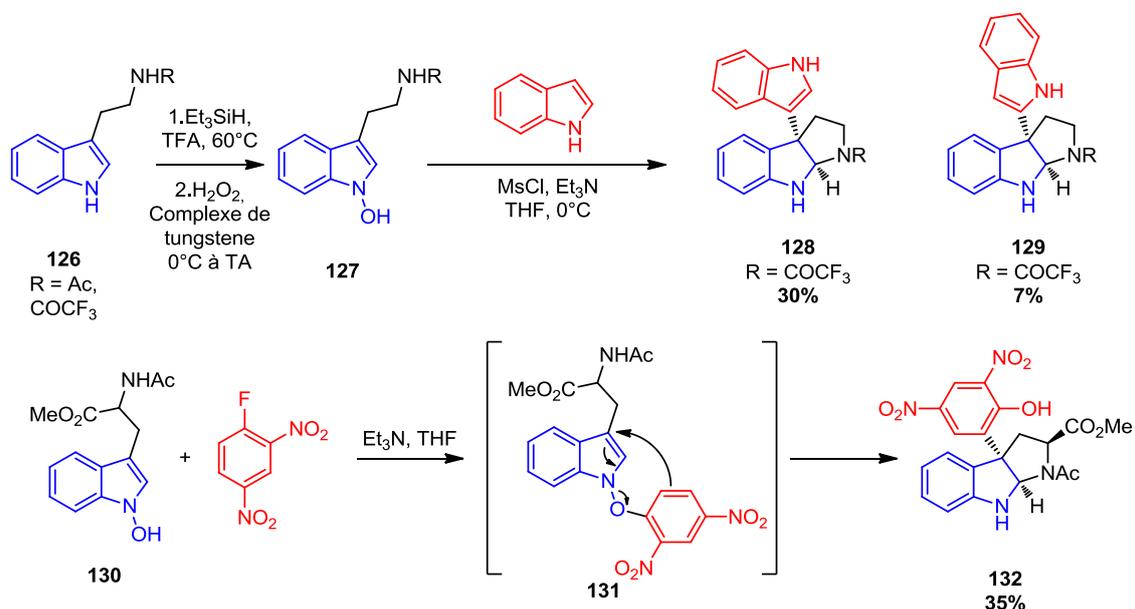


Schéma 57 : Travaux de Somei sur l'arylation de N-hydroxyindoles

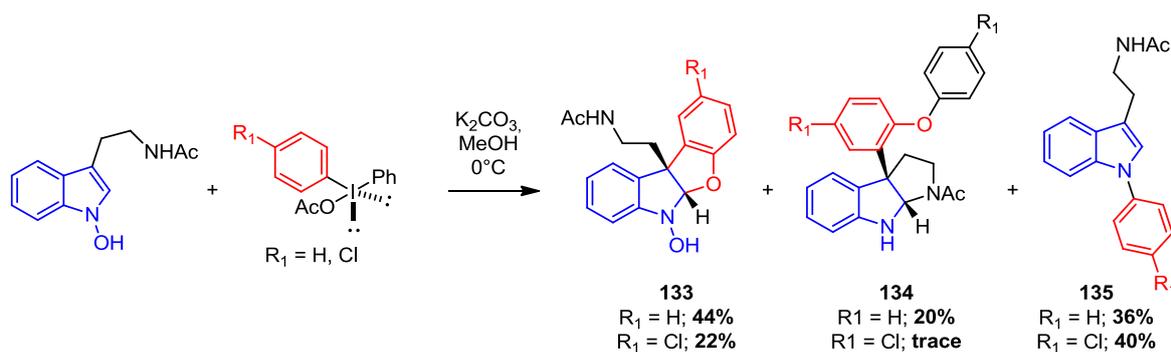
Sur la même stratégie de synthèse, Somei *et al.* ont proposé un autre couplage, cette fois entre le N-hydroxytryptophane **130** et un aromatique fluoré très électroappauvri par deux groupes nitro.<sup>80</sup> Produit d'une substitution nucléophile aromatique, l'intermédiaire **131** va subir un réarrangement sigmatropique [3,3] et ainsi donner le produit pyrroloindoline arylé en C3 par un phénol **132**. Cette méthode en une seule étape a ses limitations puisque le groupement aryle doit être fortement déficient en électrons pour pouvoir réagir avec l'hydroxyle. C'est pourquoi il est important de trouver une alternative de O-arylation. L'attention de l'équipe s'est alors portée sur des réactifs que l'on a déjà mentionnés précédemment, les sels de diaryliodonium (schéma 58).<sup>81</sup> Cette espèce électrophile va conduire à la O-arylation du N-hydroxyindole, puis le réarrangement [3,3]-sigmatropique devrait donner la benzofuroindoline désirée.

<sup>78</sup> Somei, M.; Yamada, F.; Goto, A. *Heterocycles* **2000**, 53, 1255.

<sup>79</sup> Somei, M.; Yoshino, K.; Yamada, F. *Heterocycles* **2008**, 76, 989.

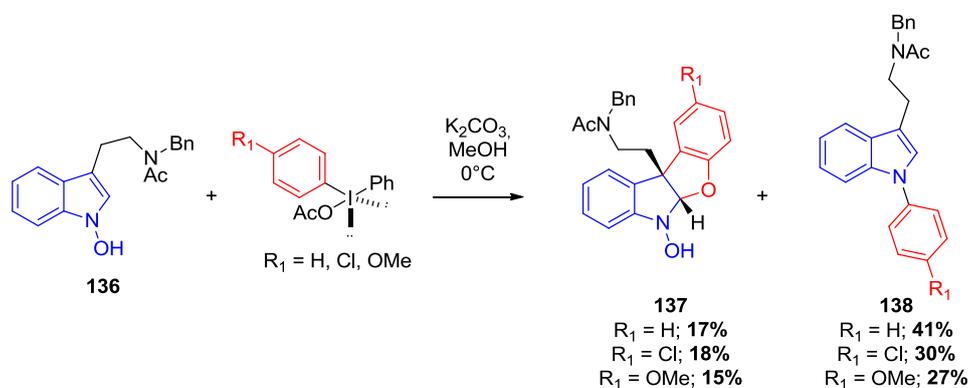
<sup>80</sup> Somei, M.; Kawasaki, T.; Fukui, Y.; Yamada, F.; Kobayashi, T.; Aoyama, H.; Shinmyo, D. *Heterocycles* **1992**, 34, 1877.

<sup>81</sup> Tomakinian, T.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Synlett* **2015**, 26, 1269–1275.



**Schéma 58** : Couplage entre un *N*-hydroxyindole et un sel de diaryliodonium

Après différents essais pour déterminer les meilleures conditions, la réaction est réalisée dans le méthanol avec du carbonate de potassium mais sans catalyseur métallique. Ce nouveau type de couplage fournit la benzofuroindoline désirée **133** avec un rendement de 44% à partir du diaryliodonium. Des *para*-chloro- et méthoxyphényle ont également été introduit comme groupes aryles. Différents sous-produits ont été isolés, et parmi eux, le motif pyrroloindoline arylé par le phénol **134**, comme dans les travaux de Somei. Le produit d'arylation de l'azote de l'indole **135** a aussi été formé et ceci est sûrement dû à la forte instabilité de l'hydroxyindole. Afin de limiter la formation des produits de Somei en faveur de la benzofuroindoline, la réaction a été testée sur le *N*-hydroxyindole de la tryptamine *N',N'*-disubstituée **136** (schéma 59).



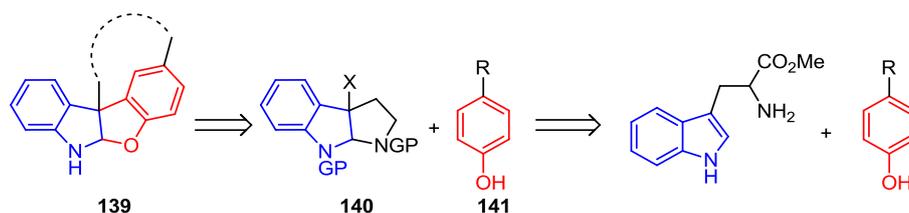
**Schéma 59** : Couplage à partir du *N*-hydroxyindole de la tryptamine *N',N'*-disubstituée

Dans ce cas, bien que la pyrroloindoline ne puisse pas se former, le rendement global de la réaction a diminué et le ratio des produits **137** et **138** est à l'avantage de **138**. Des perfectionnements de cette réaction restent à être effectués, mais grâce à cette stratégie, il a été possible de former des benzofuroindolines par l'utilisation des sels de diaryliodonium sur un indole oxydé peu commun : le *N*-hydroxyindole.

## 6. Présentation du projet de thèse

Inspirée par les substances naturelles telles que le diazonamide A, l'azonazine ou encore la phalarine mentionnées plus haut, notre laboratoire a développé plusieurs méthodologies visant à la formation des motifs benzofuro[2,3-*b*]indolines et benzofuro[3,2-*b*]indolines. Ces réactions bien qu'efficaces et avec de bons résultats ne permettent pas l'insertion efficace de groupements alkyles aminés en position C3 de l'indole. Ce type de substituant permettrait la synthèse totale des produits naturels cités. De plus, la plupart des méthodes de synthèse de benzofuroindolines sont basées sur l'oxydation d'un phénol. Nous proposons donc d'étudier l'oxydation d'indoles pour former les benzofuroindolines.

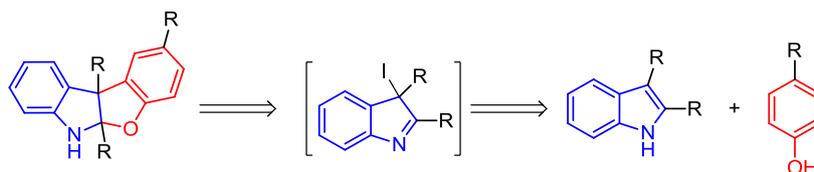
Ainsi, inspirée par les travaux de Movassaghi<sup>57,66</sup> et Qin<sup>67</sup> la première partie de mon manuscrit traitera du développement d'une nouvelle méthodologie qui permettra la formation de motifs benzofuro[2,3-*b*]indolines possédant une chaîne peptidique **139** (schéma 60). Pour ce faire, il a été imaginé un couplage entre un indole sous sa forme oxydée bromopyrroloindoline **140** et un phénol de type tyrosine **141**. Le contrôle de la stéréosélectivité sera particulièrement étudié.



*Schéma 60 : Rétrosynthèse du diazonamide A et de l'azonazine*

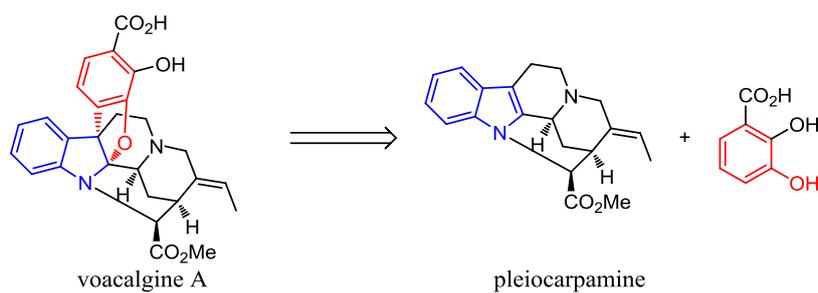
Comme la plupart des réactions démontrées jusqu'à présent, le motif benzofuroindoline ne serait obtenu qu'après une seconde étape qui consiste en l'ouverture du motif pyrroloindoline suivie d'une cyclisation finale.

Dans le but de permettre la formation de benzofuroindolines en une seule étape, nous nous sommes donc intéressés à la réalisation de ce motif par un couplage direct entre un indole et un phénol. Toujours sur le principe d'oxydation de l'indole et inspiré par les travaux de Fukuyama,<sup>72</sup> la deuxième partie de mon manuscrit présentera le développement d'une réaction de couplage directe entre un indole pré-oxydé en iodoindolénine et un phénol (schéma 61).



**Schéma 61** : Rétrosynthèse de benzofuroindolines par couplage oxydant direct entre indoles et phénols

Finalement, l'applicabilité de cette méthodologie à une synthèse totale d'un produit naturel tel que la voacalgine A sera étudiée (schéma 62).



**Schéma 62** : Rétrosynthèse de la voacalgine A



## II. Arylation diastéréodivergente du tryptophane par la tyrosine : Vers la synthèse du diazonamide A et de l'azonazine

### 1. Rétrosynthèse

Parmi les différentes substances naturelles contenant une benzofuroindoline et présentées au chapitre précédent, c'est plus particulièrement sur le diazonamide A et l'azonazine que notre intérêt s'est porté pour le développement de cette première partie. En effet, ces deux molécules possèdent des structures relativement similaires. En plus de leurs motifs benzofuroindolines, elles possèdent toutes deux, une chaîne peptidique reliant la partie indoline à la partie aromatique du benzofurane. Il est fortement supposé que leurs biosynthèses impliquent un couplage entre le phénol d'une tyrosine et l'indole d'un tryptophane. Les précurseurs biogénétiques seraient le térapeptide **142** pour le diazonamide A, et la dicétopipérazine **143** pour l'azonazine (schéma 63). Il est important de noter que la configuration absolue du centre stéréogène quaternaire à la jonction des parties benzofurane et indoline du diazonamide A est opposée à celle de l'azonazine.

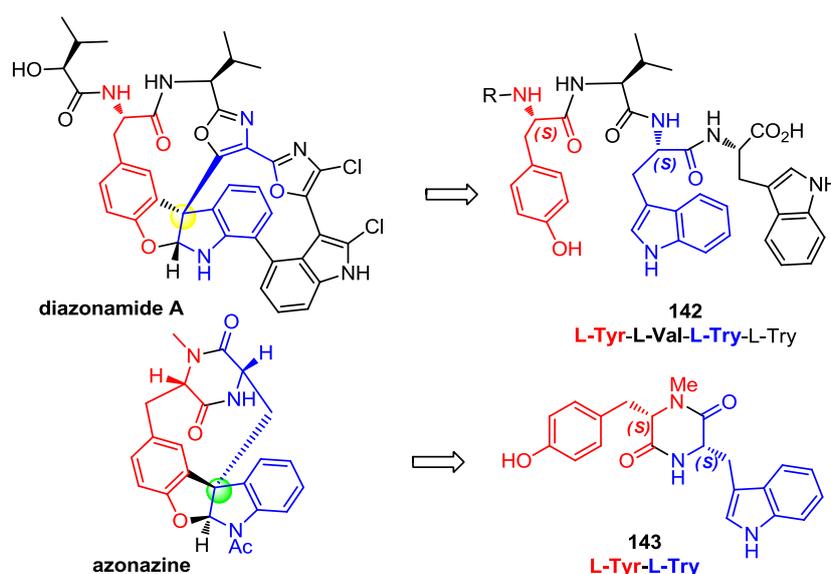
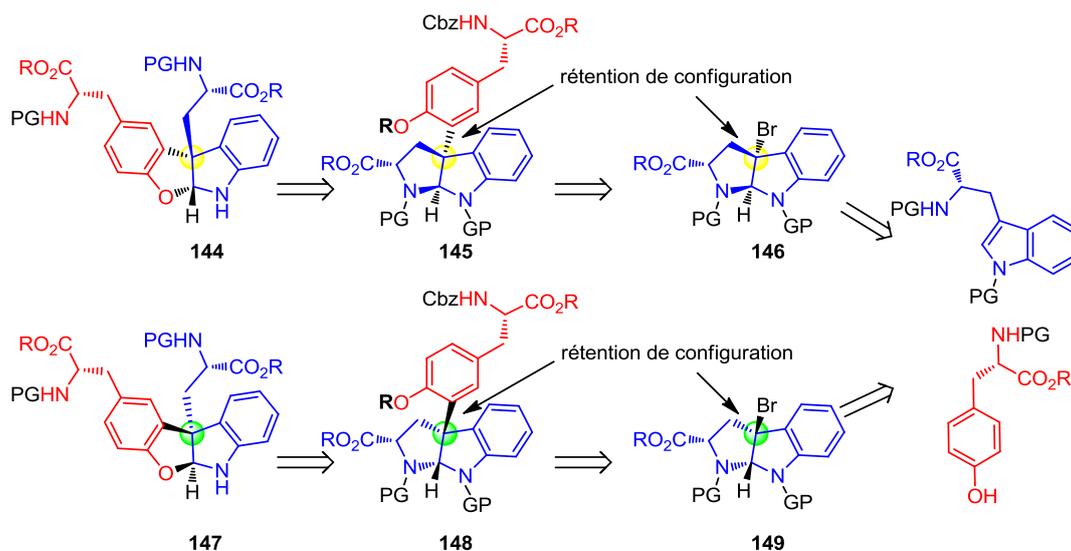


Schéma 63 : Biosynthèses postulées du diazonamide A et de l'azonazine

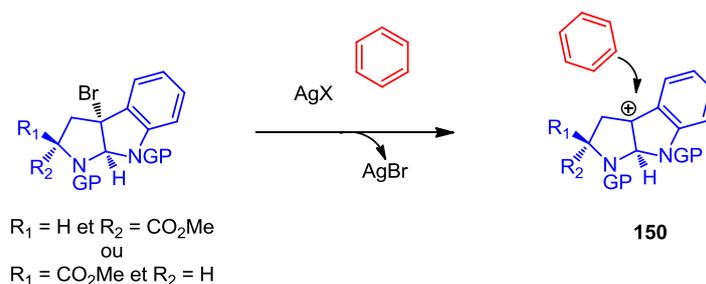
Suivant cette rétrosynthèse biomimétique, les groupes de Harran et Yao ont respectivement synthétisé ces deux composés par un couplage oxydant avec un dérivé d'iode hypervalent (Chap. I.3.2.3)<sup>32,82</sup> La stéréosélectivité de formation de ce centre stéréogène quaternaire est faible dans chacun de ces cas. Nous avons ainsi souhaité développer une méthode permettant d'obtenir sélectivement la configuration absolue du diazonamide A ou de l'azonazine à partir de la *L*-tyrosine et du *L*-tryptophane (schéma 64). Nous avons ainsi décidé de passer par une bromopyrroloindoline pour contrôler la configuration absolue du centre stéréogène quaternaire.



**Schéma 64 :** Rétrosynthèse de la benzofuroindoline du diazonamide A et de l'azonazine : arylation du tryptophane par la tyrosine

Movassaghi et Qin ont démontré que ces structures tricycliques réagissent dans des réactions de Friedel-Crafts avec rétention de configuration.<sup>57,67</sup> En présence de sels d'argent solubles, le carbocation **150** est formé à partir de la bromopyrroloindoline avec précipitation de bromure d'argent (schéma 65). Le système bicyclique *cis*-fusionné 5,5 de cet ion indolénium ne s'ouvre pas et l'arène n'as pas d'autre choix que d'attaquer sur la face convexe c'est-à-dire la face où était situé l'atome de brome.

<sup>82</sup> Zhao, J.-C.; Yu, S.-M.; Liu, Y.; Yao, Z.-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4300–4303.

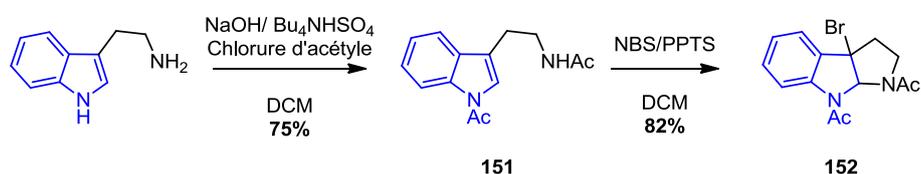


**Schéma 65** : Mécanisme et stéréosélectivité supposés d'arylation de bromopyrroloindolines

Basé sur cette caractéristique, nous avons envisagé une rétrosynthèse des motifs benzofuroindolines **144** et **147**, par la formation d'un intermédiaire **145** ou **148** résultant d'une réaction de Friedel-Crafts entre un motif bromopyrroloindoline *exo*-**146** ou *endo*-**149** et la tyrosine protégée. En contrôlant la stéréosélectivité de formation de la bromopyrroloindoline *exo*-**146** ou *endo*-**149** à partir du tryptophane il sera donc possible de contrôler le centre stéréogène en jonction de cycle de la benzofuroindoline (schéma 64). Après quelques étapes de déprotection, ouverture de cycle puis cyclisation des intermédiaires **145** et **148**, les benzofuroindolines **144** et **147** seront obtenues et soumises à la construction d'une chaîne peptidique semblable à celles du diazonamide A et de l'azonazine. Ce chapitre sera donc dédié à la mise en place de cette stratégie.

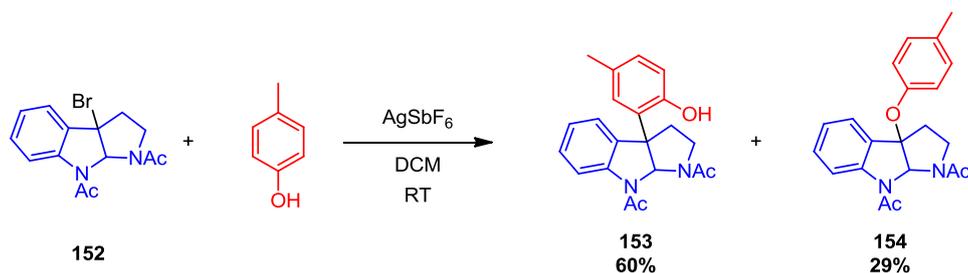
## 2. Etude préliminaire

La synthèse de motifs bromopyrroloindolines est déjà bien décrite dans la littérature, en revanche leurs utilisations dans des réactions de Friedel-Crafts sont limitées. La plupart des réactifs impliqués dans une réaction de Friedel-Crafts avec ces composés sont des groupements aryles peu fonctionnalisés. Dans notre étude nous voulons réaliser ce type de couplage avec un phénol et plus particulièrement la tyrosine. Afin d'évaluer la faisabilité de la réaction, les premiers substrats engagés sont une bromopyrroloindoline acétylée et le *p*-méthylphénol. En accord avec la littérature, la bromopyrroloindoline **152** est obtenue à partir de la tryptamine diacétylés **151**, par l'utilisation de NBS, un agent de bromation (schéma 66).



*Schéma 66 : Synthèse de la diacétylbromopyrroloindoline*

La bromopyrroloindoline **152** sous sa forme racémique est ensuite engagée dans une réaction de Friedel-Crafts avec le *p*-méthylphénol (schéma 67). L'emploi direct d'un phénol ayant sa fonction alcool libre laisse supposer la possibilité d'une réaction de *O*-alkylation non désirée. En effet, cette réaction secondaire se confirme lors du premier couplage effectué entre **152** et le *p*-crésol en présence d'un sel d'argent. Le produit de couplage désiré issu d'une *C*-alkylation **153** est obtenu avec un rendement de 60% et le produit secondaire **154** avec un rendement non négligeable de 29%.



*Schéma 67 : Réaction de Friedel-Crafts avec le *p*-crésol*

Malgré l'obtention de ce produit non désiré, ces premiers résultats sont prometteurs. Toutefois dans le but d'inhiber cette réaction secondaire et d'augmenter le rendement de **153**, la réaction a été réalisée en présence du *p*-crésol protégé par un groupement triméthylsilyle (schéma 68). Le produit majoritaire issu de cette réaction est celui résultant d'une *C*-alkylation avec la

fonction hydroxyle déprotégée **153** avec 58% de rendement. En effet, dans ce type de réaction le sel d'argent permet la formation de l'ion indolénium nécessaire à la réaction de couplage, mais il possède également un caractère acide de Lewis qui peut induire la déprotection de certaines fonctions sensible en milieu acide comme un TMS. Le produit *O*-protégé attendu **157** a tout de même été isolé mais seulement en très faible quantité et des traces du produit de *O*-alkylation confirme que la déprotection de l'alcool peut avoir lieu avant la réaction de Friedel-Crafts. Le rendement global de la *C*-alkylation est similaire que le phénol soit libre ou protégé par un TMS. Nous avons également étudié l'utilisation d'un groupe protecteur benzyle résistant aux conditions acide. Dans les mêmes conditions réactionnelles, le produit désiré **158** est obtenu avec un rendement de 55%. Ces résultats préliminaires sont donc très intéressants.

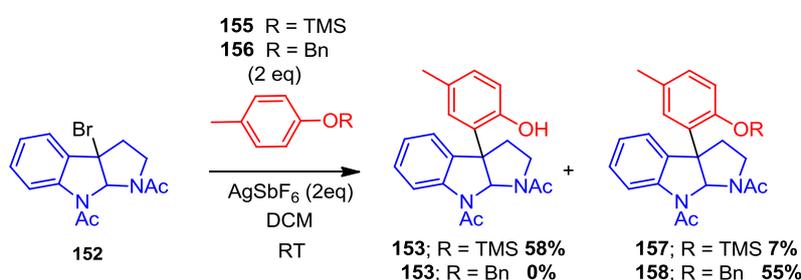


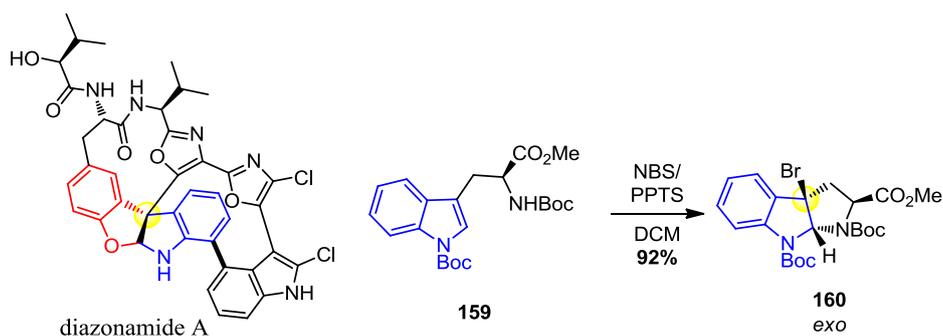
Schéma 68 : Réaction de Friedel-Crafts avec un phénol protégé

### 3. Précurseurs du diazonamide A

#### 3.1. Couplage intermoléculaire à partir de la *N,N'*-bisBoc-*exo*-bromopyrroloindoline

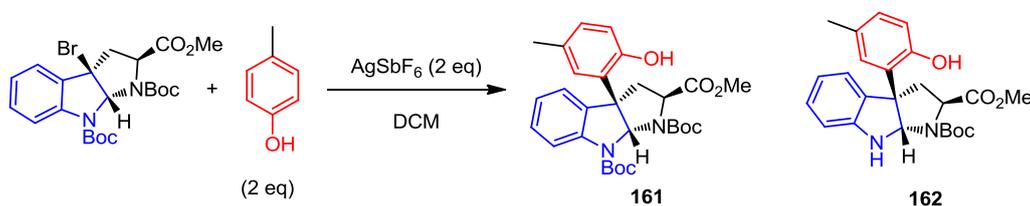
Conformément à la rétrosynthèse envisagée, nous nous sommes ensuite dirigés vers un couplage avec une bromopyrroloindoline **160** dérivée du tryptophane (schéma 69). Afin d'obtenir la stéréochimie du diazonamide A, il est nécessaire de réaliser la réaction de Friedel-Crafts sur l'*exo*-bromopyrroloindoline **160** dérivée du *L*-tryptophane. Le motif *exo*-bromopyrroloindoline **160** a été synthétisé à partir de l'ester méthylique du tryptophane bi-protégés par des groupements *tert*-butoxycarbonyle **159** avec un rendement de 92% avec du NBS.<sup>83</sup>

<sup>83</sup> Ruiz-Sanchis, P.; Savina, S. A.; Acosta, G. A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1, 67–73.



**Schéma 69** : Synthèse de la forme exo-bromopyrroloindoline **160**

Suivant la même stratégie que précédemment, ce nouveau substrat a été soumis à une réaction de Friedel-Crafts en présence de *p*-crésol et d'AgSbF<sub>6</sub> (schéma 70).



**Schéma 70** : Réaction de Friedel-Crafts avec la forme exo-bromopyrroloindoline

Entrée	Température	Temps	Rendements (161+162)	Ratio 161:162
1 <sup>a</sup>	RT	1h	0	
2 <sup>a</sup>	0°C à RT	2h	34%	1 : 3
3 <sup>b</sup>	0°C à RT	2h	26%	1 : 3
4 <sup>a</sup>	-30°C à 0°C	3h	43%	1 : 3
5 <sup>a</sup>	-78°C à -50°C	3h	0%	

<sup>a</sup> Le sel d'argent est ajouté au mélange réactionnel indoline-phénol

<sup>b</sup> L'indoline est ajoutée au mélange réactionnel phénol-sel d'argent

**Tableau 1** : Différentes conditions réactionnelles testées

Dans les mêmes conditions réactionnelles que pour **152** (tableau 1, entrée 1), l'analyse des résultats de la réaction montre la dégradation du produit ainsi que des traces du produit résultant de la *O*-alkylation **163** et du réactif hydrolysé **164** (figure 5). Une optimisation des conditions réactionnelles a donc été nécessaire.

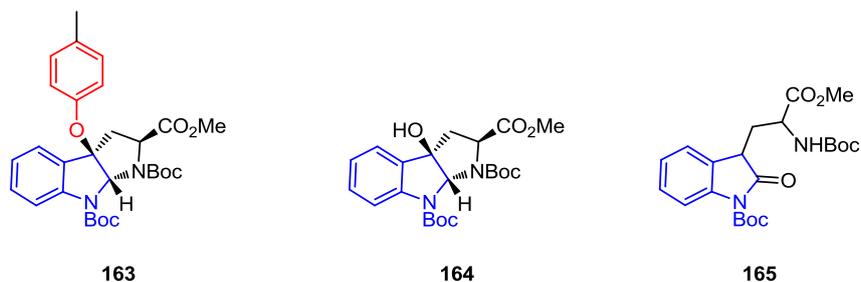


Figure 5 : Différents sous-produits obtenus

Afin de limiter la dégradation du produit, la température de début de réaction a été abaissée à 0°C, puis remontée à température ambiante. Ces nouvelles conditions conduisent à l'obtention d'un mélange inséparable de produits à hauteur de 34% (tableau 1, entrée 2). Des analyses complètes indiquent que ce mélange correspond à des produits de C-alkylation, l'un possédant les deux groupements Boc **161** et l'autre **162** qu'un seul. Une analyse aux rayons X nous a permis de confirmer que le groupement Boc éliminé est celui porté par l'azote indolique. De plus, la structure Ray-X nous indique que la réaction a bien lieu avec une rétention de configuration.

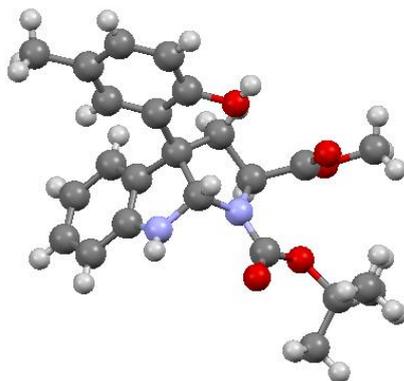
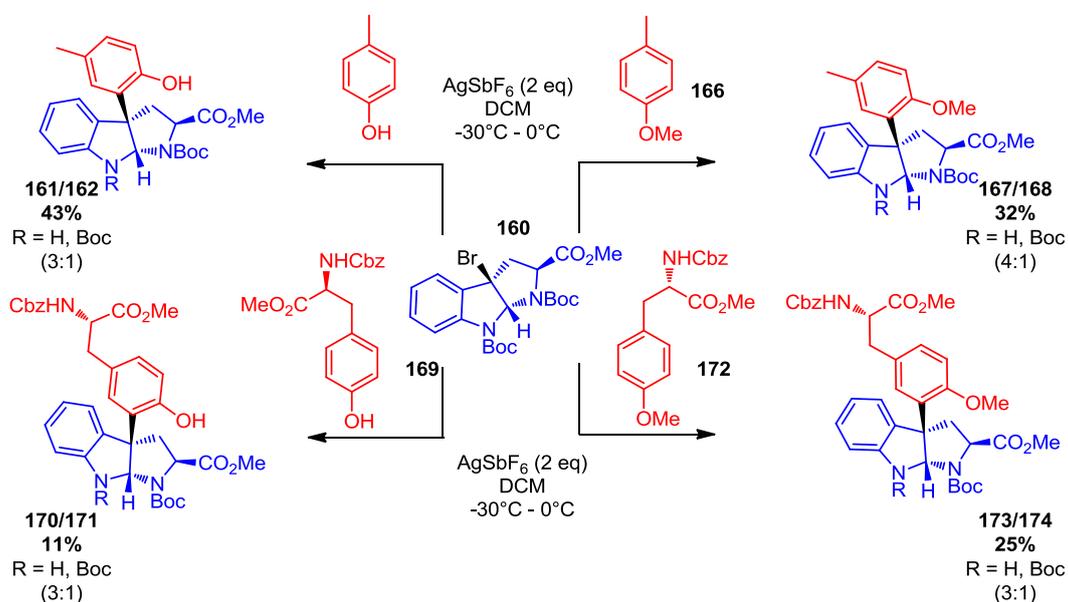


Figure 6 : Structure **162** par analyse aux Rayons-X

Malgré la formation de ce mélange inséparable, nous avons poursuivi l'optimisation de la réaction de façon à augmenter le rendement global. Dans ce but, nous avons testé l'influence de l'ordre d'addition des réactifs (entrée 3). Dans les précédents exemples, le sel d'argent est additionné au mélange indoline-phénol ; il serait néanmoins intéressant afin de limiter l'hydrolyse de l'indoline d'ajouter ce dernier au mélange phénol-sel d'argent. L'entrée 3 du tableau de résultats nous montre que cette modification entraîne une légère baisse du rendement et ne sera donc pas conservée. Nous supposons que le carbocation formé est très réactif. Afin de le stabiliser pour favoriser son attaque sur le groupement aromatique, nous avons renouvelé la réaction à des températures encore plus basses (entrée 4). Comme indiqué dans l'entrée 4 du

tableau, la réaction est lancée à  $-30^{\circ}\text{C}$  puis remontée lentement jusqu'à  $0^{\circ}\text{C}$ . Ces conditions réactionnelles nous permettent d'isoler le mélange de produits **161** et **162** avec un rendement de 43%. Des tests ont également été faits avec une durée de réaction plus longue mais ceci entraîne la dégradation du produit. Dans le but d'améliorer encore le rendement de la réaction, cette dernière a été démarrée à  $-78^{\circ}\text{C}$  mais aucune trace de produit désiré n'a été observée (entrée 5). Nous observons la présence du produit oxydé **165** à l'état de trace (figure 5).

Les résultats de cette réaction de couplage sont jusqu'à présent modestes mais prometteurs. Nous avons donc poursuivi notre étude avec divers dérivés de phénol (schéma 71). La réaction a ainsi été testée avec le *p*-crésol protégé par un groupement méthyle **166**. Ce type de groupement protecteur n'est pas le plus simple à retirer, cependant par sa petite taille, il limitera l'encombrement stérique.



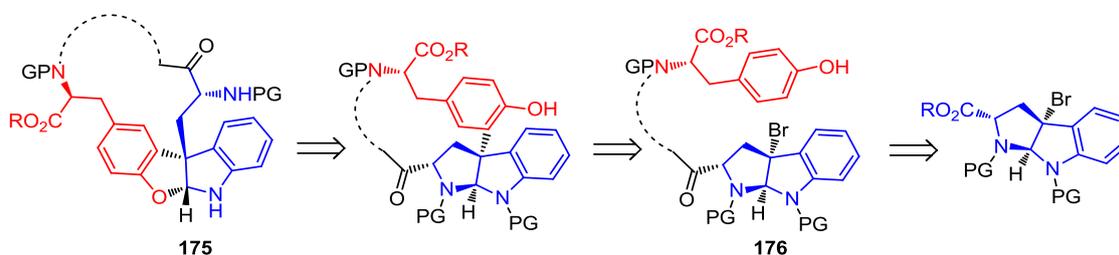
**Schéma 71** : Couplage entre la bromopyrroloindoline **160** et divers dérivés de phénols

A l'issue de cette réaction, le mélange de produits **167/168** bi-Boc et mono-Boc a été isolé avec un rendement global de 32% et un ratio de 4:1 en faveur du mono-Boc. L'utilisation d'un phénol protégé supprime forcément la réaction de *O*-alkylation non désirée mais engendre également une baisse du rendement. De plus, on constate ici aussi que le mélange de produit **167/168** n'a pas pu être séparé. Nous avons également effectué la réaction de Friedel-Crafts entre la bromopyrroloindoline **160** et la tyrosine **169**, ainsi qu'avec la tyrosine protégée par un groupement méthyle **172**. Dans les deux cas, les mélanges inséparables **170/171**, **173/174** comportant les motifs bi-Boc et mono-Boc ont pu être isolés avec des rendements respectifs de 11 et 25%. L'obtention d'un mélange inséparable n'est pas idéale pour la suite de la réaction.

De plus ces résultats bien que prometteurs restent très modestes. La structure tricyclique bromopyrroloindoline de forme *exo* permet une attaque électrophile uniquement sur sa face dite ouverte. Cette dernière doit être très sensible à l'encombrement stérique puisque l'on a vu que lorsque l'on utilise des phénols plus encombrés comme une tyrosine, les rendements diminuent. Il en est de même, lorsque la fonction hydroxyle est protégée par un simple groupement méthyle. Ainsi une autre approche de cette réaction de couplage doit être développée.

### 3.2. Couplage intramoléculaire

Notre stratégie de synthèse d'une benzofuroindoline possédant une chaîne peptidique implique dans un premier temps la formation du noyau benzofuroindoline par réaction de Friedel-Crafts intermoléculaire entre des dérivés tyrosine et tryptophane, puis une cyclisation par couplages peptidiques. Cependant, au vu des difficultés de couplage intermoléculaire entre ces deux éléments, nous avons redirigé notre stratégie de manière à créer d'abord la chaîne peptidique puis de réaliser une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire (schéma 72). Le produit ainsi formé **176** permettrait une attaque plus favorable du phénol sur la face dite ouverte de la pyrroloindoline. Quelques étapes supplémentaires conduiraient à la formation de la benzofuroindoline **175**.

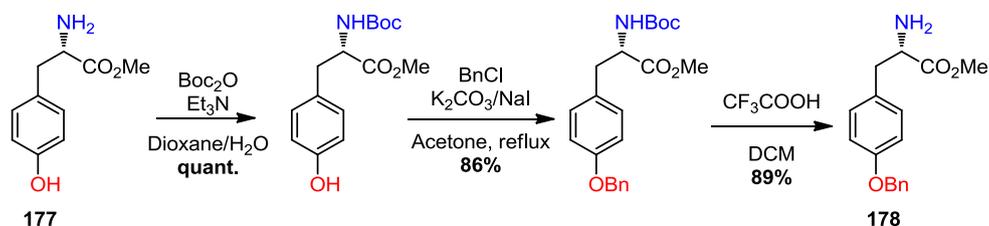


*Schéma 72 : Rétrosynthèse par Friedel-Crafts intramoléculaire*

Pour la réalisation de ce premier couplage peptidique, on envisage de relier la fonction acide de l'indoline avec la fonction amine de la tyrosine. En vue de l'étape suivante qui consiste en la réaction de Friedel-Crafts, la tyrosine doit avoir sa fonction hydroxyle protégée pour pouvoir inhiber la réaction de *O*-alkylation. Ainsi la construction de ce substrat doit se faire de manière méthodique pour pouvoir garder les groupes protecteurs orthogonaux (schéma 73). En partant de l'ester méthylique de la tyrosine commerciale **177**, la fonction amine libre est tout d'abord protégée par un groupement Boc.<sup>84</sup> Le choix du groupement protecteur de la fonction phénol

<sup>84</sup> Rosen, B. M.; Peterca, M.; Morimitsu, K.; Dulcey, A. E.; Leowanawat, P.; Resmerita, A.-M.; Imam, M. R.; Percec, V. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5135–5151.

s'est porté sur un benzyle, afin de pouvoir déprotéger l'amine sans altérer la protection du phénol.<sup>85</sup> Bien que plus encombrant qu'un méthyle le groupement benzyle peut être facilement enlevé dans des conditions douces par hydrogénation. La dernière étape avant le couplage peptidique est la déprotection du groupement Boc de l'amine par l'acide trifluoroacétique, qui donne le produit désiré **178** avec un bon rendement.<sup>86</sup>

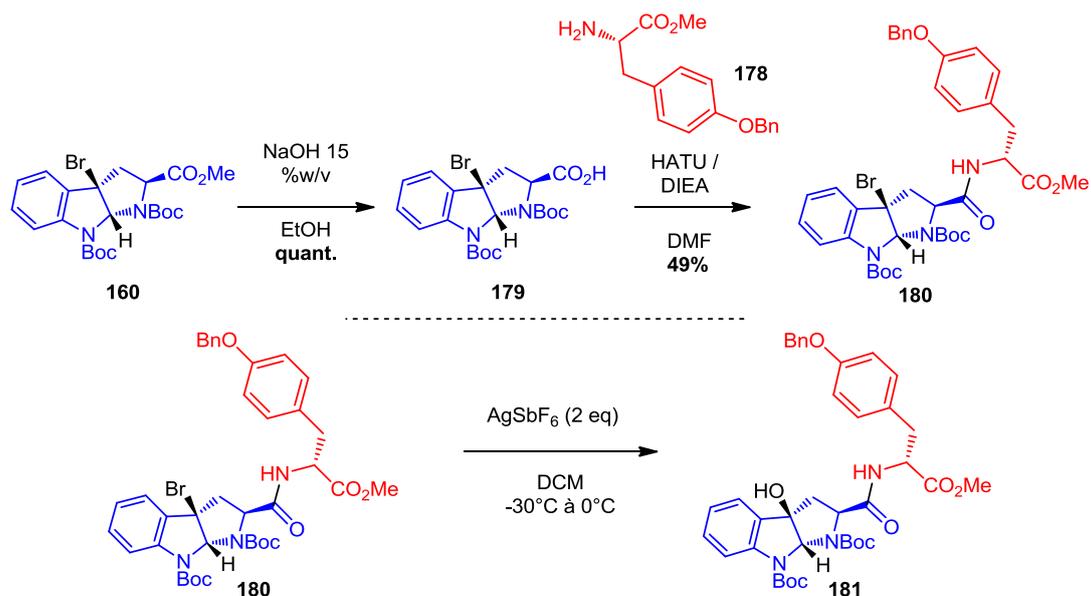


*Schéma 73 : Préparation du dérivé tyrosine 178*

La tyrosine protégée obtenue **178** est ensuite engagée dans une réaction de couplage avec l'acide **179** résultant de la saponification de l'ester de la bromopyrroloindoline **160** (schéma 74). Parmi les différents agents de couplage possible pour cette réaction, les meilleurs résultats ont été obtenus avec la combinaison HATU/DIEA. Cette nouvelle bromopyrroloindoline est ensuite soumise à la réaction de Friedel-Crafts dans les conditions précédemment établies en présence d'AgSbF<sub>6</sub>.

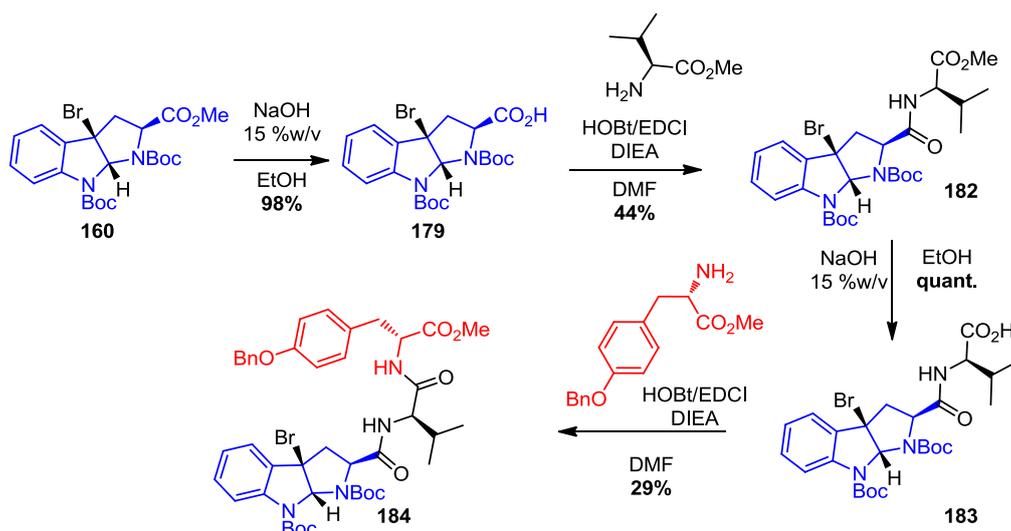
<sup>85</sup> Maccari, R.; Paoli, P.; Ottanà, R.; Jacomelli, M.; Ciurleo, R.; Manao, G.; Steindl, T.; Langer, T.; Vigorita, M. G.; Camici, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5137–5149.

<sup>86</sup> Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2752–2754.



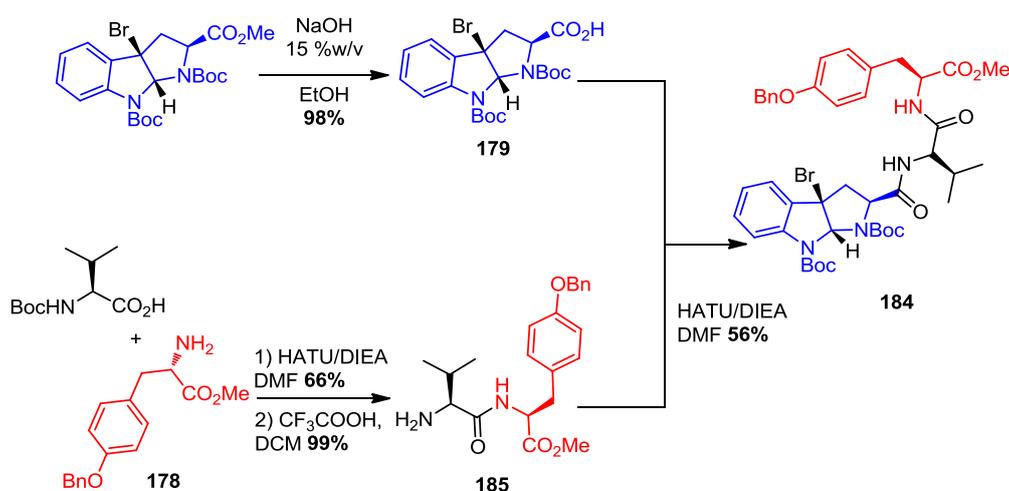
**Schéma 74** : Couplage peptidique entre une tyrosine et une bromopyrroloindoline et réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire

A l'issue de ce couplage, le produit isolé n'est pas le produit de cyclisation attendu mais le produit résultant de l'hydrolyse **181**. Ce résultat nous indique que la formation du carbocation intermédiaire induit par le sel d'argent a bien lieu mais la substitution électrophile sur l'aromatique ne s'est pas produite. La température ainsi que la durée de réaction ont été modifiées sans donner de meilleurs résultats. Nous supposons que le précurseur **180** est trop rigide et que la partie aromatique de la tyrosine est trop éloignée du carbocation formée à partir de la bromopyrroloindoline. Ainsi, afin d'apporter de la flexibilité au précurseur de la cyclisation, nous avons inséré une valine entre la tyrosine et la bromopyrroloindoline. Cet acide aminé supplémentaire est également présent dans le diazonamide A.



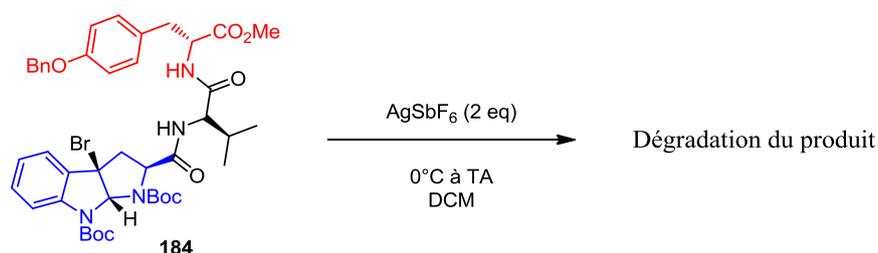
**Schéma 75** : Synthèse linéaire du tripeptide **184**

Deux voies de synthèse de ce nouveau composé ont été mises en place. La première est de type linéaire, et correspond au couplage successif des différents acides aminés, la deuxième quant à elle est convergente. Lors de la synthèse linéaire, le premier couplage réalisé se fait entre l'acide **179** et l'ester de la *L*-valine et donne le produit **182** avec un rendement modeste (schéma 75). La saponification de ce dernier permet l'obtention de **183** avec un rendement quantitatif sur cette étape. Enfin, le couplage avec la tyrosine protégée, nous donne le produit désiré **184** avec un rendement faible de 29%. La modification des agents de couplage lors de cette séquence réactionnelle entraîne une baisse de rendement. Notre attention s'est ensuite tournée vers une synthèse de type convergente, où le couplage entre le dipeptide valine-tyrosine et l'acide **179** s'effectuera lors de la dernière étape (schéma 76).



**Schéma 76** : Synthèse convergente de **184** par couplage peptidique

Le couplage entre la valine et la tyrosine a été effectué en présence des agents de couplage HOBt/EDCI. Le produit de cette réaction a été obtenu avec un rendement de 43% qui a ensuite été amélioré par l'utilisation du mélange HATU/DIEA avec un rendement final de 66% sur cette étape. L'étape de déprotection du groupement Boc conduit à la formation de **185**. Le couplage clé de la réaction pour l'obtention du produit désiré est effectué en présence de HATU/DIEA pour donner **184** avec un rendement de 56%. Les autres agents de couplage testés se sont montrés moins efficace. Nous remarquons que malgré un nombre d'étape similaire, la version convergente de cette séquence réactionnelle donne de meilleurs rendements quant à la formation de **184**. La nouvelle bromopyrroloindoline **184** possédant une chaîne peptidique plus longue a ensuite été impliquée dans une réaction de Friedel-Crafts.



*Schéma 77 : Réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire du tripeptide*

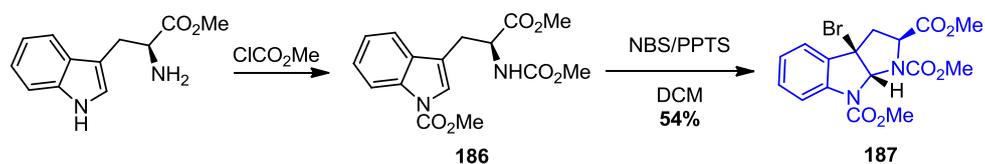
Au vu des résultats de couplage avec la pyrroloindoline possédant une chaîne plus courte **180**, cette réaction a directement été effectuée à 0°C puis remontée à température ambiante afin d'améliorer la réactivité et favoriser la cyclisation (schéma 77). Malheureusement, dans ce cas là aussi, la cyclisation désirée n'a pas lieu. Contrairement au cas précédent, le produit issu de l'hydrolyse du réactif de départ est isolé uniquement à l'état de trace. L'analyse des autres fractions isolées de la purification montre une dégradation du produit.

La formation de la chaîne peptidique en premier lieu dans le but de réaliser la réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire s'est donc avérée infructueuse. L'agrandissement de cette chaîne afin d'augmenter sa flexibilité n'a également pas donné l'effet escompté.

### 3.3. Couplage intermoléculaire à partir de la *N,N'*-bisCO<sub>2</sub>Me-*exo*-bromopyrroloindoline

Suite aux résultats modestes de la réaction de Friedel-Crafts avec *N,N*-bisBoc-bromopyrroloindoline **160** et l'échec de la version intramoléculaire, nous avons voulu voir si les groupements protecteurs de la bromopyrroloindoline avaient une influence sur la réaction.

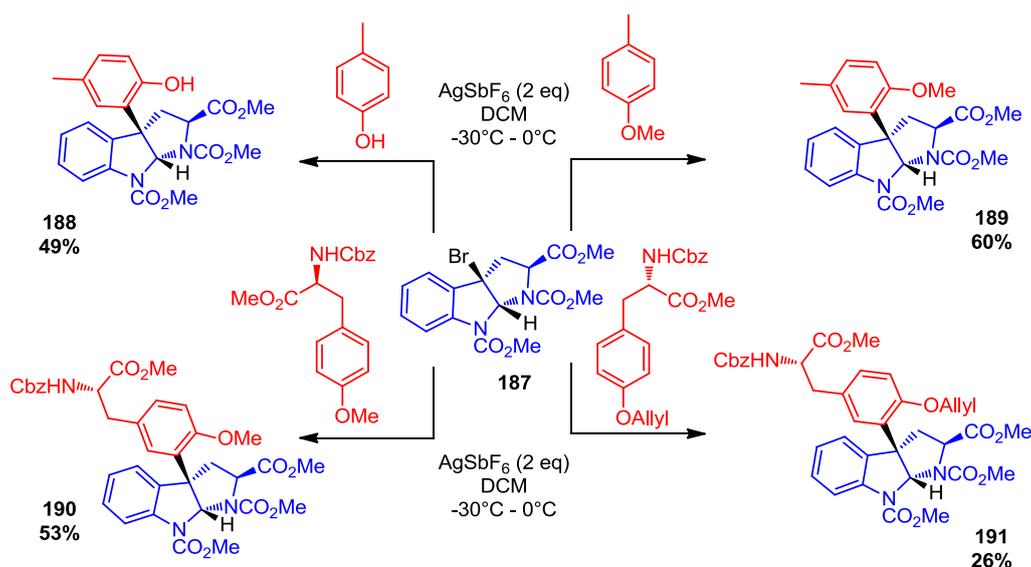
Ainsi, nous avons décidé de remplacer les groupes Boc par des CO<sub>2</sub>Me et synthétisé l'*exo* *N,N*-bisCO<sub>2</sub>Me-bromopyrroloindoline **187** (schéma 78).



*Schéma 78 : Synthèse de la N,N-bisCO<sub>2</sub>Me-bromopyrroloindoline 187*

L'ester méthylique du tryptophane est traité par du chloroformiate de méthyle pour réaliser la double protection et le composé **186** obtenu est ensuite mis en réaction avec du NBS afin de former le composé **187** attendu avec 54% de rendement.

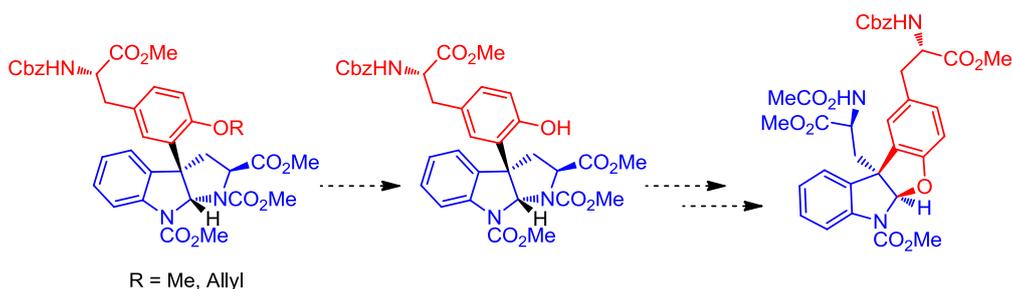
En suivant le même raisonnement que pour la précédente bromopyrroloindoline, **187** est ainsi engagée dans des réactions de Friedel-Crafts avec divers phénols (schéma 79). Nous avons décidé de les effectuer dans les meilleures conditions réactionnelles déterminées plus tôt. La réaction entre **187** et le *p*-crésol en présence d'AgSbF<sub>6</sub> est effectuée à -30°C. La fonction phénol n'étant pas protégée, nous nous attendions comme dans les études préalables à obtenir des quantités importantes de *O*-alkylation. Or ici, c'est uniquement le produit résultant de la *C*-alkylation **188** qui a été isolé avec un rendement satisfaisant de 49%. Contrairement aux résultats obtenus avec la *N,N*-bisBoc-bromopyrroloindoline **160**, aucune déprotection des azotes de la partie pyrroloindoline n'a été observée.



*Schéma 79 : Couplage entre la bromopyrroloindoline 187 et divers dérivés de phénols*

Cette nette amélioration nous a incités à effectuer la réaction avec d'autres phénols. La réaction suivante implique la bromopyrroloindoline **187** et le phénol protégé par un groupement méthyle. Le produit résultant de cette réaction **189** correspond à celui attendu avec un rendement de 60%. Au vu de ce résultat, nous pouvons supposer que les groupements protecteurs de la pyrroloindoline **187** ont une influence sur la réactivité de ce dernier ou sur sa stabilité. Conformément à notre but, qui consiste en un couplage entre l'entité bromopyrroloindoline et la tyrosine, cette dernière est engagée dans la réaction sous sa forme protégée. Lorsque qu'elle est protégée par un groupement méthyle, le produit de la réaction **190** est obtenu avec un rendement de 53%. Jusqu'à présent les couplages impliquant la tyrosine se sont montrés peu efficace. Ainsi ce résultat est particulièrement positif et prometteur pour la suite de notre séquence réactionnelle. La réaction de couplage a également été testée avec la tyrosine protégée par un groupement allyle. Le produit désiré **191** est obtenu avec un rendement de 26% probablement dû à un encombrement stérique plus important. Toutefois ce groupement peut être utile pour la suite de notre séquence réactionnelle puisqu'il sera peut-être plus facile à enlever qu'un groupement méthyle afin de générer la benzofuroindoline.

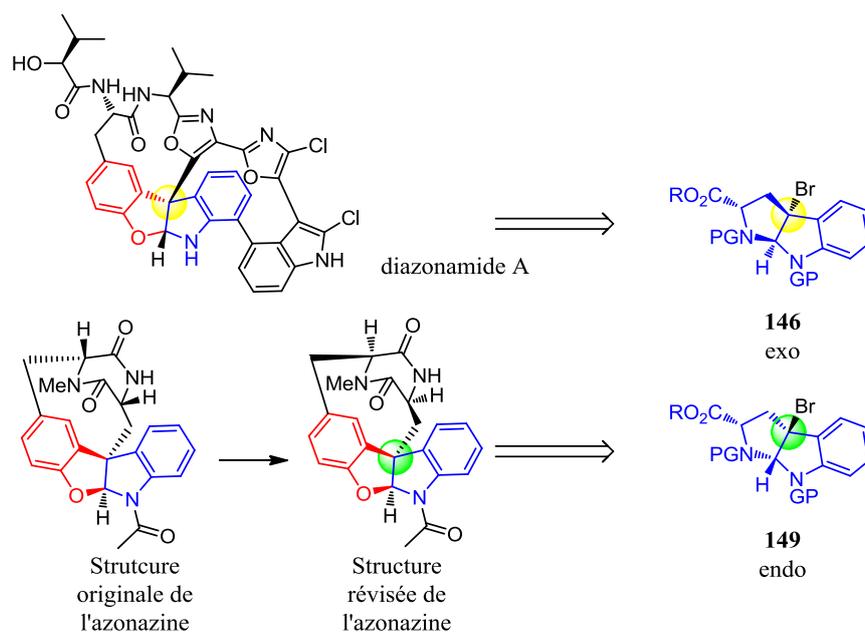
Nous avons ainsi réalisé le couplage entre des unités tyrosine et tryptophane afin de former stéréosélectivement le centre quaternaire correspondant au diazonamide A. Le développement de cette nouvelle méthodologie nous a permis de montrer l'influence des groupements protecteurs du motif bromopyrroloindoline. Par une simple modification de ces derniers, le rendement du couplage avec différents dérivés de phénols dont une tyrosine protégée ont pu être augmentés. Des études sur les étapes de déprotection doivent être maintenant réalisées pour pouvoir mener à bien la formation de la benzofuroindoline finale désirée (schéma 80).



*Schéma 80 : Perspectives de synthèse de la benzofuroindoline*

## 4. Précurseurs de l'azonazine à partir d'une *endo*-bromopyrroloindoline

Nous désirons maintenant obtenir le précurseur de l'azonazine qui possède une configuration absolue opposée à celle du diazonamide A au niveau du centre quaternaire en jonction de cycle. En effet, pendant le développement de notre étude, la synthèse totale de l'azonazine par Yao a permis de réattribuer la structure de cette substance naturelle.<sup>82</sup>



*Schéma 81 : Correction de la configuration de l'azonazine*

La structure déterminée par Yao se trouve être un diastéréoisomère de celle précédemment attribuer par Crews et la configuration du centre stéréogène en jonction de cycle diffère donc de celle du diazonamide A. On note que notre voie de synthèse pour le diazonamide A n'est pas applicable à l'azonazine (schéma 81). Ainsi, la forme *exo*-bromopyrroloindoline **146** ne pourra pas nous donner le noyau benzofuroindoline possédant une configuration absolue correspondante à celle de l'azonazine. Il est nécessaire d'utiliser la forme *endo* **149**. Ce motif est également un précurseur de différents alcaloïdes et sa synthèse a déjà été reportée plusieurs fois.<sup>87</sup> Conformément à la littérature, la forme *endo*-bromopyrroloindoline **194** a été synthétisée en deux étapes à partir du tryptophane protégé **192** (schéma 82).<sup>58</sup> Afin de pouvoir comparer les stratégies entre elles nous sommes parti de l'ester méthylique du tryptophane monoprotégé sous forme de carbamate méthylique. Ce précurseur en condition acide cyclise

<sup>87</sup> Crich, D.; Banerjee, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 151–161.

stéréosélectivement sous la forme pyrroloindoline puis l'azote libre est protégé par un deuxième formiate de méthyle pour donner **193**. La seconde étape consiste en une bromation radicalaire en présence de NBS et AIBN et procède avec rétention de configuration pour donner la forme *endo*-bromopyrroloindoline **194**. La baisse du rendement global observée sur ces deux étapes par rapport à ceux de littérature peut s'expliquer par la différence de quantité de matière engagée.

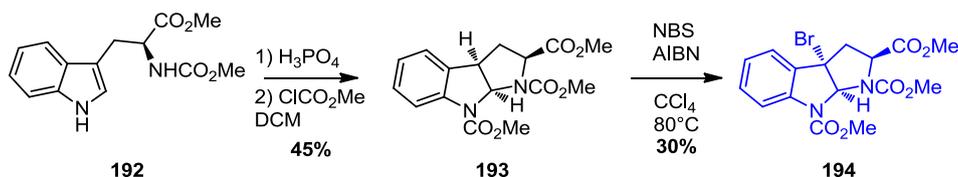


Schéma 82 : Synthèse du motif *endo*-bromopyrroloindoline

Les résultats des couplages entre la forme *exo*-bisCO<sub>2</sub>Me-bromopyrroloindoline et des phénols étaient satisfaisants. Ainsi la nouvelle structure *endo*- est engagée dans les mêmes conditions réactionnelles avec le *p*-crésol et la tyrosine possédant leurs fonctions hydroxyles libres (schéma 83).

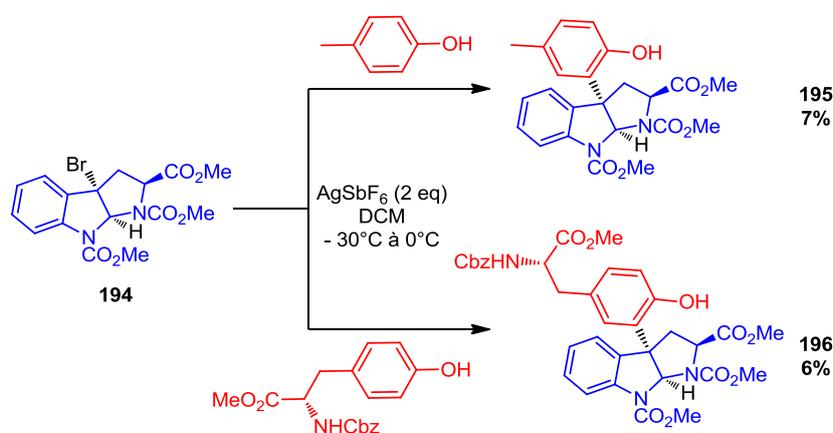
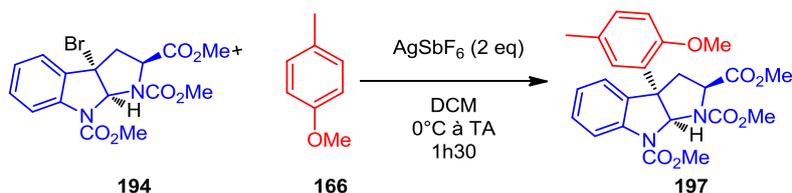


Schéma 83 : Réaction de Friedel-Crafts entre *endo*-**194** et des phénols libres

Dans les deux cas de figure, les produits désirés **195** et **196** ont pu être isolés mais seulement en très faibles quantités. L'analyse des résultats montre également la présence des produits issus de la *O*-alkylation à l'état de trace mais majoritairement c'est la dégradation générale de la bromopyrroloindoline qui est observée. Les conditions réactionnelles de ce couplage impliquant **194** nécessitent donc une optimisation. Pour éviter toute réaction non désirée, cette optimisation a été effectuée uniquement sur des phénols protégés. Les résultats avec *exo*-**187** montraient que la réaction était efficace lorsque celle-ci était lancée à 0°C puis remontée à

température ambiante. Ainsi nous avons appliqué ces conditions à l'*endo*-bromopyrroloindoline (tableau 2).

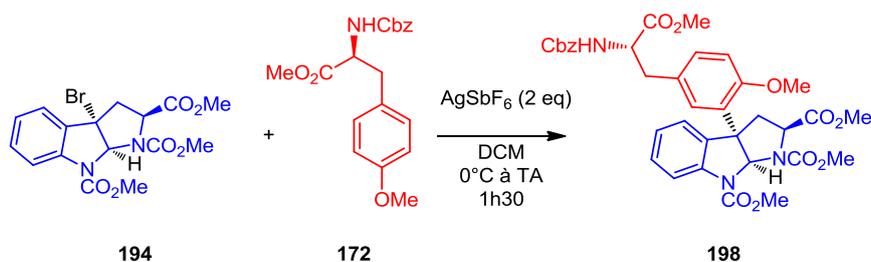


Entrée	Ordre d'addition	Rendement <b>197</b>
1	Indoline + Phénol puis AgSbF <sub>6</sub>	34%
2	Phénol + AgSbF <sub>6</sub> puis solution d'indoline	<b>51%</b>

**Tableau 2** : Etude de l'influence de l'ordre d'addition des réactifs pour la réaction de couplage entre **194** et **166**

Le mélange réactionnel **194** et **166** a donc été soumis à l'addition du sel d'argent AgSbF<sub>6</sub>, et le produit attendu **197** a pu être isolé à hauteur de 34% (entrée 1). De manière identique à la première optimisation, nous avons également étudié l'influence de l'ordre d'addition des réactifs. Ainsi, une solution de **194** dans du dichlorométhane a été ajoutée au mélange phénol-sel d'argent (entrée 2). Sans modifier la durée de réaction, le produit désiré est obtenu avec un rendement de 51%. Cette amélioration du rendement montre donc l'importance de l'ajout des réactifs pour la forme *endo*-bromopyrroloindoline. En ajoutant l'indoline au mélange du phénol protégé et du sel d'argent le carbocation se forme progressivement en présence d'un large excès du nucléophile aromatique.

Afin de déterminer les meilleures conditions réactionnelles pour chaque substrat, les réactions de couplage avec différents dérivés de phénols ont été effectuées en suivant les deux modes d'addition (tableau 3). Suivant la première méthode correspondante à l'entrée une du tableau, la tyrosine protégée par un groupement méthyle est engagée dans la réaction et le produit désiré est obtenu avec un rendement de 16%. Lors de cette réaction le sous-produit résultant de l'hydrolyse de **194** a pu être isolé.

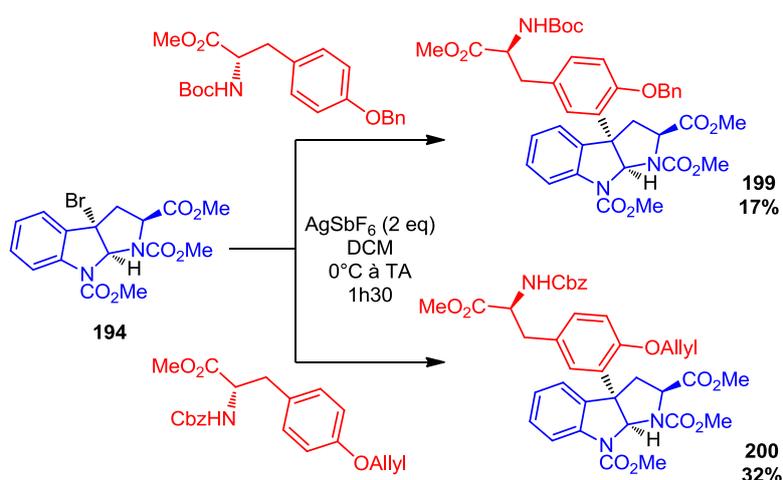


Entrée	Ordre d'addition	Rendement <b>198</b>
1	Indoline + Phénol puis AgSbF <sub>6</sub>	16%
2	Phénol + AgSbF <sub>6</sub> puis solution d'indoline	<b>54%</b>

**Tableau 3 :** Etude de l'influence de l'ordre d'addition des réactifs pour la réaction de couplage entre endo-**194** et la tyrosine protégée **172**

Soumis au second ordre d'addition la réaction de couplage entre la bromopyrroloindoline **194** et la tyrosine **172** nous donne le produit désiré **198** avec un rendement très satisfaisant de 54% (entrée 2). Cette nette augmentation de rendement est en adéquation avec les résultats observés avec le *p*-crésol protégé **166**. La réaction de Friedel-Crafts entre la structure endo-bromopyrroloindoline et la tyrosine est favorisée lorsque **194** est ajouté au mélange réactionnel phénol-argent.

Nous avons ensuite engagé une tyrosine protégée par un groupement différent du méthyle et potentiellement plus facile à enlever ultérieurement (schéma 84). Nous avons de plus, l'occasion d'étudier l'effet de l'encombrement stérique de l'arène sur le rendement de la réaction.



**Schéma 84 :** Couplage entre **194** et diverses tyrosines protégées

Nous avons tout d'abord utilisé un benzyle à la place du méthyle. Pour qu'il soit orthogonal aux autres groupements présents sur la tyrosine, la fonction amine a dans ce cas, été protégée

par un *tert*-butoxycarbonyle. Le produit de la réaction de Friedel-Crafts **199** a été isolé avec un rendement de 17%. Ce rendement faible s'explique probablement par l'encombrement stérique important généré par le benzyle. Nous nous sommes alors tournés vers un allyle ; le produit désiré **200** est obtenu avec un rendement modeste de 32%. On note ainsi que l'efficacité de la réaction est dépendante de l'encombrement stérique de l'arène.

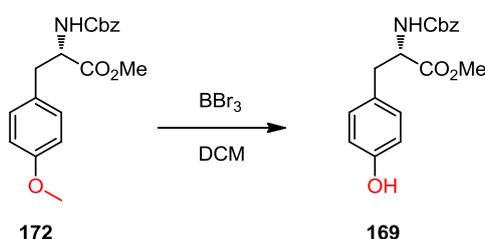
Nous avons ainsi réalisé le couplage stéréosélectif des unités tyrosines et tryptophanes correspondant à l'azonazine. La rétention de configuration du centre quaternaire est confirmé par analyse RMN avec un signal du proton situé entre les deux azotes plus déblindé dans le cas de l'*endo*-bromopyrroloindoline par rapport à l'*exo*-bromopyrroloindoline.<sup>88</sup>

---

<sup>88</sup> Le déplacement chimique du proton entre l'azote et l'ester méthylique du tryptophane est plus déblindé dans le cas du produit de couplage résultant de l'*endo*-bromopyrroloindoline **194** que celui provenant de l'*exo*-bromopyrroloindoline **187**; voir P. Ruiz-Sanchis, S. A. Savina, G. A. Acosta, F. Alberico, M. Alvarez, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 67–73. Par exemple, le proton est à 4.80 ppm pour l'*endo*-**197**, tandis qu'il est à 4.10 ppm pour l'*exo*-**189** correspondant; à 4.72 ppm pour l'*endo*-**198** et à 4.08 ppm pour l'*exo*-**190** correspondant.

## 5. Vers les benzofuroindolines

Après avoir réussi la synthèse diastéréodivergente des pyrroloindolines précurseurs du diazonamide A et de l'azonazine, nous nous sommes ensuite consacrés à la déprotection du phénol. Que ce soit avec la forme *endo*- ou *exo*-bromopyrroloindoline, seul le couplage avec la tyrosine méthylée donne des rendements supérieurs à 50%. Ainsi notre priorité était de réaliser la déméthylation des produits de Friedel-Crafts issus de la tyrosine méthylée. Les conditions de déprotection de phénols méthylés simples par l'utilisation de  $\text{BBr}_3$  ont été reportées plusieurs fois et nous les avons évaluées sur la tyrosine modèle **172** (tableau 4).<sup>89</sup>



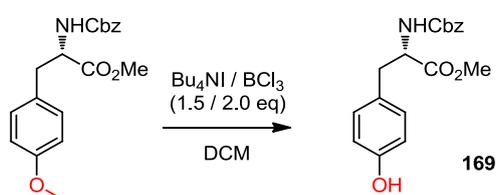
Entrée	Equivalent $\text{BBr}_3$	Température	Durée de réaction	Résultat de <b>169</b>
1	2	-78°C à TA	12h	Réactif de départ (RD)
2	3	-78°C à TA	24h	RD + Dégradation
3	3	0°C à TA	12h	Dégradation
4	5	TA	24h	RD + Dégradation
5	5	0°C à reflux	12h	Dégradation

**Tableau 4** : Optimisation de la déprotection du phénol de la tyrosine

Ainsi la réaction est dans un premier temps effectuée dans les mêmes conditions réactionnelles que la publication de Liu et Ding de  $-78^\circ\text{C}$  à température ambiante (entrée 1). L'analyse du produit brut nous indique qu'aucune réaction n'a eu lieu puisque uniquement le réactif de départ a été isolé. Cette réaction a donc été effectuée avec une durée plus longue et une augmentation de la quantité de  $\text{BBr}_3$  (entrée 2). Mais là encore, la tyrosine protégée est toujours présente. On note également dans ce cas de figure une dégradation du produit de départ. Au vu de ces résultats, nous avons donc décidé de débiter la réaction à  $0^\circ\text{C}$  puis de la laisser remonter à température ambiante pendant 12h en présence d'un large excès de  $\text{BBr}_3$  (entrée 3). Malheureusement ici aussi l'analyse des différentes fractions collectées après purification nous montre une dégradation du produit de départ. Conformément à ce que l'on pouvait attendre,

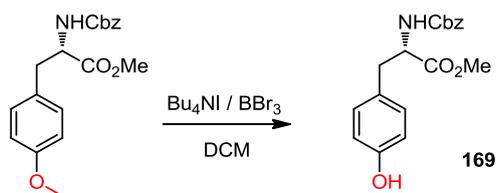
<sup>89</sup> Liu, Y.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10488–10489.

lorsque la réaction est effectuée directement à température ambiante et pendant une durée de 24h, la dégradation du produit est obtenue. Cependant, on observe encore du réactif de départ (entrée 4). La réaction a donc été réitérée à 0°C avec un large excès de BBr<sub>3</sub> et comme pour les cas précédent au bout de 5h, le suivie de réaction ne montre aucune conversion. Le milieu réactionnel a ainsi été porté à reflux et au bout de 12h, l'analyse du brut réactionnel présente une dégradation du produit (entrée 5). L'utilisation de BBr<sub>3</sub> s'est donc avérée inefficace pour achever la déméthylation désirée. C'est donc inspiré par des travaux de déprotection d'éther arylé, que nous avons reproduit cette réaction avec l'ajout de Bu<sub>4</sub>Ni comme additif (schéma 85).<sup>90</sup>



**Schéma 85** : Réaction de déprotection par l'association Bu<sub>4</sub>Ni/BCl<sub>3</sub>

En accord avec les conditions décrites dans la littérature, la réaction a été lancée à 0°C puis remontée à température ambiante. Cette association Bu<sub>4</sub>Ni/BCl<sub>3</sub> devait réduire la durée de réaction, or dans notre cas le suivie réactionnel nous indique qu'au bout de six jours, il n'y a toujours pas de réaction. Ainsi une optimisation des conditions de la réaction a été investiguée avec l'utilisation de BBr<sub>3</sub> au lieu de BCl<sub>3</sub> (tableau 5).

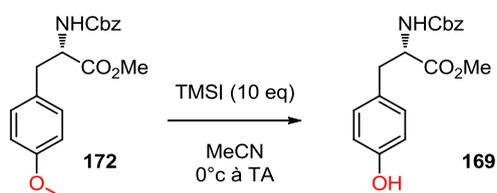


Entrée	Bu <sub>4</sub> Ni / BBr <sub>3</sub> eq	Température	Durée de réaction	Résultat de <b>169</b>
1	1.0 / 1.5	-78°C à TA	1h30	Réactif de départ (RD)
2	1.5 / 2.0	-78°C à TA	24h	Dégradation
3	2.0 / 3.0	TA	5h	Dégradation

**Tableau 5** : Essais de déprotection du phénol avec ajout de Bu<sub>4</sub>Ni

<sup>90</sup> Brooks, P. R.; Wirtz, M. C.; Vetelino, M. G.; Rescek, D. M.; Woodworth, G. F.; Morgan, B. P.; Coe, J. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9719–9721.

La première réaction effectuée a été donc lancée à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis remontée à température ambiante et stoppée au bout d'1h30 afin d'éviter toute dégradation (entrée 1). L'analyse RMN du brut réactionnel nous indique aucune dégradation mais également aucune conversion. La quantité de  $\text{BBr}_3$  ainsi que la durée de réaction ont été augmentées et les différentes fractions isolées de la purification correspondent à une dégradation du produit (entrée 2). Inspiré par l'étude précédente, la réaction a été effectuée directement à température ambiante et avec un large excès du mélange  $\text{Bu}_4\text{NI}/\text{BBr}_3$  (entrée 3). Le suivi réactionnel indique une conversion complète au bout de 5h, mais l'analyse du produit brut isolé montre de nouveau une dégradation du produit. Ces nouvelles conditions réactionnelles n'ont pas été plus pertinentes que les premières. L'utilisation de  $\text{BBr}_3$  en tant qu'acide de Lewis pour la déprotection du groupement s'avère être inefficace dans notre cas. D'autres conditions réactionnelles ont ainsi été testées.



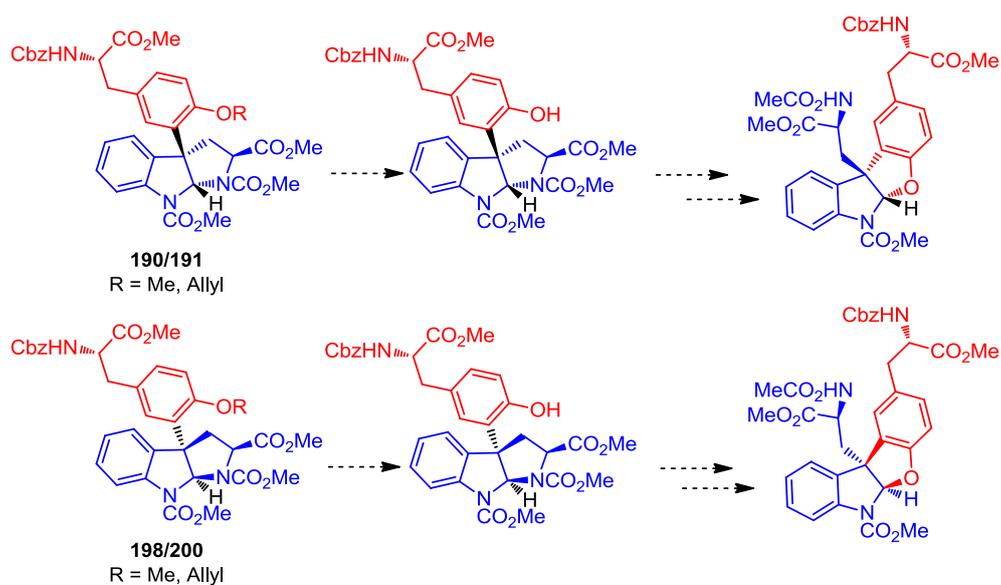
*Schéma 86 : Tentative de déprotection par TMSI*

La coupure des fonctions éther par l'iodure de triméthylsilyle est utilisée en synthèse totale sur des substituants aromatiques.<sup>91</sup> Ainsi la tyrosine protégée **172** est soumise à ces nouvelles conditions et le suivi de la réaction montre sa conversion totale au bout de 2h seulement (schéma 86). En revanche l'analyse des fractions issues de la purification indique une fois encore une dégradation du produit. Toutes les tentatives de déprotection de ce substrat ont été vaines. L'importance du groupement protecteur de la fonction phénol pour la suite de notre synthèse est donc primordiale. En perspective, nous devons étudier la déprotection des produits de couplage contenant un allyle ou un benzyle même s'ils sont obtenus avec des rendements plus faibles.

<sup>91</sup> Garg, N. K.; Sarpong, R.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13179–13184.

## 6. Conclusion

Dans cette partie nous avons décrit le développement d'une arylation désaromatisante et diastéréodivergente du tryptophane par la tyrosine. Les rétrosynthèses du diazonamide A et de l'azonazine impliquaient la synthèse des pyrroloindolines arylées **190/191** et **198/200** diastéréoisomères les uns des autres. Nous avons obtenu de manière sélective ces intermédiaires par une réaction de Friedel-Crafts entre une unité tyrosine protégée et respectivement les bromopyrroloindolines *exo* ou *endo*. Cette réaction s'effectue avec rétention de configuration au niveau des bromopyrroloindolines. Les *exo*- et *endo*-bromopyrroloindolines ont été obtenues de manière diastéréodivergente à partir du tryptophane par des réactions de bromation électrophile et radicalaire. Il nous reste à trouver des conditions de déprotection du phénol de la tyrosine puis ensuite à effectuer l'ouverture des pyrroloindolines suivie de la formation des benzofuroindolines (schéma 87).

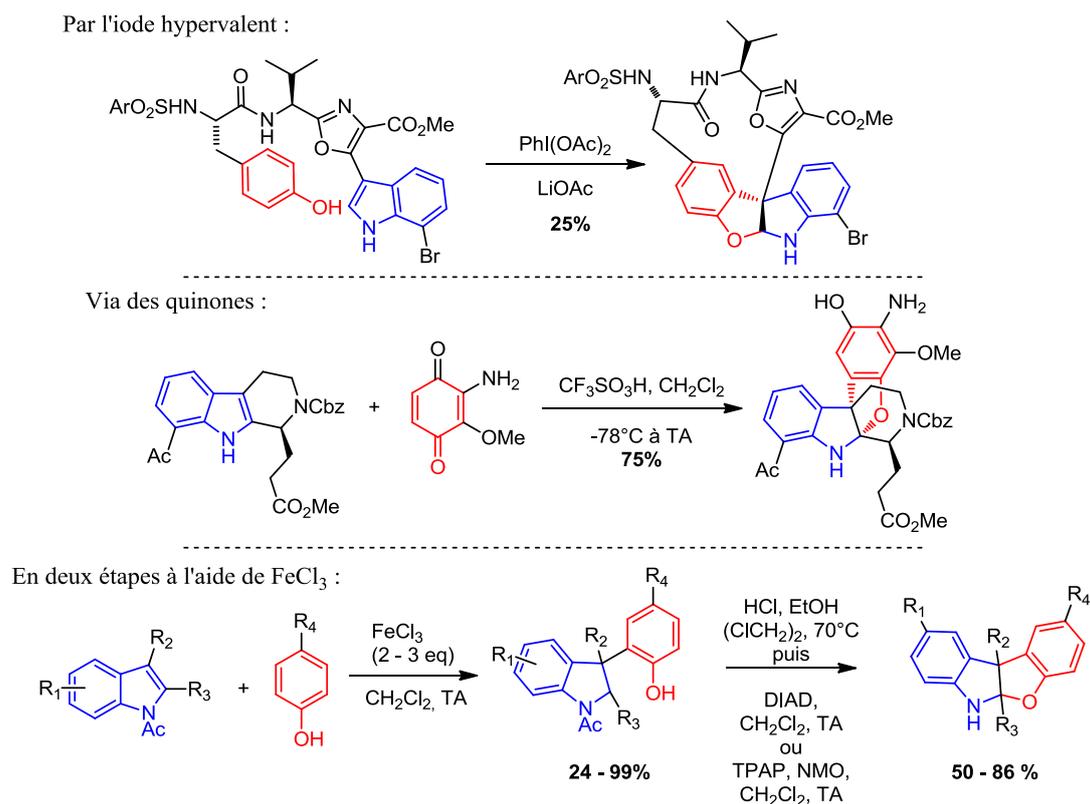


*Schéma 87 : Perspectives pour la formation des motifs benzofuroindolines du diazonamide A et de l'azonazine.*

### III. Synthèse de benzofuroindolines par couplage oxydant direct entre indoles et phénols

#### 1. Stratégie

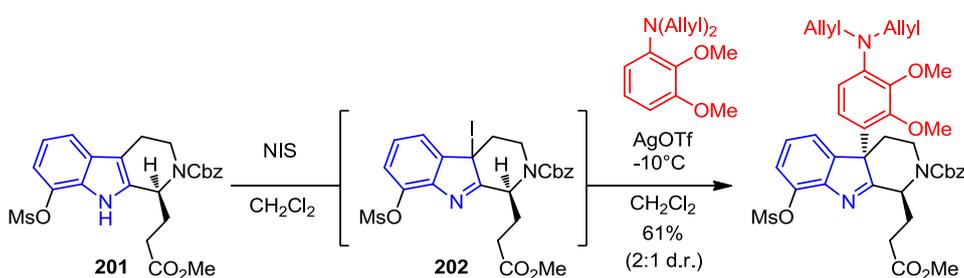
Différentes méthodologies ont déjà été décrites dans la littérature et par le laboratoire (*cf*: Chap. I) pour l'obtention du squelette benzofuro[2,3-*b*]indoline mais peu d'entre elles permettent l'accès à une grande diversité structurale. Ainsi, avec pour objectif le développement de nouvelles stratégies de synthèse du motif benzofuroindoline en vue d'une application en synthèse totale, notre laboratoire s'est intéressé à la synthèse de ce motif par un couplage oxydant direct entre un indole et un phénol.



*Schéma 88 : Précédentes stratégies de synthèse de benzofuroindolines*

Cette stratégie de couplage direct a déjà été étudiée par différents groupes (schéma 88). Ainsi comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, les groupes de Harran et Yao ont réalisé un couplage oxydant entre un indole et un phénol à l'aide d'iode hypervalent lors des synthèses totales du

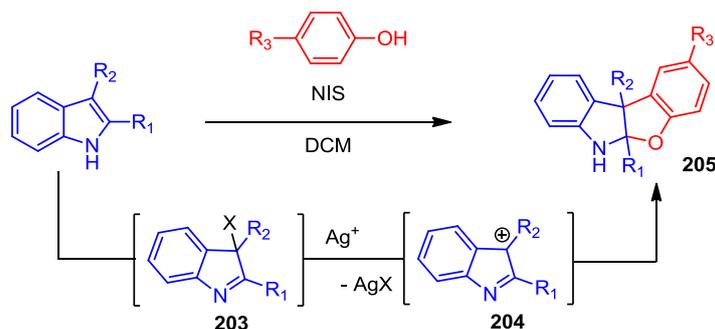
diazonamide **A** et de l'azonazine.<sup>32,82</sup> Cette méthode bien qu'élégante est malheureusement limitée par des rendements modestes. Nous avons également vu qu'un couplage direct entre une entité indolique et un dérivé de quinone donne le motif benzofuroindoline avec de meilleurs résultats mais est limité à une faible diversité de substituants sur la quinone.<sup>28</sup> Notre laboratoire a également développé une méthode de synthèse de benzofuroindolines avec une large diversité structurale par couplage entre un *N*-Ac-indole et un phénol à l'aide de trichlorure de fer suivie d'une étape d'oxydation. Cette dernière méthode bien que très efficace et novatrice se fait en deux étapes.<sup>73</sup> Il est donc intéressant de développer une méthode en une étape offrant de bons rendements et tolérant une importante diversité structurale.



**Schéma 89** : Alkylation Friedel-Crafts à partir d'une iodoindolénine par Fukuyama

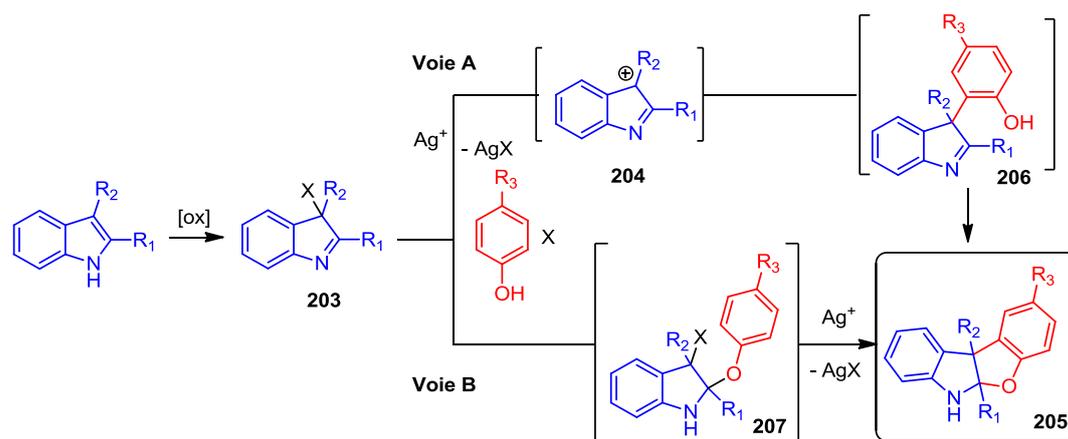
Nous nous sommes inspirés des travaux de Fukuyama qui lors de la synthèse totale de l'haplophytine avait décrit une réaction de Friedel-Crafts sur une iodoindolénine **202**, obtenue à partir de la tétrahydro- $\beta$ -carboline **201** en présence de NIS (schéma 89).<sup>66,72</sup> Notre stratégie pour synthétiser le noyau benzofuro[2,3-*b*]indoline consiste à effectuer un couplage oxydant direct entre un indole et un phénol, impliquant un intermédiaire halogénoindolénine. Cette méthode nécessite avant le couplage avec le phénol la formation d'une entité électrophile **204** qui sera généré à partir de l'halogénoindolénine **203** en présence de sels d'argent (schéma 90).<sup>92</sup> La mise en place et l'optimisation de cette nouvelle méthode est donc le sujet de ce chapitre.

<sup>92</sup> Denizot, N.; Pouilhès, A.; Cucca, M.; Beaud, R.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5752–5255.



**Schéma 90** : Stratégie de synthèse de benzofuroindolines par couplage oxydant direct

Deux voies mécanistiques sont plausibles pour la formation de la benzofuroindoline. Dans un premier temps, on peut supposer que le carbocation formé en  $\alpha$  de l'imine va réagir directement avec le phénol selon une réaction de Friedel-Crafts pour créer la liaison C–C, puis une cyclisation formera le motif attendu (voie A, schéma 91). La deuxième voie envisageable implique une *O*-addition du phénol sur l'imine suivie d'une substitution nucléophile SN1 en C3 de l'indoline.



**Schéma 91** : Deux voies mécanistiques plausibles pour le couplage oxydant

Bien que ces deux mécanismes puissent conduire au produit désiré, il a été reporté dans la littérature que la réaction d'une halogénoindolénine **203** peut engendrer la formation de produits indésirables (schéma 92).<sup>93,94,95,96</sup> En effet, en utilisant un phénol libre, on peut imaginer la formation de **208** résultant de la *O*-alkylation du phénol par le carbocation **204**. Il est également possible d'envisager la formation du produit **209** par migration du substituant R<sub>1</sub> de la position

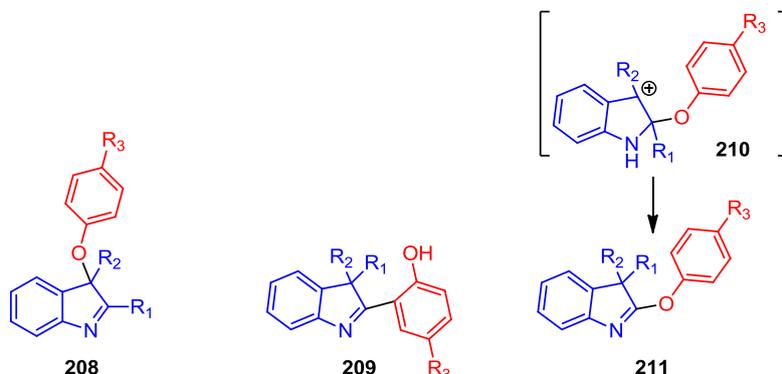
<sup>93</sup>Lindel, T.; Bräuchle, L.; Golz, G.; Böhrer, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 283–286.

<sup>94</sup>Williams, R. M.; Glinka, T.; Kwast, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5575–5578.

<sup>95</sup>Owellen, R. J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 69–72.

<sup>96</sup>Büchi, G.; Manning, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2532–2535.

2 à la position 3. Le composé **211** pourrait lui, provenir du carbocation **210** par le même type de migration du groupe R<sub>1</sub>.

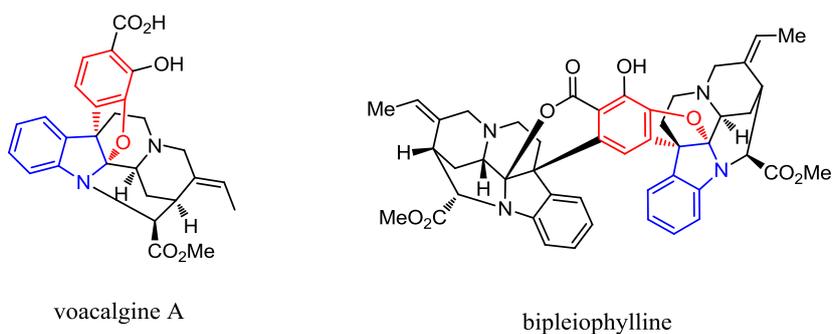


*Schéma 92 : Produits indésirables potentiels générés à partir de l'halogénoindolénine*

## 2. Mise au point du couplage oxydant indole-phénol

### 2.1. Optimisation à partir de l'iodoindolénine

Au vu des sous-produits susceptibles d'être formés, des conditions réactionnelles bien précises doivent être établies pour former uniquement la benzofuroindoline. Intéressée par la synthèse de la voacalgine A et de la bipleiophylline (figure 7), notre étude a été effectuée sur un motif simple : le tétrahydrocarbazole commercial **212**.



*Figure 7 : Structures des benzofuroindolines naturelles issues de la pleiocarpamine*

La réaction a tout d'abord été réalisée en deux étapes avec l'isolement de l'halogénoindolénine **213**.

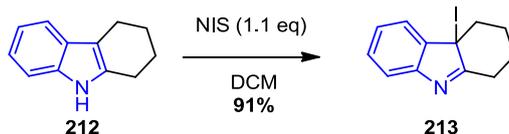
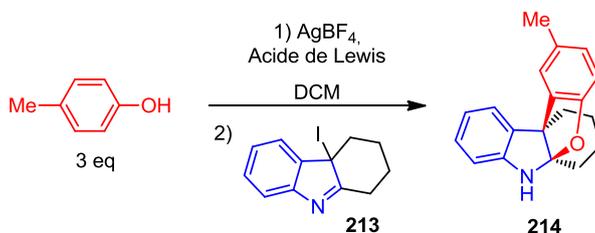


Schéma 93 : Synthèse de l'iodoindolénine

L'iodoindolénine **213** est obtenue par oxydation du tétrahydrocarbazole à l'aide du *N*-iodosuccinimide avec un rendement de 91% après purification sur gel de silice (schéma 93). D'autres halogénoindolénines ont été envisagées. La bromoindolénine a également été synthétisée, mais une dégradation trop rapide de ce produit ne permet pas son isolement. L'iodoindolénine **213** est, elle aussi relativement instable et doit être engagée rapidement dans l'étape suivante, qui correspond au couplage avec un phénol. Le *p*-méthylphénol a alors été choisi. Pour pouvoir réaliser cette réaction, l'espèce électrophile est générée *in situ* par addition de tétrafluoroborate d'argent (schéma 94). Afin d'éviter toutes réactions secondaires de type *O*-alkylation, un acide de Lewis est ajouté au mélange réactionnel afin de former un complexe avec l'oxygène du phénol et ainsi favoriser la formation de la liaison C–C. Différents acides de Lewis ont donc été testés en présence d'AgBF<sub>4</sub> et d'un large excès de phénol (tableau 6). Le carbocation, probablement très réactif, généré par réaction entre l'iodoindolénine et le sel d'argent est formé graduellement en ajoutant la iodoindolénine au mélange phénol-sel d'argent-acide de Lewis.

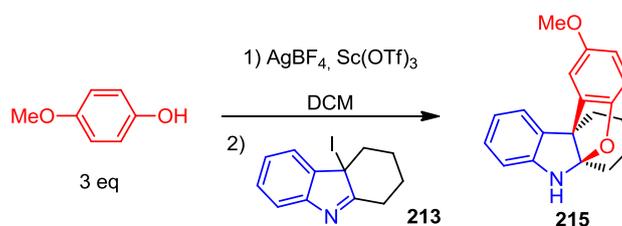
Schéma 94 : Synthèse du motif benzofuroindoline avec le *p*-crésol

Entrée	AgBF <sub>4</sub>	Acide de Lewis	Rendement <b>214</b>
1	1.5 eq	SnCl <sub>4</sub> 2.0 eq	11%
2	1.5 eq	Sc(OTf) <sub>3</sub> 2.0 eq	28%
3	1.5 eq	Cu(OTf) <sub>2</sub> 2.0 eq	9%
4	1.5 eq	Zn(OTf) <sub>2</sub> 2.0 eq	16%
5	1.5 eq	In(OTf) <sub>2</sub> 2.0 eq	10%
6	1.5 eq	Sn(OTf) <sub>2</sub> 2.0 eq	traces
7	2.0 eq	Sc(OTf) <sub>3</sub> 1.5 eq	<b>31%</b>
8	2.0 eq	TiCl <sub>4</sub> 1.5 eq	16%
9	2.0 eq	Al(OTf) <sub>2</sub> 1.5 eq	10%

**Tableau 6 :** Screening des acides de Lewis avec le *p*-crésol

Parmi ces différents acides, seul le triflate d'étain n'a pas conduit à la formation de la benzofuroindoline (entrée 6). Dans les autres cas, les rendements sont relativement faibles et c'est en présence du triflate de scandium que la réaction est la plus productive avec un rendement de 31% (entrée 7).

Nous avons alors supposé qu'un phénol plus enrichi en électrons comme le *para*-méthoxyphénol serait plus réactif (schéma 95). La réaction de ce dernier phénol avec la iodoindolénine **213**, en présence de tétrafluoroborate d'argent et de triflate de scandium a été étudiée (tableau 7).



**Schéma 95 :** Synthèse du motif benzofuroindoline avec le *p*-méthoxyphénol

Entrée	AgBF <sub>4</sub>	Sc (OTf) <sub>3</sub>	Rendement <b>215</b>
1	2.0 eq	1.5 eq	<b>44%</b>
2	2.0 eq	/	23%
3	/	1.0 eq	19%
4	2.0 eq	0.1 eq	25%

**Tableau 7 :** Influence des additifs

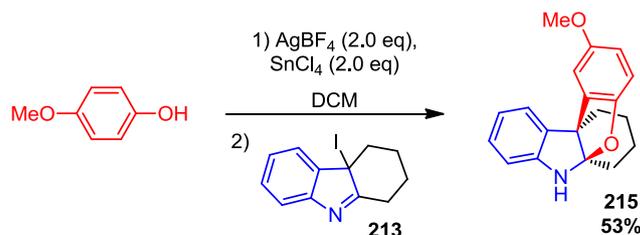
Dans les conditions réactionnelles définies précédemment, la benzofuroindoline désirée **215** est obtenue avec un rendement encourageant de 44% (entrée 1). Comme on peut le voir, cette réaction nécessite des conditions particulières et implique deux additifs : un sel d'argent et un acide de Lewis. C'est donc dans le but d'évaluer l'importance de chacun que la réaction a été réitérée en les supprimant à tour de rôle.

Dans un premier temps, l'acide de Lewis a été enlevé, et la benzofuroindoline désirée est obtenue avec un rendement de 23% (entrée 2). Ce résultat plus faible que le précédent, nous indique l'importance de cet acide de Lewis pour l'amélioration du rendement. Dans le test suivant, c'est le sel d'argent qui a été retiré, et là encore ces conditions ont pu permettre l'obtention du produit désiré **215** avec un rendement de 19% (entrée 3). Cette dernière réaction, nous donne des indications sur le mécanisme réactionnel. Bien qu'il ne soit toujours pas prouvé à ce jour, on peut supposer que la synthèse de benzofuroindoline par ce type de couplage oxydant peut combiner les deux voies mécanistiques A et B supposées précédemment (schéma 91).

En effet, dans le cas où le sel d'argent n'est pas présent, il est très peu probable que le carbocation **204** de la voie A soit formé, ce qui implique dans ce cas l'attaque de l'oxygène du phénol sur la fonction imine de l'iodoindolénine selon la voie B. On note également qu'en présence uniquement du sel d'argent, la benzofuroindoline est obtenue, mais avec un rendement plus faible. Nous supposons que ce résultat correspond plutôt à la voie A via la formation du carbocation, sans activation du phénol par l'acide de Lewis. On peut supposer que dans cette réaction l'acide de Lewis active potentiellement le phénol et encourage son attaque sur le carbocation **204**. La synergie entre le sel d'argent et l'acide de Lewis sur le phénol permet un rendement optimal. Les deux voies réactionnelles A et B peuvent être opératives. Il est toutefois difficile de déterminer laquelle est prépondérante.

L'évaluation du rapport sel d'argent-acide de Lewis a également été effectuée. Ainsi on peut voir qu'une quantité catalytique d'acide de Lewis a permis d'isoler **215** avec seulement 25% de rendement (tableau 7, entrée 4). Cette baisse de résultat confirme la synergie entre ces deux entités et nous indique la nécessité de leurs présences en quantités quasi-équimolaires.

Pour pouvoir confirmer que le triflate de scandium est l'acide de Lewis le plus approprié à ce type de couplage, la réaction a été réitérée dans les mêmes conditions avec le tétrachlorure d'étain (schéma 96).



**Schéma 96** : Synthèse de la benzofuroindoline en présence de SnCl<sub>4</sub>

On remarque ici que l'utilisation de SnCl<sub>4</sub> permet une augmentation du rendement de la réaction et que la benzofuroindoline désirée est obtenue avec un rendement de 53%. Au regard de ce bon résultat, une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles impliquant SnCl<sub>4</sub> a été mise en place. Cette optimisation permettra d'évaluer la stœchiométrie nécessaire de chacun des réactifs (tableau 8).

Entrée	Phénol	AgBF <sub>4</sub>	SnCl <sub>4</sub>	Durée de réaction	Rendement <b>215</b>
1	3 eq	2.0 eq	2.0 eq	3 h	<b>53%</b>
2	2.1 eq	1.1 eq	1.1 eq	3 h	42%
3	1.5 eq	1.0 eq	1.0 eq	3 h	29%
4	3.0 eq	2.0 eq	2.0 eq	12 h	43%

**Tableau 8** : Evaluation de la stœchiométrie de chacun des réactifs

Un premier regard sur ce tableau de résultats, nous indique qu'un large excès de phénol est essentiel pour l'obtention d'un bon résultat. En effet, lorsque la quantité de ce dernier diminue le rendement décroît quasi proportionnellement. L'évaluation du temps de réaction a aussi été effectuée et nous informe que 3h est une durée qui permet l'obtention de bons résultats. Un prolongement de cette durée entraîne une dégradation du produit.

Bien que cette nouvelle méthode nous permette la synthèse de benzofuroindolines, l'isolement de l'iodoindolénine intermédiaire n'est pas idéale du fait de l'instabilité de cette dernière. Conformément à notre premier objectif de développer une synthèse du motif benzofuroindoline par un couplage oxydant direct entre un indole et un phénol, et inspirés par les précédents résultats, nous avons mis en place une méthodologie de synthèse en une seule étape avec la formation *in situ* de l'halogénoindolénine.

## 2.2. Synthèse monotope de la benzofuroindoline

Pour l'optimisation de cette méthodologie en une étape, les deux entités engagées dans la réaction sont le tétrahydrocarbazole commercial **212** et le *p*-méthoxyphénol. Dans le cas précédent seul l'iodoindolénine était isolable ; les chloro- et bromoindolénines n'étaient pas stables dans les conditions de purification. Ici, l'isolement de l'halogénoindolénine n'étant plus nécessaire, nous avons essayé de générer les iodo-, bromo- et chloroindolénines *in situ* pour les évaluer dans la réaction de Friedel-Crafts (tableau 9).

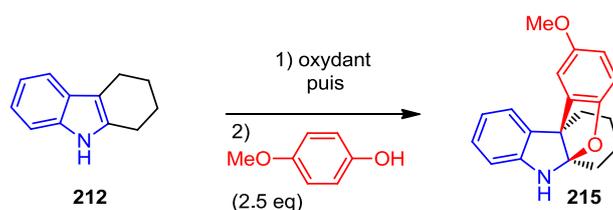


Schéma 97 : Synthèse monotope de la benzofuroindoline **215**

Entrée	Oxydant (1.1 eq)	Rendement <b>215</b>
1	NCS	0% <sup>a</sup>
2	NBS	0% <sup>a</sup>
3	NIS	26% <sup>a</sup>
4	NIS	28% <sup>b</sup>

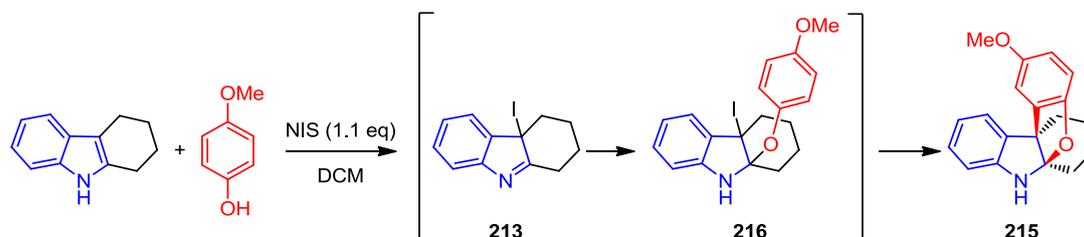
<sup>a</sup>Ajout de l'oxydant et du phénol simultanément

<sup>b</sup>Ajout du phénol au mélange indole-oxydant après 30 min

Schéma 9 : Evaluation de divers oxydants pour la réaction de couplage

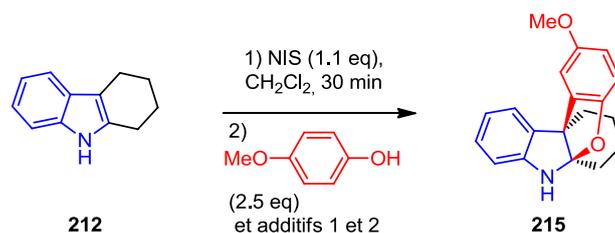
Nos premiers essais ont été réalisés en l'absence de sels d'argent et d'acide de Lewis. Pour éviter toute dégradation de l'intermédiaire formé, le phénol est directement ajouté au mélange réactionnel contenant **212**. Parmi les différents oxydants testés, seul le NIS permet l'obtention de la benzofuroindoline **215** désirée avec un rendement moyen de 26% (entrée 3). Dans le cas du NBS et NCS, l'analyse des résultats montre une conversion non totale de **212** en **215** ainsi qu'une dégradation du produit. Un prolongement de la durée de la réaction, ainsi que des quantités plus importantes de NCS et NBS n'ont pas permis d'isoler le motif benzofuroindoline correspondant. Ces difficultés d'oxydation observées avec NBS et NCS indiquent que NIS est le seul oxydant, dans ces conditions de réaction, à pouvoir former une halogénoindolénine stable nécessaire à la synthèse de la benzofuroindoline.

Lors de ces réactions, aucun additif de type sel d'argent ou acide de Lewis n'a été employé et ceci peut alors justifier les rendements modestes que l'on a obtenu. En revanche ces résultats nous donnent également des informations sur le mécanisme réactionnel. Conformément aux deux voies de synthèse précédemment établies, l'obtention sans ajout d'additif nous confirme que la voie B est possible (schéma 98).



*Schéma 98 : Voie mécanistique B supposée par O-alkylation*

Afin d'augmenter le rendement de la réaction et atteindre des résultats similaires voir meilleurs à ceux obtenu lors de la réaction en deux étapes, l'optimisation de la réaction a été poursuivie par l'ajout d'additifs (schéma 99, tableau 10).



*Schéma 99 : Couplage oxydant monotope entre le tétrahydrocarbazole et le p-méthoxyphénol en présence d'additifs*

Ainsi, l'indole **212** est dans un premier temps oxydé par du NIS, puis une fois la conversion totale observée par CCM, le *p*-méthoxyphénol et l'AgBF<sub>4</sub> sont ajoutés au mélange. Cette réaction permet l'obtention du produit désiré avec un rendement de 33%. (tableau 10, entrée 1). Il a également été observé des traces d'un sous-produit provenant d'une réaction de O-alkylation. Ce sous-produit confirme la formation d'un carbocation par AgBF<sub>4</sub> et justifie d'autant plus l'utilisation d'un acide de Lewis pour favoriser la C-alkylation.

Entrée	Oxydant (1.1 eq)	Additif 1	Additif 2	Rendement <b>215</b>
1	NIS	AgBF <sub>4</sub> (2.0 eq)	/	33%
2	NIS	AgBF <sub>4</sub> (2.0 eq)	Sc(OTf) <sub>3</sub> (2.0 eq)	43%
3	NIS	AgBF <sub>4</sub> (2.0 eq)	SnCl <sub>4</sub> (2.0 eq)	<b>53%</b>
4	NIS	/	SnCl <sub>4</sub> (2.0 eq)	<5%
5	NIS	AgSbF <sub>6</sub> (2.0 eq)	SnCl <sub>4</sub> (2.0 eq)	47%

**Tableau 10** : Influence des additifs sur la réaction monotope

Conformément à la séquence en deux étapes, un acide de Lewis est ajouté au milieu réactionnel. Les deux acides ayant donnés les meilleurs résultats lors de la synthèse en deux étapes ont été testés (entrées 2 et 3). Dans le cas précédent, Sc(OTf)<sub>3</sub> s'était avéré être le plus efficace avec le *p*-crésol tandis que SnCl<sub>4</sub> avait donné de meilleurs résultats avec le *p*-méthoxyphénol. Ici, c'est également le tétrachlorure d'étain qui se montre le plus productif avec un rendement isolé de 53% (entrée 3). Cette réaction monotope donne un rendement similaire à la séquence en deux étapes mais évite d'avoir à isoler l'iodoindolénine intermédiaire. Afin de montrer également la présence d'une synergie entre le sel d'argent et l'acide de Lewis pour cette réaction en une étape, la réaction a été effectuée uniquement avec du SnCl<sub>4</sub> (entrée 4). L'analyse des résultats montre une forte dégradation de la réaction et le produit **215** a seulement pu être isolé à l'état de trace. Ainsi, de manière identique à la synthèse précédente, la présence du mélange sel d'argent-acide de Lewis est essentielle pour l'obtention d'un résultat optimal. Les résultats diffèrent donc selon l'acide de Lewis engagé. Il était également intéressant de savoir si la nature du sel d'argent avait une influence. Ainsi, la réaction a été effectuée en présence d'AgSbF<sub>6</sub> et dans ces conditions, la benzofuroindoline **215** est obtenue avec 47% de rendement (entrée 5). La différence de rendement observée entre AgSbF<sub>6</sub> et AgBF<sub>4</sub> n'est pas vraiment significative ; la nature du contre-anion semble donc intervenir que faiblement dans le mécanisme réactionnel. Ayant conduit au meilleur rendement, le tétrafluoroborate d'argent sera utilisé pour la suite de l'étude.

Nous avons également voulu connaître l'influence de conditions basiques sur la réactivité du phénol vis-à-vis de l'halogénoindolénine intermédiaire (tableau 11). En effet, on peut supposer que sous sa forme phénolate, ce dernier sera plus réactif et donnera de meilleurs résultats. La réaction a alors été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment en remplaçant SnCl<sub>4</sub> par un large excès de NaOH, et **215** a été isolée avec un rendement quasi identique de 52% (entrée 1). Dans les conditions basiques nous observons également une synergie entre le sel d'argent et la soude, puisqu'en l'absence d'AgBF<sub>4</sub> le rendement chute (entrée 2).

Entrée	Oxydant (1.1 eq)	Additif 1	Additif 2	Rendement <b>215</b>
1	NIS	AgBF <sub>4</sub> (2.0 eq)	NaOH (5.0 eq)	<b>52%</b>
2	NIS	/	NaOH (5.0 eq)	15%

*Tableau 11 : Evaluation des conditions basiques sur la réaction de couplage*

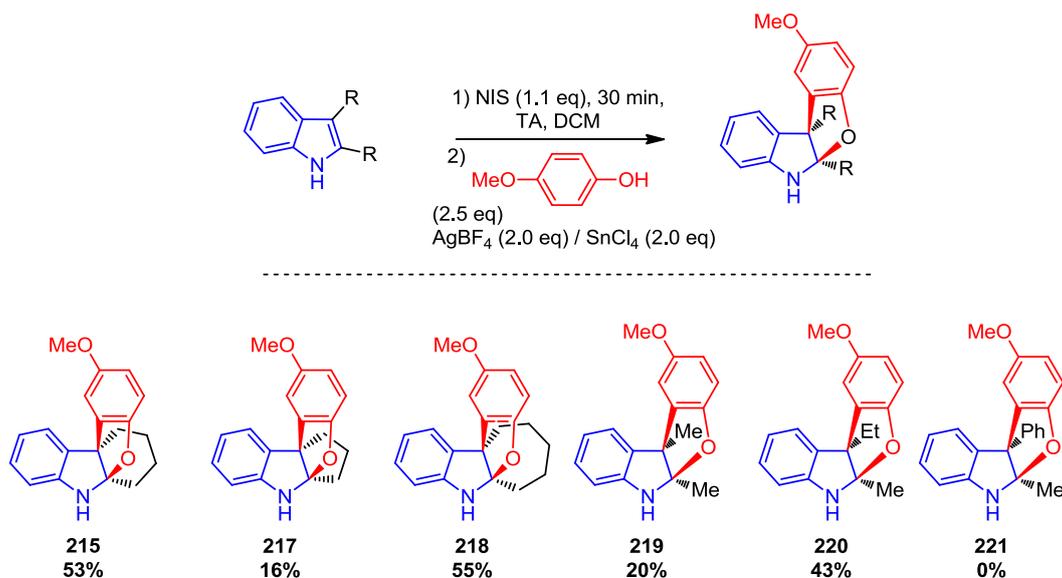
Cette optimisation des conditions réactionnelles a donc permis la synthèse du motif benzofuroindoline par un couplage oxydant direct entre un indole et un phénol avec un rendement appréciable. De façon identique à la séquence en deux étapes, nous observons une synergie entre le sel d'argent et l'acide de Lewis ou la base.

### 3. Champs d'application du couplage oxydant monotope

Afin de déterminer la diversité structurale compatible avec les conditions du couplage oxydant, l'utilisation de divers indoles et phénols a été étudiée.

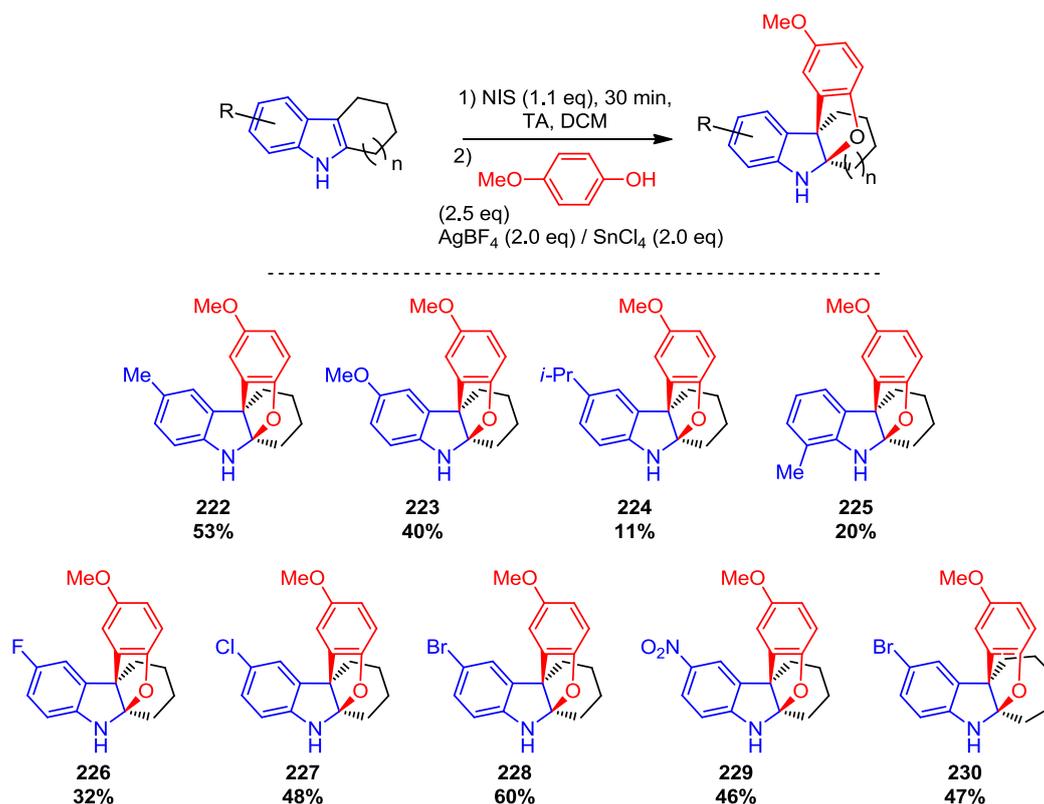
#### 3.1. Etude des indoles

Nous avons dans un premier temps fait varier l'indole. Conformément aux conditions réactionnelles prédéfinies lors de l'optimisation, la réaction est effectuée en présence du *p*-méthoxyphénol comme référence, d'AgBF<sub>4</sub> et de SnCl<sub>4</sub> (schéma 100). Les différents indoles impliqués comportent quant à eux des modifications de substituants en position C2, C3 et sur la partie benzénique.



*Schémas 100 : Couplage oxydant entre *p*-méthoxyphénol et divers indoles ; modifications des positions C2 et C3*

Comme nous l'avons vu au cours de l'optimisation, le couplage entre le tétrahydrocarbazole et le *p*-méthoxyphénol donne la formation de **215** avec un bon rendement de 53%. La taille du cycle adjacent à l'indole a tout d'abord été modifiée. Lorsqu'elle est réduite en un cycle à 5 carbones, **217** est obtenue avec un faible rendement de 16%. En revanche lorsque ce cycle est agrandi à 7 carbones, la benzofuroindoline **218** est formée à hauteur de 55%. On peut en déduire que la présence de substituants cycliques trop restreints sur l'indole peut engendrer une instabilité de l'iodoindolénine à cause d'une tension de cycle trop importante ce qui limite la formation de la benzofuroindoline. Nous avons également voulu savoir si la présence de ce cycle adjacent était nécessaire à la synthèse de la benzofuroindoline par cette méthode. Ainsi des indoles di-substitués en C2 et C3 par des groupements différents non cycliques ont été engagés dans la réaction. Avec un groupement méthyle identique en ces deux positions, **219** est formée avec un rendement faible de 20%. Lorsque la position C3 est substituée différemment de la position C2 par un groupe éthyle, **220** est isolée avec un meilleur résultat de 43%. On remarque cependant qu'un substituant plus encombrant de type phényle en position C3 ne permet pas la formation de **221**.



*Schémas 101 : Couplage oxydant entre le p-méthoxyphénol et divers indoles ; substitution de la partie benzénique*

Nous avons ensuite étudié l'influence de la substitution de la partie benzénique de l'indole par l'ajout de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs (schéma 101). Dans un premier temps, la position C5 est substituée par un groupement méthyle et le produit **222** est obtenu avec un rendement de 53%. Une substitution de cette même position, par un groupement encore plus donneur en électrons tel que le méthoxy a permis d'isoler **223** avec rendement correct de 40%. En revanche, lorsqu'elle est substituée par un isopropyle, on observe une forte diminution du rendement et **224** est isolée avec seulement 11% de rendement. La position 7 de l'indole a elle aussi été substituée par un groupement méthyle et donne le produit **225** avec un rendement modeste de 20%. Bien que la substitution en position 5 de l'indole par un groupement donneur n'ait pas de grande influence sur le résultat hormis sa baisse d'efficacité avec un isopropyle, la fonctionnalisation de la position 7 engendre une réelle limitation à la synthèse de benzofuroindolines.

La substitution de l'indole par un groupement halogène F, Cl et Br en position C5 a aussi été testée (schéma 101), et les produits de couplage formés **226**, **227** et **228** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 32%, 48% et 60%. Au regard de ces résultats on peut en déduire que l'électronégativité semble avoir une influence négative sur la réaction. Cependant, l'indole

substitué par un groupement nitro fortement électroattracteur, a permis la formation de X avec un rendement satisfaisant de 46%. Dans le but d'améliorer les résultats, nous avons combiné un substituant cyclique plus grand en position C2 et C3 de l'indole et un brome sur sa partie aromatique. Le produit **230** a pu être obtenu avec un rendement de 47%, légèrement inférieur à celui des produits **218** et **228**.

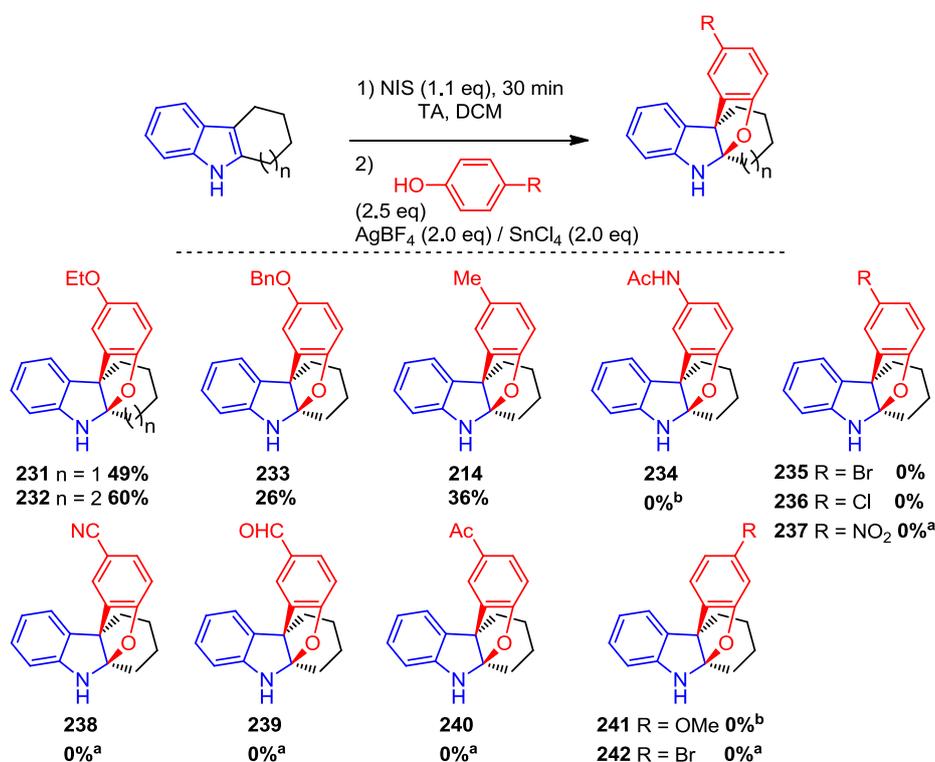
Les différentes benzofuroindolines synthétisées nous donnent des informations importantes quant à la fonctionnalisation de l'indole. Tout d'abord il n'est pas nécessaire que ce dernier soit substitué de manière cyclique sur sa position C2–C3 mais la nature des substituants doit être un bon compromis entre trop petit comme le méthyle et trop encombrant avec l'exemple du phényle. La substitution de la partie aromatique en position C5 de l'indole est relativement bien tolérée lors de la réaction de couplage. Que ces substituants soient électrodonneurs ou électroattracteurs les benzofuroindolines sont globalement obtenues avec des rendements satisfaisant étant données la complexité de la transformation.

## 3.2. Etude des phénols

Dans le but d'élargir le panel de benzofuroindolines pouvant être obtenues, nous avons ensuite étudié la nature des phénols pouvant être engagés dans ce couplage oxydant. Cette étude permettra également d'évaluer les limites de notre méthodologie.

### 3.2.1. Phénols monosubstitués

Différents phénols monosubstitués ont été engagés en présence du tétrahydrocarbazole, et du hexahydrocycloheptaïndole (schéma 102).



<sup>a</sup> Utilisation de NaOH (5.0 eq) au lieu de SnCl<sub>4</sub>.

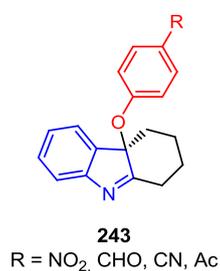
<sup>b</sup> Réaction répétée deux fois avec SnCl<sub>4</sub> puis NaOH (5.0 eq)

**Schéma 102 :** Couplage oxydant entre un indole et divers phénols monosubstitués

Nous rappelons qu'en présence du *p*-méthoxyphénol, les benzofuroindolines **215** et **218** sont obtenues avec des rendements de 53% et 55%. La réaction a ensuite été testée avec un phénol substitué par un groupement éthoxy, et les produits **231** et **232** ont également pu être isolés avec de bons rendements de 49 et 60%. Lorsqu'un groupement beaucoup plus encombrant comme le benzyloxy est présent, on observe une diminution du rendement à 26%. On observe que l'utilisation d'un phénol moins riche comme le *p*-crésol, donne la benzofuroindoline **214** avec

un rendement moyen de 36%. Il est toutefois surprenant d'observer que l'utilisation d'un phénol *para*-aminé riche en électrons tel que le paracétamol ne permet pas l'obtention de la benzofuroindoline **234**.

L'étude de groupements électroattracteurs sur ce phénol a aussi été effectuée. Lorsque ce dernier possède en position *para*, un halogène ou une fonction nitro-, cyano-, aldéhyde ou acétyle aucune des benzofuroindolines n'ont pu être isolées que l'on travaille en présence d'acide de Lewis ou en conditions basiques. Il a cependant été observé dans le brut réactionnel des traces de produits issus de la *O*-alkylation (figure 8). A ce stade, on peut évaluer que notre nouvelle méthode de couplage entre un indole et un phénol est limitée à des phénols riches en électrons.



*Figure 8 : Produits issus de la réaction de O-alkylation*

Une autre contrainte à la formation de benzofuroindoline a également été observée. En effet, nous avons vu que la réactivité des phénols pour ce couplage est nulle lorsqu'ils sont fonctionnalisés en position *mé*ta par un groupement électrodonneur **241** ou électroattracteur **242**.

Le champ d'application de notre méthodologie est donc dirigé vers l'utilisation de phénols riches et fonctionnalisés en position *para*. Nous avons ensuite étudié son application à des phénols disubstitués.

## 3.2.2. Phénols disubstitués

Nous avons donc tout d'abord engagé des phénols disubstitués en position *ortho* et *para*.

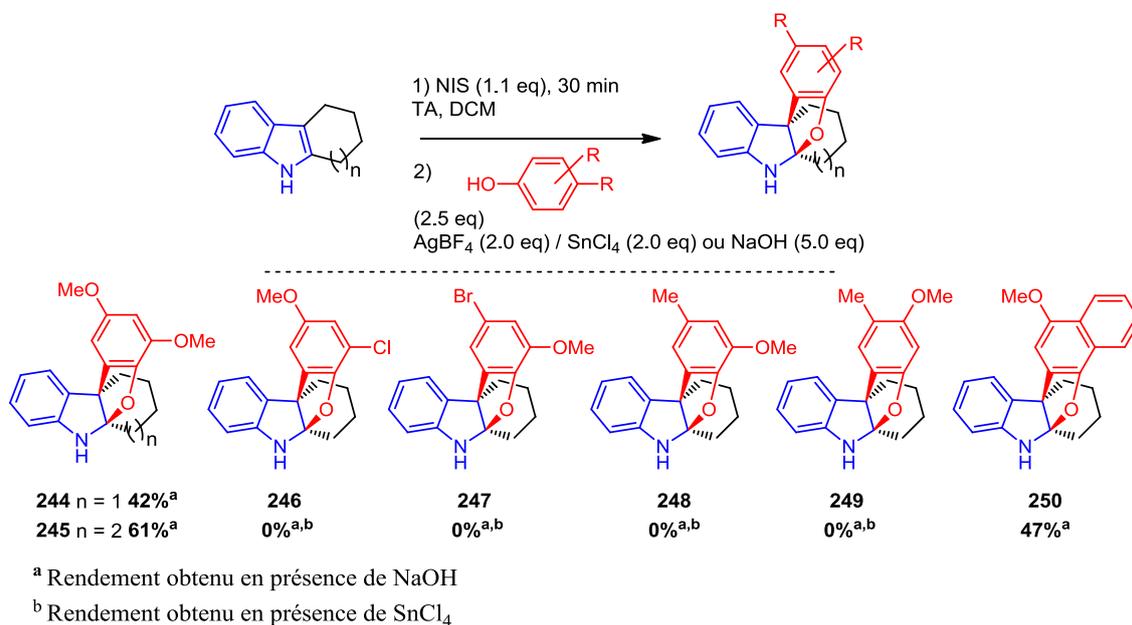
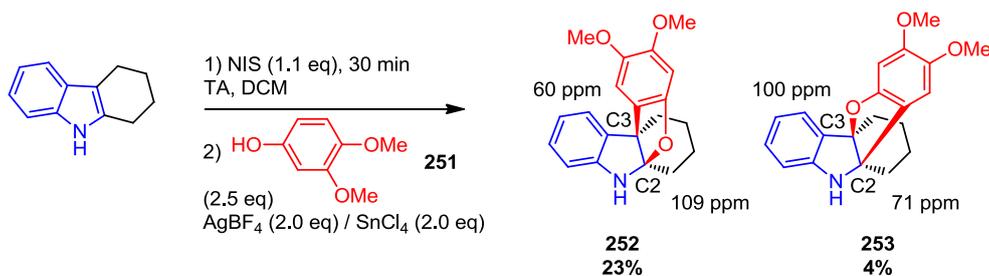


Schéma 103 : Couplage oxydant entre un indole et divers phénols disubstitués

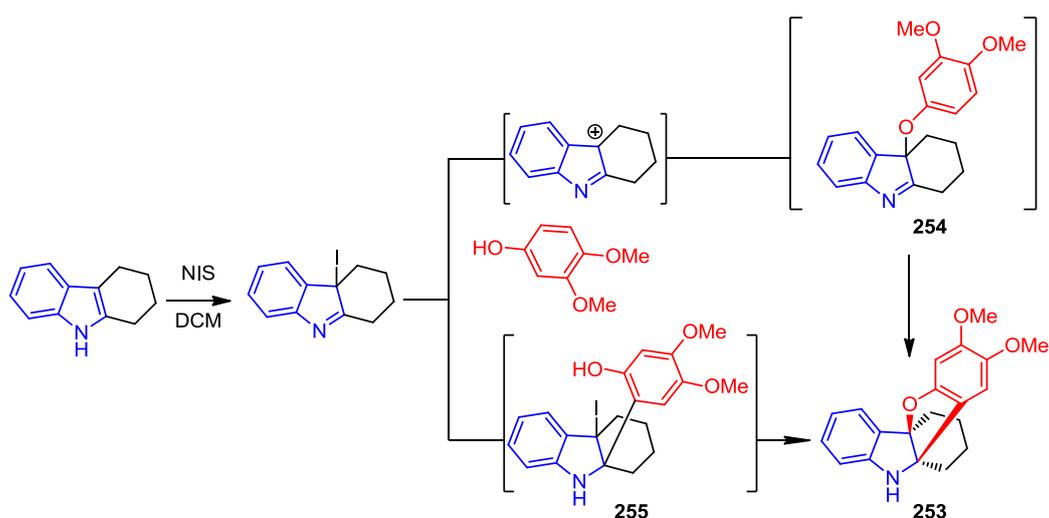
Le 2,4-diméthoxyphénol a permis d'isoler les benzofuroindolines **244** et **245** avec des rendements de 42 et 61%. On remarque toutefois que ces rendements sont issus des réactions promues par l'hydroxyde de sodium. En effet, dans les conditions acides de Lewis, seule de la dégradation est observée. Dans les exemples suivants on constate que la présence d'un groupement électrodonneur ne suffit pas à compenser l'effet attracteur des halogènes. Ainsi les composés **246** et **247** n'ont pas pu être obtenus. En ce qui concerne le 2-méthoxy-4-méthylphénol ou le 3-méthoxy-4-méthylphénol, aucune benzofuroindoline n'est obtenue ce qui semble surprenant. Cependant, on note que le 4-méthoxynaphth-1-ol permet la formation de **250** avec un bon rendement de 47%.

Un autre phénol bifonctionnalisé par des groupements électrodonneurs a également été appliqué à la réaction, le 3,4-diméthoxyphénol **251**. Ce dernier d'abord engagé dans des conditions acide de Lewis a permis d'isoler le produit attendu **252** avec un rendement très modeste de 23% mais également un sous-produit en plus faible quantité. L'analyse RMN <sup>13</sup>C montre que ce sous-produit correspond au régioisomère benzofuro[3,2-*b*]indoline **253**. En effet, les signaux des carbones C2 et C3 sont très significatif avec un déplacement chimique d'environ 109 et 60 ppm pour **252** et un déplacement plus blindé de 71 ppm en C2 et déblindé de 100 ppm environ en C3 dans le cas de **253** (schéma 104).



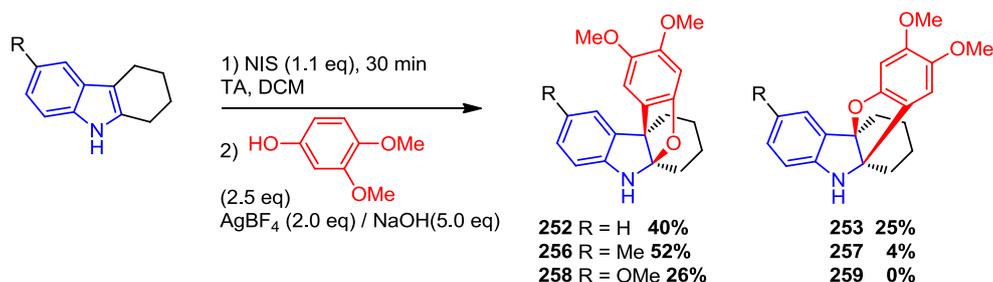
**Schéma 104 :** Formation de deux benzofuroindolines régioisomères

Bien qu'intéressante, la formation de ce produit est difficilement explicable. Toutefois nous pouvons essayer de l'expliquer par l'une des deux voies mécanistiques postulées (schéma 91). En effet, il pourrait être issu d'une *O*-alkylation sur le carbocation induit par le sel d'argent. L'inhibition de cette réaction secondaire par la présence d'un acide de Lewis ne serait pas suffisante pour ce type de phénol (schéma 105). On peut également supposer une autre voie mécanistique qui impliquerait l'attaque du phénol par sa position *ortho* sur l'imine puis après cyclisation donnera **253**. Ces hypothèses mécanistiques restent cependant difficiles à confirmer.



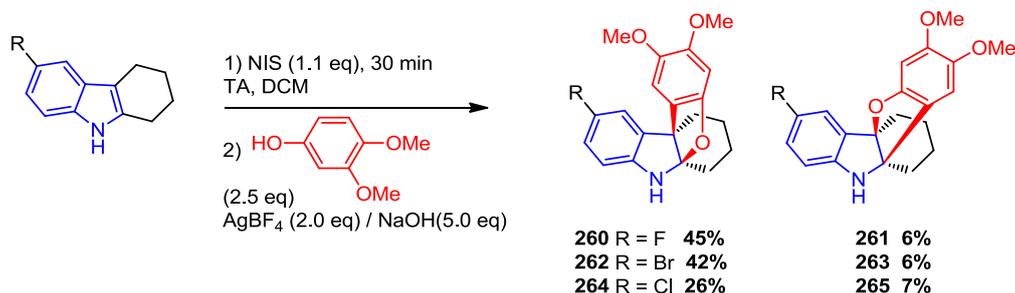
**Schéma 105 :** Mécanisme supposé pour la formation du régioisomère **253**

Dans le but d'améliorer la régiosélectivité et les rendements, la réaction a été tentée dans les conditions basiques. Ces conditions n'ont pas pu permettre la discrimination d'un des deux produits mais on observe en revanche une augmentation du rendement global de la réaction avec l'obtention des produits **252** et **253** à hauteur de 40% et 25% (schéma 106). Ce résultat combiné à ceux obtenu pour le 2,4-diméthoxyphénol, permettent d'affirmer que des conditions de réaction basiques sont plus appropriées lors de l'utilisation de phénols particulièrement riches en électrons.



**Schéma 106 :** Couplage oxydant avec le 3,4-diméthoxyphénol

Nous avons également évalué l'influence de groupements électrodonneurs sur la partie benzénique de l'indole sur la distribution des deux régioisomères. Ainsi des indoles substitués sur la position C5 sont engagés dans la réaction de couplage. Dans chacun des cas la benzofuro[2,3-*b*]indoline désirée est obtenue très majoritairement. L'indole substitué par un groupement méthyle permet l'obtention du produit désiré **256** avec un bon rendement de 52% ainsi que son régioisomère **257** en plus faible quantité 4%. La présence d'un groupement plus riche comme le méthoxy permet l'obtention de **258** avec un rendement plus faible de 26% et aucune trace du régioisomère **259** n'a été détectée.



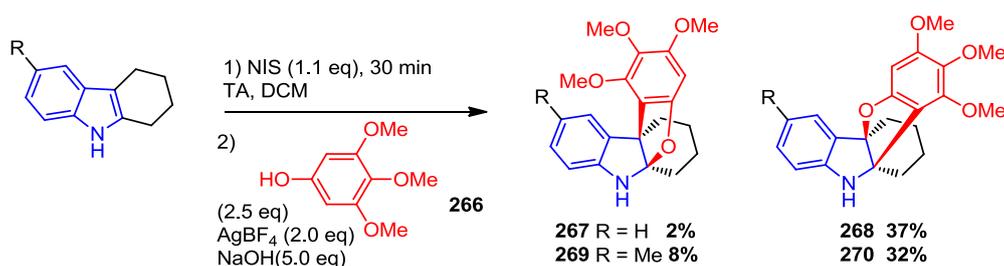
**Schéma 107 :** Couplage oxydant entre le 3,4-diméthoxyphénol et des tétrahydrocarbazoles halogénés

L'effet des halogènes sur la même position C5 du tétrahydrocarbazole a aussi été testé. Les produits fluoré **260** et bromé **262**, ont pu être obtenus avec des rendements de 45 et 42%. Les régioisomères correspondants **261** et **263** ont eux été isolés à hauteur seulement de 6%. On note tout de même une baisse d'efficacité de l'indole fonctionnalisé par un atome de chlore pour la benzofuroindoline désiré **264** avec un rendement moyen de 26%. Son régioisomère **265** est également observé en faible quantité. Au travers de ces exemples, on remarque une forte diminution de formation du régioisomère benzofuro[3,2-*b*]indoline lorsque l'indole est substitué par un groupement donneur comme le méthyle ou par des halogènes F, Br, et Cl. En revanche, la présence du groupement méthoxy inhibe complètement la formation de ce régioisomère. La fonctionnalisation de l'indole en position C5 semble donc avoir un rôle sur la

distribution régioisomérique des benzofuroindolines en présence du 3,4-diméthoxyphénol. Nous n'avons toutefois pas réussi à la rationaliser.

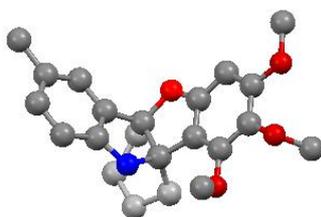
### 3.2.3. Phénols polysubstitués

Intrigués par la formation d'un nouveau régioisomère en présence du 3,4-diméthoxyphénol, nous avons testé la réaction avec le 3,4,5-triméthoxyphénol qui est encore plus riche en électrons (schéma 108).



*Schéma 108 : Couplage oxydant direct avec le triméthoxyphénol*

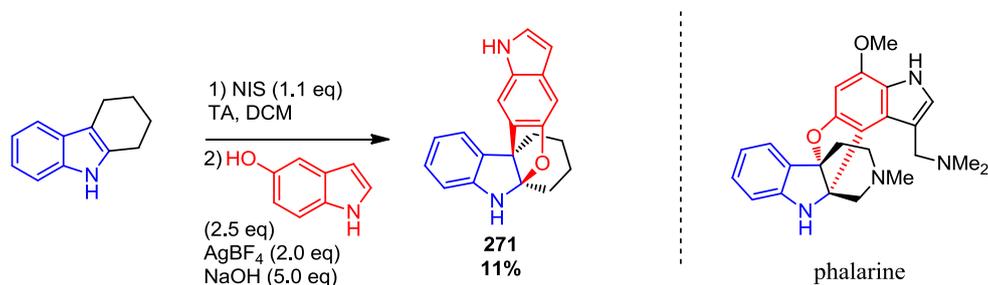
Les résultats du couplage entre le tétrahydrocarbazole et le phénol **266** sont intéressants. En effet, la régiosélectivité est dans ce cas inversée ; la benzofuro[3,2-*b*]indoline **268** devient le produit majoritaire avec 37% contre seulement 2% de rendement pour la benzofuro[2,3-*b*]indoline **267** attendue. Cette inversion de sélectivité se confirme également lorsque l'indole est substitué par un groupement méthyle en position 5. Le produit **270** majoritaire est isolé avec 32% de rendement et la benzofuro[2,3-*b*]indoline **269** avec un rendement faible de 8%. Une analyse de diffraction aux rayons X des cristaux de **270** a permis de confirmer la configuration relative de la structure (figure 9). La formation majoritaire du régioisomère pour le cas de phénol très riche en électron reste difficile à rationaliser.



*Figure 9 : Structure 270 par analyse aux Rayons X*

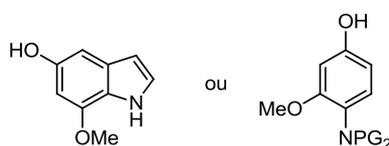
L'obtention de la benzofuro[3,2-*b*]indoline est toutefois intéressante puisque tout comme son analogue benzofuro[2,3-*b*]indoline, on retrouve ce motif dans une substance naturelle ; la

phalarine. Nous avons ainsi tenté d'appliquer notre stratégie de synthèse à la formation d'un analogue de la phalarine. Ainsi le couplage oxydant entre le tétrahydrocarbazole et le 5-hydroxyindole est effectué en présence de d'hydroxyde de sodium.



*Schéma 109 : Couplage oxydant entre le tétrahydrocarbazole et le 5-hydroxyindole pour la synthèse d'un analogue de la phalarine*

Malheureusement, le 5-hydroxyindole engagé n'est probablement pas assez riche pour pouvoir former le régioisomère benzofuro[3,2-*b*]indoline correspondant à la phalarine. Le produit **271** issu de la réaction est obtenu avec un rendement minime de 11% dans des conditions basiques et de seulement 6% en présence de SnCl<sub>4</sub>. Cette étude mérite toutefois d'être poursuivie et nous pouvons envisager d'utiliser le 5-hydroxy-7-méthoxyindole ou un dérivé du 4-amino-3-méthoxyphénol comme partenaires de réaction (figure 10).

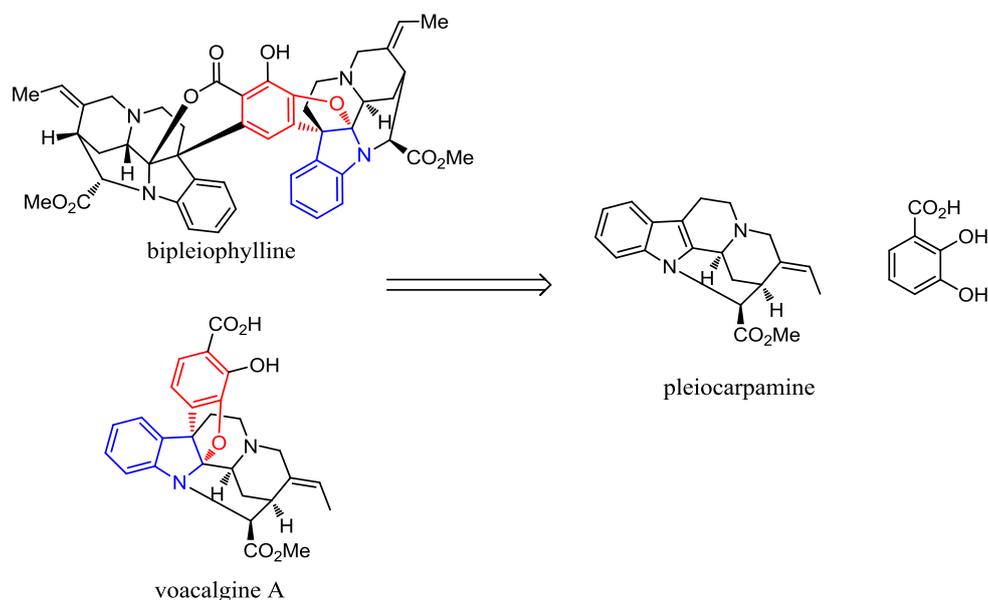


*Figure 10 : Structures du 5-hydroxy-7-méthoxyindole et du 4-amino-3-méthoxyphénol*

Une étude mécanistique complète permettra également de mieux comprendre les facteurs contrôlant la formation d'un régioisomère par rapport à l'autre.

### 3.3. Développement de la méthode sur des indoles *N*-substitués

Comme nous l'avons mentionné, nous pensons que la méthodologie que nous venons de développer pourrait être adaptée aux synthèses totales de la voacalgine A et de la bipleiophylline.



**Schémas 110 : Rétrosynthèse biomimétique**

La biosynthèse supposée de ces deux substances repose sur un couplage entre la pleiocarpamine, un alcaloïde indolique et un catéchol (schéma 110). On peut donc envisager d'appliquer notre méthodologie de synthèse à ce type de substrat. Cependant, lorsque l'on regarde la structure de la pleiocarpamine, on remarque que l'azote indolique possède un substituant carboné. Notre méthode implique la formation d'une iodoindolénine à partir d'un indole non-substitué sur l'azote. Or si ce dernier est fonctionnalisé, ce n'est plus une imine qui sera formée mais un ion iminium qui sera probablement très réactif. Nous avons donc souhaité dans un premier temps évaluer notre méthodologie sur des indoles *N*-substitués.

Nous avons donc testé et optimisé la réaction du *N*-méthyltétrahydrocarbazole avec le *para*-méthoxyphénol (schéma 111, tableau 12).

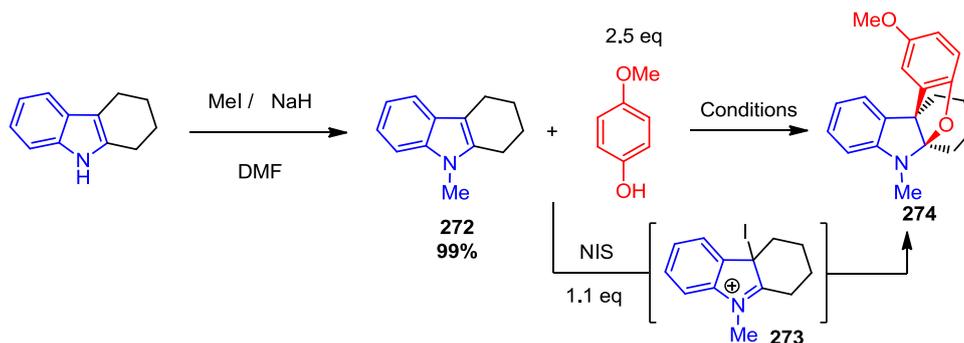


Schéma 111 : Couplage oxydant avec le N-méthyltétrahydrocarbazole

Entrée	AgBF <sub>4</sub>	SnCl <sub>4</sub>	NaOH	Rendement <b>274</b>
1 <sup>a</sup>	2.0 eq	/	5.0 eq	0
2 <sup>a</sup>	2.0 eq	2.0 eq	/	15%
3 <sup>a</sup>	1.1 eq	/	/	25%
4 <sup>b</sup>	1.1 eq	/	/	52%
5 <sup>c</sup>	1.1 eq	/	/	52%
6 <sup>c</sup>	1.6 eq	/	/	<b>55%</b>

<sup>a</sup> L'ajout du phénol, du sel d'argent et de l'additif est effectué 30 min après l'ajout du NIS.

<sup>b</sup> Le phénol, le sel d'argent et le NIS sont ajoutés simultanément.

<sup>c</sup> Le phénol et le NIS sont ajoutés simultanément suivie du sel d'argent après 5 min de réaction.

Tableau 12 : Mise au point des conditions réactionnelles du couplage oxydant avec le N-méthyltétrahydrocarbazole

Les deux premières réactions ont été effectuées dans les conditions préalablement établies. Dans les deux cas, l'indole est dans un premier temps oxydé par le NIS puis après 30 minutes, le phénol, le sel d'argent et l'acide de Lewis ou la base sont successivement ajoutés (entrées 1 et 2). On remarque tout d'abord que dans les conditions basiques, le produit désiré **274** n'est pas formé (entrée 1). Seulement des traces du produit **275** résultant de l'hydrolyse ont pu être détectées (figure 11). En revanche l'utilisation de l'acide de Lewis a permis d'isoler la benzofuroindoline **274** avec un rendement faible de 15% (entrée 2). Ce nouveau résultat nous indique une baisse de l'efficacité de notre méthode avec un indole *N*-substitué.

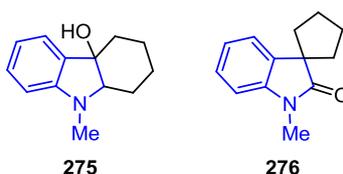
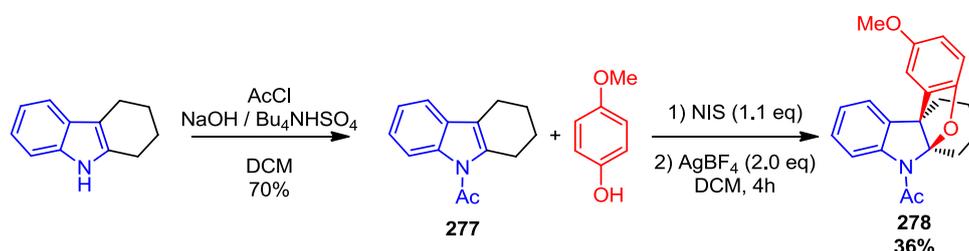


Figure 11 : Sous-produits du couplage à partir du N-méthyltétrahydrocarbazole

L'intermédiaire halogéné formé par le NIS **273**, possède une fonction iminium. L'ajout d'un acide de Lewis sur cette entité peut être la cause de sa dégradation. Ainsi la réaction a été réitérée sans acide. Dans le premier essai, l'addition des réactifs ne change pas (entrée 3). NIS est tout d'abord ajouté au mélange, puis une fois la conversion de l'indole complète (15 min), le phénol et  $\text{AgBF}_4$  sont ajoutés. Dans ces conditions, la benzofuroindoline **274** a pu être obtenue avec un rendement de 25%. Cette amélioration indique bien que la présence d'un acide n'était pas bénéfique pour la formation de **274**. Cependant, un sous-produit **276** spirocyclique correspondant à un réarrangement de l'intermédiaire halogéné a également été isolé avec un rendement de 25% (figure 11). Ainsi il paraît évident que l'iminium intermédiaire est peu stable et se consomme dans des réactions secondaires s'il n'est pas en présence du phénol. Afin d'éviter la formation des produits **275** et **276** non désirés et d'autres réactions de dégradations de l'iminium, ainsi que d'améliorer le rendement en **274**, l'ajout du phénol, accompagné d' $\text{AgBF}_4$  est tout d'abord effectué quasi-simultanément à celui du NIS (entrée 4). Pour des raisons pratiques, mais dans le même objectif, la réaction a aussi été effectuée avec une addition de NIS sur le mélange réactionnel indole-phénol, le sel d'argent est quant à lui ajouté après 5 min d'agitation (entrée 5). On note pour ces deux cas de figure une nette augmentation du rendement à 52%. Une quantité légèrement supérieure d' $\text{AgBF}_4$ , a permis d'isoler **274** avec un rendement optimal de 55% (entrée 6). Ceci confirme donc la forte réactivité de l'intermédiaire iminium **273** qui doit être mis en présence du phénol dès sa formation pour optimiser la formation de la benzofuroindoline.

Dans le but de confirmer ces nouvelles conditions et d'évaluer les limites de cette méthodologie sur des indoles *N*-fonctionnalisés, le groupement méthyle a été remplacé par un groupement acétyle **277** (schéma 112).



*Schéma 112 : Synthèse et couplage oxydant du N-acétyltétrahydrocarbazole*

Le *N*-acétyltétrahydrocarbazole **277** est obtenu à partir du tétrahydrocarbazole avec un rendement de 70% puis engagé dans la réaction de couplage avec le *p*-méthoxyphénol. Une quantité légèrement plus importante d' $\text{AgBF}_4$  a permis l'obtention de la benzofuroindoline **278** avec un rendement de 36%. Ce résultat modeste peut être justifié par une conversion non totale

de **277** dû à la présence du groupement acétyl. Ce dernier possède un effet électroattracteur conséquent qui peut engendrer une baisse de réactivité de **277** vis-à-vis du NIS.

Au vu de ces résultats, nous pouvons affirmer que notre méthode de couplage fonctionne sur des indoles *N*-substitués, ce qui est encourageant pour la synthèse à venir de la voacalgine A.

## 4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse du motif benzofuroindoline par un couplage oxydant direct entre un indole et un phénol. Contrairement aux précédentes synthèses développées qui impliquent oxydation du phénol, notre stratégie ici implique une forme pré-oxydée de l'indole en une iodoindolénine. Cette entité facilement obtenue par oxydation avec du NIS génère en présence de sels d'argent une espèce électrophile sur laquelle un phénol peut réagir. Cette méthode a montré une bonne tolérance vis-à-vis de divers indoles substitués. La diversité structurale des phénols quant à elle est plus limitée. Le couplage se montre efficace uniquement en présence de phénols riches en électrons. Malgré cette restriction, une bibliothèque de benzofuroindolines a pu être obtenue.

Cette méthodologie a également permis l'obtention d'un motif peu connu et présent dans la nature, la benzofuro[3,2-*b*]indoline apparentée à la phalarine. Bien que la formation de ce type de structure ne soit pas optimisée, les résultats obtenus sont prometteurs et nécessitent une plus grande investigation.

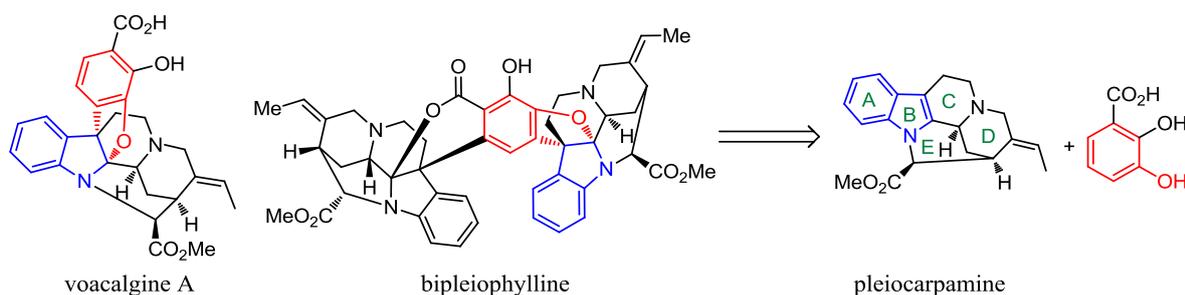
Motivés par l'application de cette stratégie en synthèse totale, nous avons élargi notre méthodologie à des indoles *N*-fonctionnalisés. Cette extension est très prometteuse pour l'application à la synthèse totale de la voacalgine A et de la bipleiophylline



## IV. Vers la synthèse totale de la voacalgine A et de la bipleiophylline

### 1. Introduction

Notre méthode de synthèse du motif benzofuro[2,3-*b*]indoline a été développée dans le but de l'appliquer à une synthèse totale. Comme nous l'avons démontré plusieurs fois, le motif benzofuroindoline est présent dans diverses substances naturelles polycycliques. Parmi ces différentes structures, la voacalgine A et la bipleiophylline attirent plus particulièrement notre attention. Au regard de leurs biosynthèses supposées, il est envisageable de synthétiser ces composés par le couplage oxydant entre un indole et un phénol développé au chapitre précédent.



*Schéma 113 : Rétrosynthèse biomimétique de la voacalgine A et de la bipleiophylline*

Ces substances possèdent une même sous-structure indolique dérivée de la pleiocarpamine (schéma 113). Cette dernière est un alcaloïde pentacyclique qui représente un défi synthétique important. Bien qu'aucune synthèse totale de la pleiocarpamine n'ait été publiée, plusieurs groupes ont mis en place des approches du pentacycle ABCDE de ce composé. La synthèse d'indoles tétracycliques ABCD a été de nombreuses fois étudiée et notamment lors de la synthèse de la geissoschizine **279**. C'est d'ailleurs à partir de cette structure que le groupe de Sakai a proposé une synthèse de la (+)-*epi*-pleiocarpamine **282** (schéma 114).<sup>97</sup> Les auteurs n'ont pas réussi à former le cycle E à partir de tétracycle ABCD. Ainsi afin de donner plus de flexibilité à la molécule, ils ont proposé une stratégie qui consiste dans premier temps en

<sup>97</sup> Sakai, S.; Shinma, N. *Yakugaku Zasshi* **1978**, 98, 950–964.

l'ouverture du cycle ABCD de **279** par action du bromure de cyanogène. Après l'introduction d'un chlore en  $\alpha$  de l'ester, le cycle E reliant le cycle C à l'azote indolique a pu être formé par substitution nucléophile. Enfin la coupure de la liaison N–CN permet la reconstruction des cycles C et D et l'*épi*-pleiocarpamine **282** est obtenue.

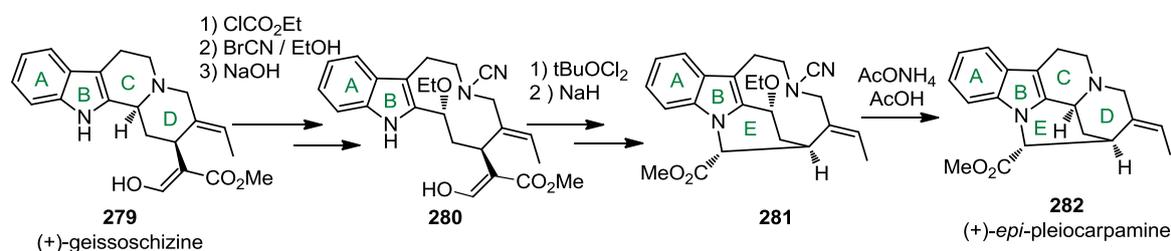


Schéma 114 : Héli-synthèse de l'*épi*-pleiocarpamine

Cette méthodologie est la première à permettre la formation d'un indole pentacycle ABCDE analogue à la pleiocarpamine. Inspirés par ces travaux, le groupe de Harley-Mason a appliqué cette méthodologie à la synthèse d'un autre alcaloïde, la *C*-mavacurine.<sup>98,99</sup>

En gardant la même stratégie d'ouverture des cycles C/D pour la construction du cycle E, le groupe a proposé une alternative à l'utilisation du bromure de cyanogène. Ainsi l'ouverture des cycles C et D a été effectué par réduction au  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  en présence de chloroformiate de phényle (schéma 115). Différentes étapes d'aménagement fonctionnel suivies de la construction du cycle E par substitution nucléophile ont été réalisées. Enfin, un analogue de l'*épi*-pleiocarpamine **286** a été obtenu après la reconstruction des cycles C et D par une étape d'oxydation. Quelques étapes supplémentaires ont permis au groupe l'obtention de la *C*-mavacurine.

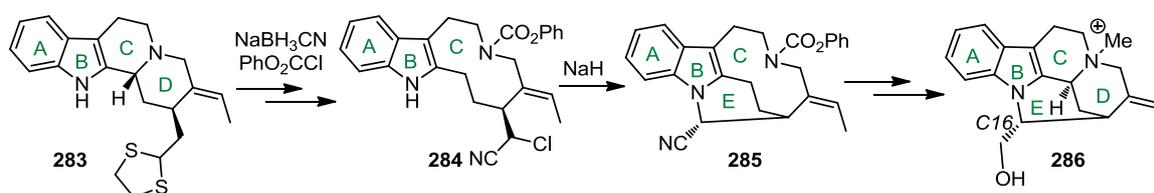


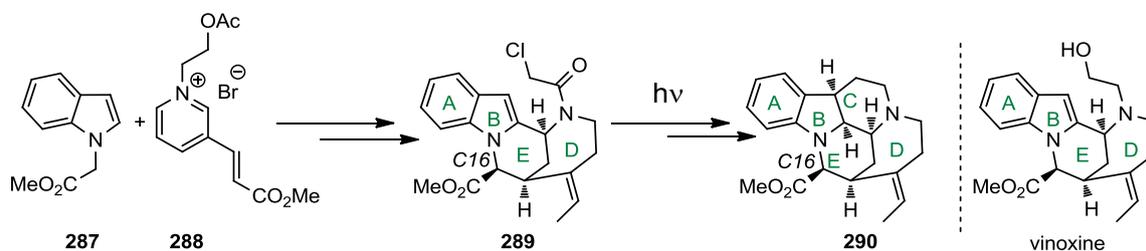
Schéma 115 : Synthèse de la *C*-mavacurine

Un inconvénient de ces synthèses est que la construction du cycle E d'indoles pentacycliques ABCDE à partir d'indoles tétracycliques ABCD nécessite une ouverture des cycles C et D pour donner assez de flexibilité au précurseur du cycle E, suivie d'une étape de recyclisation.

<sup>98</sup> Calverley, M. J.; Banks, B. J.; Harley-Mason, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1635–1638.

<sup>99</sup> Banks, B. J.; Calverley, M. J.; Edwards, P. D.; Harley-Mason, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1631–1634.

Plus récemment, l'équipe de Bosch s'est également intéressée à la synthèse d'analogues de la pleiocarpamine, mais par une autre approche (schéma 116).<sup>100</sup> En effet, plutôt que de partir d'un indole tétracyclique ABCD et de construire le cycle E, le groupe a envisagé la synthèse d'un indole ABED **289**, proche de la vinoxine et de construire le cycle C en dernier.



**Schéma 116 :** Synthèse de la 2,7-dihydropleiocarpamine par un précurseur ABED

La séquence réactionnelle composée d'étapes d'additions cyclisation, oxydation et déprotection à partir de l'indole **287** et de l'ion pyridinium **288**, a permis la formation de l'indole ABED **289**. Finalement, la ( $\pm$ )-2,7-dihydropleiocarpamine **290** a été obtenue après formation du cycle C à partir de **289** par une réaction photochimique. Par cette synthèse, la configuration du carbone C16 correspond à celle de la pleiocarpamine.

Ces deux stratégies de synthèse permettent la construction d'indoles pentacycliques dérivés de la pleiocarpamine mais soit la configuration en C16 est inversée, soit l'indole est réduit. Il serait donc intéressant de synthétiser des analogues de cette molécule possédant la bonne stéréochimie afin de pouvoir les appliquer à notre couplage oxydant. On note également que le phénol présent est de type pyrocatechol. Nous pensons que ce dernier sera adapté à notre méthodologie qui requiert des phénols riches en électrons. Ce chapitre va donc traiter de la construction des indoles polycycliques apparentés à la pleiocarpamine ainsi que leurs utilisations dans des réactions de couplages oxydants avec des phénols.

## 2. Couplage oxydant au NIS sur des modèles de la pleiocarpamine

Nous avons dans un premier temps évalué le couplage oxydant sur des modèles simplifiés de la pleiocarpamine. La pleiocarpamine est beaucoup plus complexe que les indoles étudiés lors du développement de la méthodologie du chapitre précédent. Constituée de cinq cycles, elle possède entre autre une double liaison *exo*-cyclique sur le cycle D, une amine

<sup>100</sup> Bennasar, M. L.; Zulaica, E.; Jimenez, J. M.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7756–7767.

tertiaire sur le cycle C adjacent à l'indole. Le cycle E qui relie les cycles D et l'azote indolique (cycle B) rend cette molécule particulièrement tendue (schéma 113). Nous supposons ainsi que la réactivité de la pleiocarpamine sera différente du tétrahydrocarbazole initial.

## 2.1. Application à des tétrahydro- $\beta$ -carbolines tricycliques

Nous avons dans un premier temps, souhaité utiliser comme modèle des tétrahydro- $\beta$ -carbolines, composés tricycliques qui comportent l'azote en position  $\beta$  du cycle C (figure 12).

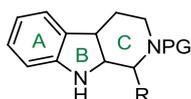


Figure 12 : Modèle tricyclique de la pleiocarpamine

### 2.1.1. Couplage avec une tryptoline protégée

L'étude a débuté avec la tryptoline **291** qui est la tétrahydro- $\beta$ -carboline la plus simple (schéma 117). La synthèse de ce motif est bien décrite dans la littérature et **291** est obtenue par une réaction de Pictet-Spangler à partir de la tryptamine et du formaldéhyde.<sup>101</sup> Due à sa fonction amine libre, cette structure ne peut pas être directement impliquée dans la réaction de couplage oxydant. Ainsi une étape de protection est nécessaire. Dans un premier temps, elle est protégée par un groupement tosyloxy **292**, mais au vu du faible rendement obtenu de seulement 6%, une protection différente, de type carbamate a été appliquée et a permis d'isoler **293** avec 45% de rendement.<sup>102</sup>

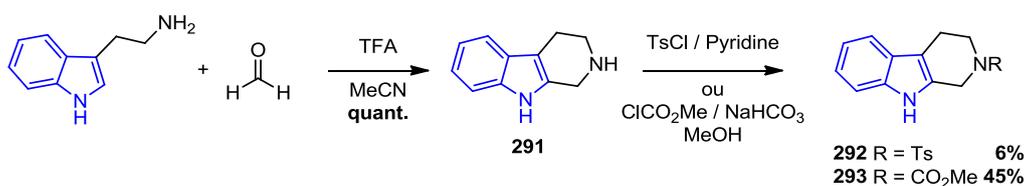


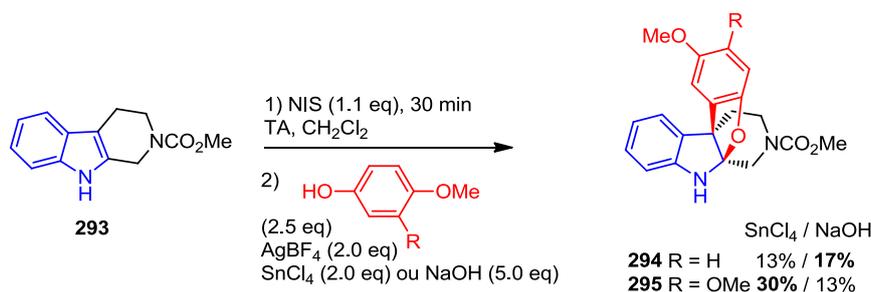
Schéma 117 : Synthèse de tétrahydrocarbolines protégées

Basé sur les conditions réactionnelles développées auparavant, la tétrahydrocarboline **293** est ensuite engagée dans des réactions de couplage oxydant avec des phénols. Dans le but d'évaluer la nouvelle réactivité induite par la présence d'un azote supplémentaire sur le cycle C

<sup>101</sup> Cao, L.; Choi, S.; Moon, Y.-C.; Tamilarasu, N.; Qi, H.; Lennox, W. J.; Hwang, S. Carbazole, Carboline, and Indole Derivatives Useful in the Inhibition of Vegf Production. WO2006058088 (A2), June 1, 2006.

<sup>102</sup> Li, C.; Chan, C.; Heimann, A. C.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1466–1469.

substituant de l'indole, la réaction est effectuée en conditions acide et basique pour chaque phénol engagé (schéma 118).

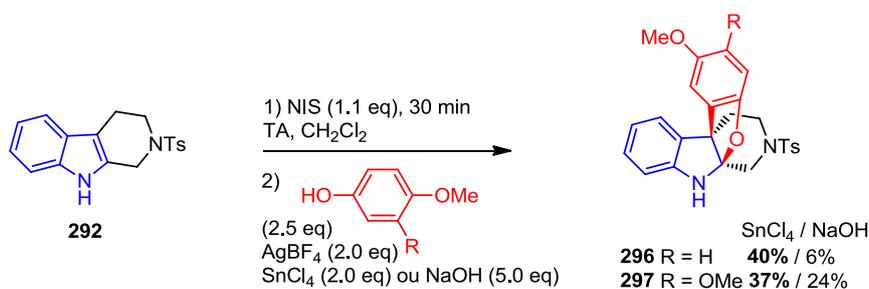


*Schéma 118 : Réaction de couplage avec la N-CO<sub>2</sub>Me-tryptoline*

Le premier phénol testé sur ce nouveau substrat est le *p*-méthoxyphénol. Dans les deux conditions réactionnelles établies, la benzofuroindoline **294** est obtenue avec de faibles rendements de 13 et 17%. Cette baisse par rapport à ceux obtenus avec le tétrahydrocarbazole précédents est significative de la réactivité différente du motif tryptoline. On remarque également, que contrairement au cas précédent, la formation de **294** est légèrement plus efficace en milieu basique.

La réaction de couplage oxydant a également été effectuée avec un phénol plus riche, le 3,4-diméthoxyphénol, et le produit **295** a pu être isolé avec un rendement de 30% avec le SnCl<sub>4</sub>. Dans ce cas de figure aussi les résultats observés diffèrent de ceux précédemment établis. En effet, dans les précédentes synthèses de benzofuroindoline, les conditions basiques sont plus favorables lorsque des phénols plus riches sont utilisés. Or ici, entre la tryptoline **293** et le 3,4-diméthoxyphénol ce sont les conditions acides qui engendrent les meilleurs résultats. Cependant, l'étude des analyses RMN effectuées nous permettent d'affirmer l'absence de régioisomère lors du couplage avec le diméthoxyphénol. On note également que pour les deux produits isolés **294** et **295**, les analyses RMN montrent la présence de rotamères dû à la rotation de la liaison N-C(O) du carbamate.

Afin d'éviter ces rotamères et de faciliter l'analyse des benzofuroindolines formées, nous avons engagé dans ces mêmes réactions de couplage, la tryptoline *N*-protégée par un groupement tosylé (schéma 119).



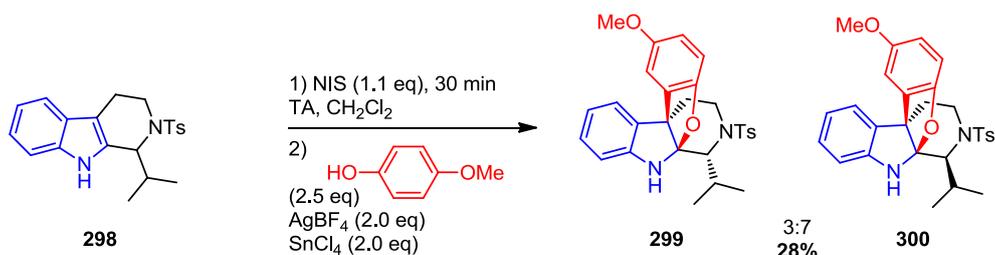
**Schéma 119** : Réactions de couplage avec la N-Ts-tryptoline

La réaction avec le *p*-méthoxyphénol a ainsi donné le produit **296** avec un rendement de 40%. Ce résultat est obtenu dans des conditions acides, ce qui est de nouveau en corrélation avec les premiers résultats obtenus lors de l'optimisation du couplage. Pour ce qui est du 3,4-diméthoxyphénol, l'utilisation de SnCl<sub>4</sub> a également permis de former la benzofuroindoline désirée **207** avec un rendement de 37%. Comme pour la *N*-CO<sub>2</sub>Me-tryptoline **293**, ce sont les conditions acides qui se montrent les plus efficaces. En outre, aucune formation de régioisomère n'a été observée. Ces résultats nous confirment donc que l'utilisation de NaOH n'est pas bénéfique pour des couplages impliquant des composés de type tétrahydro-β-carbolines. Les phénols correspondant aux triméthoxyphénol et au 3-méthoxyphénol ont également été testés mais n'ont malheureusement pas permis la formation de benzofuroindolines que ce soit en condition acide ou basique. Différents produits inconnus ont tout de même été isolés et les caractérisations sont actuellement en cours.

### 2.1.2. Couplage avec une tétrahydro-β-carboline α-substituée

La structure de la pleiocarpamine possède plusieurs centres stéréogènes, et notamment un en jonction des cycles C et D. Une étude préliminaire concernant la tolérance à l'encombrement stérique de notre couplage a donc été effectuée. Ainsi une tétrahydro-β-carboline **298** comportant en α un substituant isopropyle<sup>103</sup> a été engagée dans la réaction de couplage en présence du *p*-méthoxyphénol, d'AgBF<sub>4</sub> et de SnCl<sub>4</sub> (schéma 120). La présence de ce substituant nous permettra d'évaluer la tolérance de notre méthode à l'encombrement, ainsi que son influence sur la stéréosélectivité de la réaction.

<sup>103</sup> Tryptoline précédemment synthétisée au laboratoire et rapportée dans la thèse de Dr. Rodolphe Beaud.

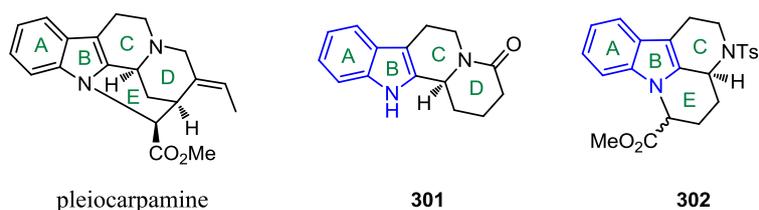


**Schéma 120** : Couplage oxydant avec la tétrahydro-β-carboline **298**

A l'issue du couplage, un mélange de diastéréoisomères **299** et **300** inséparables dans les conditions classiques de purification a pu être isolé avec un rendement global de 28% dans un ratio 3:7. Les analyses RMN 2D semblent indiquer que le diastéréoisomère **300** est majoritaire. Nous supposons que cette sélectivité est due à une conformation du substrat dans laquelle le groupement tosylé se place en *anti* de l'isopropyle et dirige l'attaque du phénol sur la face opposée, donc en *syn* de l'isopropyle. Dans ce cas, la configuration relative du diastéréoisomère majoritaire ne correspond pas à celle de la pleiocarpamine. Il est cependant probable que nous n'observerons pas cet effet d'encombrement stérique dans le cas d'un tétracycle ABCD.

## 2.2. Application à des modèles tétracycliques

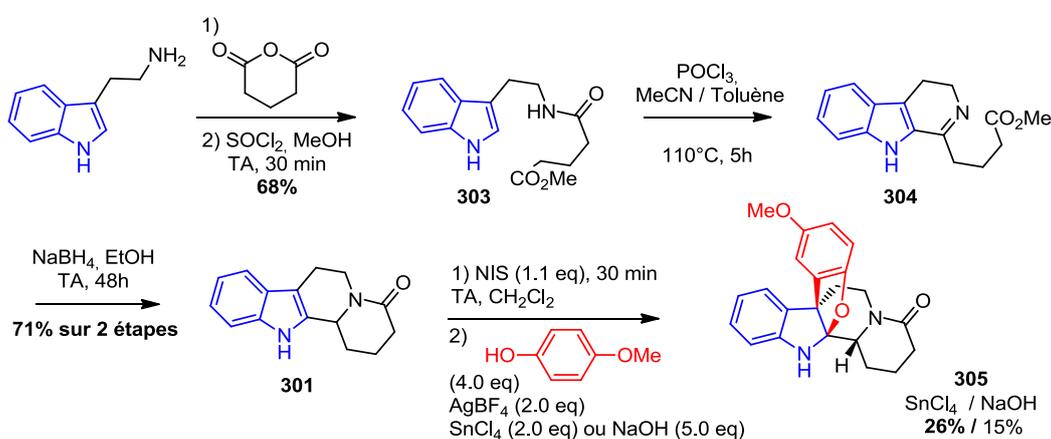
Les premiers résultats obtenus sur les modèles tricycliques ABC sont prometteurs quant à l'application du couplage à des analogues de la pleiocarpamine. Le prochain objectif est donc de synthétiser des modèles tétracycliques ABCD et ABCE de la pleiocarpamine avant d'envisager un modèle pentacyclique ABCDE (schéma 121).



**Schéma 121** : Modèles tétracycliques de la pleiocarpamine

## 2.2.1. Couplage avec un modèle tétracyclique ABCD

Le premier indole tétracyclique synthétisé est le dérivé indoloquinolizinone **301**. Cette structure déjà décrite dans la littérature a été obtenue à partir de la tryptamine.<sup>104</sup> Conformément à la littérature, la tryptamine réagit tout d'abord avec l'anhydride glutarique pour donner l'amide **303**. Ce dernier est ensuite impliqué dans une réaction de Bischler-Napieralski en présence de POCl<sub>3</sub> pour former la dihydro-β-carboline **304**. La réduction de l'imine en amine de **304** engendre une cyclisation spontanée pour donner le lactame **301** avec un bon rendement de 71% sur deux étapes (schéma 122). Ce nouveau substrat est donc appliqué au couplage oxydant avec le *p*-méthoxyphénol en présence de NIS à la fois dans les conditions acides et basiques afin d'évaluer sa réactivité.



*Schéma 122 : Synthèse de l'indoloquinolizinone ABCD et couplage oxydant*

En accord avec les précédents résultats obtenus lors du couplage avec des tryptolines, la présence de l'acide de Lewis permet la synthèse de la benzofuroindoline **305** avec un rendement de 26% contre 15% seulement en présence de NaOH. On note aussi ici, qu'un seul diastéréoisomère a été formé. Une analyse de diffraction aux rayons **305** nous indique que sa configuration correspond à celle de la voacalgine A (figure 13). La formation de cette benzofuroindoline **305** est très encourageante et prometteuse quant à l'application de notre méthodologie à la synthèse totale de la voacalgine A.

<sup>104</sup> da Silva, W. A.; Rodrigues, M. T.; Shankaraiah, N.; Ferreira, R. B.; Andrade, C. K. Z.; Pilli, R. A.; Santos, L. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3238–3241.

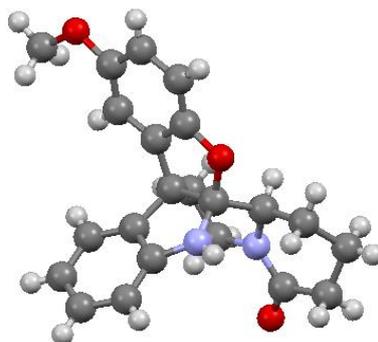


Figure 13 : Structure de **305** par analyse aux Rayons X

### 2.2.2. Construction de l'indole tétracyclique ABCE

Le second indole tétracyclique **302** que nous voulons étudier est le modèle ABCE qui possède une fonction ester sur le cycle E similaire à celle de la pleiocarpamine et dont l'azote du cycle C est protégé par un tosylé (schéma 123). De façon similaire à la formation de **301**, une réaction de Pictet-Spangler entre la tryptamine et le dérivé carbonyle **307** permettra d'obtenir **306**. La protection de l'amine suivie d'une cyclisation par formation d'une liaison entre l'azote de l'indole et le carbone en  $\alpha$  de l'ester devrait donner le modèle désiré.

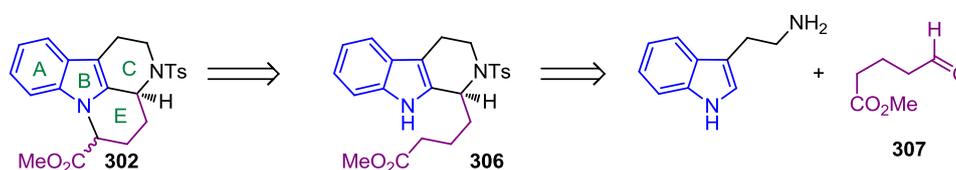
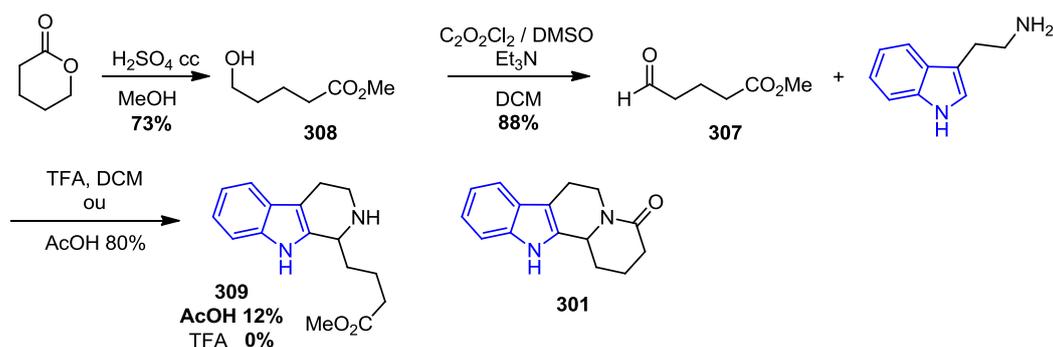


Schéma 123 : Rétrosynthèse envisagée de l'indole tétracyclique

L'aldéhyde correspondant a été synthétisé à partir de la  $\gamma$ -valérolactone (schéma 124). En milieu acide très concentré, l'ouverture de la lactone a permis la formation de **308**.<sup>105</sup> Une oxydation de Swern de cet alcool, permet d'obtenir l'aldéhyde correspondant avec un bon rendement de 88%.

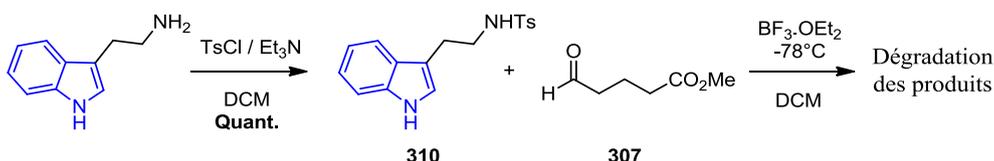
<sup>105</sup> Parmar, D.; Duffy, L. A.; Sadasivam, D. V.; Matsubara, H.; Bradley, P. A.; Flowers, R. A.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15467–15473.



**Schéma 124 :** Synthèse de l'indole **309** à partir de l'aldéhyde **307**

Cet aldéhyde est ensuite engagé dans la réaction de Pictet-Spangler pour la formation de l'indole **309**. En présence du TFA, aucune trace de produit désiré n'a été observée. En revanche, on a pu constater la formation tétracycle ABCD **301**. Avec l'acide acétique, des problèmes de purification ont été rencontrés et l'analyse des fractions isolées montre une dégradation des produits. Parmi l'une de ces fractions on observe tout de même la présence du produit attendu **309** en très faible quantité (environ 12%) et très difficile à purifier.

Afin d'empêcher la formation du produit de double cyclisation **301** lors de la réaction de Pictet-Spangler, nous nous sommes inspirés de la littérature et mis en place cette même réaction entre une tryptamine préalablement protégé par un groupement tosylé sur sa fonction amine **310**, et l'aldéhyde **307**. Cette réaction sera catalysée par un acide de Lewis (schéma 125).<sup>106</sup>



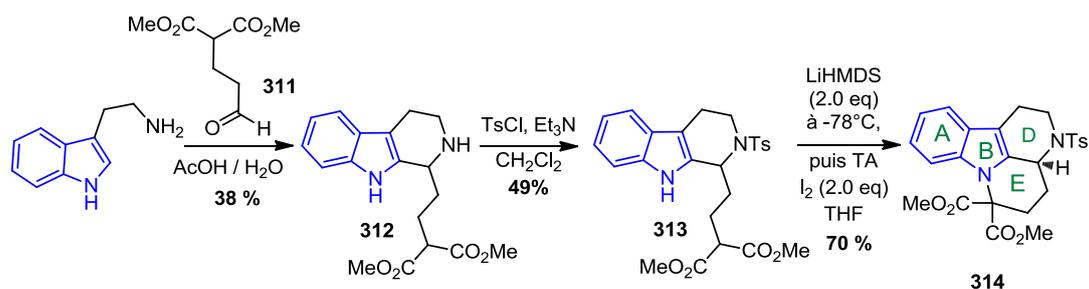
**Schéma 125 :** Réaction de Pictet-Spangler avec la tryptamine protégée catalysée par  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

A l'issue de cette réaction, une fois encore, une dégradation des produits a été observée. La faible stabilité de l'aldéhyde et sa tendance à polymériser peuvent être des raisons à cet échec. Pour pouvoir avancer dans la synthèse et tester notre couplage sur une structure tétracyclique ABCE similaire, nous nous sommes dirigés vers une molécule déjà décrite par l'équipe de Zhu lors d'une étude synthétique vers la strictamine.<sup>107</sup> La synthèse décrite par Zhu met en jeu un couplage oxydant entre l'azote de l'indole et un malonate (schéma 126).<sup>108</sup>

<sup>106</sup> Sánchez-Obregón, R.; Ortiz, B.; Mastranzo, V. M.; Yuste, F.; Ruano, J. L. G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1893–1896.

<sup>107</sup> Ren, W.; Tappin, N.; Wang, Q.; Zhu, J. *Synlett* **2013**, *24*, 1941–1944.

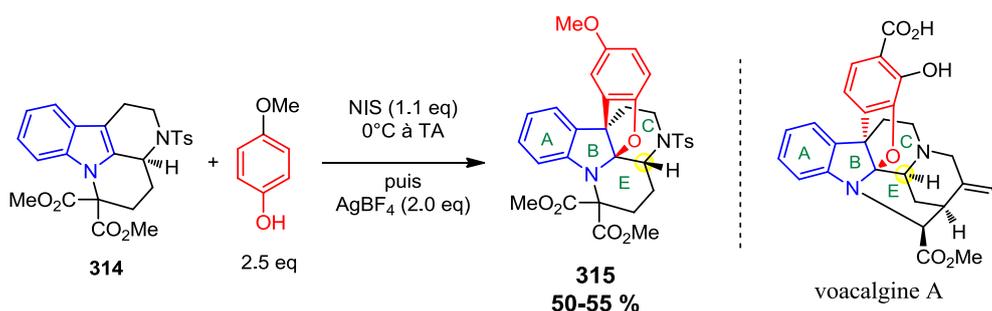
<sup>108</sup> Zi, W.; Xie, W.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9126–9129.



**Schéma 126** : Synthèse de l'indole tétracyclique ABCE par Zhu

Dans un premier temps, l'aldéhyde **311** est obtenu par une addition de Michael du malonate de diméthyle sur l'acroléine. Il est ensuite engagé dans la réaction de Pictet-Spangler en milieu acide acétique et donne l'indole **312** avec un rendement de 38%. Ce rendement modeste s'explique également par une polymérisation de l'aldéhyde. En prévision de l'étape de cyclisation suivante, la fonction amine du cycle C est protégée par un groupement tosyl et **313** est obtenu avec un rendement de 49%. La dernière étape de cette synthèse de l'indole tétracyclique est la formation du cycle E par la cyclisation oxydante. Pour cela, l'azote et le malonate **313** subissent une double déprotonation par le LiHMDS, puis l'addition de l'oxydant  $I_2$  à température ambiante génère un intermédiaire radicalaire et permet la cyclisation finale pour donner **314** avec un rendement de 70% (schéma 126).

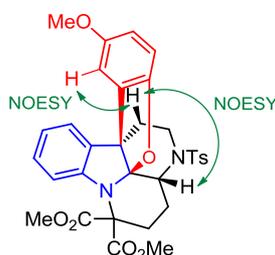
Cet indole comportant le cycle E, est ensuite engagé dans la réaction de couplage avec un phénol dans le but d'obtenir la benzofuroindoline correspondante. Dans les conditions prédéterminées pour des indoles *N*-fonctionnalisés, c'est-à-dire que l'indole et le phénol sont additionnés en même temps, le produit **315** est obtenu avec un bon rendement de 50-55% (schéma 127).



**Schéma 127** : Couplage oxydant du tétracycle **314** avec le *p*-méthoxyphénol

En effet, les analyses RMN montrent la présence d'un sous-produit non identifié avec un ratio 9:1 en faveur de **315**. Ce sous-produit peut être le diastéréoisomère correspondant ou une simple impureté ; des travaux d'identification plus approfondis doivent être mis en place. La RMN 2D et plus particulièrement l'analyse NOESY a permis de déterminer que la configuration relative

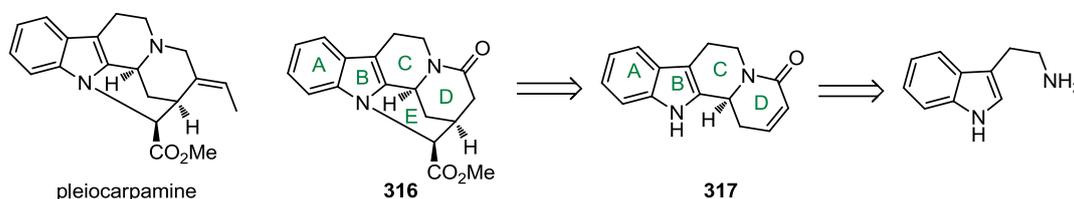
du produit majoritaire **315** correspond à celle de la voacalgine A (figure 14). La diastéréosélectivité du couplage oxydant à partir des tétracycles ABCD et ABCE est celle désirée pour la synthèse de la voacalgine A.



**Figure 14** : Corrélations NOESY pour la détermination de la configuration relative de **315**

### 2.2.3. Vers un modèle pentacyclique : cyclisation finale par couplage N1-C16

Les résultats de couplage obtenus avec les deux indoles tétracycliques sont particulièrement encourageants pour la suite de la synthèse. Ainsi, conformément à notre objectif premier, c'est sur la synthèse du pentacycle **316** que nous allons nous intéresser à présent. Comme nous l'avons vu dans ce chapitre, différentes méthodes de synthèse de ce pentacycle ont été étudiées par plusieurs groupes de recherche. Malheureusement aucune n'a pu aboutir à la pleiocarpamine. Inspirés par ces travaux et nos précédents résultats, nous envisageons de construire un indole tétracycle ABCD **317** similaire à celui synthétisé plus haut **301** (schéma 128). Cet indole comporte une insaturation supplémentaire conjuguée à la fonction amide sur le cycle D, qui devrait nous permettre *via* une addition de Michael la formation de la liaison N1-C16 et ainsi la construction du cycle E.



**Schéma 128** : Rétrosynthèse du modèle pentacyclique **316** de la pleiocarpamine

La synthèse du tétracycle **317** a déjà été décrite par Martin.<sup>109,110</sup> La *N*-formyltryptamine **318** est issue de la réaction à reflux de la tryptamine dans du formiate d'éthyle (schéma 129). Cet amide est ensuite engagé dans une réaction de Bischler-Napieralski et la dihydro- $\beta$ -carboline **319** est isolée avec un rendement de 95%. Le chlorure d'acryloyle induit l'activation de la liaison C=N de **319** et permet ainsi l'addition de l'allyle de tributylétain pour donner **320** avec un rendement de 74%.<sup>111</sup>

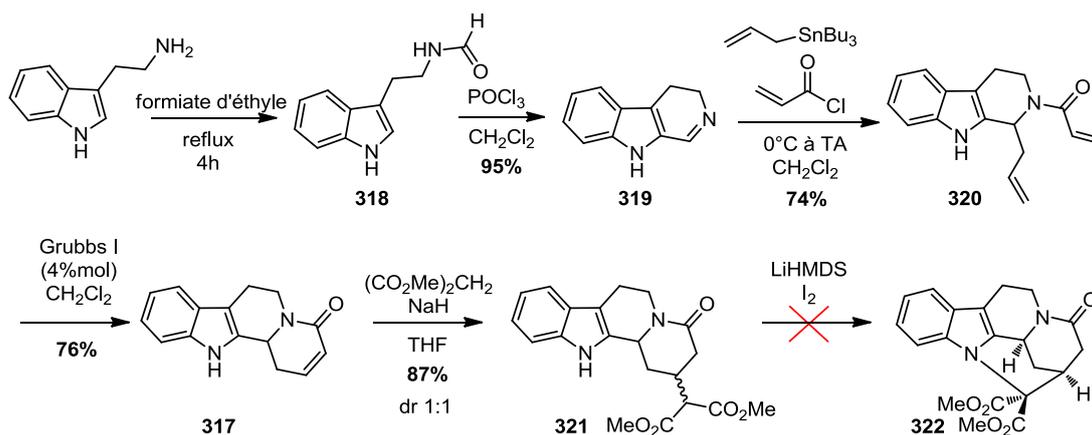


Schéma 129 : Tentative de synthèse de l'indole pentacyclique **322**

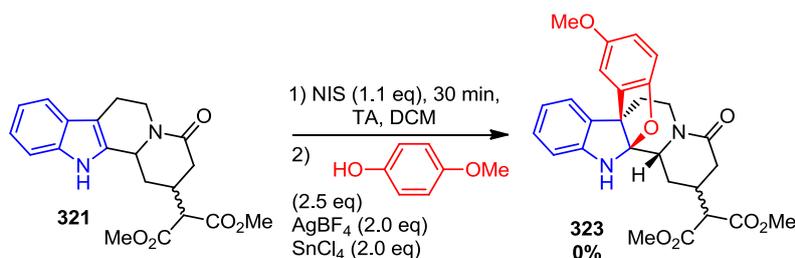
Une réaction de métathèse en présence du catalyseur Grubbs I permet d'isoler le cycle ABCD comportant le lactame insaturé **317**. Dans l'idée de former le dernier cycle E, **317** est soumis à une addition de Michael du malonate de diméthyle et **321** est obtenu sous un mélange 1:1 de diastéréoisomères avec un rendement de 87%. Conformément à la synthèse du tétracycle ABCE **314**, le mélange des deux diastéréoisomères **321** est engagé dans la réaction de cyclisation oxydante par le diiode. Ces conditions pourtant très efficace dans le cas de **314** n'ont pas permis l'obtention de **322** par cyclisation de l'un des deux diastéréoisomères. Le cycle ABCDE de cette réaction semble beaucoup plus tendu que le tétracycle ABCE de Zhu, ce qui peut expliquer l'échec dans notre cas. Il est donc envisagé de réaliser la formation du cycle E après avoir formé la benzofuroindoline. La molécule formée devrait ainsi être moins tendue.

Nous avons ainsi tenté le couplage oxydant de **321** avec le *p*-méthoxyphénol en présence de NIS (schéma 130).

<sup>109</sup> Kolundžić, F.; Murali, A.; Pérez-Galán, P.; Bauer, J. O.; Strohmam, C.; Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8122–8126.

<sup>110</sup> Deiters, A.; Pettersson, M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6547–6561.

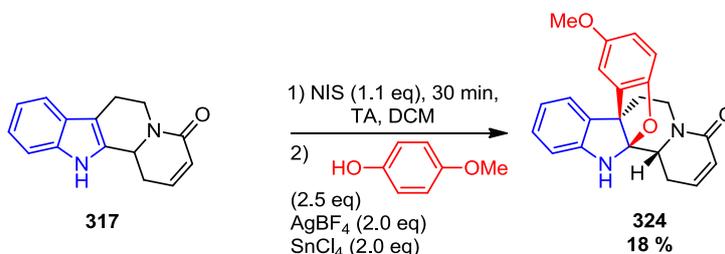
<sup>111</sup> Yamaguchi, R.; Otsuji, A.; Utimoto, K.; Kozima, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 298–300.



**Schéma 130** : Couplage oxydant entre tétracycle **321** et le *p*-méthoxyphénol

Tout d'abord oxydé par la NIS, **321** est ensuite soumis à l'addition du phénol, d'AgBF<sub>4</sub> et de SnCl<sub>4</sub>. Malheureusement nous n'avons pas observé la formation de la benzofuroindoline. La présence du malonate qui est oxydable pose peut être problème.

La réaction de couplage avec le *p*-méthoxyphénol a donc été testée sur la structure précédente **317**, qui est un peu moins complexe que **321** (schéma 131).



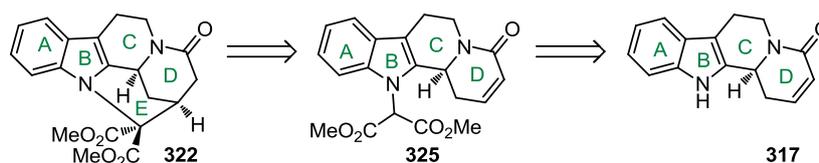
**Schéma 131** : Couplage oxydant entre tétracycle **317** et le *p*-méthoxyphénol

A l'issu de ce couplage, la benzofuroindoline **324** a pu être isolée avec un rendement modeste mais encourageant de 18% sous forme d'un seul isomère. Ce résultat est légèrement inférieur que celui obtenu pour **305**. La présence d'une instauration supplémentaire peut donc engendrer une baisse de réactivité de l'indole. Cependant, on note que notre réaction oxydante est sélective puisque qu'aucune oxydation de la double liaison du cycle D n'a été observée.

## 2.2.4. Vers un modèle pentacyclique : cyclisation final, addition

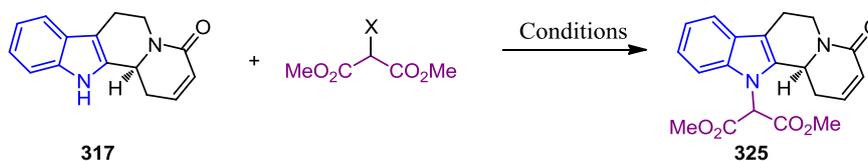
### 1,4

Au vu des difficultés rencontrées sur des structures de type **321**, et des premiers résultats de couplages prometteurs obtenus pour des indoles *N*-substitués, nous nous sommes intéressés à la construction du cycle E par fonctionnalisation de l'azote avant l'addition de Michael (schéma 132).



**Schéma 132** : Formation du cycle E par addition 1,4 à partir d'un indole N-fonctionnalisé

En partant de **317** précédemment synthétisé, nous avons tenté de substituer l'azote de l'indole par un malonate qui pourra cycliser sur l'accepteur de Michael et ainsi former le cycle E (schéma 132). Un développement des conditions réactionnelles a donc été mis en place (tableau 13).



**Schéma 133** : Développement de la réaction de fonctionnalisation

Entrée	X	Base	Solvant	Résultats
1	Cl	NaOH / Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub>	DCM	Indole de départ
2	Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetone	Indole de départ
3	Cl	LiHMDS	THF	Indole de départ + Dégradation
4	Cl	<i>n</i> BuLi	THF	Indole de départ + Dégradation
5	Br	NaH	DMF	Indole de départ
6	Br	NaH / HMPA	THF	Indole de départ + Dégradation
7	Br	KHMDS	DMF	Dégradation
8	N <sub>2</sub>	Rh(OAc) <sub>2</sub>	DCM	Indole de départ + Dégradation

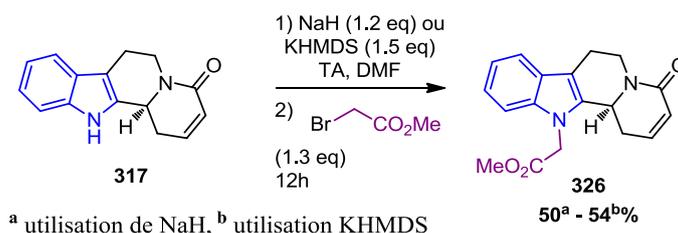
**Tableau 13** : Différentes conditions réactionnelles de N-fonctionnalisation de l'indole **317**

La fonctionnalisation de l'indole **317** a tout d'abord été effectuée en présence du chloromalonate de diméthyle en présence de NaOH et d'un agent de transfert de phase (entrée 1). Ces conditions ont précédemment permis l'acétylation de l'indole mais ici aucune réaction n'a eu lieu. La base a ensuite été remplacée par du carbonate de potassium dans de l'acétone porté à reflux, mais là aussi aucune réaction ne s'est produite, et seul l'indole de départ **317** a été isolé (entrée 2). La réaction a donc été soumise à des bases plus fortes comme du LiHMDS ou du *n*-butyllithium (entrées 3 et 4). L'analyse des résultats de ces deux réactions montre une

conversion non totale, ainsi qu'une dégradation. Afin d'augmenter la réactivité du malonate, l'atome de chlore a été changé par un atome de brome qui est un meilleur groupe partant. La première base utilisée fut le NaH, qui n'a pas permis la formation de **325** désiré (entrée 5). C'est donc inspiré de la littérature pour la synthèse de dérivé de mavacurine que l'additif HMPA est ajouté à NaH (entrée 6).<sup>100</sup> Malgré l'utilisation de ce co-solvant, uniquement le réactif de départ ainsi que des produits de dégradations ont pu être isolés. L'utilisation de KHMDS entraîne également une dégradation du produit (entrée 7).

Nous avons ensuite tenté de fonctionnaliser l'azote de l'indole avec un carbenoïde. Pour cela nous avons suivi une autre stratégie qui consiste à faire réagir le diazomalonate avec un catalyseur de rhodium (entrée 8).<sup>112,113</sup> Dans ces conditions-là aussi, l'analyse des fractions collectées après purification indique une dégradation du produit sans traces de produit *N*-substitué.

Etant donné que l'introduction d'un groupement malonate de diméthyle pose problème, nous nous sommes tournés vers le bromoacétate de méthyle, un analogue qui possède un seul ester (schéma 134).



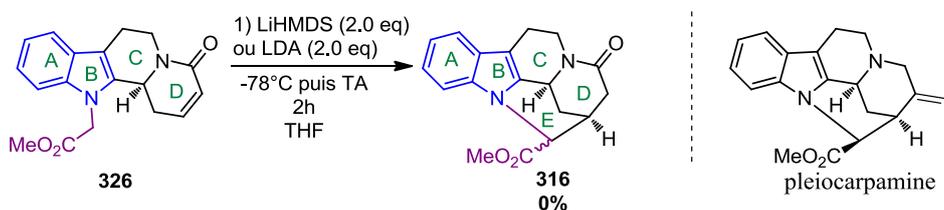
**Schéma 134** : *N*-fonctionnalisation de l'indole par le bromoacétate de méthyle

Conformément au cas précédent, l'indole est dans un premier temps déprotoné à l'aide d'une base, puis le dérivé halogéné est ajouté au mélange réactionnel. Pour les deux différentes bases testées ici, NaH et KHMDS, l'indole *N*-fonctionnalisé a pu être isolé avec un rendement allant de 50 à 54%. Il est à noter toutefois que lors de cette réaction, le traitement aqueux est important. En effet, un traitement avec de l'eau pure engendre des difficultés de purification. En revanche l'utilisation d'une solution saturée de chlorure d'ammonium permet l'obtention de **326** de manière optimale. Du à la présence d'un seul ester, cet indole se rapprochera fortement du motif pleiocarpamine une fois la formation du cycle E établi. Le produit de cyclisation du malonate aurait nécessité une étape de décarboxylation.

<sup>112</sup> Racine, S.; de Nanteuil, F.; Serrano, E.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8484–8487.

<sup>113</sup> Gibe, R.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6247–6249.

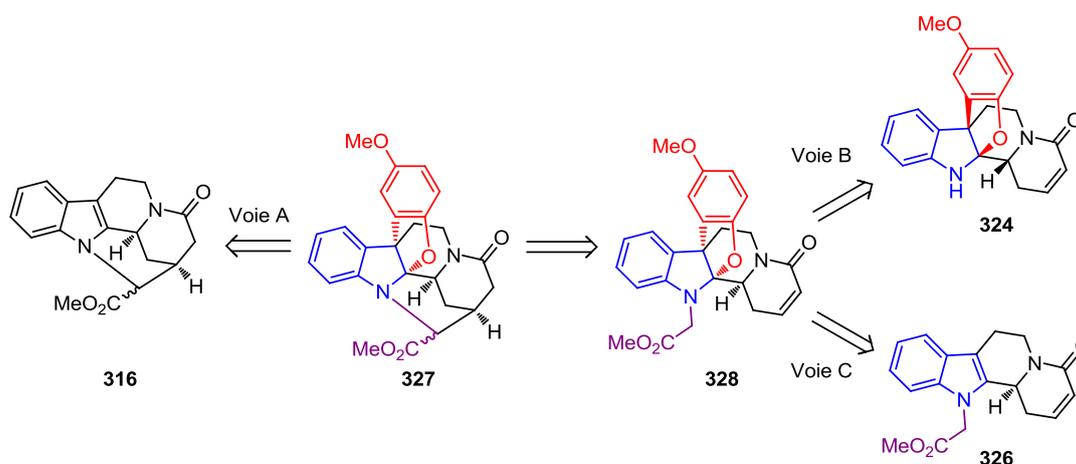
L'étape suivante est donc la formation de ce cycle E manquant par une addition intramoléculaire de Michael sur le cycle D (schéma 135).



*Schéma 135 : Tentative de formation du cycle E*

Pour cela, LiHMDS a dans un premier temps été ajouté au milieu afin de déprotoner le carbone en  $\alpha$  de l'ester. L'anion ainsi formé doit pouvoir réagir sur l'amide conjuguée du cycle D. Malheureusement ces conditions réactionnelles n'ont pas permis la formation de **316** et uniquement des produits de dégradation ont été isolés. L'utilisation d'une solution de LDA tout d'abord commercial puis générée *in situ*, n'a également pas donné le produit **316** attendu. Pourtant une modélisation par un modèle moléculaire de la structure **316** nous indique la tension de cycle pour former le cycle E par addition 1,4 sur le cycle D portant un lactame n'est pas insurmontable. Des études sur les conditions réactionnelles de cette réaction de cyclisation doivent donc être développées.

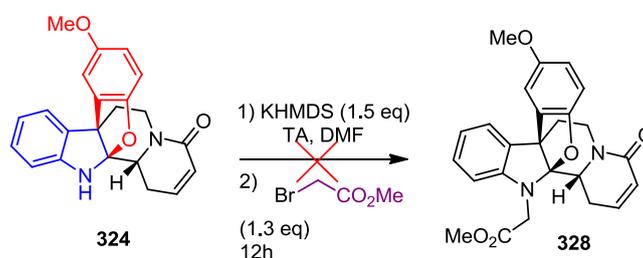
Le but de cette partie est la synthèse du motif benzofuroindoline **327** à partir un indole pentacyclique **316**. Selon la stratégie initiale, la construction de cet indole **316** doit se faire avant le couplage avec le phénol (schéma 136, voie A) Cependant, au vue des difficultés rencontrées nous pouvons envisager d'autres alternatives à partir des intermédiaires déjà synthétisés.



*Schéma 136 : Différentes alternatives réactionnelles envisagées pour la synthèse de 327*

Nous avons constaté que la création du cinquième cycle de l'indole était difficile (schéma 136, voie A). Nous avons donc décidé de le construire une fois la benzofuroindoline **328** formée. Le précurseur **328** pourrait provenir de deux voies de synthèse différentes. La voie B, qui consiste à *N*-fonctionnaliser par le bromoacétate de méthyle la benzofuroindoline **324** précédemment obtenue. La voie C quant à elle, implique d'abord la fonctionnalisation de l'indole sur son azote **326** puis le couplage oxydant avec un phénol. Ces deux nouvelles stratégies semblent donc de bonnes alternatives à l'obtention de **327**.

Un premier essai de la voie B a été effectué. La benzofuroindoline **324** obtenue précédemment a été soumise aux conditions de substitutions nucléophiles auparavant établies avec le bromoacétate de méthyle (schéma 137). Malheureusement, l'utilisation de la base KHMDS n'a pas permis d'isoler le produit attendu.



*Schéma 137 : Tentative de fonctionnalisation de la benzofuroindoline **324** par le bromoacétate de méthyle*

En plus des produits de dégradation, une grande quantité de réactif **324** a été retrouvée après purification. D'autres bases plus fortes seront donc testées. L'étape de synthèse correspondant à la voie C reste à essayer. Nous avons bon espoir d'arriver à former le cycle E par l'une de ces alternatives.

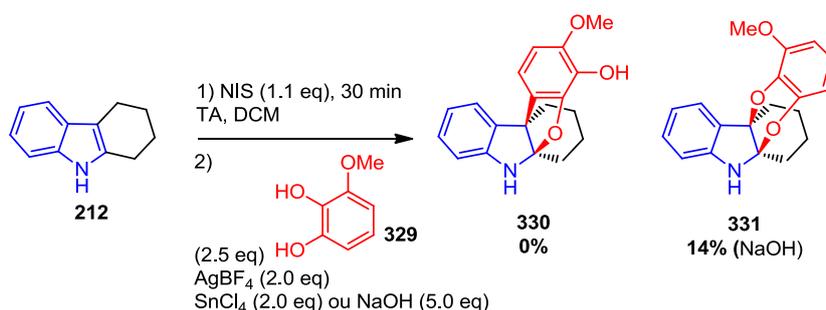
### 3. Synthèse de benzofuroindolines à partir d'un dérivé catéchol

La synthèse biomimétique de la voacalgine A et de la bipleiophylline implique un couplage oxydant entre un indole pentacyclique que nous venons d'étudier et un phénol de type catéchol : l'acide 2,3-bishydroxybenzoïque. Ce phénol possède deux groupements hydroxyle ce qui le rend plutôt riche en électrons malgré la présence de l'acide carboxylique. Nous pensons qu'un dérivé de ce composé pourrait être adapté au couplage oxydant que nous avons développé en vue de la synthèse de la voacalgine A.

### 3.1. Couplage oxydant entre le tétrahydrocarbazole et des catéchols

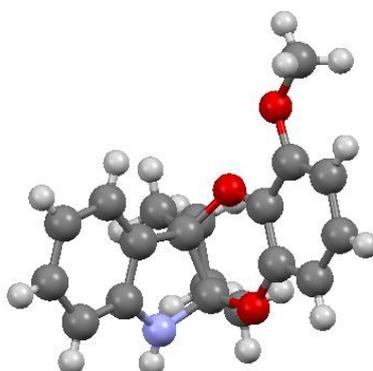
#### 3.1.1. Couplage par oxydation de l'indole au NIS

Nous avons donc entrepris de tester notre réaction avec des catéchols. Pour cela, la réaction de couplage a été effectuée sur le tétrahydrocarbazole comme indole modèle et le méthoxycatéchol **329** qui est particulièrement riche en électrons. Pour pouvoir évaluer quelles sont les meilleures conditions réactionnelles pour ce phénol, la réaction a été réalisée en présence d'acide de Lewis puis de soude (schéma 138).



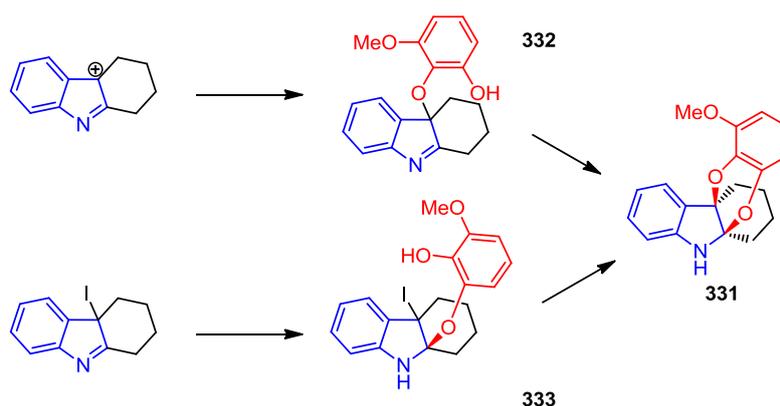
*Schéma 138 : Réaction de couplage oxydant avec le 3-méthoxy-1,2-catéchol 329*

L'utilisation de SnCl<sub>4</sub> pour cette réaction de couplage entraîne une dégradation du produit. D'après le développement de la méthode dans le chapitre précédent, ce sont des conditions basiques qui sont plus appropriées lors de l'implication de phénol plus riche. Ainsi, la réaction a également été effectuée en présence de NaOH mais contrairement au produit attendu **330**, c'est le produit résultant d'une double *O*-alkylation en position 2 et 3 de l'indole **331** qui a été isolé avec un rendement de 14%.



*Figure 15 : Structure de 331 résultant d'une double O-alkylations*

Une analyse de cristallographie par diffraction aux rayons X a permis de confirmer la structure du régioisomère formé **331** (figure 15).



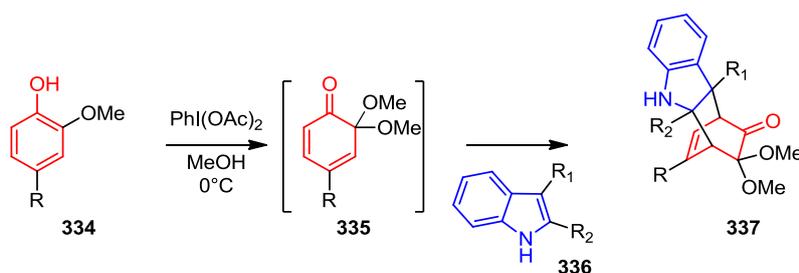
**Schéma 139** : Mécanisme supposé de la formation de **331**

Il est possible d'envisager que le carbocation subisse une *O*-alkylation du phénol **332** puis qu'ensuite la seconde fonction hydroxyle intercepte l'imine (schéma 139). Conformément aux hypothèses supposées précédemment, on peut aussi imaginer dans un premier temps une attaque du phénol sur l'imine **333** suivie d'une substitution pour donner **331**.

### 3.1.2. Couplage par oxydation du catéchol avec le tétrahydrocarbazole

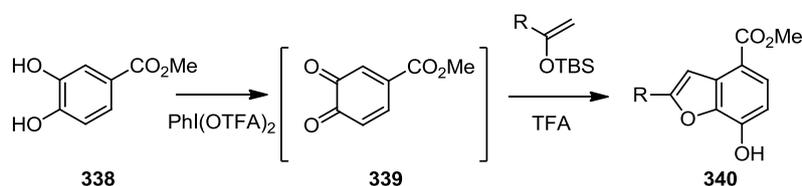
Au vu de ces premiers résultats une modification de notre stratégie est nécessaire dans le cas des catéchols. Inspiré par les travaux précédents de Harran et Yao,<sup>32,82</sup> nous avons modifié notre approche de synthèse du motif benzofuroindoline en oxydant cette fois non plus l'indole mais le phénol. Cette stratégie n'est pas nouvelle mais la synthèse de benzofuroindolines à partir d'un catéchol et d'un indole n'a jamais été décrite à ce jour. Cependant différents groupes se sont intéressés au couplage indole-phénol *via* l'oxydation de ce dernier en quinone. Ainsi une première réaction de Diels-Alder entre un indole et un phénol a été développée par l'équipe de Liao.<sup>114</sup> Lors de cette étude, en présence d'iode hypervalent la benzoquinone **335** protégée est générée *in situ* à partir du phénol **334** et réagit avec le diénophile indole **336** pour former des dérivés **337** (schéma 140).

<sup>114</sup> Hsieh, M.-F.; Rao, P. D.; Liao, C.-C. *Chem. Commun.* **1999**, *15*, 1441–1442.



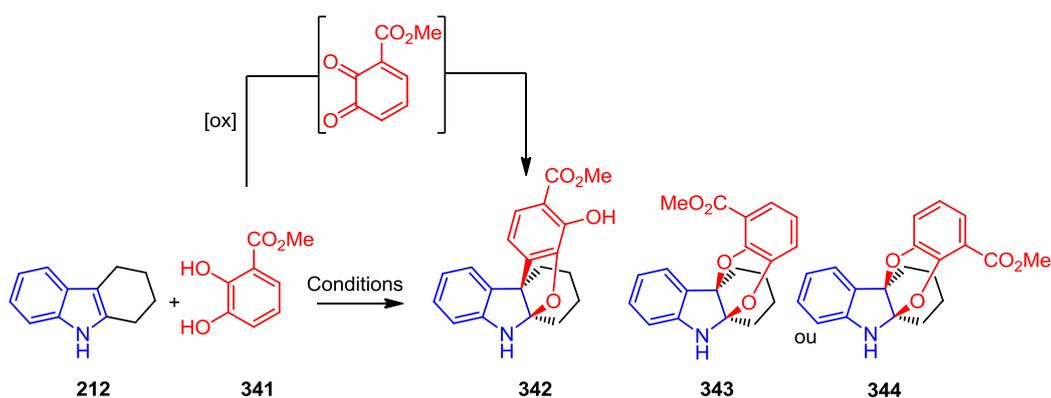
**Schéma 140** : Réaction de Diels-Alder via une oxydation in situ du phénol en quinone

Un autre groupe s'est également intéressé à la génération d'orthoquinones en présence d'un éther d'énol (schéma 141).<sup>115</sup> Des benzoquinones substituées **339** sont ainsi préparées *in situ* à partir de catéchols **338** à l'aide d'iode hypervalent puis réagissent avec un éther d'énol silylé en milieu acide pour l'obtention de divers benzofuranes substitués **340**.



**Schéma 141** : Synthèse de benzofuranes par oxydation in situ de catéchols

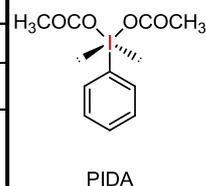
Inspirés par ces travaux, nous avons projeté de générer une orthoquinone à partir d'un catéchol qui réagira avec l'indole (schéma 142). Le développement de cette réaction a donc été effectué sur le tétrahydrocarbazole et l'ester méthylique de l'acide 2,3-bishydroxybenzoïque **338** avec divers oxydants (tableau 14).



**Schéma 142** : Développement de couplage entre le tétrahydrocarbazole et de l'ester 2,3-bishydroxybenzoate de méthyle

<sup>115</sup> Jung, M. E.; Perez, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2165–2167.

Entrée	Oxydant	Solvant	Résultats
1	PIDA	MeOH	Dégradation
2	PIDA	DCM	Produit <b>343</b> ou <b>344</b> 18%
3	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	DCM / H <sub>2</sub> O	Pas de réaction
4	DDQ	DCM	Dégradation
5	NaIO <sub>4</sub>	MeOH	Dégradation
6	Ag <sub>2</sub> O	DCM	<b>342</b> 18% + <b>343</b> ou <b>344</b> 10%



**Tableau 14 :** Evaluation d'oxydants pour le couplage entre **212** et **341**

Le premier oxydant engagé est le PIDA, un dérivé d'iode hypervalent. Conformément à la littérature le méthanol est utilisé comme le solvant de la réaction,<sup>116</sup> mais l'analyse des résultats de ce premier essai montre une dégradation des produits de départ (entrée 1). La réaction a donc été réitérée dans du dichlorométhane et c'est le produit issu de la *O,O*-alkylation **343** ou **344** qui a été observé avec un rendement de 18% (entrée 2). Ce produit est formé par une réaction [4+2] entre la double liaison énamine de l'indole et l'orthoquinone. Nous n'avons pour le moment pas réussi à déterminer lequel des deux régioisomères **343** ou **344** a été formé. Le ferricyanure de potassium est un autre oxydant décrit dans la littérature comme oxydant de catéchols à des fins de dimérisation, que nous avons appliqué à notre synthèse.<sup>117</sup> Pour des raisons de solubilité, la réaction impliquant le complexe de fer(III) doit se faire en présence d'eau (entrée 3). Ces conditions n'ont pas été favorables à notre réaction de couplage puisqu'aucune réactivité sur notre indole n'est observée. Le réactif DDQ, connu pour son potentiel oxydant et utilisé au laboratoire a été testé sur notre couplage (entrée 4). Dans ce cas là aussi, uniquement des produits de dégradation ont été isolés.

Egalement réputé pour son fort potentiel oxydant, et récemment appliqué dans la littérature pour l'oxydation de catéchol en quinone,<sup>118</sup> le periodate de sodium a été impliqué dans la réaction sans donner de meilleur résultat (entrée 5). Basé sur des travaux plus anciens où des phénols sont oxydés en benzoquinone pour subir ensuite une réaction de Diels-Alder,<sup>119</sup> l'oxydant Ag<sub>2</sub>O est engagé dans notre réaction de couplage et a permis d'isoler la benzofuroindoline **342** attendue avec un rendement de 18% (entrée 6). Un des deux produits **343** ou **344** a aussi été observé avec un rendement de 10%. Bien que relativement faible, ces

<sup>116</sup> Chittimalla, S. K.; Bandi, C.; Putturu, S.; Kuppusamy, R.; Boellaard, K. C.; Tan, D. C. A.; Lum, D. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *12*, 2565–2575.

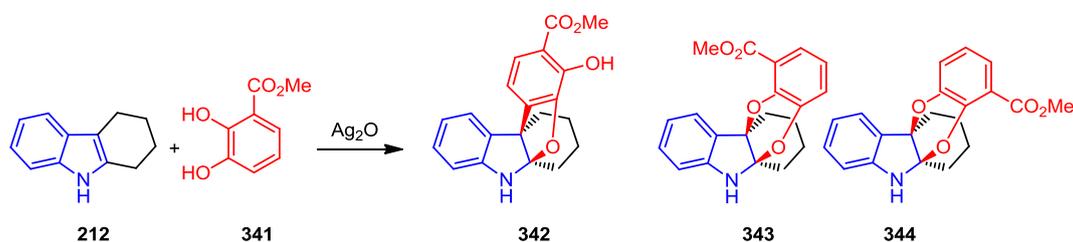
<sup>117</sup> Ellerbrock, P.; Armanino, N.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13414–13418.

<sup>118</sup> Borrmann, A.; Fatunsin, O.; Dommerholt, J.; Jonker, A. M.; Löwik, D. W. P. M.; van Hest, J. C. M.; van Delft, F. L. *Bioconjug. Chem.* **2015**, *26*, 257–261.

<sup>119</sup> Pitea, D.; Gastaldi, M.; Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Mugnoli, A.; Abbondanti, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1853–1859.

résultats nous prouve que la réaction de couplage entre un indole et un catéchol substitué par un ester est possible *via* une oxydation du phénol.

Encouragés par ces premiers résultats, nous avons cherché à optimiser les rendements en **342** avec l'oxyde d'argent (schéma 143).



*Schéma 143 : Optimisation du couplage oxydant en présence d'Ag<sub>2</sub>O*

Entrée	Indole (eq)	Diphénol (eq)	Ag <sub>2</sub> O (eq)	Solvant	Temps	Résultat <b>342</b>
1	1.5	1	2.5	DCM	2h	<b>342 18% + 343</b> ou <b>344 10%</b>
2	2	1	2.5	DCM	12h	<b>18%</b>
3	1.5	1	2.5	Et <sub>2</sub> O	3 jours	Pas de réaction
4	1	1.5	2.5	DCM	12h	6%
5	1	1.5	5	DCM	12h	8%
6	1	5	10	DCM	12h	8%
7	1	1	2.5	DCM	12h	14%

*Tableau 15 : Optimisation des conditions réactionnelles*

L'utilisation du sel d'argent Ag<sub>2</sub>O, nous a donc montré la formation de **342** avec un rendement de 18% avec un excès de 1.5 ou 2 équivalents d'indole (tableau 15, entrées 1 et 2). La réaction a été renouvelée dans un solvant plus polaire, l'éther (entrée 3). Dans ces conditions, le suivi réactionnel nous indique qu'aucune réaction ne se produit même après trois jours d'agitation. Ainsi, le choix du solvant est donc important pour le bon fonctionnement de la réaction.

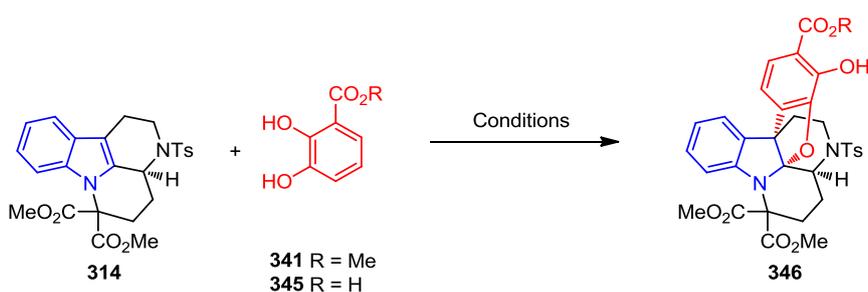
Dans les premiers essais, on observe que l'indole se trouve en léger excès par rapport à **341**. Cet excès n'est pas très intéressant pour l'application de cette réaction à la synthèse totale de la voacalgine A. En effet, l'indole analogue de la pleiocarpamine résulte d'une synthèse en plusieurs étapes, il nous faudra donc minimiser sa perte en l'utilisant en défaut lors de la réaction de couplage. Ainsi les quantités de matière de ces deux substrats ont été inversées et **342** se trouve donc en léger excès par rapport à l'indole. Les quantités d'argent quant à elle ne change pas et reste en excès par rapport à ces deux réactifs (entrée 4). A l'issue de ce changement, le produit **342** a pu être isolé avec seulement un rendement de 6%. La quantité du sel d'argent n'est peut-être pas suffisante pour l'oxydation complète du phénol et a ainsi été augmentée

(entrée 5). Un résultat équivalent a été obtenu avec un rendement en **342** de 8%. Il en est de même lorsque le phénol ainsi que l'argent se trouvent en très large excès (entrée 6). Cette baisse des résultats nous indique l'importance d'avoir l'indole en excès.

Toutefois la réaction effectuée avec une quantité équimolaire de **212** et **341** a permis d'obtenir **342** avec un rendement de 14% (entrée 7). Cependant, la différence de ce rendement avec celui obtenu lors du premier essai n'est pas très importante. Pour pouvoir limiter la perte en indole lors de l'application de cette étape en synthèse totale, ces conditions devront être celles à mettre en place. L'optimisation de cette réaction qui implique l'utilisation d'Ag<sub>2</sub>O est difficile. Quelques modifications peuvent encore être testées comme l'utilisation d'un autre solvant tel que l'acétonitrile, ou porter le mélange à reflux ce qui peut permettre une activation plus importante de la réaction. Il peut aussi être intéressant de tester d'autres oxydants tels que I<sub>2</sub> ou MnO<sub>2</sub>. Il est également supposé qu'un pentacycle ABCDE plus tendu sera plus réactif que le tétrahydrocarbazole.

### 3.1.3. Couplage entre un catéchol et un indole tétracyclique

Malgré un rendement encore très modeste lors du couplage oxydant avec le tétrahydrocarbazole en présence d'Ag<sub>2</sub>O, nous avons essayé de l'appliquer sur le modèle ABCE de la pleiocarpamine (schéma 144). Nous pourrions ainsi obtenir une benzofuroindoline proche de la voacalgine A. De plus, nous espérons que **314** sera plus réactif en raison de sa N-substitution.



*Schéma 144 : Couplage oxydant entre l'indole **314** et un catéchol*

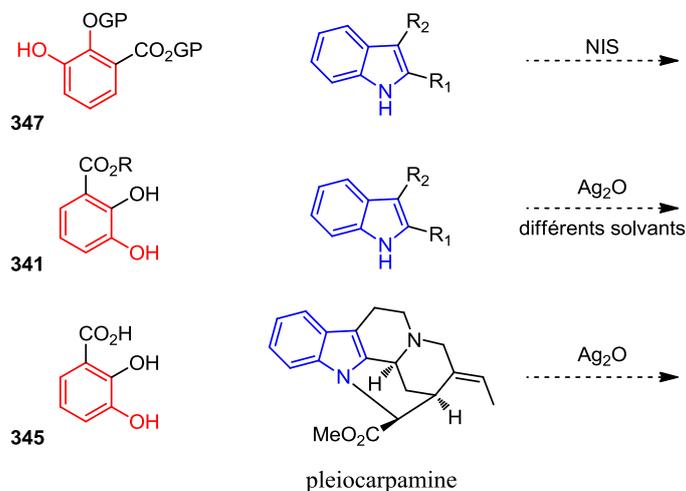
Entrée	R	Conditions	Résultat <b>346</b>
1	Me	Ag <sub>2</sub> O - DCM	Dégradation
2	Me	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ] / NaHCO <sub>3</sub> - MeCN/H <sub>2</sub> O	Pas de réaction
3	Me	PIFA	Dégradation
4	H	NIS/ AgBF <sub>4</sub> - DCM	Dégradation
5	Me	NIS/ AgBF <sub>4</sub> - DCM	Dégradation

**Tableau 16** : Différentes conditions testées pour le couplage oxydant avec **314**

Dans un premier temps c'est l'ester méthylique de l'acide 2,3-bishydroxybenzoïque **341** qui est engagé dans la réaction (schéma 144, tableau 16, entrée 1). Les conditions réactionnelles sont celles établies précédemment avec l'indole en léger excès par rapport au phénol et en présence d'Ag<sub>2</sub>O. L'analyse des résultats de cette réaction montre une dégradation des produits. L'indole **314** ne tolère probablement pas la présence en large excès du sel d'argent. Il peut être intéressant de renouveler la réaction avec une réévaluation des quantités de matière de **314**, **341** et Ag<sub>2</sub>O. Toutefois, la réaction de couplage a également été effectuée avec le complexe de fer étudié précédemment (entrée 2). On note ici aussi, qu'aucune réaction ne se produit. Les problèmes de solubilité engendrés par cet oxydant ne permettent pas la réalisation de la réaction dans de bonne condition. Contrairement à l'oxydant PIDA utilisé pour la réaction de couplage précédente, c'est le PIFA ici qui est testé (entrée 3).<sup>115</sup> Malheureusement, cet analogue donne les mêmes résultats avec une dégradation des produits.

Au vu de l'absence de résultats de couplage lors de l'oxydation du phénol, nous avons tout de même voulu tester notre méthodologie de couplage développée auparavant. Ainsi l'indole **314** et l'acide 2,3-bishydroxybenzoïque **345** sont soumis à l'addition de NIS et du sel d'argent AgBF<sub>4</sub> (entrée 4). L'analyse des résultats montre une dégradation des produits. Des problèmes de purification liés à la présence de l'acide ont aussi été observés. Afin d'éliminer cette contrainte, la réaction a été renouvelée avec le précédent ester 2,3-bishydroxybenzoate de méthyle **341** (entrée 5). Malgré ce changement le produit **346** désiré n'a pas pu être isolé et une dégradation a également été observée. Pour pouvoir orienter la réaction de couplage entre l'indole et le catéchol vers la formation de la benzofuroindoline, il est envisagé de protéger sélectivement l'hydroxyle en  $\alpha$  de l'acide. Afin d'éliminer les problèmes de purifications observée, cette acide devra également être protégée sous forme d'ester. Ce phénol **347** pourra

ensuite être engagé dans la réaction de couplage avec un indole en présence de NIS (schéma 145).



*Schéma 145 : Différentes perspectives de synthèse de benzofuroindoline à partir de dérivés catéchols*

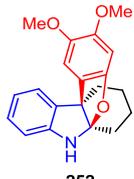
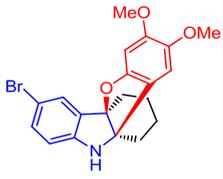
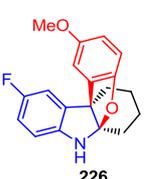
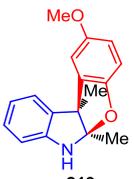
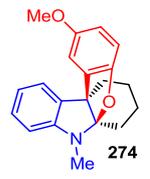
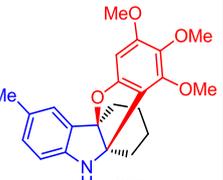
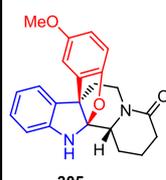
Comme nous l'avons vu lors de l'optimisation du couplage oxydant entre le tétrahydrocarbazole et le catéchol **341** en présence de  $\text{Ag}_2\text{O}$ , des modifications sont encore envisageables tels que des changements de solvant. Ces nouvelles conditions optimisées pourront ainsi être appliquées au couplage oxydant entre le catéchol **345** et la pleiocarpamine pour l'obtention de la voacalgine A. En effet, on peut supposer que du fait de sa tension de cycle plus importante, la pleiocarpamine sera plus réactive vis-à-vis de l'orthoquinone.

---

## 4. Tests Biologiques

La mise en place de notre méthodologie de synthèse du motif benzofuroindoline a été inspirée par le fait que ce dernier est présent dans des substances naturelles. Certaines d'entre elles et notamment le diazonamide A possèdent une activité biologique intéressante. En effet, avec un IC50 inférieur à 5 nM sur certaines lignées de cellules cancéreuses, le diazonamide A possède une activité antitumorale prometteuse.

Ainsi nous avons voulu évaluer l'activité biologique de certaines de nos benzofuroindolines synthétisées (tableau 17). Pour cela, les molécules ont été testées à une concentration de 5  $\mu$ M sur des cellules tumorales humaines KB, HT116, HL60 à l'ICSN par Jérôme Bignon. L'évaluation de ces structures s'exprime en pourcentage d'inhibition et représente leurs cytotoxicités. Cela signifie que plus la valeur est grande, plus importante est l'activité antitumorale.

Structure	% d'inhibition à 5 $\mu$ M			Structure	% d'inhibition à 5 $\mu$ M		
	sur des cellules KB	sur des cellules HT116	sur des cellules HL60		sur des cellules KB	sur des cellules HT116	sur des cellules HL60
 215	43 $\pm$ 2	45 $\pm$ 2	40 $\pm$ 5	 217	38 $\pm$ 7	7 $\pm$ 3	27 $\pm$ 4
 252	35 $\pm$ 5	17 $\pm$ 5	30 $\pm$ 2	 250	<b>52 <math>\pm</math> 2</b>	0	45 $\pm$ 7
 262	35 $\pm$ 7	0	47 $\pm$ 3	 226	46 $\pm$ 7	0	29 $\pm$ 1
 219	37 $\pm$ 4	0	36 $\pm$ 6	 274	<b>50 <math>\pm</math> 3</b>	0	40 $\pm$ 2
 270	34 $\pm$ 1	19 $\pm$ 6	<b>50 <math>\pm</math> 3</b>	 305	31 $\pm$ 2	1 $\pm$ 0,3	<b>50 <math>\pm</math> 3</b>

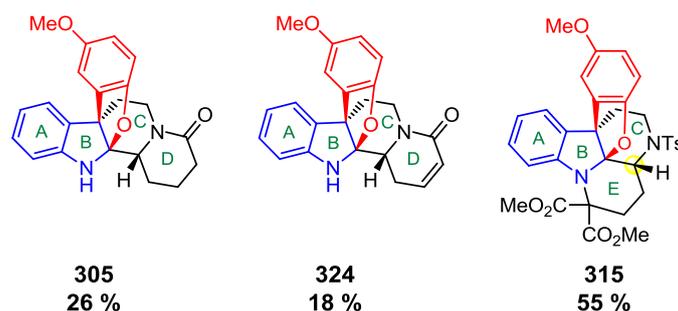
**Tableau 17 :** Résultats des tests de cytotoxicité contre des cellules tumorales humaines des différentes benzofuroindolines synthétisées

Les différentes structures testées ne montrent pas d'activité biologique vraiment notable. Seul deux structures **250** et **274** possèdent une activité supérieure à 50% sur les cellules KB. La partie encombrée du naphtol de **250**, ainsi que la fonctionnalisation de l'azote de l'indole sont potentiellement deux facteurs importants pour l'activité biologique sur ce type de cellules. On peut également noter dans ce tableau que le motif benzofuro[3,2-*b*]indoline **270** correspondant à la substance naturelle phalarine et la benzofuro[2,3-*b*]indoline comportant une entité indolique tétracyclique **305**, possèdent une activité biologique de 50% sur les cellules HL60.

En revanche, hormis la structure **215**, toutes ces molécules possèdent une activité biologique faible voire nulle sur les cellules HT116.

## 5. Conclusion

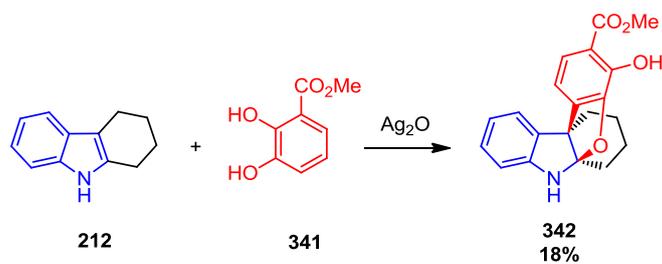
Le but de ce chapitre était l'application de notre méthode de couplage développée au chapitre précédent à la synthèse de modèles des substances naturelles voacalgine A et bipleiophylline. La biogénèse de ces substances implique un couplage entre un indole polycyclique de type pleiocarpamine et un catéchol. Nous avons donc dans un premier temps, évalué la faisabilité de notre couplage sur des structures simplifiées tétracycliques **305**, **324** et **315**.



*Schéma 146 : Benzofuroindolines obtenues comportant un indole tétracyclique ABCD et ABCE*

Les benzofuroindolines **305** et **324** ont été obtenues avec des rendements modestes mais avec les configurations correspondant à celles de la voacalgine A (schéma 146). Des difficultés de synthèse ont été rencontrées pour l'obtention de l'indole tétracyclique ABCE comportant un seul ester mais le couplage oxydant sur l'indole similaire ABCE de Zhu a permis l'obtention de la benzofuroindoline **315** avec un bon rendement de 55%. Ces résultats sont prometteurs pour l'obtention d'analogues des produits naturels. Cependant des études complémentaires doivent être mises en place pour la synthèse de l'indole pentacyclique analogue à la pleiocarpamine.

La synthèse de benzofuroindoline entre un indole et un catéchol possédant ces deux fonctions alcool libre a été présentée dans ce chapitre. Nous avons pu voir que notre stratégie impliquant une pré-oxydation de l'indole ne convient pas à ce type de substrat. Ainsi les premiers essais effectués impliquent cette fois une oxydation du phénol. Les résultats obtenus en présence d'Ag<sub>2</sub>O comme oxydant sont encourageant mais nécessitent de nombreuses optimisations (schéma 147).



*Schéma 147 : Couplage par oxydation du phénol par  $\text{Ag}_2\text{O}$*

Enfin des tests biologiques ont été effectués pour des benzofuroindolines synthétisées. Malgré des valeurs prometteuses de l'ordre du  $\mu\text{M}$  pour certaines d'entre elles, aucune relation structure-activité ne peut en être déduite. Il serait également intéressant d'évaluer la cytotoxicité des benzofuroindolines obtenus à partir d'indoles tétracycliques, plus proche de la voacalgine A.



## V. Conclusions et Perspectives

Au cours de ce travail, nous avons étudié plusieurs voies de synthèse vers le motif benzofuroindoline en s'inspirant des schémas biogénétiques d'alcaloïdes proposés, lesquels décrivent un couplage indole-phénol. Nous nous sommes dirigés vers une approche originale impliquant l'oxydation d'un indole ; espérant que cette méthode serait compatible avec de nombreuses fonctions chimiques contrairement aux méthodes précédemment décrites.

Nous avons montré une approche stéréodivergente vers des noyaux pyrroloindolines précurseurs potentiels de benzofuroindolines. Cette approche, basée sur une réaction de Friedel-Crafts nous a permis d'obtenir des précurseurs avancés des motifs de l'azonazine et du diazonamide A. Ayant démontré que la réaction de Friedel-Crafts se fait avec rétention de configuration, nous avons fondé notre approche diastéréodivergente sur des halogénopyrroloindolines diastéréoisomères **146** et **149**. Les réactions de Friedel-Crafts nous ont permis d'obtenir avec de bons rendements et une diastéréosélectivité totale des précurseurs avancés **145** et **148** lesquels pourront permettre les synthèses de benzofuroindolines fonctionnalisées (schéma 148).

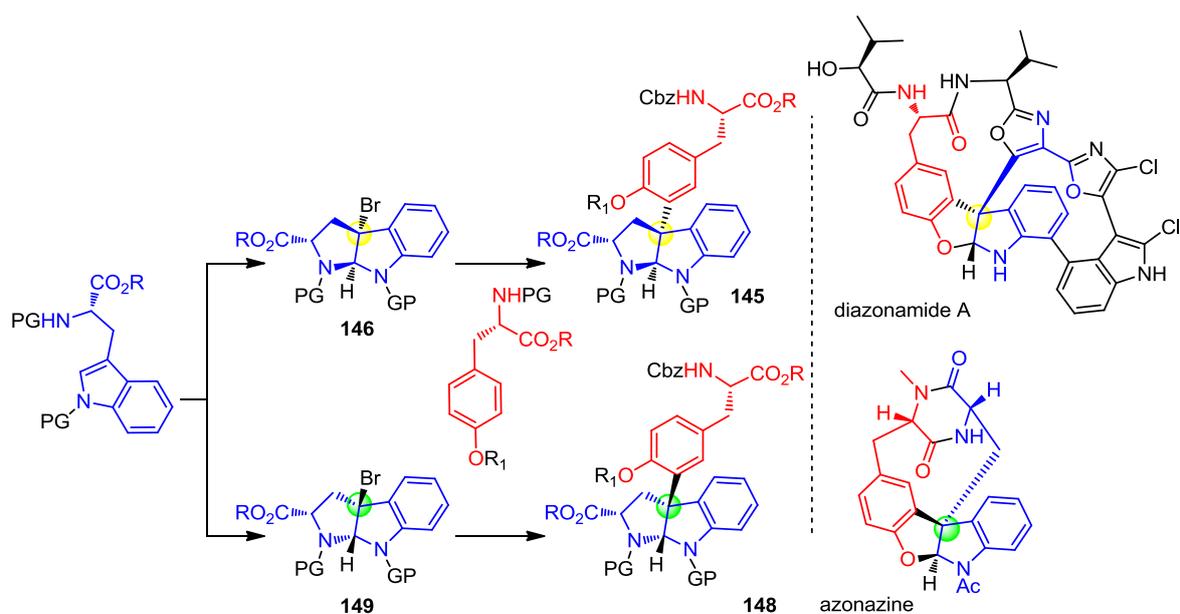
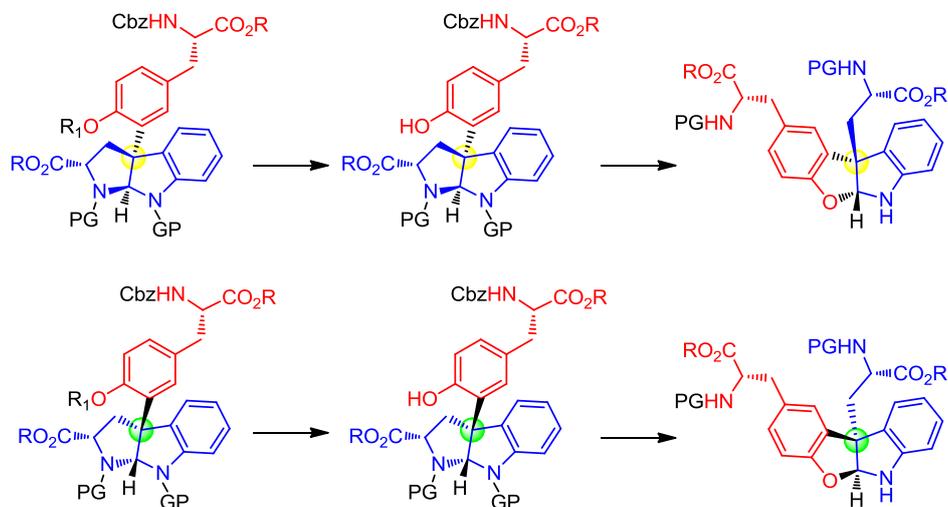


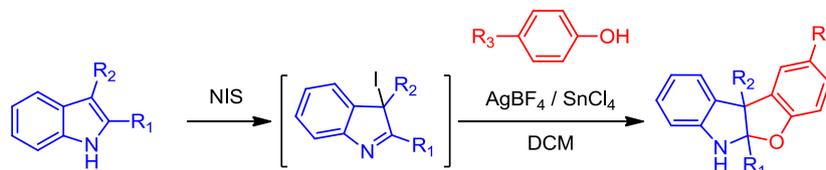
Schéma 148 : Arylation diastéréodivergente du tryptophane par la tyrosine

A cet effet, nous envisagerons la suite de la synthèse par l'ouverture du diaminoacétale suivie d'une recyclisation par l'oxygène du phénol (schéma 149).



**Schéma 149 :** Perspectives pour l'obtention du motif benzofuroindoline du diazonamide A et de l'azonazine

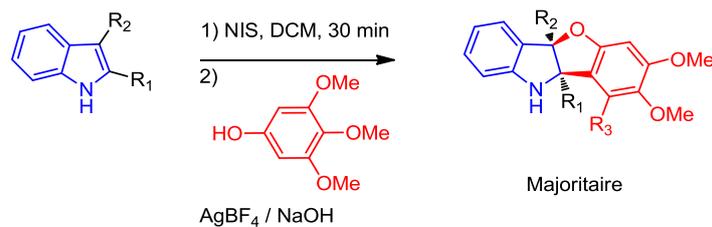
Une 2<sup>ème</sup> partie de travail a consisté en l'étude d'une approche directe de synthèse de benzofuroindolines à partir d'indole par une séquence halogénéation–Friedel-Crafts–cyclisation (schéma 150). L'étude des conditions réactionnelles nous a permis de dégager l'importance de l'activation des deux partenaires et nous a permis de proposer des mécanismes plausibles.



**Schéma 150 :** Synthèse de benzofuroindolines par couplage oxydant entre indoles et phénols

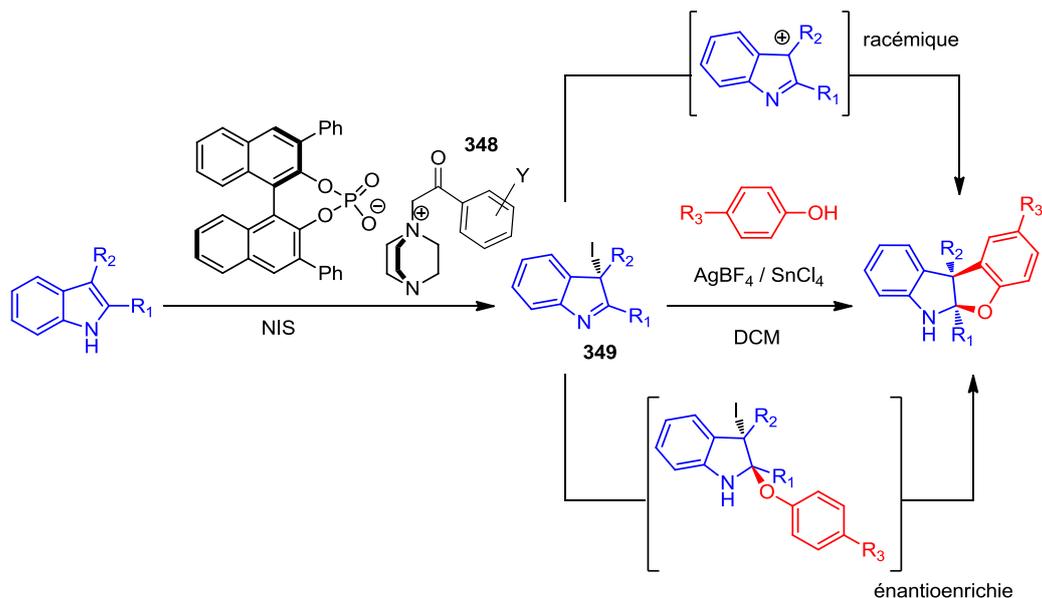
Cette étude nous a permis la création d'une bibliothèque de benzofuroindolines potentiellement bioactives. Il serait intéressant d'augmenter la diversité moléculaire afin d'obtenir des benzofuroindolines plus fonctionnalisées ; lesquelles seraient testées pour diverse activités biologiques.

Au cours de cette étude, nous avons constaté une inversion de régiosélectivité avec certains phénols riches en électrons (schéma 151). Quoiqu'inattendu ce résultat est fort intéressant car il ouvre une nouvelle voie de synthèse vers une substance naturelle : la phalarine. Une approche de la synthèse totale est en cours.



**Schéma 151 :** Couplage oxydant entre indoles et phénols riches pour l'obtention de la benzofuro[3,2-b]indoline

Une perspective de cette méthode est la mise au point d'une version énantiosélective. Basé sur les travaux de Xie et Ma, nous pouvons envisager l'halogénéation de l'indole par du NIS à l'aide d'un organocatalyseur ionique composé d'un ion phosphate chiral et d'un contre-ion ammonium quaternaire **348** (schéma 152).<sup>120</sup> Cette iodoindolénine énantio pure **349** sera dans une seconde étape soumise aux conditions de couplage établies précédemment.



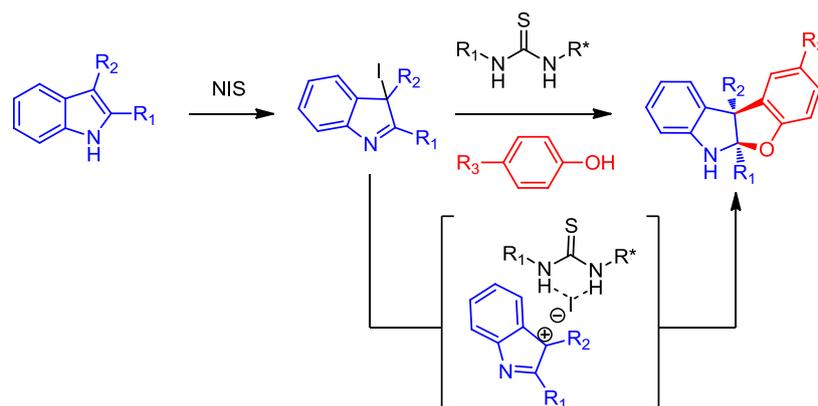
**Schéma 152 :** Synthèse énantiosélective de benzofuroindolines

Cette stratégie pourrait nous permettre d'avoir des informations sur le mécanisme de la réaction. En effet, comme nous l'avons supposé dans le chapitre 3, la réaction de Friedel-Crafts implique la formation d'un carbocation par action du sel d'argent. Si ce carbocation se forme avant la réaction du phénol sur l'imine il y aura racémisation et aucun excès énantiomérique ne sera observé. En revanche si la benzofuroindoline obtenue est énantioenrichie, le mécanisme

<sup>120</sup> Shen, Z.; Pan, X.; Lai, Y.; Hu, J.; Wan, X.; Li, X.; Zhang, H.; Xie, W. *Chem. Sci.* **2015** DOI : 10.1039/C5SC02485D.

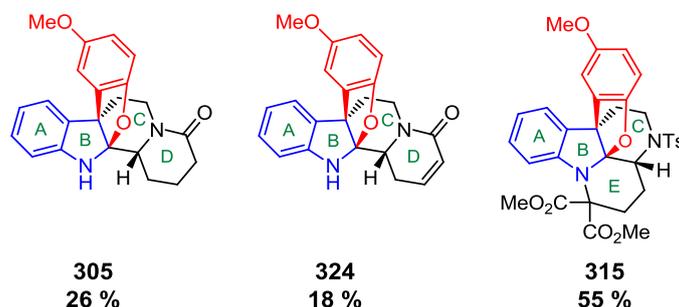
impliquant une *O*-alkylation du phénol en position C2 de l'indole avant la réaction en C3 sera postulé.

Une autre voie de synthèse énantiosélective de benzofuroindolines peut être envisagée et impliquera une thiourée chirale (schéma 153).<sup>121</sup> Cette dernière réagira avec l'iodoindolénine racémique pour former une paire d'ions chirale par liaison hydrogène entre la thiourée et l'atome d'iode, et devra induire l'attaque stéréosélective du phénol. L'utilisation d'un sel d'argent ne sera plus nécessaire.



*Schéma 153 : Synthèse énantiosélective de benzofuroindoline catalysée par une thiourée*

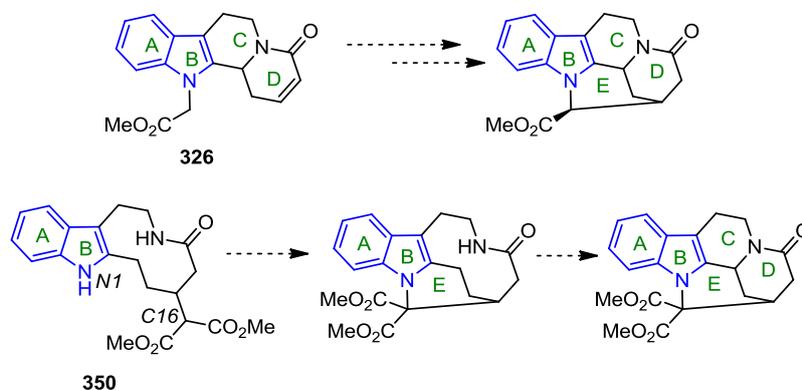
La partie suivante de mon travail consistait en une approche vers la synthèse de la voacalgine A, substance naturelle elle-même issue d'un alcaloïde : la pleiocarpamine. Notre approche, basée sur la stratégie précédemment démontrée, implique l'utilisation de substrats beaucoup plus complexes. Ainsi nous avons préparé plusieurs modèles tétracycliques, précurseurs à la pleiocarpamine. Ces composés ont conduit aux benzofuroindolines correspondantes **305**, **324** et **315** selon la méthode précédemment mise au point (schéma 154).



*Schéma 154 : Benzofuroindolines obtenues comportant un indole tétracyclique résultant d'un couplage oxydant indole-phénol*

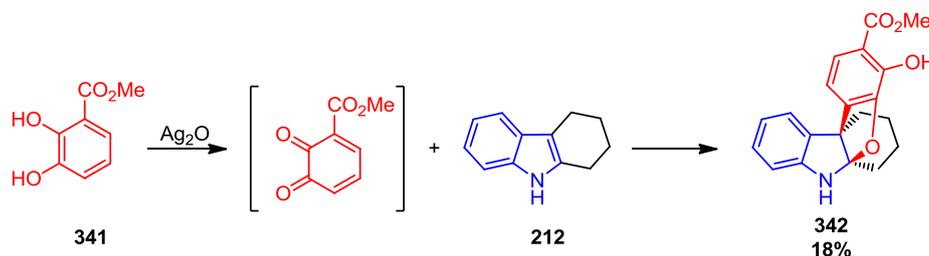
<sup>121</sup> Yeung, C. S.; Ziegler, R. E.; Porco, J. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13614–13617.

Les résultats obtenus sont très encourageant et laissent entrevoir la possibilité d'achever une synthèse courte, efficace et sélective de la voacalgine A et de la pleiocarpamine. Plusieurs stratégies ont été élaborées et il sera important par la suite de sélectionner celle qui conduira au squelette pentacyclique très tendu de la pleiocarpamine.



*Schéma 155 : Exemples de perspective de synthèse d'un indole pentacyclique*

Enfin la dernière partie de mon travail consiste en l'étude d'une stratégie différente impliquant un couplage indole-phénol par oxydation d'un catéchol fonctionnalisé. Les résultats sont encourageants et de nombreuses optimisations sont nécessaire et seront à l'étude au laboratoire.



*Schéma 157 : Réaction de couplage oxydant par une pré-oxydation du catéchol*

En conclusion, ce travail a permis le développement de plusieurs stratégies pour la préparation de benzofuroindolines et pour la synthèse d'alcaloïde représentatif de ces motifs. Ces méthodes permettent un accès court et efficace à des squelettes azotés complexes et représentent une avancée importante dans le domaine de la synthèse d'alcaloïdes indoliques à structure originale. Le développement d'une version asymétrique des réactions que nous avons développées permettra de valoriser la synthèse totale de ces composés. D'autre part, ces méthodes nous permettent d'obtenir des indications intéressantes sur la biogénèse de ces substances naturelles.



# **Experimental Section**



## **Table of Content**

A- General Informations

B- Diastereodivergent arylation of tryptophan by tyrosine

C- Benzofuroindolines synthesis via a direct oxidative coupling

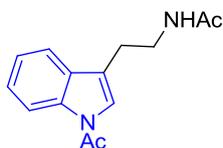
D- Towards the total synthesis of voacalgine A

## A-General Information

Unless otherwise stated, all reactions were carried out under Argon. 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 F254 plates and visualized under UV (254 nm) and/or by 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 AC250 (250 MHz), Bruker DRX300 (300 MHz) and Bruker AM360 (360 MHz) instruments; chemical shifts (δ) are given in parts per million with respect to the residual protonated solvent (δ = 7.24 ppm for CDCl<sub>3</sub>), which served as an internal standard. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on Bruker AC250 (62 MHz), DRX300 (75 MHz), AM360 (90 MHz) and; chemical shifts are expressed with respect to the deuterated solvent (δ = 77.23 ppm for CDCl<sub>3</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). 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.

## B-Diastereodivergent arylation of tryptophan by tyrosine

### 1. Coupling reaction with *N,N'*-diacetyltryptamine



#### *N,N'*-diacetyltryptamine (**151**)

To a solution of tryptamine (2.88 g, 17.8 mmol) in DCM (60 mL), NaOH (5.7 g, 0.142 mol) and  $t\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (1.2 g, 34.5 mmol) were added, followed by addition of AcCl (6.3 mL, 89 mmol). The resulting mixture was stirred overnight, quenched with water, extracted with EtOAc, dried and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography afforded the desired product in **75%** yield (3.25 g, 13.3 mmol).

The product was prepared according to: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (48), 9153–9157.

#### Data for **151**:

$R_f$ : 0.07 (EtOAc 100%)

$^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.91 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.83–2.87 (m, 2 H), 3.51–3.57 (m, 2 H), 6.17 (br, 1 H), 2.17–2.20 (m, 1 H), 7.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 7.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.47 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 8.33 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz, Acetone- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 23.4, 24.0, 25.3, 39.1, 116.7, 118.9, 119.8, 122.7, 123.7, 125.4, 130.6, 135.9, 168.6, 170.5.

HRMS (ESI $^+$ ): calculated: 267.1104, ( $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$ ;  $[\text{MNa}^+]$ ); found: 267.1103.



#### *N,N'*-diacetyl-3-bromopyrroloindoline (**152**)

Under inert atm. to a solution of **151** (64.0 mg, 0.262 mmol) in THF (3 mL),  $\text{CuBr}_2$  (70.1 mg, 0.314 mmol) and  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (101.1 mg, 0.314 mmol) were added. The reaction was monitored by TLC until completion and filtered through a pad of Celite. The residue was concentrated under reduced pressure. Flash Chromatography on silica gel gave the desired product (70.0 mg, 0.217 mmol) in **82%** yield as brown oil.

#### Data for **152**:

$R_f$ : 0.38 (EtOAc 100%)

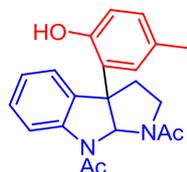
IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3252, 1694, 1622, 1471, 1228, 757.

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.95 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.79 (dd,  $J = 7.7, 11.9$  Hz, 1 H), 2.86–2.93 (m, 1 H), 2.97–3.04 (m, 1 H), 3.53 (dd,  $J = 7.9, 9.6$  Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 7.11

(t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 22.8, 23.4, 39.9, 47.4, 61.3, 84.4, 119.3, 123.1, 125.2, 130.5, 131.9, 142.0, 169.9, 170.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 345.0209, ( $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$ ;  $[\text{MNa}^+]$ ); found: 345.0206.



### *N,N'*-diacetyl-3-(2'-paramethylphenol)-pyrroloindoline (153)

Under inert atm. to a solution of **152** (30.0 mg, 0.093 mmol) and TMS-protected *p*-cresol (33.5 mg, 0.186 mmol) in DCM (1 mL),  $\text{AgSbF}_6$  (63.8 mg, 0.186 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 1h30 at the same temp. and then, quenched with a saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1 mL). The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography afforded the desired **153** in **60%** yield (19.6 mg, 0.056 mmol) and the by-product **154** in **29%** yield (9.5 mg, 0.027 mmol).

*Data for 153:*

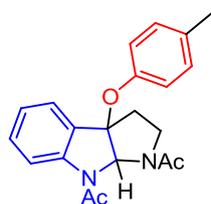
**R<sub>f</sub>**: 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)

**IR (NaCl)**,  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3253, 2927, 1634, 1479, 1416, 1065, 1026, 754, 734.

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**,  $\delta$  (ppm): 2.06 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.29-2.33 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.94 (dt,  $J = 7.0, 11.8$  Hz, 1 H), 3.08 (dt,  $J = 4.7, 11.4$  Hz, 1 H), 3.71 (dd,  $J = 7.1, 10.4$  Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.76-6.80 (m, 2 H), 6.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**,  $\delta$  (ppm): 20.9, 23.3, 23.7, 36.7, 47.8, 58.8, 81.1, 116.5, 119.3, 124.8, 124.9, 125.1, 126.8, 128.6, 129.1, 129.4, 134.2, 138.4, 152.4, 170.8, 171.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 373.1523, ( $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}]^+$ ;  $[\text{MNa}^+]$ ); found: 373.1525.



### *N,N'*-diacetyl-3-(*O*-paramethylphenol)-pyrroloindoline (154)

*Data for 154:*

**R<sub>f</sub>**: 0.41 (EtOAc 100%)

**IR (NaCl)**,  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3411, 1632, 1507, 1419, 1210, 1046, 660.

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**,  $\delta$  (ppm): 2.04 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.56 (dd,  $J = 5.7, 11.8$  Hz, 2 H), 3.06 (ddd,  $J = 5.2, 10.4, 12.7$  Hz, 1 H), 3.71 (d,  $J = 7.5, 11.3$  Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 6.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 6.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.13 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.29-7.39 (m, 2 H), 8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 20.8, 22.8, 23.4, 29.8, 37.4, 46.9, 78.5, 92.4, 119.3, 121.4, 124.3, 124.8, 129.7, 130.0, 131.0, 134.2, 143.4, 144.9, 152.8, 170.4, 171.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 373.1523, ( $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}]^+$ ;  $[\text{MNa}^+]$ ); found: 373.1529.



***N,N'*-diacetyl-3-(2'-paramethyl-*O*-trimethylsilylphenol)-pyrroloindoline (157)**

Under inert atm. to a solution of **152** (30.0 mg, 0.093 mmol) and TMS-protected *p*-cresol (33.5 mg, 0.186 mmol) in DCM (1 mL),  $\text{AgSbF}_6$  (63.8 mg, 0.186 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 1h30 at the same temp. and then, quenched with a saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1 mL). The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography afforded the product **157** in **7%** yield (3.0 mg, 0.007 mmol).

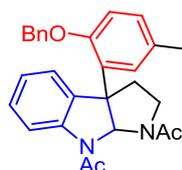
*Data for 157:*

**$R_f$ :** 0.43 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)

**$^1\text{H}$ -NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 0.27 (s, 9 H), 2.04 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.23 (dd,  $J = 5.5, 12.0$  Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.96–3.02 (m, 1 H), 3.08–3.16 (m, 1 H), 3.68 (dd,  $J = 7.2, 10.0$  Hz, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.71 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 6.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 8.05 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 20.9, 23.5, 23.7, 35.7, 48.0, 58.9, 81.4, 118.1, 119.6, 124.6, 125.1, 128.9, 129.4, 130.2, 130.6, 134.1, 143.5, 151.2, 170.0, 171.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 423.2098, ( $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}]^+$ ;  $[\text{MH}^+]$ ); found: 423.2082.



***N,N'*-diacetyl-3-(2'-paramethyl-*O*-benzylphenol)-pyrroloindoline (158)**

Under inert atm. to a solution of **152** (86.0 mg, 0.267 mmol) and protected *O*-benzyl-*p*-cresol (79.3 mg, 0.400 mmol) in DCM (4 mL),  $\text{AgSbF}_6$  (182.6 mg, 0.534 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 1h30 at the same temp. and then, quenched with a saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (1 mL). The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography afforded the desired in **55%** yield (65 mg, 0.147 mmol).

*Data for 158:*

**$R_f$ :** 0.38 (EtOAc 100%)

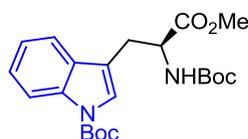
**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3444, 3033, 2924, 1712, 1660, 1479, 1410, 1384, 1230, 1128, 1019, 755, 736.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 1.96 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.22 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.93–3.04 (m, 2 H), 3.50 (dd,  $J$  = 6.9, 10.0 Hz, 1 H), 4.96–5.08 (m, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 6.75 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 6.86 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.01 (dd,  $J$  = 2.2, 8.2 Hz, 1 H), 7.15 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.19–7.21 (m, 1 H), 7.25–7.26 (m, 1 H), 7.30–7.35 (m, 5 H), 8.05 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 20.8, 23.2, 23.8, 36.4, 47.6, 58.9, 70.6, 81.5, 112.5, 119.3, 124.4, 125.0, 127.4, 127.9, 128.3, 128.5, 128.7, 128.9, 129.3, 129.4, 130.0, 130.1, 134.1, 136.6, 143.6, 154.3, 169.8, 171.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 441.2173, ([C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 441.2171.

## 2. Intermolecular coupling from *exo*-*N,N'*-bisBoc-3-bromopyrroloindoline methyl ester



### *N,N'*-bisBoc-tryptophan methyl ester (**159**)

To a solution of *L*-tryptophan methyl ester hydrochloride (157 mg, 0.720 mmol) in DCM (10 mL), Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (24.0 mg, 0.072 mmol, 0.1 eq) followed by NaOH (144 mg, 3.60 mmol, 5 eq) were added. The resulting mixture was stirred for 1h prior to the addition of Boc<sub>2</sub>O (330 mg, 1.51 mmol, 2.1 eq). After being stirred overnight, the solution was filtered through Celite to afford after evaporation of the solvent a yellow oil. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give **159** (295 mg, 0.705 mmol) in **98%** yield as a colorless oil.

The experimental data are in agreement with the literature: *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11953–11963.

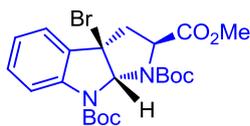
#### Data for **159**:

**R<sub>f</sub>**: 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 1.27 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>), 3.06 (ddd,  $J$  = 5.5, 15.1, 26.5 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.45–4.52 (m, 1 H), 5.03 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 7.03–7.17 (m, 2 H, H), 7.33 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, H), 7.95 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 27.0, 28.3, 28.4, 52.4, 53.8, 80.0, 83.7, 115.2, 115.4, 119.0, 122.6, 124.2, 124.6, 130.7, 135.5, 149.7, 155.2, 172.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 419.2177, ([C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 419.2170.



**exo-N,N'-bisBoc-3-bromopyrroloindoline methyl ester (160)**

To a solution of **159** (325 mg, 0.778 mmol) in DCM (25mL), NBS (277 mg, 1.55mmol, 2eq) and PPTS (389 mg, 1.55 mmol, 2eq) were added and the resulting mixture was stirred until completion of the reaction. The solution was quenched by the addition of NaHCO<sub>3</sub> saturated aqueous solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, water, brine, dried and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give **160** (356 mg, 0.718 mmol) in **92%** yield as a yellow oil.

The experimental data are in agreement with the literature: *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 67-73.

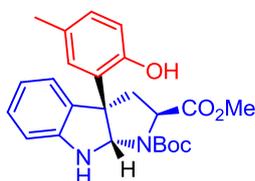
*Data for 160:*

**R<sub>f</sub>** : 0.23 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.36 (s, 9 H), 1.55 (s, 9 H), 2.78 (dd, *J* = 10.5, 12.4 Hz, 1 H), 3.17 (dd, *J* = 6.8, 12.4 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.85 (dd, *J* = 6.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.24–7.34 (m, 2 H), 7.52 (br, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 28.3, 28.4, 42.1, 52.5, 59.6, 59.9, 81.6, 82.4, 83.9, 118.6, 123.4, 124.5, 130.7, 132.9, 141.6, 152.3, 171.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 497.1282, ([C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Br]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 497.1269.



**exo-N'-Boc-3-(2'-paramethylphenol)-pyrroloindoline methyl ester (162)**

At – 30°C, under inert atm. to a solution of **160** (38.0 mg, 0.078 mmol) and *p*-cresol (16.7 mg, 0.15 mmol) in DCM (0.80 mL), AgSbF<sub>6</sub> (53.1 mg, 0.15 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 3h and the temperature was slowly warmed up to 0°C. Then, the reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl aqueous sat. solution. The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Flash silica gel chromatography purification afforded the desired product in a mixture of **161/162** (1:3) in **43%** yield (18.0 mg, 0.042 mmol).

*Data for 162:*

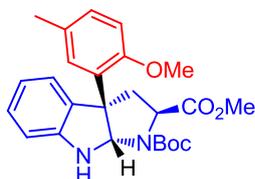
**R<sub>f</sub>** : 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3370, 2926, 1746, 1694, 1610, 1482, 1402, 1367, 1258, 1157, 1032, 906, 736.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.36 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.76–2.85 (m, 1 H), 3.10 (dd, *J* = 6.5, 12.7 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.99 (dd, *J* = 6.9, 9.9 Hz, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.83–6.91 (m, 3 H), 6.97 (s, 1 H), 7.08–7.15 (m, 2 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 20.8, 28.3, 29.9, 40.2, 52.4, 59.8, 80.4, 81.8, 109.8, 112.4, 117.8, 122.4, 124.0, 127.3, 128.9, 129.1, 129.3, 145.9, 153.2, 153.6, 172.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 425.2071, ([C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 425.2068.



***exo*-N'-Boc-3-(2'-paramethylanisol)-pyrroloindoline methyl ester (167)**

At – 30°C, under inert atm. to a solution of **160** (58.0 mg, 0.11 mmol) and *p*-methylanisol (0.03 mL, 0.23 mmol) in DCM (1.20 mL), AgSbF<sub>6</sub> (80.2 mg, 0.23 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 3h and the temperature was slowly warmed up to 0°C. Then, the reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl aqueous sat. solution. The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Preparative TLC purification afforded the desired product as a mixture **167/168** (3:1) in **32%** yield (16.0 mg, 0.037 mmol).

*Data for 167:*

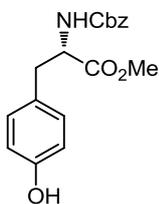
**R<sub>f</sub>**: 0.26 (Dichloromethane 100%)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3393, 2976, 1755, 1694, 1610, 1498, 1484, 1466, 1393, 1242, 1158, 1033, 737.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.38 (s, 9 H), 2.12 (s, 3 H), 2.86-2.94 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 6.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.75-6.80 (m, 2 H), 6.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.98 (dd, *J* = 2.3, 8.1 Hz, 1 H), 7.12 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 20.8, 28.5 (3C), 39.6, 52.1, 55.3, 58.6, 60.1, 80.9, 82.2, 1110.7, 111.4, 119.3, 125.6, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.8, 131.6, 149.1, 154.1, 155.3, 173.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 439.2227, ([C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 439.2218.



**N(Cbz)-Tyr-OMe (169)**

At 0°C, to a solution of *N*-Cbz-tyrosine commercial (1.34 g, 4.27 mmol) in MeOH, SOCl<sub>2</sub> (0.5 mL, 6.40 mmol) was added dropwise. The solution was warmed up to r.t. and stirred for 1h. Then, the reaction was quenched with water (2 mL). The aqueous layer was extracted by EtOAc, and the combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> aqueous sat. solution, water, brine, dried and concentrated under vacuum to afforded the desired product in quantitative yield (1.40 g, 4.26 mmol).

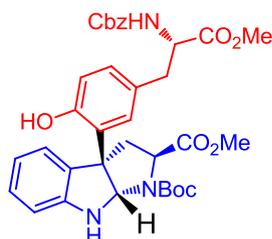
The experimental data are in agreement with the literature: *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 4041–4053.

*Data of 169:*

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 3.00 (ddd, *J* = 6.2, 14.3, 24.3 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 4.61 (dd, *J* = 6.0, 13.5 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 5.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.31 (m, 5 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 37.6, 52.6, 55.2, 67.3, 115.7, 127.2, 128.2, 128.4, 128.7, 130.5, 136.2, 155.4, 156.1, 172.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 330.1336, ([C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 330.1325.



***exo*-*N'*-Boc-3-(2'-*N*(Cbz)-Tyr-OMe)-pyrroloindoline methyl ester (170)**

At – 30°C, under inert atm. to a solution of **160** (88.0 mg, 0.17 mmol) and **169** (88.8 mg, 0.27 mmol) in DCM (1.77 mL), AgSbF<sub>6</sub> (119.7 mg, 0.35 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 3h and the temperature was slowly warmed up to 0°C. Then, the reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl aqueous sat. solution. The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Preparative TLC purification afforded the desired product as mixture **170/171** (3:1) in **11%** yield (12.0 mg, 0.019 mmol).

*Data for 170:*

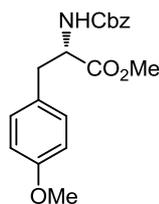
**R<sub>f</sub>**: 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3362, 2952, 1704, 1613, 1508, 1217, 1058, 738.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.40 (s, 9 H), 2.64 (dd, *J* = 8.7, 13.4 Hz, 1 H), 2.87 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 2.91–2.95 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.33 (dd, *J* = 4.0, 8.3 Hz, 1 H), 4.51–4.58 (m, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 5.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 6.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 6.56–6.62 (m, 2 H), 6.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.79–6.84 (m, 2 H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.31 (br, 5 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 28.4, 37.6, 43.6, 52.5, 55.0, 67.2, 79.1, 81.3, 93.6, 110.5, 115.7, 119.4, 120.2, 124.2, 127.1, 128.3, 128.7, 129.9, 130.2, 130.6, 130.7, 136.4, 148.6, 149.0, 154.5, 155.8, 172.1, 172.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 646.2759, ([C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 646.2756.

***N*(Cbz)-Tyr-OMe (172)**

To a solution of **169** (532 mg, 1.62 mmol) in acetone (10 mL),  $K_2CO_3$  (1.11 g, 8.08 mmol), methyl iodide (2.60 mL, 40.4 mmol), NaI (4.8 mg, 0.03 mmol) were added. The resulting mixture was heated at reflux overnight. Then, the solution was cooled down to r.t, filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give **172** (414 mg, 1.20 mmol) in **75%** yield as a colorless oil.

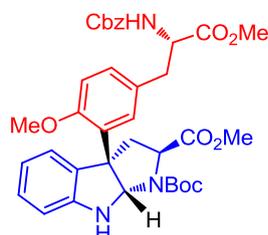
*Data for 172:*

**R<sub>f</sub>**: 0.36 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 3.04 (ddd, *J* = 5.5, 15.0, 22.0 Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.61 (dd, *J* = 6.0, 13.5 Hz, 1 H), 5.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 2 H), 5.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.29-7.33 (m, 5 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 37.5, 52.4, 55.1, 55.3, 67.1, 114.2, 127.8, 128.2, 128.3, 128.7, 130.4, 136.4, 155.8, 158.9, 172.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 344.1492, ( $[C_{19}H_{22}NO_5]^+$ ;  $[MH^+]$ ); found: 344.1489.

***exo-N'*-Boc-3-(2'-*N*(Cbz)-Tyr(OMe)-OMe)-pyrroloindoline methyl ester (173)**

At  $-30^\circ C$ , under inert atm. to a solution of **160** (75.0 mg, 0.15 mmol) and **172** (78.9 mg, 0.23 mmol) in DCM (1.51 mL),  $AgSbF_6$  (102.6 mg, 0.30 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at the same temp. for 3h and then, quenched with  $NH_4Cl$  aqueous sat. solution. The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Preparative TLC purification afforded the desired product as mixture of **173/174** (3:1) in **25%** yield (25.0 mg, 0.038 mmol).

*Data for 173:*

**R<sub>f</sub>**: 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 60:40)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3397, 2951, 1692, 1611, 1497, 1393, 1244, 1155, 1049, 740.

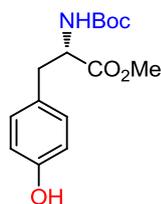
**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.32 (s, 9H), (dd, *J* = 4.1, 8.2 Hz, 2 H), 2.91 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.09 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 4.51 (dd, *J* = 5.0, 13.3 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 5.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H),

6.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 6.75–6.80 (m, 2 H), 6.91 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.09 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.33 (br, 5 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 28.4, 37.4, 39.5, 52.1, 52.3, 54.7, 55.3, 58.5, 60.1, 67.1, 80.9, 82.0, 110.6, 111.5, 119.3, 125.7, 127.4, 128.2, 128.3, 128.7, 129.0, 129.3, 129.6, 129.7, 131.2, 136.5, 149.3, 154.0, 155.7, 156.5, 171.9, 173.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 660.2916, ( $[\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_9]^+$ ;  $[\text{MH}^+]$ ); found: 660.2913.

### 3. Intramolecular coupling from *exo-N,N'*-bisBoc-3-bromopyrroloindoline methyl ester



#### *N*(Boc)-Tyr-OMe

At 0°C, to a solution of *L*-tyrosine methyl ester (0.19 g, 0.99 mmol) in dioxane/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 (5 mL),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.5 eq) was added dropwise then  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.1 eq) and the resulting mixture was stirred at room temp. overnight. The solution was concentrated under vacuum, then diluted with EtOAc and washed with  $\text{NaHCO}_3$ . The organic layer was acidified at 0°C with a solution of HCl 2M and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water, brine dried and concentrated under reduced pressure to afforded a white solid in quantitative yield.

The experimental data are in agreement with the literature: *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5135–5151.

#### Data:

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.39 (s, 9 H), 2.88–3.04 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 4.50 (dd,  $J = 5.8, 14$  Hz, 1 H), 5.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.70 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 28.5, 37.7, 52.5, 54.8, 80.5, 115.7, 121.5, 127.4, 130.5, 155.6, 172.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 318.1312, ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}]^+$ ;  $[\text{MNa}^+]$ ); found: 318.1301.



### *N*(Boc)-Tyr(OBn)-OMe

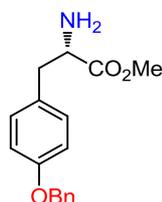
At room temp. under inert atm. to a solution of *N*(Boc)-Tyr-OMe and benzyl chloride in acetone,  $K_2CO_3$  followed by NaI were added. The flask was covered with foil paper and the solution was heated at  $45^\circ C$  overnight then, at reflux for 2h prior to be cooled down room temp. and filtered. The concentrated filtrate was purified by flash chromatography (silica gel, Cyclohexane/EtOAc 80:20  $R_f = 0.25$ ) to afforded a colorless oil in **86 %** yield.

The experimental data are in agreement with the literature: *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5137-5149.

#### Data:

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 1.41 (s, 9 H), 3.01 (ddd,  $J = 6.0, 14, 20$  Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 4.53 (dd,  $J = 6.0, 14$  Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.02 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.27–7.43 (m, 5 H).

**$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 28.4, 37.6, 52.3, 54.7, 70.1, 80.0, 115.1, 127.6, 128.1, 128.4, 128.7, 130.5, 137.1, 155.2, 158.0, 172.6.



### Tyr(OBn)-OMe (178)

At  $0^\circ C$ , under inert atm. to a solution of *N*(Boc)-Tyr(OBn)-OMe (81 mg, 0.21 mmol) in DCM (0.5 mL)  $CF_3COOH$  (0.25 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temp. for 5 h, then cooled down to  $0^\circ C$  prior to be diluted in DCM and quenched by addition of  $NaHCO_3$  until pH = 7. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layer were washed with water, brine, dried and concentrated under reduced pressure to afforded a colorless oil.

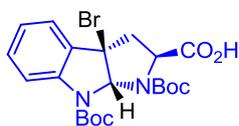
The experimental data are in agreement with the literature: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2752-2754.

#### Data:

**$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 1.63 (br, 2 H), 2.80 (dd,  $J = 7.7, 13.5$  Hz, 1 H), 3.00 (dd,  $J = 5.1, 13.5$  Hz, 1 H), 3.65 (br, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 5.02 (s, 2 H), 6.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.08 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.28–7.42 (m, 5 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 40.3, 52.1, 56.0, 70.2, 115.1, 127.6, 128.1, 128.7, 129.6, 130.4, 137.2, 157.9, 175.6.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated: 286.1438, ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3]^+$ ;  $[\text{MH}^+]$ ); found: 286.1424.



***exo-N,N'*-bisBoc-3-bromopyrroloindoline carboxylic acid (179)**

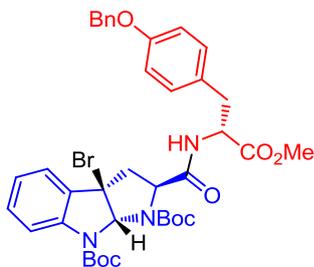
At room temp. to a solution of **160** (78.0 mg, 0.157 mmol) in EtOH (7.0 mL), a solution of NaOH 15%  $w/v$  (5.0 mL) was added dropwise. Then the resulting mixture was stirred at the same temp. until completion and cooled down  $0^\circ\text{C}$  prior to be quenched by addition of a solution of HCl 1M until to get an acidic pH. The aqueous layers was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with water, brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure to afforded a yellowish residue in **96%** yield (73.0 mg, 0.151 mmol).

*Data for 179:*

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.36 (s, 9 H), 1.52 (s, 9 H), 2.48 (dd,  $J = 10, 12$  Hz, 1 H), 2.78 (dd,  $J = 7.0, 12$  Hz, 1 H), 3.88 (dd,  $J = 7.0, 10$  Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 7.07–7.13 (m, 1 H), 7.26–7.33 (m, 1 H), 7.33–7.36 (m, 1 H), 7.55 (br, 1 H), 9.33 (br, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 28.4, 42.0, 59.5, 59.8, 82.2, 82.6, 84.0, 118.7, 123.5, 124.7, 130.8, 130.9, 132.9, 141.6, 152.4, 176.5.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated: 483.1125, ( $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{Br}]^+$ ;  $[\text{MH}^+]$ ); found: 483.1119.



***exo-N,N'*-bisBoc-2a-(*N*-Tyr(OBn)-OMe)-3-bromopyrroloindoline (180)**

At room temp. under inert atm. to a solution of **179** (95.0 mg, 0.198 mmol) and **178** (56.0 mg, 1.98 mmol) in DMF (3 mL), HATU (90.0 mg, 0.237 mmol) and DIEA (30.0 mg, 2.37 mmol) were added. The resulting mixture was stirred overnight and quenched by addition of aq. citric acid solution 2M. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with  $\text{NaHCO}_3$ , water, brine, dried and concentrated under reduced pressure. The yellowish residue was purified by flash chromatography to give a colorless oil in **49 %** yield (72.5 mg, 0.097 mmol).

*Data for 180:*

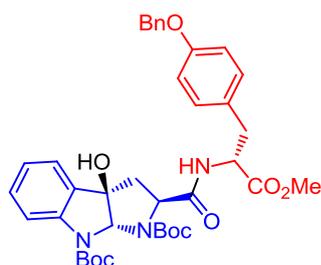
**R<sub>f</sub>**: 0.5 (Cyclohexane/EtOAc 60:40)

$[\alpha]_D^{20}$ : – 62 (C = 0.1; Chloroform)

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.36 (s, 9H), 1.55 (s, 9 H), 2.64 (t,  $J = 11.6$  Hz, 1 H), 2.95–3.14 (m, 4 H), 3.67 (s, 3 H), 4.81 (dd,  $J = 5.7, 13.8$  Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 6.17 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.03–7.11 (m, 3 H), 7.27–7.40 (m, 9 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 28.4, 28.5, 37.3, 42.4, 52.5, 53.4, 60.0, 61.6, 70.2, 81.9, 82.6, 84.3, 115.2, 118.8, 123.5, 124.7, 127.7, 128.1, 128.7, 130.6, 130.7, 133.3, 137.2, 141.6, 152.5, 152.7, 158.2, 170.2, 171.9.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated: 750.2365, ( $[\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8\text{Br}]^+$ ;  $[\text{MH}^+]$ ); found: 750.2385.



***exo-N,N'*-bisBoc-2a-(*N*-Tyr(OBn)-OMe)-3-hydroxypyrroloindoline (181)**

At 0°C, under argon, to a solution of **180** (32 mg, 0.043 mmol) in DCM (4 mL),  $\text{AgSbF}_6$  (22.0 mg, 0.064 mmol) as added. The resulting mixture was stirred for 1h30 and the temp. was slowly warmed up to r.t., then quenched by addition of water (1 mL), filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Preparative TLC purification afforded the undesired product **181** (11.0 mg, 0.016 mmol) in 37% yield.

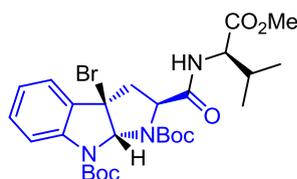
*Data for 181:*

$R_f$ : 0.32 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.38 (s, 9 H), 1.54 (s, 9 H), 2.27 (dd,  $J = 6.7, 13.4$  Hz, 1 H), 2.55 (dd,  $J = 7.4, 13.4$  Hz, 1 H), 3.06 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 4.81 (dd,  $J = 5.6, 13.4$  Hz, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 6.34 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.05 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.27–7.41 (m, 8 H), 7.55 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 28.4, 28.7, 37.4, 40.2, 52.5, 53.8, 61.9, 70.2, 81.7, 82.1, 83.4, 84.2, 115.3, 117.4, 123.1, 123.7, 127.7, 128.1, 128.2, 128.8, 130.3, 130.7, 132.5, 137.2, 141.8, 152.7, 153.9, 158.3, 171.8, 172.7.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated: 688.3229, ( $[\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_9]^+$ ;  $[\text{MH}^+]$ ); found: 688.3226.



***exo-N,N'*-bisBoc-2a-(*N*-Val-OMe)-3-bromopyrroloindoline 182**

At room temp. to a solution of protected *L*-Valine methyl ester (77.0 mg, 0.160 mmol) in DMF (5 mL), DIEA (30.9 mg, 0.240 mmol) followed by HOBt (25.9 mg, 0.192 mmol), EDCI (36.6 mg, 0.192 mmol) and **179** (26.0 mg, 0.160 mmol) were added. The solution was stirred at the same temp. overnight then quenched at 0°C by a dropwise addition of aq. citric acid solution 2M. The resulting mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution, water, brine, dried and concentrated under vacuum to afford an orange oil. The residue was purified on silica gel to give a yellow oil in **44%** yield (42.0 mg, 0.070 mmol).

*Data for 182:*

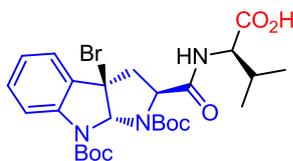
**R<sub>f</sub>** : 0.14 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: – 110 (C = 0.1; dichloromethane)

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 9.0 (d, *J* = 11.5 Hz, 3 H), 0.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 1.56 (s, 9 H), 2.08–2.17 (m, 1 H), 2.87 (dd, *J* = 10.0, 12.9 Hz, 1 H), 3.18 (dd, *J* = 6.4, 12.8 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.78 (dd, *J* = 6.4, 10.0 Hz, 1 H), 4.51 (dd, *J* = 5.0, 8.7 Hz, 1 H), 6.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 7.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.25–7.30 (m, 1 H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 18.1, 19.1, 28.5, 28.6, 31.8, 42.2, 52.3, 57.3, 60.1, 61.6, 81.9, 82.6, 84.5, 118.9, 123.5, 124.8, 130.6, 130.7, 133.6, 141.7, 152.6, 170.3, 172.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 596.1966, ([C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Br]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 596.1960.



*exo-N,N'*-bisBoc-2a-(*N*-Val)-3-bromopyrroloindoline (**183**)

At room temp. to a solution of **182** (35.0 mg, 0.059 mmol) in EtOH (2.5 mL), a solution of NaOH 15% w/v (1.7 mL) was added dropwise. Then the resulting mixture was stirred at the same temp. until completion and cooled down 0°C prior to be quenched by addition of a solution of HCl 1M until to get an acidic pH. The aqueous layers was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford a yellowish residue in **98%** yield (34.0 mg, 0.058 mmol).

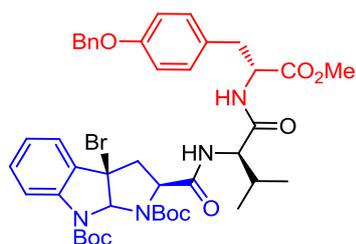
*Data for 183:*

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: – 40 (C = 0.05; Dichloromethane)

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 0.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 3 H), 0.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.55 (s, 9 H), 2.15–2.25 (m, 1 H), 2.85 (dd, *J* = 10.3, 12.6 Hz, 1 H), 3.23 (dd, *J* = 6.3, 12.6 Hz, 1 H), 3.83 (dd, *J* = 6.3, 9.5 Hz, 1 H), 4.52 (dd, *J* = 5.1, 8.3 Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.71–6.75 (m, 1 H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.28–7.37 (m, 2 H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 18.0, 19.2, 28.5, 28.6, 31.6, 42.2, 57.7, 60.1, 61.6, 82.2, 82.8, 84.5, 118.9, 123.7, 124.9, 130.7, 133.6, 141.5, 152.6, 153.3, 171.0, 175.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 582.1809, ([C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Br]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 582.1807.



***exo*-N,N'-bisBoc-2a-(N-Val-Tyr(OBn)-OMe)-3-bromopyrroloindoline (184)**

At room temp. under inert atm. to a solution of **178** (132 mg, 0.274 mmol) and **185** (105 mg, 0.274 mmol) in DMF (5.0 mL), HATU (156 mg, 0.411 mmol) and DIEA (53.0 mg, 0.411 mmol) were added. The resulting mixture was stirred overnight and quenched by addition of aq. citric acid solution 2M. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> aqueous sat. solution, water, brine, dried and concentrated under reduced pressure. The yellowish residue was purified by flash chromatography to give a colorless oil in **56%** yield (130 mg, 0.153 mmol).

*Data for 184:*

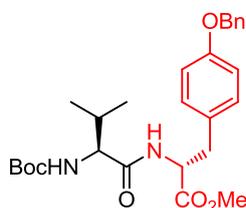
**R<sub>f</sub>**: 0.15 (Cyclohexane/EtOAc 60:40)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: -47 (C = 0.01; Dichloromethane)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 0.9 (dd, *J* = 5.2, 6.8 Hz, 6 H), 1.39 (s, 9 H), 1.56 (s, 9 H), 2.05 (dt, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1 H), 2.82 (dd, *J* = 10.3, 12.6 Hz, 1 H), 3.02 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.17 (dd, *J* = 6.3, 12.6 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.77 (dd, *J* = 6.3, 10.3 Hz, 1 H), 4.21 (dd, *J* = 6.8, 8.4 Hz, 1 H), 4.78 (td, *J* = 5.8, 7.8 Hz, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 6.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.08 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1 H), 7.25 – 7.47 (m, 8 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 18.2, 19.2, 28.4, 28.5, 31.6, 37.2, 42.3, 52.5, 53.5, 58.7, 60.1, 61.6, 70.2, 82.0, 82.6, 84.4, 115.3, 119.0, 123.6, 124.9, 127.7, 128.0, 128.1, 128.7, 130.5, 130.7, 133.5, 137.1, 141.6, 152.5, 153.2, 158.2, 170.4, 170.7, 171.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 849.3069, ([C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>Br]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 849.3057.



**N(Boc)-Val-Tyr(OBn)-OMe**

At room temp. to a solution of protected tyrosine methyl ester **178** (167 mg, 0.585 mmol) and N(Boc)-Val (127 mg, 0.585 mmol) in DMF (4.0 mL), DIEA (0.14 mL, 0.877 mmol) followed by HATU (333 mg, 0.877 mmol) were added. The solution was stirred at the same temp. overnight then quenched at 0°C by a dropwise addition of aq. citric acid solution 2M. The resulting mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with

NaHCO<sub>3</sub> aqueous sat. solution, water, brine, then, dried and concentrated under vacuum to afforded an orange oil. The residue was purified on silica gel to give a yellow oil in **66 %** yield (188 mg, 0.388 mmol).

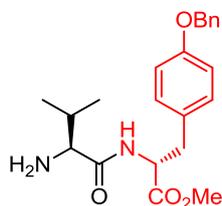
*Data:*

**R<sub>f</sub>**: 0.12 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 2.01-2.10 (m, 1 H), 3.03 (dd, *J* = 2.7, 5.9 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 4.81 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 5.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.27-7.40 (m, 5 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 17.9, 19.3, 28.5 (3C), 31.1, 37.3, 52.4, 53.4, 60.1, 70.1, 80.0, 115.2, 127.6, 128.0, 128.1, 128.7, 130.4, 137.2, 155.9, 158.1, 171.4, 171.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 507.2466, ([C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na]<sup>+</sup>; [MNa<sup>+</sup>]); found: 507.2560.



**Val-Tyr(OBn)-OMe (185)**

At 0°C, under inert atm. to a solution of **178** (78 mg, 0.16 mmol) in DCM (0.4 mL) CF<sub>3</sub>COOH (0.15 mL, 0.002 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temp. for 6 h, then cooled down to 0°C prior to be diluted in DCM and quenched by addition of NaOH 1M until pH = 7. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layer were washed with water, brine, dried and concentrated under reduced pressure to afforded a yellow foam in **99 %** yield (61.0 mg, 0.159 mmol).

*Data for 185:*

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 0.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.62 (br, 2 H), 2.14-2.23 (m, 1 H), 2.99 (dd, *J* = 7.1, 14.0 Hz, 1 H), 3.06 (dd, *J* = 5.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.19 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 4.82 (q, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.29-7.40 (m, 5 H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 16.2, 19.7, 30.9, 37.6, 52.4, 53.1, 60.2, 70.2, 115.1, 127.6, 128.1, 128.6, 128.7, 130.4, 137.2, 158.0, 172.4, 174.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 385.2122, ([C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 385.2128.

#### 4. Intermolecular coupling from *exo-N,N'*-bisCO<sub>2</sub>Me-3-bromopyrroloindoline methyl ester



##### *exo-N,N'*-bisCO<sub>2</sub>Me-3-bromopyrroloindoline methyl ester (**187**)

At r.t, to a solution of *N,N'*-bisCO<sub>2</sub>Me-tryptophan methyl ester (325 mg, 0.97 mmol) and PPTS (244.0 mg, 0.97 mmol) in DCM (9.7 mL), NBS (173.0 mg, 0.97 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 3 h, and quenched with NaHCO<sub>3</sub> sat. solution (3 mL). Aqueous layer was extracted with EtOAc and combined organic layers were washed with water, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution (0.1 M), brine, dried and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography purification afforded the desired product (215 mg, 0.52 mmol) in **54 %** as a yellow oil.

Data for **187**:

**R<sub>f</sub>**: 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)

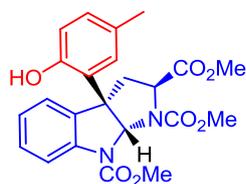
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: – 254 (C = 0.12; Dichloromethane)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3420, 2955, 1725, 1480, 1446, 1396, 1322, 1289, 1206, 1166, 1071, 782, 757, 735.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 2.82 (dd, *J* = 10.5, 12.5 Hz, 1 H), 3.27 (dd, *J* = 6.7, 12.5 Hz, 1 H), 3.62 (br, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.95 (dd, *J* = 6.7, 10.5 Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 7.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.29–7.36 (m, 2 H), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H).

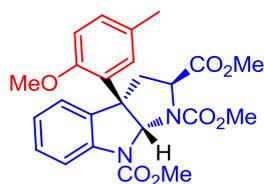
**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 48.9, 52.8, 53.1, 53.4, 54.1, 59.6, 59.8, 83.9, 117.9, 123.5, 124.9, 131.1, 132.3, 140.6, 153.8, 171.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 435.0162, ([C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>BrNa]<sup>+</sup>; [MNa<sup>+</sup>]); found: 435.0168.



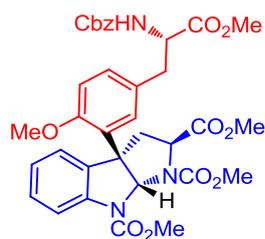
##### *exo-N,N'*-bisCO<sub>2</sub>Me-3-(2'-paramethylphenol)-pyrroloindoline methyl ester (**188**)

At –30°C, to a solution of **187** (55 mg, 0.133 mmol) and *p*-cresol (28.7 mg, 0.266 mmol) in DCM (1.30 mL), AgSbF<sub>6</sub> (91.2 mg, 0.266 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 3 h and the temp. was slowly warmed up to 0°C. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl sat. solution (1 mL), filtered and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography afforded the desired product **188** (29.0 mg, 0.066 mmol) in **49%** yield as yellow oil.

*Data for 188:***R<sub>f</sub>**: 0.19 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: – 218 (C = 0.1; Dichloromethane)**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3346, 2952, 1732, 1493, 1442, 1292, 1206, 1084, 941, 738.**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 2.26 (s, 3 H), 2.46 (dd, *J* = 9.2, 14.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 4.4, 15.0 Hz, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.17–4.26 (m, 1 H), 5.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.69 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.85 (br, 1 H).**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 21.1, 39.5, 51.7, 52.7, 52.8, 53.5, 57.5, 99.9, 109.9, 115.8, 122.8, 123.5, 124.1, 129.1, 129.7, 130.3, 131.2, 132.8, 141.2, 155.9, 156.1, 172.5.**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 463.1476, ([C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Na]<sup>+</sup>; [MNa<sup>+</sup>]); found: 463.1479.*exo-N,N'*-bisCO<sub>2</sub>Me-3-(2'-paramethylanisol)-pyrroloindoline methyl ester (**189**)

At –30°C, to a solution of **187** (62 mg, 0.150 mmol) and *p*-methylanisol (36.7 mg, 0.301 mmol) in DCM (1.50 mL), AgSbF<sub>6</sub> (103.2 mg, 0.301 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 3 h and the temp. was slowly warmed up to 0°C. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl sat. solution (1 mL), filtered and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography afforded the desired product **189** (41 mg, 0.090 mmol) in **60%** yield as yellow oil.

*Data for 189:***R<sub>f</sub>**: 0.14 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: – 9 (C = 0.1; Dichloromethane)**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3000, 2954, 1721, 1603, 1483, 1447, 1030, 737.**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 2.10 (s, 3 H), 2.77–2.83 (m, 1 H), 2.95 (dd, *J* = 9.9, 12.5 Hz, 1 H), 3.61–3.67 (br, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.00 (dd, *J* = 1.9, 8.1 Hz, 1 H), 7.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.28–7.34 (m, 2 H), 7.69 (br, 1 H).**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 20.8, 37.9, 52.4, 52.6, 54.2, 60.0, 81.0, 111.5, 117.9, 124.1, 125.4, 127.3, 129.2, 129.5, 129.7, 134.2, 141.6, 154.1, 155.1, 172.6.**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 477.1632, ([C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Na]<sup>+</sup>; [MNa<sup>+</sup>]); found: 477.1627.



***exo*-*N,N'*-bisCO<sub>2</sub>Me-3-(2'-N(Cbz)-Tyr(OMe)-OMe)-pyrroloindoline methyl ester (190)**

At  $-30^{\circ}\text{C}$ , to a solution of **187** (52 mg, 0.126 mmol) and **170** (86.4 mg, 0.252 mmol) in DCM (1.20 mL), AgSbF<sub>6</sub> (86.2 mg, 0.252 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 3 h and the temp. was slowly warmed up to  $0^{\circ}\text{C}$ . The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl sat. solution (1 mL), filtered and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography afforded the desired product **190** (45 mg, 0.067 mmol) in **53%** as yellow oil.

Data for **190**:

**R<sub>f</sub>** : 0.12 (DCM/MeOH 90:10)

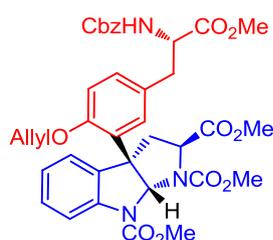
**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3349, 2954, 1716, 1608, 1483, 1446, 1395, 1203, 1025, 736.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +5 (C = 0.23; Dichloromethane)

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 2.66–2.76 (m, 1 H), 2.87–2.89 (m, 2 H), 2.92 (dd,  $J$  = 9.5, 12.3 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.66 (br, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.08 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 4.49 (dd,  $J$  = 5.3, 13.1 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 5.14 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.78 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 6.93 (dd,  $J$  = 1.9, 8.4 Hz, 1 H), 7.11 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H), 7.27 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H), 7.32 (s, 5 H), 7.67 (br, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 37.3, 37.7, 52.1, 52.2, 52.7, 52.9, 54.0, 54.5, 55.3, 59.8, 67.0, 80.9, 111.6, 117.4, 117.9, 124.0, 125.3, 127.4, 127.5, 128.0, 128.2, 128.5, 129.1, 129.8, 130.0, 133.9, 136.3, 141.4, 153.8, 155.5, 156.2, 171.5, 172.3, 172.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 698.2320, ([C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>Na]<sup>+</sup>; [MNa<sup>+</sup>]); found: 698.2318.



***exo*-*N,N'*-bisCO<sub>2</sub>Me-3-(2'-N(Cbz)-Tyr(OAll)-OMe)-pyrroloindoline methyl ester (191)**

At  $-30^{\circ}\text{C}$ , to a solution of **187** (52 mg, 0.126 mmol) and *N*(Cbz)-Tyr(OAll)-OMe (93.3 mg, 0.253 mmol) in DCM (1.26 mL), AgSbF<sub>6</sub> (86.5 mg, 0.253 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 3 h and the temp. was slowly warmed up to  $0^{\circ}\text{C}$ . The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl sat. solution (1 mL), filtered and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography afforded the desired product **191** (19 mg, 0.027 mmol) in **21%** yield as yellow oil.

Data for **191**:

**R<sub>f</sub>**: 0.30 (Cyclo/EtOAc 50:50)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: +52 (C = 0.09; Dichloromethane)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3344, 2954, 1721, 1607, 1483, 1448, 1333, 1264, 1204, 1023, 736.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 2.69-2.76 (m, 1 H), 2.88 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 2.98 (dd, *J* = 10.1, 12.2 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3 H), 4.03 (dd, *J* = 7.5, 10.0 Hz, 1 H), 4.46-4.52 (m, 1 H), 4.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 5.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 5.31 (dd, *J* = 1.2, 10.5 Hz, 1 H), 5.38 (dd, *J* = 1.4, 17.1 Hz, 1 H), 6.05-6.18 (m, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.90 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.28-7.34 (m, 6 H), 7.66 (br, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 37.5, 37.8, 52.3, 52.4, 52.9, 53.1, 54.7, 60.1, 67.2, 69.5, 81.1, 112.9, 118.2, 124.2, 125.5, 127.6, 127.8, 128.3, 128.4, 128.7, 129.3, 130.1, 130.2, 133.1, 134.0, 136.5, 141.6, 154.0, 155.4, 155.7, 171.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 724.2482, ([C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>Na]<sup>+</sup>; [MNa<sup>+</sup>]) found: 724.2491.

## 5. Intermolecular coupling from *endo-N,N'*-bisBoc-3-bromopyrroloindoline methyl ester



### *endo-N,N'*-bisCO<sub>2</sub>Me-3-hydroxytryptophan methyl ester (**193**)

At room temp. under inert atm. *N'*-CO<sub>2</sub>Me-tryptophan methyl ester (468 mg, 1.69 mmol) was diluted in H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> aq. (5.0 mL) and stirred vigorously for 5h. The resulting mixture was diluted in DCM, and quenched by addition of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> until pH = 7. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O, then the combined organic layer were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to afford a white foam (421 mg, 1.52 mmol). The residue was cooled down 0°C, diluted in DCM (20 mL), DMAP (4.0 mg, 0.03 mmol) and pyridine (0.75 mL, 7.62 mmol) was added prior the dropwise addition of ClCO<sub>2</sub>Me (0.58 mL, 0.762 mmol). The solution was stirred for 1h, then quenched by addition of CuSO<sub>4</sub> sat. solution. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layers were washed with water, brine, dried and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel gave the desired product in **45%** yield (0.214 mg, 0.775 mmol).

The experimental data are in agreement with the literature: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3725–3728.

Data for **193**:

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 2.47-2.65 (m, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.99 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 6.96 (dt, *J* = 1.5, 7.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.18 (qt, *J* = 1.0, 7.7 Hz, 1 H), 7.6 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 34.1, 45.2, 52.2, 53.0, 53.1, 59.6, 77.3, 116.8, 123.7, 124.2, 128.8, 131.2, 142.8, 154.1, 155.1, 171.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 335.1238, ([C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]) found: 335.1238.



**endo-N,N'-bisCO<sub>2</sub>Me-3-bromopyrroloindoline methyl ester (194)**

Under argon, to a solution of **193** (214 mg, 0.775 mmol) in CCl<sub>4</sub> (13 mL), AIBN (31.7 mg, 0.194 mmol) and dibromohydroantoin (221 mg, 0.775 mmol) were added. The solution was heated at reflux for 4h, then cooled down to r.t. and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography afforded the desired product **194** (96 mg, 0.237 mmol) in **30%** yield as yellow oil.

The experimental data are in agreement with the literature: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3725–3728

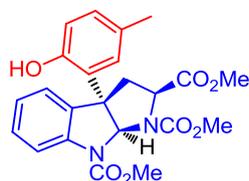
Data for **194**:

**R<sub>f</sub>**: 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 2.95 (s, 3 H), 3.16 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.69 (dd, *J* = 2.8, 10.5 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 6.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.14 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 43.9, 52.4, 53.3, 53.4, 59.9, 84.8, 117.7, 124.2, 124.5, 131.2, 132.0, 142.0, 153.8, 170.3.

**H RMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 435.0162, ([C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>BrNa]<sup>+</sup>; [MNa<sup>+</sup>]); found: 435.0150.



**endo-N,N'-bisCO<sub>2</sub>Me-3-(2'-paramethylphenol)-pyrroloindoline methyl ester (195)**

At – 30°C, under inert atm. to a solution of **194** (38.0 mg, 0.092 mmol) and *p*-cresol (15.1 mg, 0.14 mmol) in DCM (0.90 mL), AgSbF<sub>6</sub> (61.7 mg, 0.18 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 3h and the temperature was slowly warmed up to 0°C. Then, the reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl aqueous sat. solution. The solution was filtered through a pad of

Celite and concentrated under reduced pressure. Flash silica gel chromatography purification afforded the desired product in **7%** yield (3.0 mg, 0.007 mmol).

*Data for 195:*

**R<sub>f</sub>**: 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)

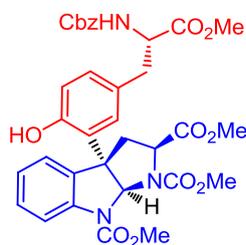
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: -31 (C = 0.1; Dichloromethane)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3358, 2954, 1712, 1484, 1451, 1395, 1266, 1068

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 2.11 (s, 3 H), 2.79 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.31 (t, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.25-7.31 (m, 3 H), 7.66 (br, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 20.6, 29.7, 52.1, 52.9, 53.0, 53.2, 60.4, 81.9, 116.3, 117.4, 123.5, 126.1, 129.1, 129.2, 129.5, 129.6, 132.9, 142.6, 142.7, 151.3, 154.1, 171.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 441.1656, ([C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 441.1639.



*endo-N,N'-bisCO<sub>2</sub>Me-3-(2'-N(Cbz)-Tyr-OMe)-pyrroloindoline methyl ester (196)*

At -30°C, under inert atm. to a solution of **194** (78.0 mg, 0.19 mmol) and **167** (92.1 mg, 0.28 mmol) in DCM (1.9 mL), AgSbF<sub>6</sub> (130.3 mg, 0.38 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 3h and the temperature was slowly warmed up to 0°C. Then, the reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl aqueous sat. solution. The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Flash silica gel chromatography purification afforded the desired product in **6%** yield (8.0 mg, 0.012 mmol).

*Data for 196:*

**R<sub>f</sub>**: 0.20 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)

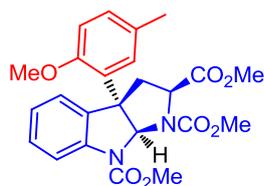
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: +22 (C = 0.13; Dichloromethane)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3334, 2954, 1715, 1610, 1483, 1451, 1395, 1264, 1208, 1067, 755, 735.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 2.73 (d, *J* = 12.9 Hz, 2 H), 2.84 (dd, *J* = 5.8, 12.9 Hz, 2 H), 3.14 (s, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.46 (dd, *J* = 6.0, 13.6 Hz, 1 H), 4.75 (br, 1 H), 5.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 2 H), 5.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.69-6.74 (m, 2 H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.27-7.32 (m, 6 H), 7.64 (br, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 37.6, 52.3, 52.5, 53.2, 54.9, 59.6, 60.6, 67.2, 81.9, 116.9, 117.8, 123.8, 123.9, 126.3, 127.1, 128.3, 128.4, 128.7, 129.4, 129.8, 130.1, 131.2, 133.1, 136.4, 153.5, 154.4, 155.8, 171.9, 172.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 662.2344, ([C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 662.2342.



**endo-N,N'-bisCO<sub>2</sub>Me-3-(2'-paramethylanisol)-pyrroloindoline methyl ester (197)**

At 0°C, under inert atm. to a solution of *p*-methylanisol (0.03 mL, 0.25 mmol) and AgSbF<sub>6</sub> (69.9 mg, 0.20 mmol) in DCM (2 mL), a solution of **194** (42.0 mg, 0.10 mmol) in DCM (1 mL) was added dropwise within 35 min. The reaction mixture was stirred for 1 h, then quenched by addition of saturated aq. solution of NH<sub>4</sub>Cl (1 mL). The resulting mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting product was purified by flash chromatography to afford a colorless oil in **51%** yield (23.0 mg, 0.052 mmol).

Data for **197**:

**R<sub>f</sub>**: 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 60:40)

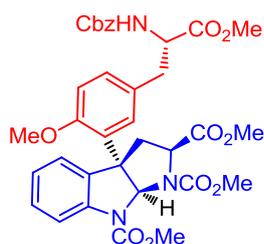
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: +4 (C = 0.1; Dichloromethane)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3400, 1713, 1483, 1447, 1392, 1262, 1068.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 2.15 (s, 3 H), 2.78 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.14 (s, 3 H), 3.17 (dd, *J* = 4.3, 13.7 Hz, 1 H), 3.76 (br, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.85 (dd, *J* = 2.9, 10.9 Hz, 1 H), 4.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J* = 21.9, 8.3 Hz, 1 H), 7.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J* = 1.2, 7.4 Hz, 1 H), 7.24–7.29 (m, 1 H), 7.68 (br, 1 H).

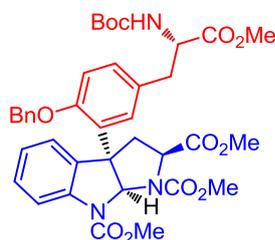
**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 20.8, 39.9, 52.3, 52.9, 53.1, 55.7, 60.6, 82.2, 111.6, 117.2, 123.6, 126.2, 128.4, 129.2, 129.4, 129.5, 129.9, 133.1, 142.9, 154.2, 155.3, 171.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 455.1813, ([C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 455.1801.



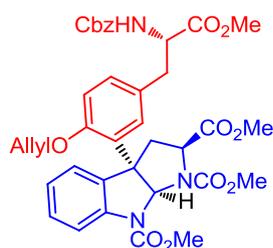
**endo-N,N'-bisCO<sub>2</sub>Me-3-(2'-N(Cbz)-Tyr(OMe)-OMe)-pyrroloindoline methyl ester (198)**

At 0°C, under inert atm. to a solution of **172** (90.0 mg, 0.26 mmol) and AgSbF<sub>6</sub> (75.4 mg, 0.22 mmol) in DCM (5 mL), a solution of **194** (46 mg, 0.11 mmol) in DCM (2 mL) was added dropwise over 30 min. The resulting mixture was stirred for 1h, and then quenched with NH<sub>4</sub>Cl saturated aq. solution (1 mL). The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Preparative TLC purification afforded the desired product in **54%** yield (40 mg, 0.059 mmol) as colorless oil.

**Data for 198:****R<sub>f</sub>** : 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** : +17 (C = 0.1; Dichloromethane)**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3337, 2953, 1715, 1608, 1484, 1449, 1394, 1263, 1068, 1025, 735.**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 2.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 2.91 (dd, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.75 (br, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.49 (dd, *J* = 5.6, 13.8 Hz, 1 H), 4.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 5.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1 H), 7.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.29-7.34 (m, 5 H), 7.67 (br, 1 H).**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 37.6, 52.3, 52.5, 52.9, 53.1, 54.9, 55.7, 60.5, 82.1, 111.8, 117.3, 123.5, 126.0, 127.8, 128.3, 128.4, 128.7, 128.8, 129.3, 129.6, 130.1, 136.4, 154.1, 156.5, 171.7, 172.1.**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 676.2501, ([C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 676.2504.**endo-N,N'-bisCO<sub>2</sub>Me-3-(2'-N(Boc)-Tyr(OBn)-OMe)-pyrroloindoline methyl ester (199)**

Under Ar, to a solution of *N*(Boc)-Tyr(OBn)-OMe (78.3 mg, 0.19 mmol) in DCM (0.6 mL), AgSbF<sub>6</sub> (44.6 mg, 0.13 mmol) was added and then, a solution of **194** (27.0 mg, 0.065 mmol) in DCM (0.5 mL). The reaction was stirred for 1h at r.t. then, quenched with NH<sub>4</sub>Cl aqueous sat. solution, filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Preparative TLC purification afforded the desired product (8.0 mg, 0.011 mmol) in **17 %** yield as colorless oil.

**Data for 199:****R<sub>f</sub>** : 0.38 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** : -14 (C = 0.07; Dichloromethane)**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3365, 2954, 1714, 1606, 1484, 1448, 1393, 1265, 1163, 1068, 755, 736, 700.**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.39 (s, 9 H), 2.68 (dd, *J* = 5.3, 12.7 Hz, 1 H), 2.86 (dd, *J* = 6.2, 12.7 Hz, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 3.27 (dd, *J* = 8.9, 11.8 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.84 (dd, *J* = 2.5, 11.0 Hz, 1 H), 4.41 (dd, *J* = 5.2, 12.3 Hz, 1 H), 4.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 5.08 (d, *J* = 5.4 Hz, 2 H), 6.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.00 (dd, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 7.27-7.35 (m, 6 H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H).**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 28.5, 29.9, 37.8, 52.2, 52.4, 52.9, 53.1, 54.5, 60.4, 70.6, 80.1, 82.1, 112.8, 117.6, 123.6, 126.2, 127.4, 128.3, 128.4, 128.9, 129.4, 130.1, 130.1, 133.0, 136.4, 143.6, 154.0, 155.2, 155.6, 171.9, 172.4.**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 718.2970, ([C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 718.2965.



**endo-N,N'-bisCO<sub>2</sub>Me-3-(2'-N(Cbz)-Tyr(OAllyl)-OMe)-pyrroloindoline methyl ester (200)**

At 0°C, under inert atm. to a solution of *N*(Cbz)-Tyr(OAllyl)-OMe (120 mg, 0.32 mmol) and AgSbF<sub>6</sub> (93.2 mg, 0.27 mmol) in DCM (2 mL), a solution of **194** (45.0 mg, 0.11 mmol) in DCM (2 mL) was added dropwise within 15 min. The resulting mixture was stirred for 1 h, and then quenched with NH<sub>4</sub>Cl saturated aq. solution (1 mL). The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Preparative TLC purification afforded the desired product in **32%** yield (25 mg, 0.035 mmol) as colorless oil.

*Data for 200:*

**R<sub>f</sub>**: 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 40:60)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: +12 (C = 0.11; Dichloromethane)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3368, 1719, 1448, 1392, 1067.

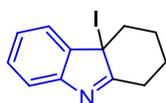
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 2.72 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 2.89 (ddd, *J* = 5.9, 14.2, 29.1 Hz, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 3.17–3.27 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.73 (br, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 4.45–4.49 (m, 1 H), 4.52–4.55 (m, 2 H), 4.79 (br, 1 H), 5.05–5.09 (m, 2 H), 5.24–5.34 (m, 2 H), 5.89–6.02 (m, 2 H), 6.59–6.61 (m, 2 H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 7.29–7.33 (m, 5 H), 7.67 (br, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 37.6, 39.7, 52.3, 52.5, 52.9, 53.0, 54.8, 60.6, 67.2, 69.3, 82.1, 112.9, 117.4, 118.2, 123.6, 126.2, 127.9, 128.3, 128.4, 128.7, 129.3, 129.9, 130.1, 132.8, 136.4, 143.0, 154.0, 155.5, 155.7, 171.8, 172.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 702.2657, ([C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 702.2660.

## C- Benzofuroindolines synthesis via a direct oxidative coupling

### 1. Optimization of the oxidative coupling from tetrahydrocarbazole



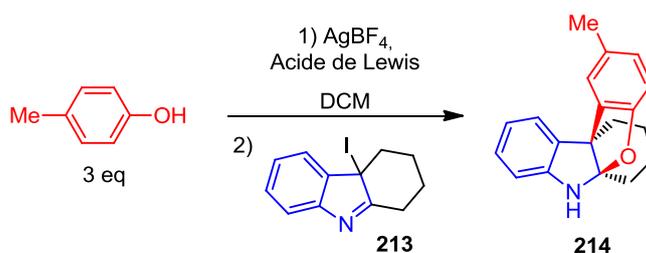
#### 3-iodotetrahydrocarbazole (213)

Under Argon to a solution of tetrahydrocarbazole (474 mg, 2.78 mmol) in DCM (20 mL), NIS (686 mg, 3.04 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 1h then, quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10% aqueous solution. The resulting mixture was extracted with DCM and concentrated under vacuum. Flash chromatography on silica gel afforded the desired product in **91%** yield (749 mg, 2.52 mmol) as yellow oil.

Data for **213**:

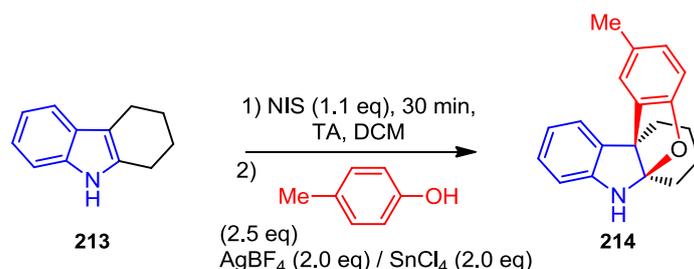
R<sub>f</sub>: 0.5 (Heptane/EtOAc 80:20)

<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0.69 (ddd, *J* = 4.8, 10.8, 15.4 Hz, 1 H), 1.05-1.22 (m, 1 H), 1.64-1.70 (m, 2 H), 1.82-1.92 (m, 1 H), 2.28 (dd, *J* = 2.8, 15.4 Hz, 1 H), 2.56 (s, 1 H), 2.68-2.76 (m, 1 H), 3.20 (dt, *J* = 8.0, 13.8 Hz, 1 H), 6.97-7.04 (m, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 7.20 Hz, 1 H).



#### (±)(5aR,10bS)-2-methyl-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (214)

At 0°C, under argon to a solution of *p*-cresol (83 mg, 0.769 mmol) and AgBF<sub>4</sub> (100 mg, 0.512 mmol) in DCM (1.3 mL), a solution of **213** (76 mg, 0.256 mmol) in DCM (1.3 mL) was added dropwise in 10 min followed by the addition of Sc(OTf)<sub>3</sub> (188 mg, 0.382 mmol). The resulting mixture was stirred for 3h, and the temperature was slowly warmed up to r.t.. The reaction was quenched by addition of NaOH 1M solution and filtered through a pad of Celite. The solution was extracted with DCM and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography afforded the desired product in **31%** yield (22 mg, 0.079 mmol) as orange oil.



To a solution of tetrahydrocarbazole (80.0 mg, 0.467 mmol) in DCM (5.0 mL), NIS (110 mg, 0.490 mmol) was added at r.t and, the solution was stirred for 30 min. at the same temperature. Then, the reaction was cooled down to 0°C and, 4-methylphenol (151 mg, 1.40 mmol), AgBF<sub>4</sub> (181 mg, 0.934 mmol), SnCl<sub>4</sub> (1M in DCM, 0.70 mL, 0.700 mmol) were added. The resulting mixture was stirred for 3h and, the temperature was slowly warmed up to r.t. prior to be quenched by an aqueous NaOH 1M solution (2 mL). The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure to afford a yellow-brown residue. Flash column chromatography Cyclohexane/EtOAc 90:10) gave the desired product in **36%** yield (47 mg, 0.170 mmol) as orange powder.

*Data for 214:*

**mp:** 146-153°C

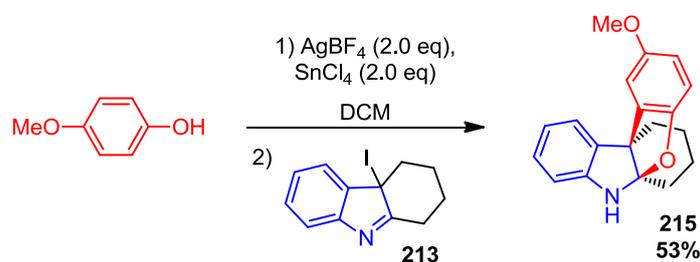
**R<sub>f</sub>:** 0.5 (Heptane/EtOAc 85:15)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3364, 2935, 2858, 1615, 1487, 1465, 1253, 1226, 1198, 854, 810, 742.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.22-1.32 (m, 1 H), 1.37-1.43 (m, 1 H), 1.45-1.53 (m, 1 H), 1.60-1.66 (m, 1 H), 1.71 (ddd, *J* = 4.2, 11.5, 14.1 Hz, 1 H), 1.91 (ddd, *J* = 4.6, 10.9, 14.3 Hz, 1 H), 2.21 (td, *J* = 4.7, 13.7 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.43 (td, *J* = 4.0, 13.7 Hz, 1 H), 4.77 (br, 1 H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 20.0, 20.7, 21.2, 32.1, 32.6, 56.4, 109.5, 109.7, 120.1, 123.0, 123.5, 127.9, 128.6, 130.2, 132.3, 134.7, 146.8, 157.0.

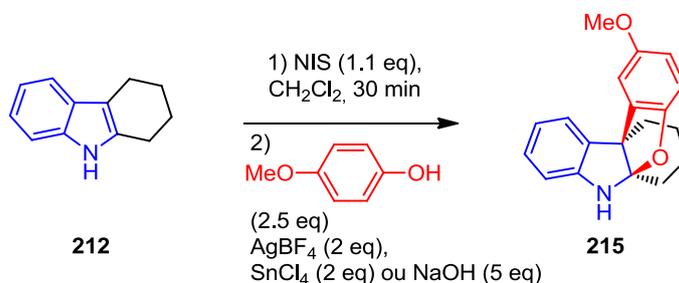
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 278.1539, ([C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO]<sup>+</sup>; [MH]<sup>+</sup>); found: 278.1533.



**(±)(5a*R*,10b*S*)-2-methoxy-6*H*-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-*b*]indole (215)**

At 0°C, under argon to a solution of *p*-methoxyphenol (108 mg, 0.871 mmol) and AgBF<sub>4</sub> (114 mg, 0.585 mmol) in DCM (1.5 mL), a solution of **213** (79 mg, 0.266 mmol) in DCM (1.5 mL) was added dropwise in 10 min followed by the addition SnCl<sub>4</sub> (0.6 mL, 0.60 mmol). The

resulting mixture was stirred for 3h, and the temperature was slowly warmed up to r.t.. The reaction was quenched by addition of NaOH 1M solution and filtered through a pad of Celite. The solution was extracted with DCM and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography afforded the desired product in **53%** yield (41.0 mg, 0.141 mmol) as white powder.



**General Procedure A (Lewis Acid):** To a solution of tetrahydrocarbazole (50.0 mg, 0.292 mmol) in DCM (2.9 mL), NIS (72 mg, 0.320 mmol, 1.1 eq) was added at r.t and, the solution was stirred for 30 min. at the same temperature. Then, the reaction was cooled down to 0°C and, 4-methoxyphenol (89 mg, 0.72 mmol, 2.5 eq),  $\text{AgBF}_4$ , (112 mg, 0.577 mmol, 2 eq),  $\text{SnCl}_4$  (1M in DCM, 0.58 mL, 0.577 mmol, 2 eq) were added. The resulting mixture was stirred for 3h and, the temperature was slowly warmed up to r.t. prior to be quenched by an aqueous NaOH 1M solution (2 mL). The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure to afforded a yellow-brown residue. Flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 90:10) gave the desired product in **53%** yield (45.3 mg, 0.155 mmol) as a white powder.

**General Procedure B (NaOH):** To a solution of tetrahydrocarbazole (52.0 mg, 0.304 mmol) in DCM (3.0 mL), NIS (75.1 mg, 0.334 mmol, 1.1 eq) was added at r.t and, the solution was stirred for 30 min. at the same temperature. Then, the reaction was cooled down to 0°C and, 4-methoxyphenol (94.2 mg, 0.760 mmol, 2.5 eq),  $\text{AgBF}_4$  (118 mg, 0.608 mmol, 2 eq), NaOH powder (60.8 mg, 1.52 mmol, 5 eq), were added. The resulting mixture was stirred for 3h and, the temperature was slowly warmed up to r.t. prior to be quenched by a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL). The solution was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure to afforded a blue residue. Flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 90:10) gave the desired product in (46.0 mg, 0.157 mmol) in **52%** yield as a white powder.

*Data for 215:*

**mp:** 159-163°C

**R<sub>f</sub>:** 0.2 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

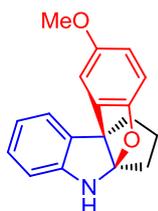
**IR (neat),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3344, 2935, 1480, 1266, 1198, 1166, 1027, 852, 781.

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 1.21-1.31 (m, 1 H), 1.33-1.44 (m, 1 H), 1.46-1.54 (m, 1 H), 1.59-1.65 (m, 1 H), 1.70 (ddd,  $J = 4.0, 11.1, 14.0$  Hz, 1 H), 1.91 (ddd,  $J = 4.9, 11.2, 14.0$  Hz, 1 H), 2.20 (td,  $J = 4.4, 13.7$  Hz, 1 H), 2.41 (td,  $J = 4.0, 13.7$  Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.78 (s, 1 H), 6.62-6.63 (m, 2 H), 6.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.76 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.02-7.09 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 20.1, 20.9, 32.1, 32.6, 56.2, 56.7, 109.6, 109.7, 109.8, 112.5, 120.1, 123.0, 128.0, 134.4, 134.5, 146.8, 153.2, 154.6.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated: 294.1489, ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$ ;  $[\text{MH}^+]$ ); found: 294.1494.

## 2. Oxidative coupling between different indoles and *p*-methoxyphenol



### (±)(5aR,10bS)-2-methoxy-6H-5a,10b-propanobenzofuro[2,3-*b*]indole (217)

**217** was prepared from tetrahydrocyclopenta[*b*]indole (54.0 mg, 0.344 mmol) following general procedure A using NIS (85.0 mg, 0.378 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (128 mg, 1.03 mmol, 2.5 eq),  $\text{AgBF}_4$  (133 mg, 0.688 mmol, 2 eq),  $\text{SnCl}_4$  (0.69 mL, 0.688 mmol, 2 eq) in DCM (3.0 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 80:20) afforded the desired product (15.0 mg, 0.054 mmol) in **16%** yield as an orange oil.

Data for **217**:

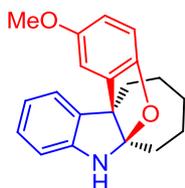
$R_f$ : 0.59 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR** (neat),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3368, 2950, 1492, 1464, 1262, 1170, 1019, 900, 805, 745.

$^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.77 (quint,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 2.11 (td,  $J = 6.8, 12.7$  Hz, 1 H), 2.23 (td,  $J = 6.8, 12.8$  Hz, 1 H), 2.35 (td,  $J = 6.1, 12.8$  Hz, 1 H), 2.41 (td,  $J = 6.4, 12.8$  Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 6.58 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 6.63 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.89 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 7.03 (dt,  $J = 1.4, 7.6$  Hz, 1 H), 7.27 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 25.9, 41.0, 56.3, 67.6, 109.4, 109.9, 110.0, 113.4, 117.9, 119.9, 123.4, 128.3, 133.1, 133.6, 148.7, 153.6, 154.9.

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ): calculated: 280.1332; ( $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2]^+$ ;  $[\text{MH}^+]$ ); found: 280.1325.



### (±)(5aR,10bS)-2-methoxy-6H-5a,10b-pentanobenzofuro[2,3-*b*]indole (218)

**218** was prepared from 5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indole (29.0 mg, 0.157 mmol) following general procedure A using NIS (38.7 mg, 0.172 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol

(48.6 mg, 0.392 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (60.9 mg, 0.314 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.31 mL, 0.314 mmol, 2 eq) in DCM (1.7 mL). Flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 90:10) afforded the desired product (26.5 mg, 0.086 mmol) in **55%** yield as a brown foam.

*Data for 218:*

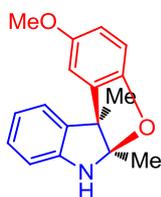
**R<sub>f</sub>**: 0.28 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

**IR (neat), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3379, 2926, 2853, 1605, 1492, 1270, 1205, 1035, 1024, 805, 743.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.45 (br, 4 H), 1.54–1.62 (m, 2 H), 2.08–2.20 (m, 2 H), 2.25 (br, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.63 (br, 1 H), 6.54–6.77 (m, 5 H), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 24.6, 25.5, 31.1, 36.9, 37.7, 56.3, 62.7, 108.5, 109.4, 109.8, 113.0 (2C), 119.4, 122.7, 128.1, 133.4, 134.6, 147.2, 152.0, 154.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 308.1645, ([C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [MH]<sup>+</sup>); found: 308.1651.



**(±)(5aR,10bS)-2-methoxy-5a,10b-dimethyl-6,10b-dihydro-5aH-benzofuro[2,3-b]indole (219)**

**219** was prepared from 2,3-dimethyl-1*H*-indole (45.0 mg, 0.310 mmol) following general procedure **A** using NIS (77.0 mg, 0.341 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (96.1 mg, 0.775 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (120 mg, 0.620 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.62 mL, 0.620 mmol, 2 eq) in DCM (3.0 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 90:10) afforded the desired product (17.0 mg, 0.063 mmol) in **20%** yield as a colorless oil.

*Data for 219:*

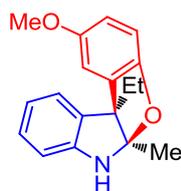
**R<sub>f</sub>**: 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3376, 2964, 1607, 1489, 1467, 1274, 1226, 1207, 1168, 1030, 843, 746.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.57 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 6.61 (t, *J* = 3.1 Hz, 2 H), 6.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.02 (dt, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 21.1, 21.3, 56.3, 57.3, 109.2, 109.7, 109.9, 110.7, 112.8, 119.9, 123.1, 128.2, 133.9, 134.7, 146.6, 151.9, 154.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 268.1332, ([C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [MH]<sup>+</sup>); found: 268.1325.



**(±)(5aR,10bS)-10b-ethyl-2-methoxy-5a-methyl-6,10b-dihydro-5aH-benzofuro[2,3-b]indole (220)**

**220** was prepared from 3-ethyl-2-methyl-1*H*-indole (52.0 mg, 0.327 mmol) following general procedure *A* using NIS (80.9 mg, 0.359 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (101 mg, 0.817 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (127 mg, 0.654 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.65 mL, 0.654 mmol, 2 eq) in DCM (3.0 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 90:10) afforded the desired product (39 mg, 0.139 mmol) in **42%** yield as an orange powder.

*Data for 220:*

**mp:** 126-130°C

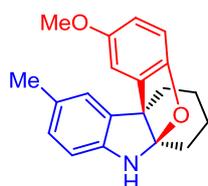
**R<sub>f</sub>:** 0.5 (Heptane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3370, 2970, 2936, 1648, 1607, 1588, 1466, 1267, 1233, 1163, 1032, 746.

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 2.02 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.76 (br, 1 H), 6.61-6.68 (m, 3 H), 6.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 9.1, 20.7, 27.0, 56.2, 60.0, 109.3, 109.5, 110.3, 110.8, 112.5, 119.9, 123.6, 128.1, 132.0, 133.9, 147.4, 152.5, 154.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 282.1489, ([C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [MH]<sup>+</sup>); found: 282.1484.



**(±)(5aR,10bS)-2-methoxy-9-methyl-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (222)**

**222** was prepared from 6-methyl-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (50 mg, 0.270 mmol) following general procedure *A* using NIS (66.8 mg, 0.297 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (83.7 mg, 0.675 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (105 mg, 0.540 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.54 mL, 0.540 mmol, 2 eq) in DCM (2.7 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 80:20) afforded the desired product (44 mg, 0.143 mmol) in **53%** yield as a white powder.

*Data for 222:*

**mp:** 172-176°C

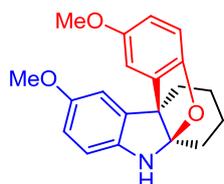
**R<sub>f</sub>:** 0.53 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3359, 2934, 2857, 1604, 1493, 1480, 1434, 1264, 1214, 1031, 803.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.19-1.29 (m, 1 H), 1.32-1.44 (m, 1 H), 1.47-1.55 (m, 1 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 1.88 (ddd, *J* = 4.6, 11.3, 14.1 Hz, 1 H), 2.16-2.22 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.42 (td, *J* = 3.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.73 (br, 1 H), 6.60-6.63 (m, 3 H), 6.84-6.86 (m, 2 H), 6.95 (t, *J* = 1.4 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 20.3, 21.1, 21.2, 32.1, 32.7, 56.2, 56.6, 109.7, 109.8, 109.9, 112.7, 123.7, 128.4, 129.6, 133.4, 134.7, 144.4, 153.2, 154.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 308.1645, ([C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 308.1635.



**(±)(5aR,10bS)-2,9-dimethoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-*b*]indole (223)**

**223** was prepared from 6-methoxy-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (51.0 mg, 0.253 mmol) following general procedure A using NIS (62.7 mg, 0.279 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (78.4 mg, 0.632 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (98.1 mg, 0.506 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.51 mL, 0.506 mmol, 2 eq) in DCM (2.5 mL). Flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 80:20) afforded the desired product (33 mg, 0.102 mmol) in **40%** yield as a brown foam.

*Data for 223:*

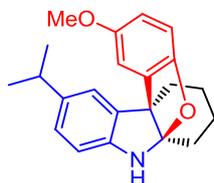
**R<sub>f</sub>** : 0.44 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3371, 2933, 2857, 1604, 1493, 1434, 1263, 1237, 1207, 1031, 802.

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.22-1.31 (m, 1 H), 1.33-1.41 (m, 1 H), 1.43-1.56 (m, 1 H), 1.58-1.68 (m, 2 H), 1.86 (ddd, *J* = 4.8, 11.1, 13.9 Hz, 1 H), 2.21 (td, *J* = 3.9, 13.8 Hz, 1 H), 2.41 (td, *J* = 3.7, 14.1 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 6.60-6.65 (m, 4 H), 6.74 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 20.3, 21.3, 32.2, 32.8, 56.1, 56.3, 57.0, 109.9, 110.0, 110.1, 110.5, 112.6, 112.8, 115.0, 116.2, 133.0, 136.1, 140.6, 153.1, 154.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 324.1594, ([C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; [MH]<sup>+</sup>); found: 324.1594.



**(±)(5aR,10bS)-9-isopropyl-2-methoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-*b*]indole (224)**

**224** was prepared from 6-isopropyl-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (59.0 mg, 0.277 mmol) following general procedure A using NIS (68.4 mg, 0.304 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (85.8 mg, 0.692 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (107 mg, 0.554 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.55 mL, 0.554

mmol, 2 eq) in DCM (2.5 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 90:10) afforded the desired product (10.0 mg, 0.030 mmol) in **11%** yield as a colorless oil.

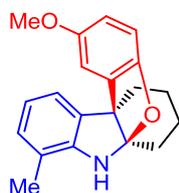
*Data for 224:*

**R<sub>f</sub>**: 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.14 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.26-1.31 (m, 1 H), 1.33-1.39 (m, 1 H), 1.50 (td, *J* = 4.1, 12.5 Hz, 1 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 1.84-1.94 (m, 2 H), 2.18-2.26 (m, 1 H), 2.42 (td, *J* = 4.4, 14.1 Hz, 1 H), 2.77 (quint, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 6.61-6.66 (m, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 6.90-6.94 (m, 2 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 20.2, 21.3, 24.4, 24.7, 32.1, 33.0, 33.9, 56.2, 56.8, 109.8, 110.0, 110.1, 112.2, 121.2, 125.7, 133.3, 133.5, 134.6, 141.3, 144.5, 153.1, 154.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 336.1958, ([C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 336.1957.



**(±)(5aR,10bS)-2-methoxy-7-methyl-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (225)**

**225** was prepared from 8-methyl-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (50.0 mg, 0.270 mmol) following general procedure A using NIS (67.0 mg, 0.297 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (83.7 mg, 0.675 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (105 mg, 0.540 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.54 mL, 0.540 mmol, 2 eq) in DCM (2.5 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 90:10) afforded the desired product (8.0 mg, 0.026 mmol) in **20%** yield as a colorless oil.

*Data for 225:*

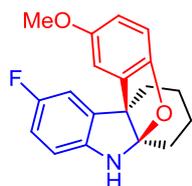
**R<sub>f</sub>**: 0.28 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3349, 2934, 2856, 1599, 1484, 1264, 1211, 1171, 1031, 797.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.21-1.29 (m, 1 H), 1.33-1.43 (m, 1 H), 1.45-1.53 (m, 1 H), 1.56-1.71 (m, 2 H), 1.92 (ddd, *J* = 5.1, 10.1, 14.7 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.21 (td, *J* = 4.3, 14.2 Hz, 1 H), 2.39 (td, *J* = 5.3, 14.2 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.60 (br, 1 H), 6.60 (s, 2 H), 6.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.86-6.92 (m, 3 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 17.0, 20.1, 21.0, 32.2, 32.8, 56.3, 57.1, 109.9, 112.5, 119.1, 120.4, 120.5, 129.1, 133.5, 133.9, 145.4, 153.1, 154.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 308.1645; ([C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 308.1637.



**(±)(5aR,10bS)-9-fluoro-2-methoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (226)**

**226** was prepared from 6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (51.0 mg, 0.270 mmol) following general procedure A using NIS (66.8 mg, 0.297 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (83.7 mg, 0.675 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (104 mg, 0.540 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.54 mL, 0.540 mmol, 2 eq) in DCM (2.5 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 80:20) led to the desired product (27.0 mg, 0.087 mmol) in **32%** yield as a colorless oil.

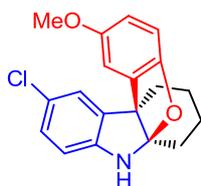
*Data for 226:*

**R<sub>f</sub>**: 0.53 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.20-1.30 (m, 1 H), 1.33-1.44 (m, 1 H), 1.47-1.54 (m, 1 H), 1.57-1.67 (m, 2 H), 1.85 (ddd, *J* = 4.6, 11.5, 13.8 Hz, 1 H), 2.20 (td, *J* = 4.4, 13.7 Hz, 1 H), 2.40 (td, *J* = 3.8, 14.1 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 6.60 (dd, *J* = 4.3, 8.1 Hz, 1 H), 6.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 6.71 (dd, *J* = 2.6, 8.7 Hz, 1 H), 6.75 (td, *J* = 2.4, 8.2 Hz, 1 H), 6.90, (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 20.2, 21.2, 32.1, 32.6, 56.2, 56.9, 109.7, 110.0, 110.4, 110.7, 112.8, 114.0, 114.3, 132.5, 136.1, 142.7, 153.1, 154.7, 156.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 312.1394; ([C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>F]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 312.1408.



**(±)(5aR,10bS)-9-chloro-2-methoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (227)**

**227** was prepared from 6-chloro-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (50.0 mg, 0.243 mmol) following general procedure A using NIS (60.3 mg, 0.268 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (75.3 mg, 0.607 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (94.3 mg, 0.486 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.48 mL, 0.486 mmol, 2 eq) in DCM (2.5 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 80:20) led to the desired product (38.0 mg, 0.116 mmol) in **48%** yield as a brown powder.

*Data for 227:*

**mp:** 172-178°C

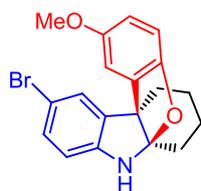
**R<sub>f</sub>**: 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3368, 2937, 2857, 1603, 1485, 1433, 1264, 1214, 1163, 1030, 809, 740.

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.18-1.30 (m, 1 H), 1.32-1.42 (m, 1 H), 1.44-1.54 (m, 1 H), 1.62 (ddd, *J* = 4.5, 11.4, 13.5 Hz, 2 H), 1.85 (ddd, *J* = 4.9, 10.4, 14.6 Hz, 1 H), 2.19 (td, *J* = 4.0, 14.0 Hz, 1 H), 2.39 (td, *J* = 4.0, 14.1 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 6.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.63 (m, 2 H), 6.69 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 2.3, 6.6 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 19.9, 20.8, 31.8, 32.3, 56.1, 56.6, 109.6, 109.8, 110.6, 112.6 (2C), 123.2, 124.6, 127.7, 132.3, 136.2, 145.2, 152.9, 154.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 328.1099, ([C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 328.1090.



**(±)(5aR,10bS)-9-bromo-2-methoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (228)**

**228** was prepared from 6-bromo-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (51.0 mg, 0.205 mmol) following general procedure A using NIS (50.6 mg, 0.225 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (63.5 mg, 0.512 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (79.5 mg, 0.410 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.41 mL, 0.410 mmol, 2 eq) in DCM (2.0 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 80:20) led to the desired product (45 mg, 0.121 mmol) in **59%** yield as a yellow powder.

*Data for 228:*

**mp:** 190-194°C

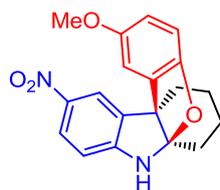
**R<sub>f</sub>:** 0.45 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3349, 2936, 2856, 1602, 1484, 1433, 1263, 1215, 1162, 1050, 1029, 806.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.17-1.28 (m, 1 H), 1.29-1.41 (m, 1 H), 1.45-1.54 (m, 1 H), 1.59-1.67 (m, 2 H), 1.86 (ddd, *J* = 4.5, 11.3, 13.7 Hz, 1 H), 2.18 (td, *J* = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.38 (td, *J* = 4.2, 14.1 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 6.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.63 (m, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 7.12 (m, 2 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 20.1, 21.0, 32.0, 32.6, 56.2, 56.8, 109.8, 110.0, 111.3, 111.9, 112.8, 126.2, 130.7, 132.4, 136.8, 145.8, 153.1, 154.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 372.0594, ([C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 372.0574.



**(±)(5aR,10bS)-2-methoxy-9-nitro-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (229)**

**229** was prepared from 6-nitro-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (36.0 mg, 0.166 mmol) following general procedure A using NIS (41.1 mg, 0.183 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (51.5 mg, 0.415 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (64.4 mg, 0.332 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.33 mL, 0.332 mmol, 2 eq) in DCM (1.6 mL). Flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc 80:20) afforded the desired product (26 mg, 0.077 mmol) in **46%** yield as an orange oil.

*Data for 229:*

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 80:20).

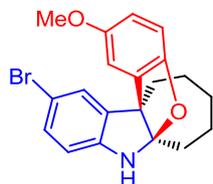
**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3369, 2934, 2857, 1597, 1511, 1490, 1323, 1267, 1213, 820, 737.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.27-1.38 (m, 2 H), 1.43-1.52 (m, 1 H), 1.61-1.68 (m, 1 H), 1.79 (ddd, *J* = 3.9, 10.1, 14.4 Hz, 1 H), 1.97 (ddd, *J* = 4.9, 10.1, 14.2 Hz, 1 H), 2.16 (td, *J* = 5.1, 14.4 Hz, 1 H), 2.37 (td, *J* = 5.0, 14.0 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H, H), 5.34 (s, 1 H), 6.62 (d, *J*

= 8.6 Hz, 1 H), 6.65 (s, 2 H), 6.91 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1 H), 7.96 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 8.02 (dd,  $J = 2.2, 8.7$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 19.3, 19.8, 31.6, 32.0, 56.3, 56.5, 107.9, 109.1, 109.7, 110.3, 113.6, 119.7, 126.2, 131.8, 134.8, 141.1, 152.7, 152.8, 155.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 339.1339, ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 339.1329.



### (±)(5aR,10bS)-9-bromo-2-methoxy-6H-5a,10b-pentanobenzofuro[2,3-b]indole (230)

**230** was prepared from 2-bromo-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indole (46.0 mg, 0.176 mmol) following general procedure **A** using NIS (43.4 mg, 0.193 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (54.6 mg, 0.440 mmol, 2.5 eq),  $\text{AgBF}_4$  (68.3 mg, 0.352 mmol, 2 eq),  $\text{SnCl}_4$  (0.35 mL, 0.352 mmol, 2 eq) in DCM (1.7 mL). Purification on silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 80:20) led to the desired product (32 mg, 0.083 mmol) in **47%** yield as a white foam.

*Data for 230:*

**R<sub>f</sub>**: 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3462, 2927, 2853, 1601, 1490, 1475, 1433, 1270, 1204, 1034, 808, 736.

**$^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 1.38–1.54 (m, 5 H), 2.06–2.21 (m, 5 H), 3.74 (s, 3 H), 6.42 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.63 (m, 2 H), 6.73 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 7.08 (dd,  $J = 2.1, 8.2$  Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (90.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 24.5, 25.4, 30.9, 36.7, 37.5, 56.3, 62.7, 109.6, 109.7, 109.8, 110.8, 113.2, 125.8, 130.8, 133.8, 135.6, 146.2, 151.9, 154.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 386.0750, ( $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Br}]^+$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 386.0733.

### 3. Oxidative coupling with different phenols



### (±)(5aR,10bS)-2-ethoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (231)

**231** was prepared from tetrahydrocarbazole (34.0 mg, 0.199 mmol) following general procedure A using NIS (49.2 mg, 0.219 mmol, 1.1 eq), 4-ethoxyphenol (68.6 mg, 0.497 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (77.2 mg, 0.398 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.39 mL, 0.398 mmol, 2 eq) in DCM (2.5 mL). Purification on silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 90:10) led to the desired product (30 mg, 0.097 mmol) in **49%** yield as a white powder.

Data for **231**:

**mp**: 173-178°C

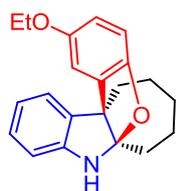
**R<sub>f</sub>**: 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

**IR (neat), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3340, 2935, 1484, 1262, 1198, 1166, 1027, 781, 749.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.21-1.28 (m, 1 H), 1.33-1.43 (m, 1 H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.46-1.52 (m, 1 H), 1.59-1.66 (m, 1 H), 1.68 (ddd, *J* = 4.0, 11.4, 13.9 Hz, 1 H), 1.90 (ddd, *J* = 4.9, 11.0, 13.9 Hz, 1 H), 2.19 (td, *J* = 4.4, 13.8 Hz, 1 H), 2.40 (td, *J* = 3.9, 14.0 Hz, 1 H), 3.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.77 (s, 1 H), 6.60 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.75 (dt, *J* = 0.9, 7.4 Hz, 1 H), 6.94 (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.03 (dt, *J* = 1.1, 7.8 Hz, 1 H), 7.06 (dd, *J* = 0.9, 7.0 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 15.2, 20.1, 20.9, 32.1, 32.6, 56.7, 64.5, 109.7, 109.8 (2C), 110.6, 113.2, 120.2, 123.0, 128.0, 133.3, 134.5, 146.8, 153.2, 153.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 308.1645, ([C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 308.1641.



**(±)(5aR,10bS)-2-ethoxy-6H-5a,10b-pentanobenzofuro[2,3-b]indole (232)**

**232** was prepared from 5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indole (23.0 mg, 0.124 mmol) following general procedure A using NIS (30.6 mg, 0.136 mmol, 1.1 eq), 4-ethoxyphenol (51.3 mg, 0.372 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (48.1 mg, 0.248 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.25 mL, 0.248 mmol, 2 eq) in DCM (2.0 mL). Purification on silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 90:10) led to the desired product (24 mg, 0.074 mmol) in **60%** yield as a brown powder.

Data for **232**:

**mp**: 149-155°C

**R<sub>f</sub>**: 0.33 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

**IR (neat), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3384, 2927, 1492, 1476, 1194, 1099, 1043, 888, 792, 745.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.40-1.48 (m, 4 H), 1.53-1.64 (m, 2 H), 2.07-2.20 (m, 2 H), 2.22-2.27 (m, 2 H), 3.94 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 4.62 (br, 1 H), 6.54-6.65 (m, 3 H), 6.72 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.00 (dt, *J* = 1.3, 7.7 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 15.2, 24.6, 25.5, 31.1, 36.9, 37.7, 62.7, 64.6, 108.5, 109.4, 110.6, 113.0, 113.7, 119.3, 122.7, 128.1, 133.4, 134.5, 147.2, 152.0, 153.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 322.1802, ([C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 322.1813.



(±)(5aR,10bS)-2-(benzyloxy)-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (**233**)

**233** was prepared from tetrahydrocarbazole (44.0 mg, 0.256 mmol) following general procedure **A** using NIS (63.2 mg, 0.281 mmol, 1.1 eq), 4-benzyloxyphenol (154 mg, 0.770 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (99.0 mg, 0.512 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.51 mL, 0.512 mmol, 2 eq) in DCM (2.0 mL). Purification on silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 90:10) led to the desired product (25 mg, 0.068 mmol) in **26%** yield as a yellow oil.

*Data for 233:*

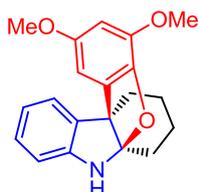
**R<sub>f</sub>**: 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

**IR (neat), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3352, 2923, 1480, 1266, 1190, 1027, 784, 761, 733, 693.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.23-1.34 (m, 1 H), 1.36-1.47 (m, 1 H), 1.48-1.57 (m, 1 H), 1.63-1.69 (m, 1 H), 1.71 (ddd, *J* = 4.3, 11.3, 13.7 Hz, 1 H), 1.94 (ddd, *J* = 4.9, 11.1, 14.0 Hz, 1 H), 2.23 (td, *J* = 4.5, 14.0 Hz, 1 H), 2.42 (td, *J* = 3.8, 14.0 Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 6.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.73 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 2H), 6.79 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.04-7.09 (m, 2 H), 7.33-7.48 (m, 5 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 20.1, 20.9, 32.1, 32.6, 56.7, 71.4, 109.8, 111.1, 113.8, 120.2, 123.1, 127.9, 128.0, 128.1, 128.8, 133.4, 134.5, 137.5, 146.8, 153.4, 153.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 370.1802; ([C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 370.1818.



(±)(5aR,10bS)-2,4-dimethoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (**244**)

**244** was prepared from tetrahydrocarbazole (51.0 mg, 0.298 mmol) following general procedure **B** using NIS (73.8 mg, 0.328 mmol, 1.1 eq), 2,4-dimethoxyphenol (114 mg, 0.745 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (116 mg, 0.596 mmol, 2 eq), NaOH powder (59.6 mg, 1.49 mmol, 5 eq) in DCM (3 mL). Flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 80:20) gave the desired product in (41.0 mg, 0.127 mmol) **42%** yield as a white powder.

*Data for 244:*

**mp:** 173-178°C

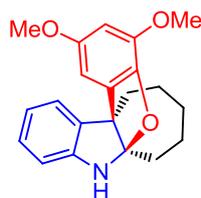
**R<sub>f</sub>**: 0.1 (Pentane/Et<sub>2</sub>O 80:20)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3367, 2934, 1605, 1494, 1465, 1222, 1148, 1046, 747.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.27-1.30 (m, 1 H), 1.33-1.40 (m, 1 H), 1.49 (ddd, *J* = 4.5, 8.5, 8.7 Hz, 1 H), 1.61-1.70 (m, 2 H), 1.94 (ddd, *J* = 4.8, 11.0, 13.9 Hz, 1 H), 2.24 (td, *J* = 4.1, 14.0 Hz, 1 H), 2.39 (td, *J* = 4.2, 13.9 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 6.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.00-7.06 (m, 2 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 20.2, 21.0, 32.2, 32.6, 56.0, 56.2, 57.0, 99.0, 99.6, 109.8, 114.6, 120.1, 122.9, 128.0, 133.0, 134.3, 141.5, 144.7, 146.9, 155.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 324.1594, ([C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 324.1595.



**(±)(5aR,10bS)-2,4-dimethoxy-6H-5a,10b-pentanobenzofuro[2,3-b]indole (245)**

**245** was prepared from tetrahydrocarbazole (58.0 mg, 0.313 mmol) following general procedure **B** using NIS (77.6 mg, 0.345 mmol, 1.1 eq), 2,4-dimethoxyphenol (120 mg, 0.782 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (121 mg, 0.626 mmol, 2 eq), NaOH powder (62.0 mg, 1.55 mmol, 5 eq) in DCM (3 mL). Flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 80:20) gave the desired product in (64.0 mg, 0.190 mmol) **61%** yield as a white powder.

*Data for 245:*

**mp:** 162-168°C

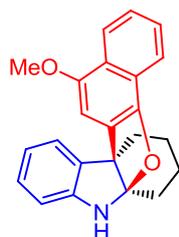
**R<sub>f</sub>:** 0.08 (Pentane/Et<sub>2</sub>O 80:20)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3390, 2927, 2852, 1606, 1499, 1337, 1232, 1201, 1149, 1048, 914, 835, 739.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.42-1.46 (m, 4 H), 1.53-1.58 (m, 2 H), 2.12-2.18 (m, 1 H), 2.25-2.31 (m, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.70 (br, 1 H), 6.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 6.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 6.99 (dt, *J* = 1.0, 7.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 24.6, 25.5, 31.0, 36.5, 37.7, 56.0, 56.2, 63.1, 98.9, 99.3, 108.2, 113.2, 119.0, 122.6, 128.0, 133.0, 134.2, 140.4, 144.3, 147.2, 155.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 338.1751, ([C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 338.1743.



**(±)(6bS,11aR)-5-methoxy-11H-6b,11a-butanonaphtho[2',1':4,5]furo[2,3-b]indole (250)**

**250** was prepared from tetrahydrocarbazole (52.0 mg, 0.304 mmol) following general procedure **B** using NIS (75.1 mg, 0.334 mmol, 1.1 eq), 4-methoxynaphtalen-1-ol (132 mg, 0.760 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (118 mg, 0.608 mmol, 2 eq), NaOH powder (60.8 mg, 1.52 mmol, 5 eq) in DCM (3 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 90:10) gave the desired product (49 mg, 0.143 mmol) in **47%** yield as a violet powder.

*Data for 250:*

**mp:** 220-226°C

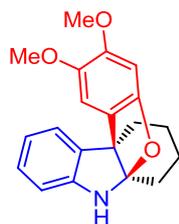
**R<sub>f</sub>:** 0.27 (Pentane/Et<sub>2</sub>O 90:10)

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3349, 2934, 1610, 1466, 1399, 1264, 1214, 1111, 743.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 1.26-1.35 (m, 1 H), 1.38-1.47 (m, 1 H), 1.50-1.57 (m, 1 H), 1.60-1.68 (m, 1 H), 1.82 (ddd,  $J = 4.1, 10.9, 14.7$  Hz, 1 H), 2.04 (ddd,  $J = 4.9, 10.2, 14.3$  Hz, 1 H), 2.28 (td,  $J = 5.0, 14.2$  Hz, 1 H), 2.48 (td,  $J = 4.8, 14.2$  Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 6.71 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 6.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.03 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.14 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 7.35-7.42 (m, 2 H), 7.84 (dd,  $J = 1.9, 7.2$  Hz, 1 H), 8.15 (dd,  $J = 1.8, 7.6$  Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 19.8, 20.6, 32.2, 32.3, 56.4, 57.7, 99.7, 109.9, 120.1, 121.5, 121.7, 122.6, 122.8, 123.7, 125.2, 125.7, 126.1, 127.9 (2C), 134.7, 147.0, 148.4, 150.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 344.1645, ([C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 344.1637.



**(±)(5aR,10bS)-2,3-dimethoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (252)**

**252** was prepared from tetrahydrocarbazole (53.0 mg, 0.310 mmol) following general procedure **B** using NIS (76.7 mg, 0.341 mmol, 1.1 eq), 3,4-dimethoxyphenol (119 mg, 0.775 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (120 mg, 0.620 mmol, 2 eq), NaOH powder (62.0 mg, 1.55 mmol, 5 eq) in DCM (3.1 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 90:10) gave the desired product **252** in (41.0 mg, 0.127 mmol) **40%** yield as a white powder, and **253** in (25 mg, 0.077 mmol) **25%** yield as a white powder.

*Data for 252:*

**mp:** 98-106°C

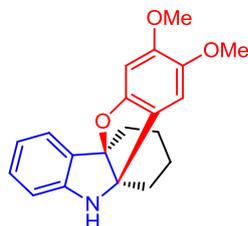
**R<sub>f</sub>:** 0.50 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3364, 2935, 1711, 1613, 1495, 1468, 1412, 1271, 1189, 1148, 1093, 980, 804, 743.

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 1.32-1.37 (m, 1 H), 1.40-1.58 (m, 2 H), 1.63-1.80 (m, 2 H), 1.96 (ddd,  $J = 4.5, 10.4, 14.2$  Hz, 2 H), 2.22 (dt,  $J = 4.8, 9.4$  Hz, 1 H), 2.41 (dt,  $J = 4.2, 9.4$  Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.80 (br, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 6.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.80 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.04-7.11 (m, 2 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 19.9, 20.6, 32.0, 32.5, 56.2, 56.6, 57.5, 95.8, 107.8, 109.7, 109.8, 120.1, 122.4, 122.8, 127.9, 134.7, 144.0, 146.8, 149.7, 153.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 324.1594, ([C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 324.1603.



**(±)(4bR,9bR)-7,8-dimethoxy-10H-4b,9b-butanobenzofuro[3,2-b]indole (253)**

*Data for 253:*

**mp:** 178-184°C

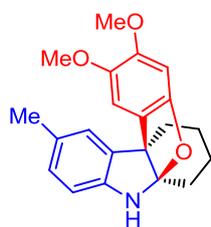
**R<sub>f</sub>:** 0.4 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**IR (neat), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3336, 2942, 1611, 1496, 1318, 1159, 1135, 1035, 1003, 829, 749.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.21-1.35 (m, 2 H), 1.51-1.65 (m, 2 H), 1.78-1.89 (m, 1 H), 1.99-2.09 (m, 1 H), 2.19-2.34 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.42 (s, 1 H), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.82 (dt, *J* = 0.9, 7.4 Hz, 1 H), 7.14 (dt, *J* = 1.3, 7.7 Hz, 1 H), 7.35 (dd, *J* = 1.3, 7.3 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 18.6 (2C), 30.1, 32.3, 56.2, 57.3, 73.1, 95.9, 97.2, 107.3, 111.4, 119.9, 121.7, 124.4, 129.6, 130.5, 144.0, 150.2, 150.9, 154.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 324.1594, ([C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 324.1593.



**(±)(5aR,10bS)-2,3-dimethoxy-9-methyl-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (256)**

**256** was prepared from 6-methyl-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (51.0 mg, 0.276 mmol) following general procedure **B** using NIS (68.1 mg, 0.303 mmol, 1.1 eq), 3,4-dimethoxyphenol (106 mg, 0.690 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (107 mg, 0.552 mmol, 2 eq), NaOH powder (55.2 mg, 1.38 mmol, 5 eq) in DCM (2.7 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 80:20) gave the desired product **256** as a yellow foam in (49.0 mg, 0.145 mmol) **52%** yield, and **257** in (4mg, 0.012 mmol) **4%** yield as a yellow powder.

*Data for 256:*

**R<sub>f</sub>:** 0.31 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

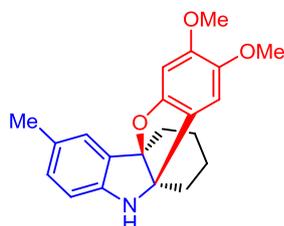
**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3370, 2931, 2858, 1716, 1615, 1497, 1463, 1187, 1153, 1099, 984, 877.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.17-1.31 (m, 1H), 1.33-1.42 (m, 1 H), 1.44-1.53 (m, 1 H), 1.58-1.70 (m, 2 H), 1.88 (ddd, *J* = 4.7, 10.3, 14.6 Hz, 1 H), 2.18 (td, *J* = 4.6, 13.2 Hz, 1

H), 2.21 (s, 3 H, H), 2.37 (td,  $J = 4.2, 14.2$  Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.38 (s, 1 H), 6.59 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.83 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 6.88 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 19.9, 20.7, 21.0, 31.9, 32.4, 56.1, 56.4, 57.4, 95.7, 107.7, 109.5 (2C), 122.2, 123.3, 128.1, 129.4, 134.8, 143.7, 144.2, 149.6, 153.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 338.1751, ( $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3]^+$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 338.1747.



**(±)(4bR,9bR)-7,8-dimethoxy-3-methyl-10H-4b,9b-butanobenzofuro[3,2-b]indole (257)**

*Data for 257:*

**mp:** 150-157°C

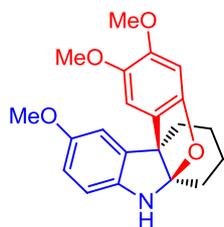
**R<sub>f</sub>:** 0.2 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3347, 2939, 1617, 1497, 1454, 1191, 1153.

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 1.25-1.34 (m, 2 H), 1.53-1.64 (m, 2 H), 1.80-1.89 (m, 1 H), 1.99-2.08 (m, 1 H), 2.18-2.26 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.41 (s, 1 H), 6.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 18.6, 18.7, 21.1, 30.1, 32.3, 56.2, 57.2, 73.5, 95.8, 97.3, 107.1, 112.0, 121.4, 124.8, 130.1, 130.2, 131.2(2C), 144.0, 150.8, 153.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 338.1751, ( $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3]^+$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 338.1747.



**(±)(5aR,10bS)-2,3,9-trimethoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (258)**

**258** was prepared from 6-methoxy-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (50.0 mg, 0.249 mmol) following general procedure **B** using NIS (61.4 mg, 0.273 mmol, 1.1 eq), 3,4-dimethoxyphenol (95.8 mg, 0.622 mmol, 2.5 eq),  $\text{AgBF}_4$  (96.6 mg, 0.498 mmol, 2 eq), NaOH powder (50.0 mg, 1.24 mmol, 5 eq) in DCM (2.7 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 80:20) gave the desired product **258** as a brown oil in (23.0 mg, 0.065 mmol) **26%** yield.

*Data for 258:*

**R<sub>f</sub>:** 0.2 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

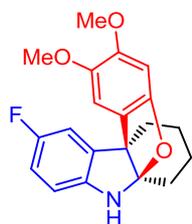
**IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3365, 2939, 1615, 1495, 1455, 1205, 1032, 809.

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 1.21-1.32 (m, 1 H), 1.34-1.42 (m, 1 H), 1.43-1.54 (m, 1 H), 1.58-1.70 (m, 2 H), 1.89 (ddd,  $J = 4.7, 10.5, 14.1$  Hz, 1 H), 2.2 (td,  $J = 4.4, 13.9$  Hz, 1

H), 2.37 (td,  $J = 4.4, 13.9$  Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.39 (s, 1 H), 6.55–6.65 (m, 3 H), 6.86 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 20.1, 21.2, 32.1, 32.7, 56.1, 56.2, 56.9, 57.5, 96.0, 107.8, 110.2, 110.5, 112.4, 121.8, 136.6, 140.4, 143.9, 149.9, 153.3, 154.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 354.1700;  $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4]^+$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 354.1703.



**(±)(5aR,10bS)-9-fluoro-2,3-dimethoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (260)**

**260** was prepared from 6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (51.0 mg, 0.269 mmol) following general procedure **B** using NIS (66.8 mg, 0.297 mmol, 1.1 eq), 3,4-dimethoxyphenol (104 mg, 0.675 mmol, 2.5 eq),  $\text{AgBF}_4$  (105 mg, 0.540 mmol, 2 eq), NaOH powder (54.0 mg, 1.35 mmol, 5 eq) in DCM (2.7 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 80:20) gave the desired product **260** as a yellow powder in (41.0 mg, 0.120 mmol) **45%** yield, and **261** in (6.0 mg, 0.018 mmol), **6%** yield as a yellow powder.

*Data for 260:*

**mp**: 166–172°C

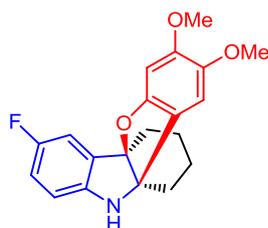
**R<sub>f</sub>**: 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)**: 3359, 2937, 1710, 1614, 1495, 1485, 1454, 1187, 1155, 1133, 989, 811, 781.

**$^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)**: 1.21–1.31 (m, 1 H), 1.33–1.41 (m, 1 H), 1.44–1.54 (m, 1 H), 1.57–1.69 (m, 2 H), 1.87 (ddd,  $J = 4.6, 11.6, 13.5$  Hz, 1 H), 2.17 (td,  $J = 4.4, 14.4$  Hz, 1 H), 2.35 (td,  $J = 3.8, 14.1$  Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.39 (s, 1 H), 6.58 (dd,  $J = 4.0, 8.4$  Hz, 1 H), 6.69 (dd,  $J = 2.5, 9.1$  Hz, 1 H), 6.75 (td,  $J = 2.5, 8.3$  Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)**: 19.9, 20.8, 32.0, 32.4, 56.2, 56.8, 57.5, 95.9, 107.5, 110.0, 110.1 (d,  $J = 7.9$  Hz), 110.3 (d,  $J = 24.1$  Hz), 113.4 (d,  $J = 24.1$  Hz), 121.5, 136.4 (d,  $J = 6.0$  Hz), 142.7, 144.1, 149.9, 153.4, 157.9 (d,  $J = 235$  Hz).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 342.1500,  $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{F}]^+$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 342.1501.



**(±)(4bR,9bR)-3-fluoro-7,8-dimethoxy-10H-4b,9b-butanobenzofuro[3,2-b]indole (261)**

*Data for 261:*

**mp:** 176-184°C

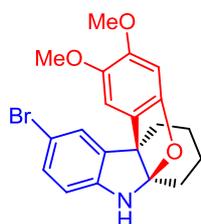
**R<sub>f</sub>:** 0.27 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3363, 2940, 2867, 1712, 1617, 1493, 1454, 1194, 1155.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 1.26-1.36 (m, 2 H), 1.55-1.65 (m, 2 H), 1.88-1.97 (m, 1 H), 2.03-2.11 (m, 1 H), 2.15-2.24 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.42 (s, 1 H), 6.66 (dd,  $J$  = 4.0, 8.7 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.87 (dt,  $J$  = 2.5, 8.7 Hz, 1 H), 7.05 (dd,  $J$  = 2.8, 7.8 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 18.4, 18.5, 30.1, 32.2, 56.2, 57.2, 74.2, 95.8, 96.7, 107.0, 111.2, 111.5, 112.9, 117.0, 117.3, 121.1, 132.0, 144.2, 151.0, 153.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 342.1500, ([C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>F]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 342.1491.



**(±)(5aR,10bS)-9-bromo-2,3-dimethoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (262)**

**262** was prepared from 6-bromo-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (51.0 mg, 0.205 mmol) following general procedure **B** using NIS (50.6 mg, 0.225 mmol, 1.1 eq), 3,4-dimethoxyphenol (78.8 mg, 0.512 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (79.5 mg, 0.410 mmol, 2 eq), NaOH powder (40.8 mg, 1.02 mmol, 5 eq) in DCM (2.0 mL). Flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 80:20) gave the desired product **262** (35.0 mg, 0.087 mmol) in **42%** yield as a white solid, and **263** in (5.0 mg, 0.012 mmol) **6%** yield as a white solid.

*Data for 262:*

**mp:** 190-195°C

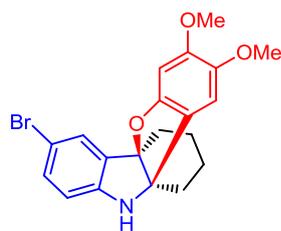
**R<sub>f</sub>:** 0.15 (Pentane/Et<sub>2</sub>O 80:20)

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3364, 2936, 2857, 1710, 1614, 1495, 1474, 1100, 983, 809, 736.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 1.20-1.24 (m, 1 H), 1.32-1.42 (m, 1 H), 1.44-1.53 (m, 1 H), 1.58-1.69 (m, 2 H), 1.87 (ddd,  $J$  = 4.9, 11.1, 14.1 Hz, 1 H), 2.15 (td,  $J$  = 4.8, 14.5 Hz, 1 H), 2.33 (td,  $J$  = 3.7, 13.9 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.77 (br, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 6.54 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.09-7.12 (m, 2 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 19.9, 20.7, 31.9, 32.4, 56.2, 56.7, 57.5, 95.8, 107.5, 110.0, 111.2, 111.8, 121.4, 126.0, 130.6, 137.1, 144.1, 145.8, 150.0, 153.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 402.0699, ([C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Br]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 402.0683.



(±)(4bR,9bR)-3-bromo-7,8-dimethoxy-10H-4b,9b-butanobenzofuro[3,2-b]indole (**263**)

Data for **263**:

mp: 196-203°C

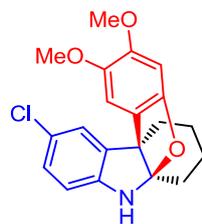
R<sub>f</sub>: 0.15 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>): 3344, 2934, 2858, 1611, 1495, 1473, 1191, 829.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.26-1.37 (m, 2 H), 1.52-1.64 (m, 2 H), 1.81-1.92 (m, 1 H), 1.99-2.09 (m, 1 H), 2.15-2.23 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 6.41 (s, 1 H), 6.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 18.4 (2C), 30.1, 32.2, 56.2, 57.2, 73.9, 95.8, 96.4, 107.0, 111.7, 113.0, 121.0, 127.5, 132.3, 133.1, 144.2, 148.7, 151.0, 153.8.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated: 402.0699, ([C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Br]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 402.0681.



(±)(5aR,10bS)-9-chloro-2,3-dimethoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (**264**)

**264** was prepared from 6-bromo-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (51.0 mg, 0.248 mmol) following general procedure **B** using NIS (61.4 mg, 0.273 mmol, 1.1 eq), 3,4-dimethoxyphenol (95.5 mg, 0.620 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (96.2 mg, 0.496 mmol, 2 eq), NaOH powder (49.0 mg, 1.24 mmol, 5 eq) in DCM (2.0 mL). Flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 70:30) gave the desired product **264** in (23.0 mg, 0.064 mmol) **26%** yield as a colorless oil, and **265** in (6.0 mg, 0.017 mmol) **7%** yield as a colorless oil.

Data for **264**:

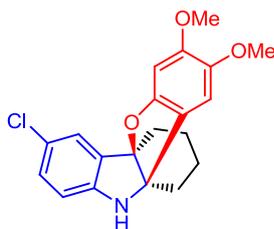
R<sub>f</sub>: 0.20 (Pentane/Et<sub>2</sub>O 70:30)

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>): 3361, 2935, 2857, 1614, 1477, 1208, 1189, 1149, 1101, 984, 810, 737.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.21-1.28 (m, 1 H), 1.29-1.38 (m, 1 H), 1.44-1.53 (m, 1 H), 1.58-1.68 (m, 2 H), 1.87 (ddd, *J* = 4.8, 10.7, 14.1 Hz, 1 H), 2.16 (td, *J* = 4.4, 14.1 Hz, 1 H), 2.34 (td, *J* = 4.0, 14.1 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.78 (br, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 6.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 1.9, 6.5 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 19.8, 20.6, 31.9, 32.3, 56.2, 56.7, 57.5, 95.9, 107.4, 110.2, 110.6, 121.5, 123.2, 124.7, 127.7, 136.6, 144.1, 145.4, 150.0, 153.3.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated: 358.1204; ([C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Cl]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 358.1189.



(±)(4bR,9bR)-3-chloro-7,8-dimethoxy-10H-4b,9b-butanobenzofuro[3,2-b]indole (**265**)

Data for **265**:

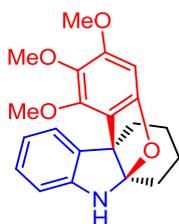
**R<sub>f</sub>**: 0.15 (Pentane/Et<sub>2</sub>O 70:30)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3375, 2932, 2856, 1721, 1614, 1495, 1476, 1191, 822.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.23-1.32 (m, 2 H), 1.54-1.65 (m, 2 H), 1.83-1.93 (m, 1 H), 2.00-2.09 (m, 1 H), 2.15-2.23 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.42 (s, 1 H), 6.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 7.09 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 18.4, 30.0, 32.2, 56.2, 57.3, 73.8, 95.9, 96.6, 107.0, 112.3, 124.7, 130.3, 151.0, 153.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 358.1204; ([C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Cl]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 358.1199.



(±)(5aR,10bS)-1,2,3-trimethoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (**267**)

**267** was prepared from tetrahydrocarbazole (50.0 mg, 0.292 mmol) following general procedure **B** using NIS (69.0 mg, 0.307 mmol, 1.05 eq), 3,4,5-trimethoxyphenol (160 mg, 0.876 mmol, 3 eq), AgBF<sub>4</sub> (113 mg, 0.584 mmol, 2 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> powder (362 mg, 2.63 mmol, 9 eq) in DCM (3.0 mL). Preparative TLC purification (Heptane/EtOAc 70:30) gave **267** in (2 mg, 0.005 mmol) **2%** yield as a white powder, and **268** in (38 mg, 0.105 mmol) in **37%** yield as a white foam.

Data for **267**:

**mp**: 143-154°C

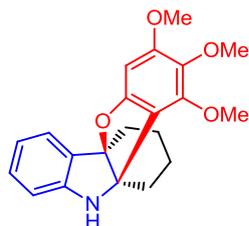
**R<sub>f</sub>**: 0.6 (Heptane/EtOAc 70:30)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3367, 2937, 1611, 1471, 1414, 1195, 1110, 985, 808, 740.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.36-1.46 (m, 3 H), 1.55-1.64 (m, 1 H), 1.83-1.93 (m, 1 H), 1.97-2.07 (m, 2 H), 2.50-2.58 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.13 (s, 1 H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.02 (dt, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 19.2, 19.7, 31.3, 31.5, 56.3, 57.7, 61.1, 61.2, 90.9, 109.4, 115.2, 120.0, 124.4, 127.9, 134.3, 136.3, 147.0, 151.0, 154.0, 155.2.

**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: 354.1707.



(±)(4bR,9bR)-7,8,9-trimethoxy-10H-4b,9b-butanobenzofuro[3,2-b]indole (**268**)

Data for **268**:

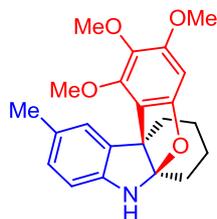
**R<sub>f</sub>**: 0.7 (Heptane/EtOAc 70:30)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3374, 2937, 2861, 1612, 1473, 1417, 1195, 1113, 994, 807, 746.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.35-1.45 (m, 2 H), 1.52-1.63 (m, 2 H), 1.97-2.06 (m, 1 H), 2.09-2.13 (m, 2 H), 2.18-2.26 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 6.14 (s, 1 H), 6.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 17.8, 17.9, 30.2, 31.6, 56.2, 61.1, 61.2, 72.9, 90.8, 96.7, 110.9, 115.8, 119.4, 124.3, 130.1, 130.3, 135.7, 150.1, 150.3, 155.0, 155.3.

**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: 354.1707.



(±)(5aR,10bS)-1,2,3-trimethoxy-9-methyl-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (**269**)

**269** was prepared from 6-methyl-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole (51.0 mg, 0.275 mmol) following general procedure **B** using NIS (68.1 mg, 0.303 mmol, 1.1 eq), 3,4,5-trimethoxyphenol (119 mg, 0.646 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (106 mg, 0.550 mmol, 2 eq), NaOH powder (54.8 mg, 1.37 mmol, 5 eq) in DCM (2.7 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 80:20) gave **269** in (8.0 mg, 0.022 mmol) **8%** yield as a slightly yellow foam, and **270** in (32mg, 0.087 mmol) in **32%** yield as a slightly brown solid.

Data for **269**:

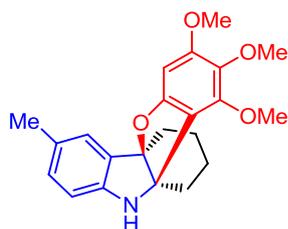
**R<sub>f</sub>**: 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3369, 2939, 2859, 1613, 1493, 1469, 1413, 1193, 1110, 992, 808.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.34-1.48 (m, 3 H), 1.55-1.64 (m, 1 H), 1.82 (ddd, *J* = 3.4, 9.9, 13.7 Hz, 1 H), 1.92-2.00 (m, 1 H), 2.05-2.11 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.56 (dq, *J* = 3.0, 6.9 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.12 (s, 1 H), 6.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 19.4, 20.0, 21.2, 31.2, 56.3, 57.7, 61.1, 61.2, 91.0, 109.4, 115.2, 125.1, 128.3, 129.5, 134.7, 136.3, 144.5, 151.0, 154.0, 155.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 368.1856, ([C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 368.1846.



(±)(4bR,9bR)-7,8,9-trimethoxy-3-methyl-10H-4b,9b-butanobenzofuro[3,2-b]indole (**270**)

*Data for 270:*

**mp:** 113-120°C

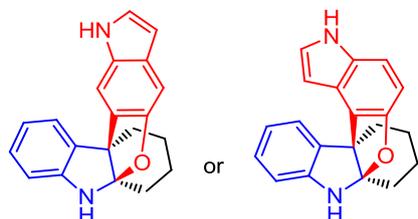
**R<sub>f</sub>:** 0.44 (Cyclohexane/EtOAc 80:20)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3374, 2938, 2865, 1614, 1495, 1472, 1295, 1194, 1115, 994, 807.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.39-1.43 (m, 2 H), 1.52-1.60 (m, 2 H), 1.95-2.04 (m, 1 H), 2.09 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 2.17-2.21 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.14 (s, 1 H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 17.9, 18.1, 21.0, 30.3, 31.8, 56.2, 61.1, 61.2, 73.2, 90.9, 96.8, 111.0, 116.0, 124.7, 128.9, 130.6, 130.8, 135.8, 148.0, 150.1, 155.0, 155.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 368.1856, ([C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 368.1866.



(±)(5aR,10bS)-1,6-dihydro-5a,10b-butanofuro[2,3-b:5,4-f']diindole (**271**)

**271** was prepared from tetrahydrocarbazole (30.0 mg, 0.176 mmol) following general procedure **B** using NIS (43.0 mg, 0.194 mmol, 1.1 eq), 5-hydroxyphenol (58.5 mg, 0.440 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (68.3 mg, 0.352 mmol, 2 eq), NaOH powder (35.2 mg, 0.880 mmol, 5 eq) in DCM (1.8 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 70:30) gave **271** in (6.0 mg, 0.020 mmol) **11%** yield as a yellow oil.

*Data for 271:*

**R<sub>f</sub>:** 0.37 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

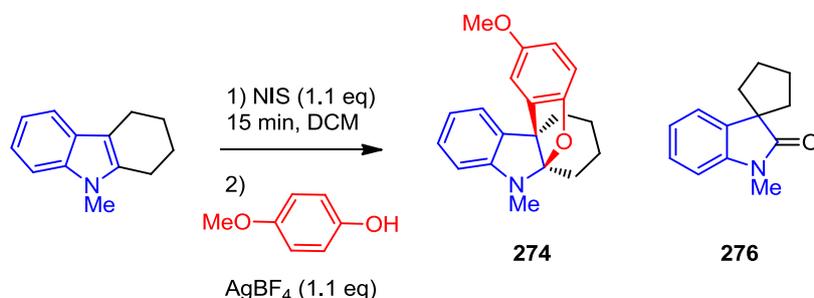
**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3405, 2929, 2855, 1608, 1465, 1440, 1332, 1234, 1184, 1110, 733, 729.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.27-1.33 (m, 1 H), 1.44-1.51 (m, 2 H), 1.58-1.66 (m, 1 H), 1.95 (ddd, *J* = 4.1, 10.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.06 (dd, *J* = 5.0, 9.5 Hz, 1 H), 2.18 (td, *J* = 5.3, 13.9 Hz, 1 H), 2.71 (td, *J* = 4.8, 13.9 Hz, 1 H), 6.66-6.73 (m, 4 H), 7.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.22-7.24 (m, 1 H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (90.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 19.7, 20.2, 31.7, 31.8, 58.0, 99.4, 106.1, 109.6, 110.1, 119.9, 120.1, 120.4, 123.6, 124.3, 125.8, 127.8, 132.7, 134.8, 147.1, 152.9.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated: 303.1492, ( $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}]^+$ ;  $[\text{MH}^+]$ ) found: 303.1490.

#### 4. Oxidative coupling between different N-substituted indoles and *p*-methoxyphenol



##### (±)-(5*a**R*,10*b**S*)-2-methoxy-6-methyl-6*H*-5*a*,10*b*-butanobenzofuro[2,3-*b*]indole (274)

Under Argon, at 0°C, to a solution of *N*-methyltetrahydrocarbazole (49.0 mg, 0.265 mmol) in DCM (2.6 mL), NIS (65.4 mg, 0.291 mmol) was added and the reaction was stirred for 15 min prior the addition of *p*-methoxyphenol (82.0 mg, 0.662 mmol) and AgBF<sub>4</sub> (56.4 mg, 0.291 mmol). The resulting mixture was stirred for 3h and slowly warmed up to r.t. The reaction was quenched by addition of NH<sub>4</sub>Cl sat. solution (1 mL), then filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel afforded the desired product **274** (20.0 mg, 0.065 mmol) in **25 %** yield as colorless oil and the by-product **276** (13 mg, 0.065 mmol) in **25%** yield as a colorless oil.

##### Data for 274:

$R_f$ : 0.70 (Cyclohexane/EtOAc 95:5)

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2935, 2856, 1603, 1487, 1205, 1030, 800, 746.

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.26-1.39 (m, 2 H), 1.40-1.47 (m, 1 H), 1.54-1.64 (m, 1 H), 1.69-1.90 (m, 2 H), 2.26-2.37 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 6.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.60-6.62 (m, 2 H), 6.72 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H), 7.10 (dt,  $J = 1.3, 7.7$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 20.0, 20.3, 28.3, 28.6, 32.5, 56.3, 56.5, 107.2, 109.8, 109.9, 112.3, 112.5, 119.0, 122.4, 128.2, 133.6, 134.0, 149.4, 153.0, 154.6.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated: 308.1645, ( $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2]^+$ ;  $[\text{MH}^+]$ ); found: 308.1641.

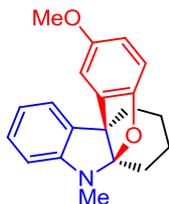
##### Data for 276:

$R_f$ : 0.25 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

$^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.79-1.84 (m, 2 H), 1.92-1.98 (m, 2 H), 2.03-2.15 (m, 4 H), 3.19 (s, 3 H), 6.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.17-7.20 (m, 1 H), 7.22-7.24 (m, 1 H).

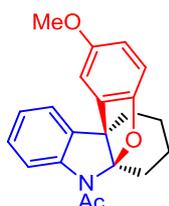
$^{13}\text{C-NMR}$  (90.56 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 26.4, 26.8, 29.9, 30.5, 38.5, 54.1, 107.9, 122.4, 122.7, 127.5, 137.1, 143.2, 182.2.

**HRMS:** calculated: 202.11, ( $[C_{13}H_{16}NO]^+$ ;  $[MH^+]$ ); found : 202.31.



**(±)(5aR,10bS)-2-methoxy-6-methyl-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indole (274)**

**General Procedure C:** Under Argon, at 0°C, to a solution of *N*-methyltetrahydrocarbazole (83.0 mg, 0.448 mmol) in DCM (4.50 mL), *p*-methoxyphenol (138.8 mg, 1.12 mmol) and NIS (110.9 mg, 0.493 mmol) were added, followed after 5 min by  $AgBF_4$  (95.6 mg, 0.493 mmol). The resulting mixture was stirred for 3h and slowly warmed up to r.t. The reaction was quenched by addition of  $NH_4Cl$  sat. solution (1 mL), then filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Preparative TLC purification afforded the desired product (71.0 mg, 0.231 mmol) in **55 %** yield as colorless oil.



**(±)1-((5aR,10bS)-2-methoxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-b]indol-6-yl)ethanone (278)**

**278** was prepared from *N*-acetyltetrahydrocarbazole (57.0 mg, 0.267 mmol), *p*-methoxyphenol (82.7 mg, 0.667 mmol), NIS (66.1 mg, 0.294 mmol) following general procedure **C** using  $AgBF_4$  (85.9 mg, 0.443 mmol) in DCM (2.60 mL). Preparative TLC purification afforded the desired product (32.0 mg, 0.096 mmol) in **36%** yield as colorless oil.

*Data for 278:*

**R<sub>f</sub>** : 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2939, 1665, 1598, 1487, 1377, 1209, 1168, 1029, 755.

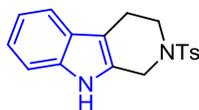
**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 1.28-1.36 (m, 1 H), 1.42-1.49 (m, 1 H), 1.52-1.61 (m, 2 H), 1.85-1.94 (m, 1 H), 1.98-2.03 (m, 1 H), 2.28-2.36 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.64 (dt,  $J$  = 4.8, 14.3 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 6.63-6.66 (m, 2 H), 6.76-6.79 (m, 1 H), 7.09 (dt  $J$  = 1.1, 7.4 Hz, 1 H), 7.19 (dt,  $J$  = 1.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.35 (dd,  $J$  = 1.5, 7.2 Hz, 1 H), 8.15 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 18.1, 18.4, 24.7, 30.6, 31.6, 56.2, 57.7, 108.1, 109.6, 110.6, 113.6, 117.4, 122.0, 124.4, 128.5, 132.8, 134.2, 142.5, 150.9, 156.6, 170.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 336.1594, ( $[C_{21}H_{22}NO_3]^+$ ;  $[MH^+]$ ); found: 336.1588.

## D- Towards the total synthesis of voacalgine A

### 1. Coupling reaction with tricyclic indole



#### 2-tosyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (292)

To a solution of tryptoline (300 mg, 1.74 mmol) in pyridine (13.5 mL), tosyl chloride (3.32 g, 17.4 mmol) was added portionwise. The resulting mixture was stirred overnight, and then, diluted in Et<sub>2</sub>O, cooled down 0°C and quenched by addition of HCl 1M. The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were washed with CuSO<sub>4</sub> sat. solution, dried and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel afforded the desired product in **6%** yield (34 mg, 0.105 mmol) as white powder.

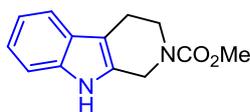
The experimental data are in agreement with the thesis of *Dr. Rodolphe Beaud*.

*Data of 292:*

**R<sub>f</sub>**: 0.17 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, acetone d<sub>6</sub>), δ (ppm)**: 1.60 (s, 3H), 2.02 (m, 2 H), 2.69 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.57 (t, *J* = 1.5 Hz, 3 H), 6.19 (ddd, *J* = 1.1, 7.0, 7.8 Hz, 1 H), 6.26 (ddd, *J* = 1.3, 7.1, 8.2 Hz, 1 H), 6.53 (dt, *J* = 1.0, 8.1 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H).

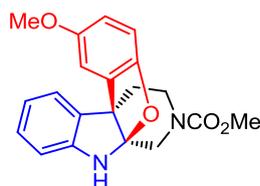
**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 327.1156, ([C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 327.1162.



#### methyl 3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole-2(9H)-carboxylate (293)

To a solution of tryptoline (5.3 mg, 30.9 μmol) in DCM (43 mL), a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (43 mL) followed by methylchloroformate (2.9 mL, 37.4 μmol) were added. The resulting mixture was stirred overnight, and then, extracted with DCM, and the combined organic layers were washed brine, dried and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel afforded the desired product in **45%** yield (3.2 g, 13.9 μmol) as white powder.

The experimental data are in agreement with the literature: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1444–1447.



**(±)(5a*S*,10b*S*)-methyl-2-methoxy-6H-10b,5a-(ethanoiminomethano)benzofuro[2,3-*b*]indole-13-carboxylate (294)**

**294** was prepared from **293** (103 mg, 0.45 mmol) following general procedure **B** using NIS (111.4 mg, 0.495 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (139 mg, 1.12 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (175 mg, 0.90 mmol, 2 eq), NaOH powder (72.0 mg, 1.80 mmol, 4 eq) in DCM (4.5 mL). Purification on silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 70:30) led to the desired product (27 mg, 0.077 mmol) in **17%** yield as a yellow oil.

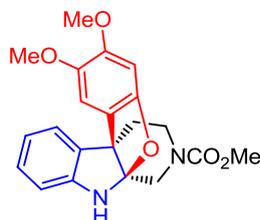
*Data for 294:*

**R<sub>f</sub>** : 0.26 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 2.22-3.32 (m, 2 H), 3.15-3.27 (m, 2 H), 3.69 (br, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.92-4.01 (m, 1 H), 4.15-4.23 (m, 1 H), 6.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.62-6.66 (m, 2 H), 6.85 (dd, *J* = 2.4, 6.9 Hz, 2 H), 7.30 (dd, *J* = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 31.3, 39.9, 45.3, 45.8, 53.0, 56.3, 106.4, 109.9, 110.5, 111.7, 113.7, 123.0, 128.8, 131.2, 131.8, 137.4, 152.6, 155.2

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 353.1496, ([C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 353.1488.



**(±)(5a*S*,10b*S*)-methyl-2,3-dimethoxy-6H-10b,5a-(ethanoiminomethano)benzofuro[2,3-*b*]indole-13-carboxylate (295)**

**295** was prepared from the **293** (103 mg, 0.450 mmol) following general procedure **A** using NIS (111 mg, 0.495 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (173 mg, 1.12 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (175 mg, 0.90 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.90 mL, 0.90 mmol, 2 eq) in DCM (4.5 mL). Preparative TLC chromatography (Cyclohexane/EtOAc 60:40) led to the desired product (52 mg, 0.136 mmol) in **30%** yield as a brown oil.

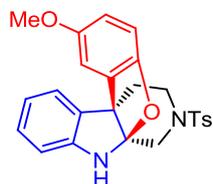
*Data for 295:*

**R<sub>f</sub>** : 0.26 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>), δ (ppm):** 2.18-2.24 (m, 2 H), 2.41-2.47 (m, 2 H), 2.92-3.03 (m, 1 H), 3.12-3.23 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.74-3.88 (m, 2H), 6.48-6.52 (m, 2 H), 6.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 6.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.21 (br, 1 H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 31.2, 39.8, 45.1, 52.8, 56.1, 56.8, 57.2, 95.6, 102.2, 107.3, 109.4, 110.8, 119.7, 120.7, 122.5, 128.4, 150.0, 152.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 383.1601, ( $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5]^+$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 383.1582.



**(±)(5a*S*,10b*S*)-2-methoxy-13-tosyl-6*H*-10b,5a-(ethanoiminomethano)benzofuro[2,3-*b*]indole (296)**

**296** was prepared from the 2-tosyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (50 mg, 0.153 mmol) following general procedure **A** using NIS (37.9 mg, 0.169 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (47.4 mg, 0.382 mmol, 2.5 eq),  $\text{AgBF}_4$  (59.3 mg, 0.306 mmol, 2 eq),  $\text{SnCl}_4$  (0.31 mL, 0.306 mmol, 2 eq) in DCM (1.5 mL). Purification on silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 85:15) led to the desired product (27 mg, 0.061 mmol) in **40%** yield as a white powder.

*Data for 296:*

**mp:** 192-196°C

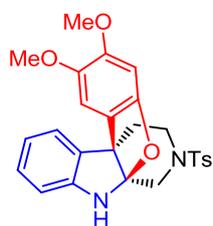
**R<sub>f</sub>:** 0.41 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3377, 2939, 1598, 1488, 1336, 1213, 1163, 1027, 911, 736.

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 2.16 (ddd,  $J = 4.5, 9.1, 14.3$  Hz, 1H), 2.36 (ddd,  $J = 3.9, 6.9, 14.3$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (ddd,  $J = 3.7, 9.1, 11.5$  Hz, 1H), 3.25 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 3.33 (ddd,  $J = 4.2, 6.8, 11.3$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.94 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 6.53-6.65 (m, 3H), 6.75 (td,  $J = 0.9, 7.4$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 1.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 1.0, 7.3$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):** 21.7, 31.8, 41.3, 47.9, 56.2, 56.4, 106.3, 109.7, 110.1, 110.3, 113.4, 120.5, 122.8, 127.5, 128.8, 129.9, 131.4, 131.6, 135.1, 143.7, 147.0, 152.5, 155.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 449.1514, ( $[\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); found: 449.1530.



**(±)(5a*S*,10b*S*)-2,3-dimethoxy-13-tosyl-6*H*-10b,5a-(ethanoiminomethano)benzofuro[2,3-*b*]indole (297)**

**297** was prepared from the 2-tosyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (87.0 mg, 0.267 mmol) following general procedure **A** using NIS (65.9 mg, 0.293 mmol, 1.1 eq), 3,4-

dimethoxyphenol (103 mg, 0.667 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (103 mg, 0.534 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.53 mL, 0.534 mmol, 2 eq) in DCM (2.6 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 60:40) gave **297** in (47 mg, 0.100 mmol) **37%** yield as a yellow oil.

*Data for 297:*

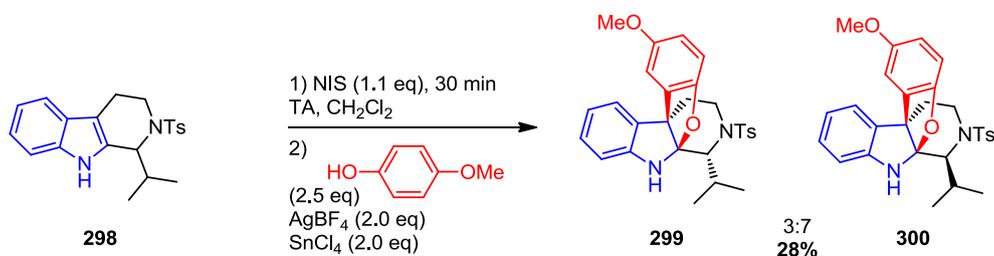
**R<sub>f</sub>**: 0.48 (Cyclohexane/EtOAc 60:40)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3369, 2937, 1614, 1496, 1470, 1333, 1163, 737.

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 2.17 (ddd, *J* = 4.2, 9.0, 14.1 Hz, 1 H), 2.33 (ddd, *J* = 4.0, 6.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.83 (ddd, *J* = 3.9, 9.1, 11.4 Hz, 1 H), 3.27 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 3.32 (ddd, *J* = 4.0, 6.8, 11.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.90 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 6.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 21.7, 31.7, 41.2, 47.7, 56.2, 56.3, 57.3, 95.8, 106.6, 107.2, 109.9, 120.2, 120.3, 122.6, 127.5, 128.6, 129.9, 131.9, 135.1, 143.7, 144.5, 146.9, 150.1, 152.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 479.1625, ([C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 479.1635.



**(±)(5a*S*,10b*S*,14*R*)-14-isopropyl-2-methoxy-13-tosyl-6H-10b,5a-(ethanoiminomethano)benzofuro[2,3-*b*]indole (**299**)**

**299** was prepared from the 1-isopropyl-2-tosyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (60.0 mg, 0.16 mmol) following general procedure A using NIS (39.6 mg, 0.176 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (60.7 mg, 0.49 mmol, 3 eq), AgBF<sub>4</sub> (62.8 mg, 0.32 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.32 mL, 0.32 mmol, 2 eq) in DCM (2.5 mL). Preparative TLC purification (Cyclohexane/EtOAc 70:30) gave the diastereomeric mixture **299** and **300** (3:7) in (22 mg, 0.045 mmol) **28%** yield as yellow oil.

*Data for 299:*

**R<sub>f</sub>**: 0.21 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.71 (m, 1 H), 2.21 (ddd, *J* = 5.6, 13.6, 13.7 Hz), 2.40 (s, 3 H), 2.46 (ddd, *J* = 1.5, 3.8, 14.3 Hz, 1 H), 2.62 (ddd, *J* = 4.3, 10.7, 14.6 Hz, 1 H), 3.65 (ddd, *J* = 2.2, 5.1 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 4.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 5.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.34 (dd, *J* = 2.7, 8.9 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.57 (dd, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 6.70 (td, *J* = 0.9, 7.5 Hz, 1 H), 7.00 (td, *J* = 1.1, 7.7 Hz, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 20.4, 21.6, 25.2, 29.8, 30.8, 39.4, 56.1, 56.5, 64.0, 108.3, 108.6, 113.4, 109.4, 119.5, 122.1, 127.8, 128.7, 129.2, 130.9, 157.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 491.1999, ([C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 491.1976.

Data for **300**:

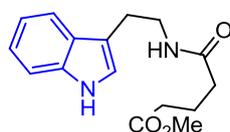
**R<sub>f</sub>**: 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 2.73 (ddd, *J* = 3.8, 10.3, 14.0 Hz, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 5.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.60 (m, 1 H), 6.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 6.87 (td, *J* = 0.9, 7.6 Hz, 1 H), 7.02 (td, *J* = 1.0, 7.7 Hz, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 20.4, 21.7, 24.3, 30.4, 39.8, 56.0, 56.5, 64.1, 108.3, 109.1, 109.4, 113.2, 119.9, 122.5, 127.2, 128.5, 129.9, 130.4, 154.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 491.1999, ([C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 491.1995.

## 2. Coupling reaction with tetracyclic indole



### methyl 5-((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)-5-oxopentanoate (**303**)

To a solution of tryptamine (0.5 g, 3.12 mmol) in DCM (14 mL), glutaric anhydride (356 mg, 3.12 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 30 min, then the solvent was removed under vacuum. The residue was diluted in MeOH (5.0 mL), cooled down to 0°C and SOCl<sub>2</sub> (0.25 mL, 3.5 mmol) was added dropwise then, stirred for 30 min. The reaction was directly concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel led to the desired product (610 mg, 2.11 mmol) in **68%** yield as yellow oil.

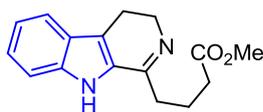
The experimental data are in agreement with the literature: *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3238–3241.

Data for **303**:

**R<sub>f</sub>**: 0.29 (Cyclohexane/EtOAc 30:70)

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.89 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.3 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.56 (q, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 5.75 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 6.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.09 (ddd, *J* = 1.0, 6.8, 7.9 Hz, 1 H), 7.17 (ddd, *J* = 1.4, 6.9, 8.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H).

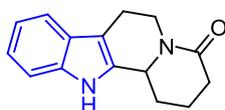
**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 21.0, 25.5, 32.2, 33.6, 39.9, 51.7, 111.5, 112.9, 118.8, 122.3, 127.5, 136.6, 172.3, 173.8.



**methyl 4-(4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)butanoate (304)**

To a solution of **303** (610 mg, 2.11 mmol) in toluene/acetonitrile (2:1; 21 mL), POCl<sub>3</sub> (0.6 mL, 6.35 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was heated at reflux for 5h, then cooled down r.t. and concentrated under reduced pressure. The residue is diluted in DCM and washed with NaHCO<sub>3</sub> sat. solution. The combined organic layer were dried and concentrated under vacuum. The crude product was involved in the next step without any purification.

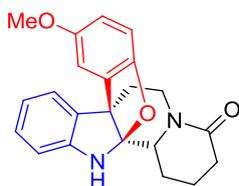
The experimental data are in agreement with the literature: *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3238–3241.



**1,2,3,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-4(12H)-one (301)**

To a solution of **304** (520 mg, 1.92 mmol) in ethanol (22 mL), NaBH<sub>4</sub> (145 mg, 3.85 mmol) was added and the solution was stirred overnight. The reaction was quenched by addition of acetic acid until pH < 7. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with a sat. NaHCO<sub>3</sub> solution, brine, dried and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography afforded the desired product (329 mg, 1.37 mmol) in **71%** yield over 2 steps.

The experimental data are in agreement with the literature: *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2092–2100.



**(±)(7a*S*,12a*S*,12b*S*)-17-methoxy-1,2,3,6,7,12b-hexahydro-12a,7a-(epoxy[1,2]benzeno)indolo[2,3-*a*]quinolizin-4(12H)-one (305)**

**305** was prepared from the 1,2,3,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-4(12*H*)-one (53.0 mg, 0.220 mmol) following general procedure **A** using NIS (54.6 mg, 0.243 mmol, 1.1 eq), 4-methoxyphenol (109 mg, 0.880 mmol, 4 eq), AgBF<sub>4</sub> (85.3 mg, 0.440 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.44 mL, 0.440 mmol, 2 eq) in DCM (3.0 mL). Preparative TLC purification (Heptane/EtOAc 20:80) gave **305** in (21 mg, 0.058 mmol) **26%** yield as a slightly red solid.

Data for **305**:

mp: 134-141°C

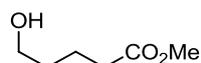
R<sub>f</sub>: 0.46 (EtOAc 100%)

IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3288, 2945, 1621, 1489, 1468, 1210, 1032, 922, 733.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 1.67-1.75 (m, 2 H), 1.94-2.09 (m, 1H), 2.34-2.47 (m, 5 H), 3.12 (dt,  $J = 4.5, 12.5$  Hz, 1 H), 3.60-3.69 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.80-3.85 (m, 1 H), 4.82 (br, 1 H), 6.60-6.67 (m, 3 H), 6.77 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.05 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 19.5, 23.1, 30.9, 32.7, 38.9, 55.4, 56.2, 57.9, 107.9, 109.6, 110.0, 110.1, 113.4, 120.5, 123.0, 128.9, 131.1, 133.1, 147.5, 152.2, 155.2, 170.5.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calculated: 363.1693, ([C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; [M+H]<sup>+</sup>); found: 363.1703.



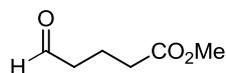
### methyl 5-hydroxypentanoate (308)

To a solution of  $\gamma$ -valerolactone (1.51 g, 15.0 mmol) in MeOH (20 mL), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cc (0.6 mL) was added. The resulting mixture was stirred at reflux for 4h then, cooled down to r.t. and quenched with NaHCO<sub>3</sub> sat. solution until neutral pH. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O and the combined organic layers were washed with brine, dried and concentrated under vacuum. The crude material was obtained in **73%** yield (1.45 g, 10.9 mmol) as yellow oil and engaged in the next step without any purification.

The experimental data are in agreement with the literature: *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15467–15473.

Data for **308**:

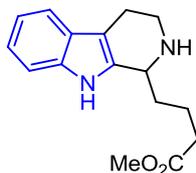
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 1.50 (dd,  $J = 6.4, 14.6$  Hz, 2 H), 1.61 (dd,  $J = 6.8, 14.6$  Hz, 2 H), 2.27 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.69 (s, 1 H), 3.54 (dd,  $J = 6.2$  Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H).



### methyl 5-oxopentanoate (307)

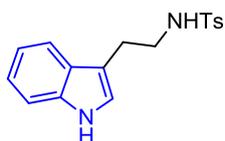
At -78°C, to a solution of oxalyl chloride (0.3 mL, 3.65 mmol) in DCM (15 mL), DMSO (0.5 mL, 7.30 mmol) was added over 10 min. Then, a solution of **308** (482 mg, 3.65 mmol) in DCM (5 mL) was added during 5 min and the solution was stirred for 30 min at the same temp. Distilled Et<sub>3</sub>N (2.5 mL, 18.2 mmol) was added in 5 min and the mixture was warmed up to r.t. and stirred for 2h. The solution was diluted in Et<sub>2</sub>O and washed with CuSO<sub>4</sub> sat. solution, NH<sub>4</sub>Cl sat. solution, dried and concentrated under vacuum to led to the desired product (396 mg, 3.04 mmol) in **88%** yield. The crude purification was engaged in the next step without purification.

The experimental data are in agreement with the literature: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5262.



#### methyl 4-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)butanoate (309)

To a solution of tryptamine (153 mg, 1.17 mmol) in AcOH (1 mL), a solution of **307** (187 mg, 0.98 mmol) in AcOH (1 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 5 h and concentrated under vacuum. The residue was diluted in water, treated with Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel afforded the product (40 mg, 0.14 mmol) in **12%** yield.



#### *N'*-tosyltryptamine (310)

At 0°C, to a solution of tryptamine (200 mg, 1.20 mmol) in DCM (2 mL), Et<sub>3</sub>N (0.08 mL, 1.30 mmol), and tosyl chloride (273 mg, 1.40 mmol) were added. The reaction was stirred for 1 h and quenched with HCl 1M (2 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with NaOH 1M solution, brine, dried and concentrated under vacuum to give a brown solid (378 mg, 1.20 mmol) in quantitative yield.

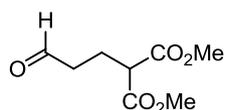
The experimental data are in agreement with the literature: *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1787 – 1790.

#### Data for **310**:

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 2.44 (s, 3 H), 2.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 7.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 8.21 (br, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 21.7, 25.7, 43.3, 111.5, 111.7, 118.6, 119.6, 122.4, 122.8, 127.2, 129.8, 130.4, 136.6, 137.0, 143.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 315.1162, ([C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 315.1155.



### dimethyl 2-(3-oxopropyl)malonate (311)

At 0°C, to a solution of dimethyl malonate (6.02 g, 45.6 mmol) in MeOH (60 mL), Na (21.0 mg, 0.91 mmol) was added. Then, distilled acrolein (3.32 g, 590.1 mmol, 4.0 mL) was added dropwise over 30 min, and the resulting mixture was stirred overnight. The reaction was concentrated under reduced and purified by silica gel chromatography. The desired product (2.09 g, 11.1 mmol) was obtained in **24 %** yield as colorless oil.

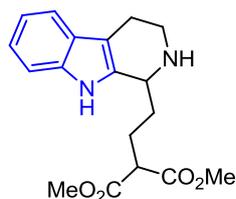
The experimental data are in agreement with the literature: *Tetrahedron*. **1988**, *44*, 5821 – 5832.

*Data for 311:*

**R<sub>f</sub>** : 0.39 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 2.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 3.71 (s, 6 H), 9.72 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 21.2, 41.2, 50.5, 52.8, 169.5, 200.7.



### dimethyl 2-(2-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)ethyl)malonate (312)

At 0°C, to a solution of tryptamine (779.0 mg, 4.87 mmol) in acetic acid/H<sub>2</sub>O (6 mL), the aldehyde (915 mg, 4.87 mmol) was added dropwise over 30 min. The resulting mixture was stirred overnight and the solvent was removed under vacuum. The residue was diluted in DCM and neutralized with NaHCO<sub>3</sub> sat. solution. Aqueous layer was extracted with DCM, and combined organic layer were washed with brine, dried and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography afforded the desired product (610 mg, 1.84 mmol) in **38 %** yield as yellow powder.

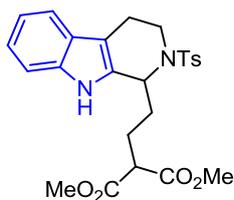
*Data for 312:*

**R<sub>f</sub>** : 0.15 (EtOAc/MeOH 90:10)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 1.77-1.91 (m, 2 H), 2.05-2.10 (m, 2 H), 2.72-2.75 (m, 2 H), 2.99-3.08 (m, 1 H), 3.29-3.36 (m, 1 H), 3.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 3.57-3.60 (m, 1H ), 3.71 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.04-7.16 (m, 2 H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.47Hz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 22.4, 25.1, 31.9, 42.4, 51.4, 52.4, 52.8, 60.6, 109.1, 111.1, 118.2, 119.5, 121.8, 127.5, 135.1, 136.0, 170.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 331.1652, ([C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]) found: 331.1651.



**dimethyl-2-(2-(2-tosyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)ethyl)malonate (313)**

At 0°C, to a solution of **312** (123 mg, 0.372 mmol) in DCM (0.6 mL), Et<sub>3</sub>N (45.1 mg, 0.447 mmol, 0.03 mL) and tosyl chloride (84.9 mg, 0.447 mmol) were added. The resulting mixture was stirred until completion then, quenched with HCl 1M aqueous solution. Aqueous layer was extracted with EtOAc and combined organic layers were washed with NaOH 1M solution, brine, dried and concentrated under vacuum. Flash Chromatography on silica gel afforded the desired product (88.0 mg, 0.182 mmol) in **49%** yield as yellow oil.

The experimental data are in agreement with the literature: *Synlett* **2013**, 24, 1941 – 1944.

*Data for 313:*

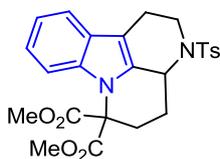
**R<sub>f</sub>**: 0.22 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3363, 2942, 1732, 1436, 1327, 1160.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.87-1.96 (m, 2 H), 2.15-2.20 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.30-2.37 (m, 1 H), 2.46 (dd, *J* = 4.6, 16.0 Hz, 1 H), 3.37 (ddd, *J* = 4.9, 11.8, 14.7 Hz, 1 H), 3.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 4.13 (dd, *J* = 5.7, 14.7 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J* = 5.0, 8.5 Hz, 1 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 4.9, 7.9 Hz, 2 H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 8.20 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 29.8, 21.5, 25.4, 33.3, 39.8, 51.1, 52.7, 52.8, 52.9, 107.9, 111.2, 118.2, 119.6, 122.2, 126.7, 126.9 (2C), 129.7 (2C), 132.6, 136.1, 138.0, 143.5, 169.9, 170.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 485.1741, ([C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]) found: 485.1724.



**dimethyl-3-tosyl-3,3a,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridine-6,6(2H)-dicarboxylate (314)**

At -78°C, to a solution of **313** (213 mg, 0.440 mmol) in dry THF (4.4 mL), LiHMDS solution (0.9 mL, 0.924 mmol, 1M) was added dropwise. The solution was stirred 10 min at the same temp. then warmed up to r.t and a solution of I<sub>2</sub> (222 mg, 0.880 mmol) in THF (0.88 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred 5 min prior to be quenched by addition of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0.1M solution (2 mL). Aqueous layer was extracted with EtOAc and combined organic layers were washed with brine, dried and concentrated under reduced pressure. Purification on

flash chromatography afforded the desired product **314** (150 mg, 0.311 mmol) in **70%** yield as a white foam.

The experimental data are in agreement with the literature: *Synlett* **2013**, 24, 1941 – 1944.

*Data for 314:*

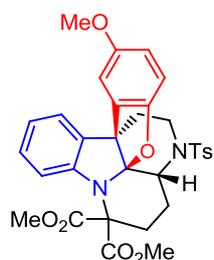
**R<sub>f</sub>**: 0.40 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2924, 1740, 1456, 1267, 1161, 742.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 1.97 (dd, *J* = 12.7, 24.8 Hz, 1 H), 2.32-2.37 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.48 (dd, *J* = 3.0, 12.7 Hz, 1 H), 2.59-2.66 (m, 1 H), 2.71 (td, *J* = 5.2, 15.2 Hz, 1 H), 2.88-2.93 (m, 1 H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.60 (s, 3 H), 3.73-3.76 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.47 (dd, *J* = 4.2, 12.0 Hz, 1 H), 7.06-7.09 (m, 1 H), 7.10-7.12 (m, 2 H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 21.2, 21.5, 27.3, 32.1, 44.6, 53.0, 53.1, 53.6, 68.3, 109.8, 112.5, 118.2, 120.5, 122.3, 127.1 (2C), 127.6, 130.0 (2C), 131.6, 136.6, 137.8, 143.7, 167.9, 169.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 483.1584, ([C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]) found: 483.1577.



**(±)(1*R*,9*bS*,14*aS*)-dimethyl-11-methoxy-17-tosyl-2,3-dihydro-1,9*b*-(epiminoethano)benzofuro[2,3-*b*]pyrido[1,2-*a*]indole-4,4(1*H*)-dicarboxylate (315)**

**315** was prepared from **314** (115.0 mg, 0.238 mmol), following general procedure **C** using *p*-methoxyphenol (59.0 mg, 0.476 mmol), NIS (58.9 mg, 0.262 mmol) and AgBF<sub>4</sub> (92.3 mg, 0.476 mmol) in DCM (2.4 mL). Preparative TLC purification afforded the desired product (80.0 mg, 0.132 mmol) in **55%** yield as colorless oil.

*Data for 315:*

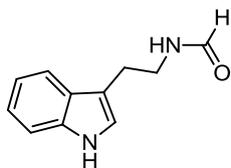
**R<sub>f</sub>**: 0.54 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2953, 1739, 1599, 1488, 1266, 1164, 1024, 740.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 1.83 (dd, *J* = 3.3, 12.8 Hz, 1 H), 2.11 (dd, *J* = 3.3, 14.3 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.3 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 2.58 (td, *J* = 3.3, 12.4 Hz, 1 H), 2.68 (dd, *J* = 3.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.31 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 3.50-3.54 (m, 1 H), 3.59 (t, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 6.48-6.55 (m, 2 H), 6.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.74-6.78 (m, 1 H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 21.6, 23.0, 26.7, 32.4, 41.8, 51.6, 52.8, 53.5, 54.7, 56.1, 66.6, 106.1, 109.5, 109.9, 111.3, 112.6, 113.7, 120.7, 122.8, 127.3, 127.8, 129.4, 129.9, 131.8, 132.5, 136.1, 143.9, 145.8, 152.1, 154.9, 170.0, 170.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 605.1952, ([C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]) found: 605.1956.

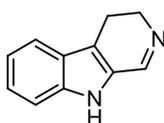


### ***N'*-formyltryptamine (318)**

At r.t, ethyl formate (38.0 g, 0.514 mol, 40 mL) was added to tryptamine (3.29 g, 20.6 mmol). The reaction was heated at reflux (oil bath 66°C) for 4 h, then, cooled down r.t and concentrated under reduced pressure. The crude material was used in the next step without purification.

The experimental data are in agreement with the literature: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8122 – 8126.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 189.1022, ([C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]) found: 189.1028.



### **4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-*b*]indole (319)**

At 0°C, to a solution of *N*-formyltryptamine (1.32 g, 7.01 mmol) in DCM (6.6 mL) POCl<sub>3</sub> (1.18 g, 7.71 mmol, 0.83 mL) was added dropwise. The solution was stirred for 2 h at r.t, then the solvent was removed under vacuum. The residue was diluted in HCl 1N, and extracted with Et<sub>2</sub>O. The aqueous layer was basified with NH<sub>4</sub>OH until pH 10, then extracted with DCM. Combined organic layers were washed with brine, dried and concentrated under reduced pressure to give **319** (1.13 g, 6.65 mmol) as yellow foam in **95 %**.

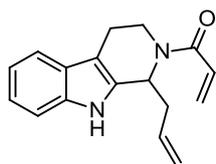
The experimental data are in agreement with the literature: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8122 – 8126.

*Data for 319:*

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, MeOD), δ (ppm):** 2.81 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 3.77 (dt, *J* = 2.5, 8.5 Hz, 2 H), 4.94 (s, 1 H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, MeOD), δ (ppm):** 20.1, 49.0, 113.4, 117.2, 121.0, 121.1, 125.8, 126.4, 129.5, 139.2, 154.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 170.0917, ([C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]) found: 170.0915.



### 1-(1-Allyl-1,3,4,9-tetrahydro- $\beta$ -carbolin-2-yl)propanone (320)

At 0°C, to a solution of **320** (490 mg, 2.88 mmol) in DCM (29.0 mL), allyltributyltin (791.1 mg, 2.39 mmol, 0.74 mL) was added, followed by acryloyl chloride (235.8 mg, 2.62 mmol, 0.21 mL) dropwise. The resulting mixture was stirred and warmed up to r.t overnight. The reaction was concentrated under vacuum and afforded an orange oil. Purification on silica gel chromatography afforded a white foam (566.0 mg, 2.13 mmol) in **74%** yield.

The experimental data are in agreement with the literature: *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6547 – 6561.

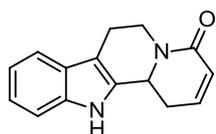
*Data for 320:*

**R<sub>f</sub>**: 0.35 (Cyclohexane/EtOAc 50:50)

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 2.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 2.78-2.83 (m, 2 H), 2.46-2.58 (m, 1 H), 4.19 (td, *J* = 3.1, 14.4 Hz, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 5.14 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 5.71 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 5.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 5.90-6.00 (m, 1 H), 6.33 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 6.69 (dd, *J* = 10.6, 16.8 Hz, 1 H), 7.11 (td, *J* = 7.1, 18.0 Hz, 2 H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.44 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 22.5, 39.0, 41.2, 49.6, 107.9, 11.3, 118.1, 118.7, 119.6, 119.9, 122.0, 126.6, 128.3, 133.9, 134.5, 136.2, 166.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 267.1492, ([C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]) found: 267.1484.



### 1,6,7,12b-tetrahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-4(12H)-one (317)

Under inert atm. to a solution of **320** (203.0 mg, 0.763 mmol) in DCM (33 mL), Grubbs I catalyst (25.1 mg, 0.031 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 24h, and the solvent was removed under vacuum. Flash silica gel chromatography gave the desired product (138.0 mg, 0.580 mmol) in **76 %** yield as grey powder.

The experimental data are in agreement with the literature: *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6547 – 6561.

*Data for 317:*

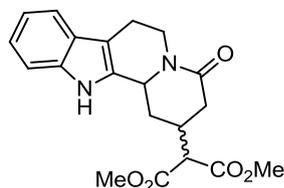
**R<sub>f</sub>**: 0.32 (EtOAc 100%)

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 2.75-2.92 (m, 5 H), 4.87 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 5.01 (dd, *J* = 3.3, 11.2 Hz, 1 H), 6.07 (dd, *J* = 2.4, 9.7 Hz, 1 H), 6.63-6.66 (m, 1 H), 7.11 (t, *J* = 7.3

Hz, 1 H), 7.17 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 8.17 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (62.90MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 21.0, 31.6, 39.0, 51.8, 109.8, 111.3, 118.7, 120.1, 122.5, 126.0, 126.8, 132.5, 136.7, 138.1, 165.1.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 239.1179, ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^+$ ;  $[\text{MH}^+]$ ) found: 239.1180.



**dimethyl-2-(4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)malonate (321)**

At r.t, to a solution of NaH (34.0 mg, 1.57 mmol) in THF (19 mL), dimethyl malonate (41.6 mg, 3.15 mmol) was added dropwise, The resulting mixture was stirred for 5 min prior the addition of **317** (75.0 mg, 0.315 mmol). The solution was then, heated at reflux for 24 h. The reaction was cooled down r.t and  $\text{NaHCO}_3$  sat. solution (0.3 mL) and EtOAc (10 mL) were added. The resulting solution was dried with  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Silica gel purification afforded the desired product (64.0 mg, 0.173 mmol) as diastereomeric mixture (1:1) in **87%** yield.

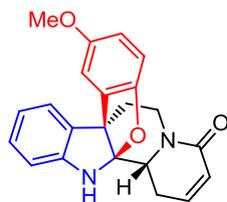
*Data for 321:*

**R<sub>f</sub>**: 0.44 (EtOAc 100%)

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mixture of diastereomers),  $\delta$  (ppm):** 1.51 (q,  $J = 11.8$  Hz, 0.6 H), 2.07-2.16 (m, 0.6 H), 2.24-2.38 (m, 1.1 H), 2.41-2.51 (m, 1.6 H), 2.62-2.85 (m, 4.6 H), 2.97 (d,  $J = 9.0$  Hz, 0.6 H), 3.31 (d,  $J = 7.4$ , 0.6 H), 3.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 0.4 H), 3.68 (s, 1.2 H), 3.71 (s, 1.8 H), 3.72 (s, 1.8 H), 3.76 (s, 1.2 H), 4.79 (dd,  $J = 3.0, 11.0$  Hz, 0.6 H), 4.90-4.94 (m, 0.4 H), 4.98-5.03 (m, 0.4 H), 5.09-5.16 (m, 0.6 H), 7.06-7.17 (m, 2.2 H), 7.28 (d,  $J = 7.7$  Hz, 0.6 H), 7.35 (d,  $J = 7.7$  Hz, 0.4 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 8.72 (s, 0.4 H), 8.82 (s, 0.6 H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mixture of diastereomers),  $\delta$  (ppm):** 21.0, 21.1, 30.1, 31.4, 33.1, 36.3, 36.6, 40.2, 42.2, 52.9, 53.1, 53.9, 54.5, 55.7, 109.2, 110.4, 111.2, 111.5, 118.3, 118.5, 119.8, 119.9, 122.2, 126.7, 127.4, 132.8, 133.1, 136.4, 136.5, 167.8, 168.3, 168.4, 168.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 393.1421, ( $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}]^+$ ;  $[\text{MNa}^+]$ ) found: 393.1416.



**(±)(7a*S*,12a*S*,12b*R*)-17-methoxy-1,6,7,12b-tetrahydro-12a,7a-epoxy[1,2]benzenoindolo[2,3-*a*]quinolizin-4(12H)-one (324)**

**324** was prepared from **317** (29.0 mg, 0.122 mmol) following general procedure **A** using NIS (30.1 mg, 0.134 mmol, 1.1 eq), *p*-methoxyphenol (37.8 mg, 0.305 mmol, 2.5 eq), AgBF<sub>4</sub> (47.3 mg, 0.244 mmol, 2 eq), SnCl<sub>4</sub> (0.240 mL, 0.244 mmol, 2 eq) in DCM (1.2 mL). Preparative TLC chromatography led to the desired product (7.7 mg, 0.021 mmol) in **18%** yield as a yellow oil.

*Data for 324:*

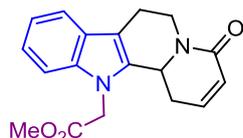
**R<sub>f</sub>**: 0.64 (EtOAc 100%)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3298, 1709, 1663, 1602, 1489, 1262, 1216, 811, 735.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 2.32 (dd, *J* = 3.7, 11.4 Hz, 1 H), 2.41 (td, *J* = 3.7, 14.1 Hz, 1 H), 2.64-2.69 (m, 1 H), 2.83 (td, *J* = 5.3, 17.3 Hz, 1 H), 3.13 (dt, *J* = 3.9, 12.0 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.81-3.86 (m, 1 H), 4.02 (dd, *J* = 6.3, 9.8 Hz, 1 H), 5.93 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 6.53-6.57 (m, 1 H), 6.63 (s, 2 H), 6.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 23.6, 31.6, 37.5, 53.5, 56.3, 58.0, 107.8, 109.7, 110.2, 113.3, 120.9, 123.2, 125.4, 129.0, 131.6, 132.8, 137.1, 145.4, 147.3, 152.2, 155.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 383.1372, ([C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>; [MNa<sup>+</sup>]) found: 383.1362.



**methyl-2-(4-oxo-1,6,7,12b-tetrahydroindolo[2,3-a]quinolizin-12(4H)-yl)acetate (326)**

Under argon, to a solution of **317** (60.0 mg, 0.252 mmol), KHMDS (75.4 mg, 0.378 mmol) was added. The reaction was stirred 15 min, then bromomalonate (0.03 mL, 0.353 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 7h prior to be quenched with NH<sub>4</sub>Cl sat. solution. The solution was diluted in water, extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with water, brine, dried and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel afforded the desired product (43 mg, 0.138 mmol) in **54%** yield as yellow oil.

*Data for 326:*

**R<sub>f</sub>**: 0.40 (EtOAc 100%)

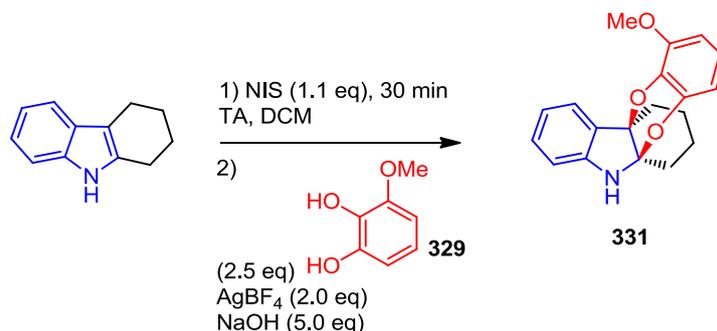
**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3442, 3056, 2951, 1751, 1662, 1609, 1465, 1424, 1351, 1207, 1059, 817, 746, 731.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 2.42 (tdd, *J* = 2.5, 13.4, 17.8 Hz, 1 H), 2.70 (ddd, *J* = 4.1, 6.7, 17.6 Hz, 1 H), 2.84-2.96 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 4.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 4.91 (dd, *J* = 3.9, 13.5 Hz, 1 H), 5.03-5.06 (m, 1 H), 6.16 (dd, *J* = 2.9, 9.8 Hz, 1 H), 6.70 (ddd, *J* = 2.1, 6.8, 9.4 Hz, 1 H), 7.19-7.31 (m, 2 H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):** 21.5, 32.1, 38.8, 45.8, 51.5, 52.9, 109.1, 111.6, 119.0, 120.6, 122.8, 125.9, 126.8, 133.4, 138.2, 138.3, 164.9, 169.0.

**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>; [MH<sup>+</sup>]) found: 311.1379.

### 3. Oxydative coupling between indole and catechol



#### (±)(5aR,10bR)-1-methoxy-6H-5a,10b-butanobenzo[5,6][1,4]dioxino[2,3-b]indole (331)

Under inert atm, to a solution of tetrahydrocarbazole (51 mg, 0.298 mmol) in DCM (2 mL), NIS (73.8 mg, 0.328 mmol) was added. The solution was stirred for 30 min, then cooled down to 0°C and methoxycatechol (104.3 mg, 0.745 mmol), AgBF<sub>4</sub> (115.6 mg, 0.596 mmol) and NaOH (59.6 mg, 1.49 mmol) were added. The resulting mixture was stirred for 3 h prior to be quenched with NH<sub>4</sub>Cl sat. solution and filtered through a pad of Celite. Preparative TLC afforded the undesired product **331** (13.0 mg, 0.042 mmol) in **14 %** as colorless oil.

#### Data for **331**:

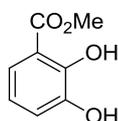
**R<sub>f</sub>**: 0.30 (Cyclohexane/EtOAc 90:10)

**IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>)**: 3341, 2936, 1604, 1498, 1474, 1098, 1019, 746.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 1.50-1.60 (m, 2 H), 1.62-1.70 (m, 2 H), 1.73-1.80 (m, 2 H), 2.03-2.10 (m, 1 H), 2.33-2.40 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.34 (s, 1 H), 6.35 (dd, *J* = 1.4, 8.1 Hz, 1 H), 6.43 (dd, *J* = 1.4, 8.1 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.08 (dt, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)**: 20.7, 23.3, 31.5, 37.1, 56.6, 81.6, 94.2, 104.6, 109.7, 111.7, 120.2, 120.6, 122.6, 129.2, 131.6, 132.9, 143.9, 146.7, 149.3.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: calculated: 310.1438, ([C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]); found: 310.1430.



#### methyl 2,3-dihydroxybenzoate (341)

At 0°C, to a solution of 2,3-dihydroxybenzoic acid (778 mg, 5.05 mmol), in MeOH (30 mL), SOCl<sub>2</sub> (902 mg, 7.58 mmol, 0.56 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at reflux overnight, then cooled down to r.t and quenched by addition of NaHCO<sub>3</sub> sat. solution. Aqueous layer was extracted with EtOAc, and combined organic layers were washed with water, brine, dried and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (803 mg, 4.78 mmol) as a white powder in **94 %** yield.

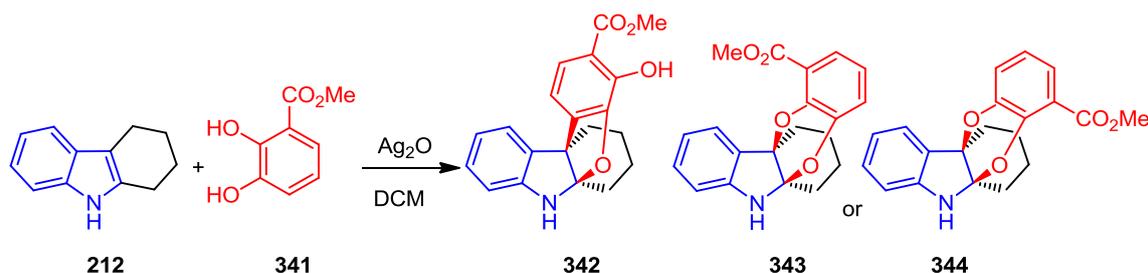
Data for **341**:

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3448, 1675, 1469, 1440, 1313, 1265, 1147, 751.

**<sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 3.94 (s, 3 H), 6.78 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 7.09 (dd,  $J$  = 1.2, 7.8 Hz, 1 H), 7.35 (dd,  $J$  = 1.7, 8.0 Hz, 1 H), 10.88 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 52.6, 112.6, 119.4, 120.0, 120.8, 145.3, 149.1, 171.0.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 167.0350, ([C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]) found: 167.0359.



(±)(5aR,10bS)-methyl-4-hydroxy-6H-5a,10b-butanobenzofuro[2,3-*b*]indole-3-carboxylate (**342**)

To a solution of **341** (30.0 mg, 0.179 mmol) in DCM (1.80 mL), Ag<sub>2</sub>O (103 mg, 0.445 mmol) was added. The solution was stirred 2h, then tetrahydrocarbazole (46 mg, 0.268 mmol) was added. The resulting mixture was stirred overnight and filtered through a pad of Celite. Purification on preparative TLC gave the desired product (11 mg, 0.036 mmol) in **18 %** yield and the undesired product **343** or **344** (6.0 mg, 0.018 mmol) in **10 %** yield.

Data for **342**:

**R<sub>f</sub>** : 0.51 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3382, 2942, 1676, 1468, 1439, 1294, 1145, 995, 738.

**<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 1.33-1.43 (m, 1 H), 1.46-1.57 (m, 2 H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.93 (ddd,  $J$  = 5.0, 11.4, 14.2 Hz, 1 H), 2.33 (td,  $J$  = 4.2, 14.2 Hz, 1 H), 2.46 (td,  $J$  = 3.6, 14.2 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 6.70-6.77 (m, 2 H), 6.91 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.00-7.08 (m, 2 H), 7.45 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 10.55 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 20.2, 21.0, 32.2, 32.4, 52.5, 57.1, 110.1, 112.8, 113.1, 120.4, 122.7, 122.9, 128.3, 133.9, 146.7, 146.8, 147.0, 170.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** calculated: 338.1392, ([C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; [MH<sup>+</sup>]) found: 338.1396.

Data for **343** or **344**:

**R<sub>f</sub>** : 0.42 (Cyclohexane/EtOAc 70:30)

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 1.55-1.62 (m, 2 H), 1.62-1.70 (m, 2 H), 1.73-1.80 (2 H), 2.10 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1 H), 2.35 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.36 (s, 1 H), 6.69-6.81 (m, 4 H), 7.08 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.28 (dd,  $J$  = 1.8, 7.7 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (90.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):** 20.4, 23.3, 31.3, 37.5, 52.1, 82.0, 94.5, 111.6, 120.2, 120.5, 120.7, 122.8, 123.2, 129.3, 132.6, 142.4, 144.2, 146.5, 166.6.



**Titre :** Couplages Oxydants entre Indoles et Phénols pour la Synthèse de Benzofuroindolines Naturelles

**Mots clés :** Benzofuroindolines, indoles, phénols, voacalgine A, bromopyrroloindolines.

**Résumé :** Inspiré par les biosynthèses de l'azonazine et du diazonamide A, nous avons développé une arylation diastéréodivergente du tryptophane par la tyrosine. Biogénétiquement, il est supposé que le motif benzofuroindoline se crée par un couplage oxydant entre un indole et un phénol. Les diverses méthodologies de synthèse de benzofuroindolines existantes effectuant ce couplage ne permettent pas un contrôle stéréosélectif de ce motif. Ainsi, impliqué dans une réaction de Friedel-Crafts les intermédiaires *exo-* et *endo-* bromopyrroloindolines permettent l'obtention de précurseurs de l'azonazine et du diazonamide A de manière diastéréodivergente.

Dans le but de synthétiser diverses benzofuroindolines, une méthodologie générale de synthèse par un couplage oxydant

direct entre un indole disubstitué et un phénol a été développée. Cette réaction implique l'oxydation de l'indole par du NIS. L'iodoindolénine intermédiaire réagit par action d'un sel d'argent, via une réaction de Friedel-Crafts avec le phénol pour donner la benzofuroindoline en une étape.

Cette dernière méthodologie a été appliquée à la synthèse d'analogues des substances naturelles : voacalgine A et bipleiophylline en utilisant des indoles polycycliques plus complexes dérivés de la pleiocarpamine dont la synthèse a été étudiée. Une autre stratégie de synthèse du motif benzofuroindoline impliquant des catéchols a également été étudiée. Dans ce cas, c'est l'oxydation de phénol par un sel d'argent en dérivé quinone qui est impliquée.

**Title:** Oxidative Coupling between Indoles and Phenols towards the Synthesis of Natural Benzofuroindolines.

**Keywords:** Benzofuroindolines, indoles, phenols, voacalgine A, bromopyrroloindolines.

**Abstract:** Inspired by the biosynthesis of azonazine and diazonamide A, we developed an diastereodivergent arylation of tryptophan by tyrosine. The existing synthetic methodology towards benzofuroindoline involving an oxidative coupling do not allow a stereoselective control. We solved this problem by doing a Friedel-Crafts reaction between a protected tyrosine and the *exo-*, and *endo-* bromopyrroloindolines obtained stereoselectively from tryptophan. This reaction which proceeds with a retention of configuration allowed us to access selectively azonazine and diazonamide A precursors.

A general methodology of benzofuroindoline synthesis by an oxidative coupling between

2,3-disubstituted indoles and phenols has then been developed. This reaction proceeds by oxidation of the indole with NIS. The resulting iodoindoline was then engaged in a Friedel-Crafts reaction with a phenol in presence of a silver salt to form the desired benzofuroindoline in a one-pot operation.

This last methodology has been applied to the synthesis of complex hexacyclic compounds, analogs of voacalgine A and bipleiophylline from pleiocarpamine-like indoles. Another strategy towards the voacalgine A and bipleiophylline benzofuroindoline core has also been studied and involves the oxidation of a catechol into an orthoquinone which can react with an indole.

