

**ESTELA ÁLVAREZ MANUEL**  
**TESIS DOCTORAL**  
**AÑO 2016**

**3-PROPARGILINDOLES Y 3-ALENILMETILINDOLES:  
SÍNTESIS Y REACCIONES CATALIZADAS POR ÁCIDOS  
DE BRØNSTED Y COMPLEJOS DE ORO**

**UNIVERSIDAD DE BURGOS**  
**Departamento de Química**  
**Área de Química Orgánica**





ROBERTO SANZ DÍEZ, Catedrático y MANUEL ÁNGEL FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, Profesor Titular, del Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos.

INFORMA:

Que la presente memoria titulada “*3-Propargilindoles y 3-Alenilmetilindoles: Síntesis y Reacciones Catalizadas por Ácidos de Brønsted y Complejos de Oro*” ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de Burgos, bajo su dirección, por la licenciada Estela Álvarez Manuel y autoriza su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Burgos, Noviembre 2015

Fdo.: Roberto Sanz Díez

Fdo.: Manuel Ángel Fernández Rodríguez



A mi abuelo



## Agradecimientos

En primer lugar, quisiera agradecer a Roberto por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo, así como por su dedicación y total disponibilidad. Gracias por tu esfuerzo para que aprendiera lo máximo posible. Gracias a Manu, por su dirección y orientación todos estos años, así como por su ayuda siempre que lo he necesitado.

A todos mis compañeros en el laboratorio por estos años de trabajo compartido pero también de risas y de buenos momentos. Me llevo grandes recuerdos en el laboratorio, en las cenas, congresos, en las comidas diarias y en el esperado día sin táper que espero que dure muchos años. Si algo tengo claro es que mi paso por el laboratorio no hubiera sido igual sin vosotros.

A Jacinto, Marta y Pilar por su colaboración y efectividad en el trabajo. También por los últimos meses en los que me habéis enseñado con mucha paciencia y me habéis hecho sentir muy cómoda.

A mis amigas, Belén, Bea, Saman, Bego y Mari, por estar ahí, no sólo para divertirnos sino porque siempre me escucháis y me animáis cuando lo necesito. Os conozco desde siempre y sois muy importantes para mí.

A Ricardo, porque siempre has creído en mí, apoyándome en mis decisiones y contagiándome tu fuerza e ilusión.

Y finalmente, a mi familia por estar conmigo, tanto en los buenos como en los malos momentos. Gracias por vuestra ayuda y apoyo incondicional, sin vosotros no lo hubiera conseguido.





## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

2-Th	tien-2-ilo
3-Th	tien-3-ilo
Ac	acetilo
AcOEt	acetato de etilo
Alq	alquilo
Ar	arilo
Bn	bencilo
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo
BrettPhos	2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo
Bs	<i>p</i> -bromobencenosulfonilo
<i>c</i> -Hex	ciclohexilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DMAP	dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DNBSA	ácido 2,4-dinitrobencenosulfónico
HMPA	hexametilfosforotriamida
IMe	1,3,4,5-tetrametilimidazol-2-ilideno
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
JohnPhos	(2-bifenil)di- <i>t</i> -butilfosfino
L	ligando genérico
L*	ligando genérico quirál
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico

MeO-BIPHEP	2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo
Ms	metanosulfonilo
MsOH	ácido metanosulfónico
MS 4Å	tamiz molecular 4Å
NBSH	<i>o</i> -nitrobenenosulfonilhidrazida
Ns	nitrobenenosulfonilo
HNTf <sub>2</sub>	bistrifluorometanosulfinimida
NuH	nucleófilo genérico
ODNB	3,5-dinitrobenzoato
ODTfB	3,5-bis(trifluorometil)benzoato
OTf	trifluorometanosulfonato
PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico monohidrato
Py	piridina
SEGPPOS	5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>t</i> -butildifenilsililo
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
TFESA	ácido 1,1,2,3-tetrafluoroetanosulfónico
TfOH	ácido trifluorometanosulfónico / ácido tríflico
THAB	bromuro de tetrahexilamonio
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
TMS	trimetilsililo
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo / tosilo
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>II. ANTECEDENTES GENERALES .....</b>	<b>5</b>
1. Catálisis con complejos de oro.....	7
2. Reacciones de alquínindoles catalizadas por complejos de oro .....	14
2.1. Reactividad de 3-(hex-5-inil)-1 <i>H</i> -indoles .....	16
2.2. Reactividad de 2- y 3-(pent-4-inil)-1 <i>H</i> -indoles.....	21
2.3. Reactividad de 2- y 3-(but-3-inil)-1 <i>H</i> -indoles .....	30
2.4. Reactividad de 3-propargil-1 <i>H</i> -indoles.....	34
<b>III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
<b><i>Capítulo 1: Reacciones de sustitución nucleofílica directa de alcoholes propargílicos con indoles. Síntesis de 3-propargilindoles y 4-indol-3-ilbut-2-inoles .....</i></b>	<b>39</b>
1.1. Antecedentes: Reacciones de sustitución nucleofílica directa sobre alcoholes propargílicos.....	39
1.1.1. Catalizadores.....	40
1.1.2. Mecanismos implicados.....	41
1.1.3. Indol como nucleófilo .....	42
1.1.4. Obtención de 3-propargilindoles.....	43
1.2. Objetivo.....	44
1.3. Síntesis de 3-propargilindoles .....	44
1.3.1. Síntesis de 3-propargilindoles internos .....	44
1.3.2. Síntesis de 3-propargilindoles terminales .....	49
1.4. Síntesis de 4-indol-3-ilbut-2-inoles .....	54
1.4.1. Síntesis de 4-indol-3-ilbut-2-inoles a partir de 3-propargilindoles terminales.....	54
1.4.2. Síntesis de 4-indol-3-ilbut-2-inoles mediante reacción de sustitución nucleofílica directa de 1,4-dioles acetilénicos con 1-metilindol .....	56
1.5. Conclusiones .....	58
<b><i>Capítulo 2: Reacciones de 3-propargilindoles y 3-alenilmetilindoles catalizadas por complejos de oro.....</i></b>	<b>61</b>
2.1. Estudio de la competencia Nazarov/iso-Nazarov en reacciones de 3-propargilindoles catalizadas por complejos de Au(I) .....	61
2.1.1. Antecedentes.....	61

2.1.2. Objetivo .....	66
2.1.3. Condiciones previas y optimización .....	66
2.1.4. Síntesis de 3-(1 <i>H</i> -inden-2-il)-1 <i>H</i> -indoles <b>15</b> .....	70
2.1.5. Conclusiones .....	74
2.2. Reacciones de 3-propargilindoles catalizadas por complejos de Au(I) en presencia de oxidantes .....	75
2.2.1. Antecedentes: Reacciones de oxidación de alquinos catalizadas por complejos de oro.....	75
2.2.1.1. Empleo de <i>N</i> -óxidos de amina como oxidantes.....	78
2.2.1.2. Empleo de sulfóxidos como oxidantes .....	87
2.2.1.3. Reacciones de oxidación catalizadas por oro con participación de indoles .....	88
2.2.2. Objetivo .....	90
2.2.3. Reacción de oxidación de 3-propargilindoles terminales .....	91
2.2.3.1. Resultados preliminares y optimización .....	91
2.2.3.2. Evaluación del alcance de la reacción .....	95
2.2.3.3. Propuesta mecanística .....	99
2.2.3.4. Reacción del 3-propargilindol <b>7d</b> con estireno.....	102
2.2.4. Reacción de oxidación de 3-propargilindoles internos .....	103
2.2.4.1. Resultados preliminares y optimización .....	103
2.2.4.2. Evaluación del alcance de la reacción .....	105
2.2.4.3. Propuesta mecanística .....	107
2.2.5. Reacción de oxidación de 3-propargilindoles con un sustituyente aromático sobre la posición propargílica .....	110
2.2.6. Síntesis de 2-(indol-3-il)ciclopentenonas .....	116
2.2.7. Conclusiones .....	118
2.3. 3-Alenilmetilindoles: Síntesis y reacciones catalizadas por complejos de Au(I) ..	121
2.3.1. Antecedentes: Alenilindoles .....	121
2.3.1.1. <i>N</i> -Alenilindoles .....	122
2.3.1.2. 2-Alenilindoles .....	126
2.3.1.3. 3-Alenilindoles .....	128
2.3.2. Objetivo .....	129
2.3.3. Síntesis de 3-alenilmetilindoles .....	130
2.3.4. Reacciones de 3-alenilmetilindoles catalizadas por complejos de Au(I).....	138
2.3.4.1. Resultados preliminares y optimización .....	138

2.3.4.2. Síntesis regioselectiva de 4,9-dihidro-1 <i>H</i> -carbazoles.....	142
2.3.4.3. Propuesta mecanística.....	149
2.3.5. Conclusiones.....	153
<b>Capítulo 3: Reacciones de 4-indol-3-ilbut-2-inoles catalizadas por complejos de oro y por ácidos de Brønsted.....</b>	<b>155</b>
3.0. Introducción.....	155
3.1. Reacciones de 4-indol-3-ilbut-2-inoles catalizadas por complejos de Au(I).....	157
3.1.1. Antecedentes: Reacciones de alcoholes y acetatos propargílicos catalizadas por complejos de oro.....	157
3.1.2. Objetivo.....	162
3.1.3. Resultados preliminares y optimización.....	163
3.1.4. Síntesis de 2-indol-3-ilbenzofulvenos.....	166
3.1.5. Propuesta mecanística.....	168
3.1.6. Conclusiones.....	170
3.2. Reacciones de 4-indol-3-ilbut-2-inoles catalizadas por ácidos de Brønsted ....	171
3.2.1. Antecedentes: Reacciones S <sub>N</sub> ' de alcoholes propargílicos catalizadas por ácidos de Brønsted.....	171
3.2.1.1 Reacciones intermoleculares.....	171
3.2.1.2. Reacciones intramoleculares.....	176
3.2.2. Objetivo.....	179
3.2.3. Resultados preliminares y optimización.....	180
3.2.4. Síntesis de 2-indol-3-ilbenzofulvenos.....	181
3.2.5. Mecanismo y estudio mediante cálculos teóricos.....	187
3.2.6. Reacción de indoles y 1,4-dioles acetilénicos catalizada por ácidos de Brønsted.....	191
3.2.6.1. Antecedentes.....	192
3.2.6.2. Reacción de 1,4-dioles acetilénicos simétricos con indoles.....	195
3.2.6.3. Reacción de 1,4-dioles acetilénicos no simétricos con indoles..	197
3.2.6.4. Empleo de 1,4-dioles acetilénicos con dos sustituyentes aromáticos sobre una de las posiciones propargílicas.....	198
3.2.7. Conclusiones.....	201
<b>IV. CONCLUSIONS.....</b>	<b>203</b>

<b>V. EXPERIMENTAL PART .....</b>	<b>209</b>
0.- General Information .....	211
1.- Synthesis of 3-propargylindoles and 4-indol-3-ylbut-2-inols .....	213
1.1. Synthesis of 3-propargylindoles <b>6,7</b> .....	213
1.1.1. Synthesis of internal 3-propargylindoles <b>6</b> .....	213
1.1.2. Synthesis of terminal 3-propargylindoles <b>7</b> .....	221
1.2. Synthesis of 4-indol-3-ylbut-2-inols <b>13</b> .....	227
1.2.1. Synthesis of 4-indol-3-ylbut-2-inols <b>13aa-du</b> .....	227
1.2.2. Synthesis of 4-indol-3-ylbut-2-inols <b>13av-lu</b> .....	237
2.- Gold catalyzed reactions of 3-propargylindoles and 3-allenylmethylindoles .....	241
2.1. Gold-catalyzed reactions of 3-propargylindoles .....	241
2.1.1. Previous conditions .....	241
2.1.2. New conditions .....	241
2.2. Gold-catalyzed oxidations of 3-propargylindoles .....	246
2.2.1. Gold-catalyzed oxidations of terminal 3-propargylindoles <b>7d-m</b> .....	246
2.2.2. Gold-catalyzed oxidations of internal 3-propargylindoles <b>6u-E</b> .....	251
2.2.3. Gold-catalyzed oxidations of 3-propargylindoles with aromatic substituents at propargylic position <b>6F-M</b> .....	255
2.2.4. Synthesis of 2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)hexahydro-1 <i>H</i> -inden-1-ones <b>28N-Q</b> and 2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pent-2-enone <b>28R</b> .....	260
2.3. Synthesis and gold-catalyzed reactions of 3-allenylmethylindoles .....	262
2.3.1. Synthesis of 3-allenylmethylindoles <b>29b-w</b> .....	262
2.3.2. Gold-catalyzed reactions of 3-allenylmethylindoles <b>29b-w</b> ...	269
3.- Gold and Brønsted-acid catalyzed reactions of 4-indol-3-ylbut-2-inols .....	281
3.1. Gold-catalyzed reactions of 4-indol-3-ylbut-2-inols .....	281
3.1.1. Previous conditions .....	281
3.1.2. Synthesis of 2-indol-3-ylbenzofulvenes <b>41a-l</b> .....	281
3.2. Brønsted acid-catalyzed reactions of 4-indol-3-ylbut-2-inols .....	287
3.2.1. Synthesis of 2-indol-3-ylbenzofulvenes <b>41m-z</b> .....	287
3.2.2. Synthesis of 2-indol-3-ylbenzofulvenes <b>41A-P</b> .....	294

# I. INTRODUCTION

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES  
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE  
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL  
PART





It is widely acknowledged that there is a growing need for more environmentally acceptable processes in Organic Chemistry. In this trend, towards what has become known as Green Chemistry, catalysis plays a very important role. Catalysis offers numerous environmental benefits including lower energy requirements, catalytic versus stoichiometric amounts of reactants, increased selectivity and allows the use of less toxic materials. In this regard, this Thesis is centered on two quite different catalytic systems, because of their nature as well as the kind of processes that they catalyze.

Direct nucleophilic substitution reactions of alcohols catalyzed by acid species are environmentally friendly, since they do not require the previous activation of the hydroxyl group and they only generate water as byproduct. As a consequence, this reaction has attracted the interest of the chemical community and several methodologies have been developed for its successful accomplishment. In this field, our group has previously described a simple approach towards the direct nucleophilic substitution of propargylic alcohols by the use of a simple Brønsted acid as catalyst.

On the other hand, homogeneous gold catalysis has seen an impressive growth during the last ten years and has come to be recognized as a powerful synthetic tool that allows the synthesis of a wide array of complex structures not easily prepared by conventional methodologies. Moreover, gold catalysts present a high chemoselectivity towards unsaturated carbons in the presence of a variety of functional groups. In this area, our group has reported interesting new reactivity patterns related with indole migration processes from 3-propargylindole derivatives. In this Thesis, we have studied in depth the gold-catalyzed transformations of these interesting compounds and then, we have focused on the reactions of structurally related 4-indol-3-ylbut-2-ynols and 3-allenylmethylindoles.

According to what has been mentioned, the experimental results reported have been organized in three chapters. The first one is focused on the synthesis of 3-propargylindoles and 4-indol-3-ylbut-2-ynols that will be used as starting materials in subsequent transformations. To achieve this aim, we have mainly employed direct nucleophilic substitution reactions and, in particular, the

methodology previously described by our group. Chapter 2 is devoted to a comprehensive study about the reactivity of 3-propargylindoles and 3-allenylmethylindoles in the presence of gold(I) complexes as catalysts. Moreover, we have also reported gold-catalyzed oxidations of 3-propargylindoles, which have led to the synthesis of novel indolyl ketones and aldehydes. Finally, the third chapter is centered on new Brønsted acid- and gold-catalyzed cycloisomerization reactions of 4-indol-3-ylbut-2-ynols, which have allowed the synthesis of a wide range of indolyl-functionalized benzofulvene derivatives. Prior to the discussion of the performed research, a brief review about those aspects of gold chemistry, more closely related with our results, is presented.

## II. ANTECEDENTES GENERALES

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES  
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE  
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL  
PART



## 1. CATÁLISIS CON COMPLEJOS DE ORO

El oro es un metal conocido desde la antigüedad pero no ha sido hasta los últimos años cuando ha captado la atención de los químicos para su empleo en catálisis homogénea. Aunque en 1986, Ito y Hayashi describieron su primera aplicación como catalizador,<sup>1</sup> no fue hasta más de una década después cuando fueron publicados los primeros ejemplos de activación de alquinos por complejos de Au(I), revelando su verdadero potencial.<sup>2</sup> Desde entonces, el empleo de complejos de oro como catalizadores ha aumentado de forma considerable debido principalmente, a la capacidad que presentan estas especies de promover transformaciones complejas difíciles de realizar a través de reacciones orgánicas convencionales.<sup>3</sup>

La propiedad que ha hecho emerger al oro, y en concreto a las especies de Au(I), de forma tan llamativa en los últimos años, es su capacidad de activar selectivamente sistemas  $\pi$ -insaturados frente al ataque de nucleófilos. Dicha propiedad se puede explicar mediante los llamados “efectos relativistas”,<sup>4</sup> que se aplican a los átomos pesados del sexto y séptimo periodo de la tabla periódica. Según las correcciones relativistas, el orbital s sufriría una contracción que supondría el descenso del LUMO. De esta forma, se explicaría la acidez de Lewis de los complejos de oro necesaria para la coordinación y activación de enlaces

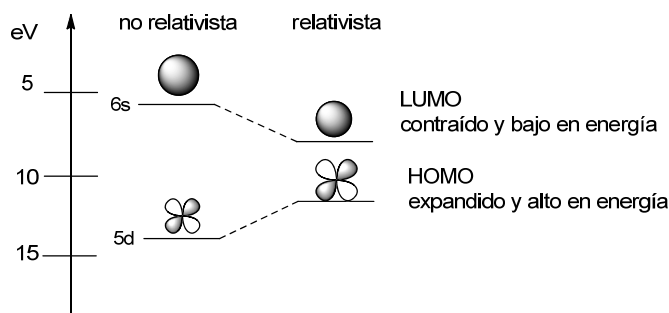
<sup>1</sup> M. Sawamura, T. Hayashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.

<sup>2</sup> a) S. Brode, K. Sato, M. Chabanas, J. H. Teles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418; b) E. Mizushima, K. T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563–4565.

<sup>3</sup> Para revisiones recientes de reacciones catalizadas por oro ver: a) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211; b) P. Belmont, E. Parker, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6075–6089; c) S. M. Abu Sohel, R. S. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2269–2281; d) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208–3221; e) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett* **2010**, 675–691; f) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009; g) M. Bandini, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1358–1367; h) A. S. K. Hashmi, F. D. Toste, *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; i) A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864–876; j) L. Fensterbank, M. Malacria, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953–965; k) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *117*, 9028–9072.

<sup>4</sup> Para publicaciones sobre los efectos relativistas ver: a) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature Chem.* **2007**, *446*, 395–403; b) P. W. Davies, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; c) A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614–635.

múltiples C–C. A su vez, los electrones que ocupan los orbitales d y f se encontrarían menos apantallados por los electrones presentes en los orbitales s y p, lo que supondría su expansión. Esto se traduce en un alto HOMO, que explica la capacidad del oro de estabilizar carbocationes mediante retrodonación (Esquema A.1).



Esquema A.1

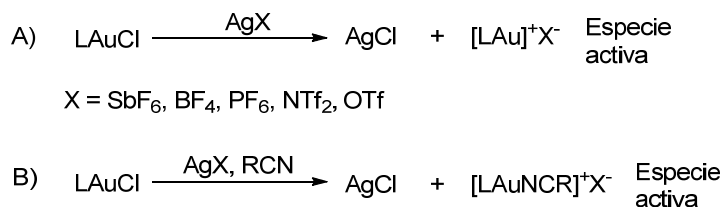
Por otra parte, la elevada quimioselectividad de los complejos de oro hacia carbonos insaturados, fundamentalmente triples enlaces y alenos, hace posible la realización de transformaciones en presencia de numerosos grupos funcionales. Esta capacidad permite diseñar rutas sintéticas que no requieren el empleo de grupos protectores por lo que la catálisis con oro también ha resultado muy atractiva en el campo de la síntesis total.<sup>5</sup> Además, la alta estabilidad redox de los compuestos de oro permite que las reacciones se lleven a cabo sin necesidad de utilizar atmósfera inerte así como la posibilidad de recuperar su forma activa al final de la reacción.<sup>6</sup>

Aunque existen sales como AuCl, AuCl<sub>3</sub>, o NaAuCl<sub>4</sub> que catalizan algunas transformaciones, son los complejos de Au(I) con ligandos fosfina o carbenos *N*-heterocíclicos los que han encontrado un mayor rango de aplicación. En estos casos, las especies activas suelen generarse in situ a partir del complejo [LAuCl] por abstracción del cloro mediante una sal de plata con un anión poco coordinante (SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) (Esquema A.2.A). Sin embargo, algunos complejos catiónicos activos ([LAu]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>) se pueden preparar y almacenar para su posterior utilización.

<sup>5</sup> M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462.

<sup>6</sup> La estabilidad química es general para este tipo de complejos. Sin embargo, se ha descrito que catalizadores de Au(I) pueden desproporcionar en el medio de reacción a Au(0) y Au(III): a) E. M. Wansen, J. C. W. Folmer, G. A. Wiegers, *J. Less-Common Met.* **1974**, *38*, 71–76; b) A. Vogler, H. Kunkely, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *209-211*, 489–507.

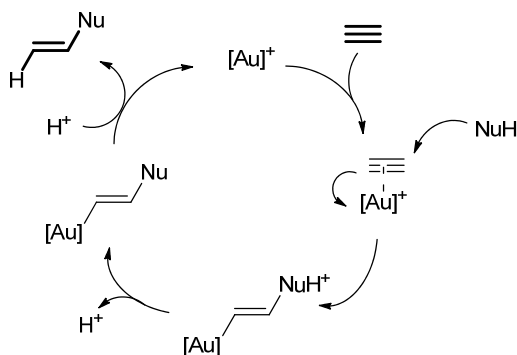
Este es el caso de complejos tipo  $[\text{LAu}]^+\text{NTf}_2^-$ , o algunos complejos con un ligando estabilizante nitrilo  $[\text{LAuNCR}]^+\text{X}^-$  (Esquema A.2.B).



Esquema A.2

### REACCIONES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE ORO

La activación de enlaces múltiple por complejos de oro frente al ataque de un nucleófilo permite la creación de nuevos enlaces C–C o C–heteroátomo a través de un gran número de transformaciones. En el Esquema A.3 se recoge de manera simplificada el ciclo catalítico típico de la adición de nucleófilos sobre un alquino activado por un complejo de oro.<sup>7</sup>



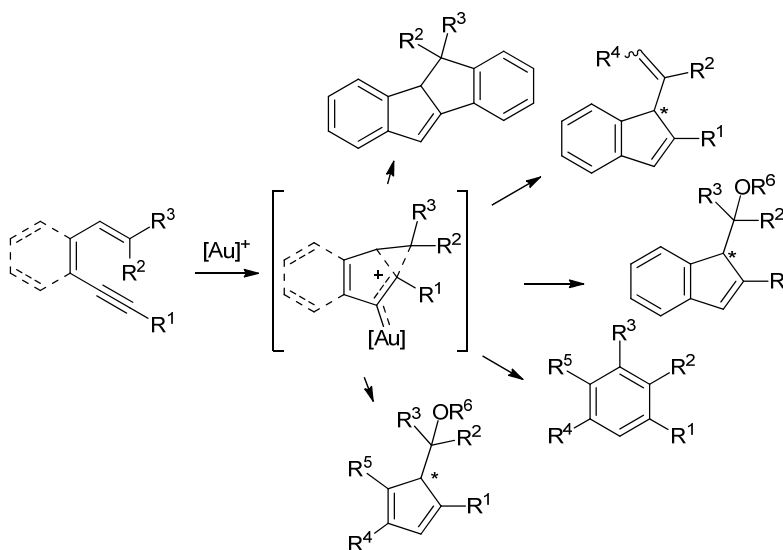
Esquema A.3

A continuación se realiza un breve revisión de reacciones de alquinos catalizadas por especies de oro atendiendo a la clasificación realizada recientemente por Echavarren y col.<sup>3k</sup>

<sup>7</sup>Para simplificar los mecanismos de reacción, la especie activa de oro implicada en los procesos se identificará como  $[\text{Au}]^+$ .

1.- Reacciones sobre eninos

Las reacciones en las que el nucleófilo es una olefina han suscitado un gran interés tanto desde el punto de vista sintético como mecanístico. La reacción de un enino en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de oro desencadena un proceso de cicloisomerización iniciado generalmente por el ataque nucleofílico de la olefina al triple enlace activado por el oro. El resultado de la transformación depende de la posición relativa del doble y el triple enlace, de los sustituyentes presentes en la molécula y de las condiciones de reacción. Esto se pone de manifiesto en la diversidad de productos carbocíclicos accesibles mediante reacciones de 1,3-dien-5-inos catalizadas por complejos de oro que han sido descritas por nuestro grupo (Esquema A.4).<sup>8</sup>



Esquema A.4

2.- Reacciones de hidroarilación de alquinos

La adición de arenos y heteroareños sobre alquinos activados por complejos de oro es en un método directo y eficaz para construir estructuras policíclicas

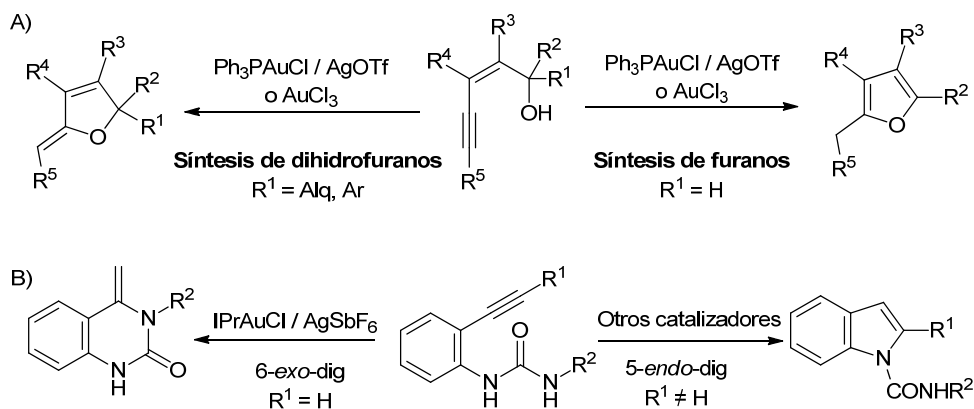
<sup>8</sup> a) A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4633–4637; b) P. García-García, A. Martínez, A. M. Sanjuán, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4970–4973; c) P. García-García, M. A. Rashid, A. M. Sanjuán, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4778–4781; d) A. M. Sanjuán, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1955–1962; e) A. M. Sanjuán, M. A. Rashid, A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez R. Sanz, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3042–3052.



complejas. Esta metodología ha sido aplicada en un gran número de transformaciones sobre arenos y heteroarenos (pirroles, furanos e indoles), de forma inter- o intramolecular.<sup>3g</sup> En el segundo apartado de los antecedentes y debido a la relación de este tema con el trabajo de la Tesis, realizaremos una revisión centrada en reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos empleando indol como nucleófilo.

### 3.- Adición de heteronucleófilos (O-, N- o S-nucleófilos) a alquinos

La baja oxofilia del oro permite la activación selectiva de triples enlaces en presencia de grupos funcionales oxigenados, haciendo posible el ataque posterior del O-nucleófilo al triple enlace activado. De esta forma, se pueden llevar a cabo reacciones intermoleculares de hidratación y alcoxilación de alquinos o reacciones intramoleculares que conducen a la formación de heterociclos oxigenados. Respecto al empleo de N-nucleófilos, se han diseñado distintas metodologías inter- o intramoleculares entre las que cobran gran interés las reacciones de hidroaminación de alquinos que permiten la obtención de heterociclos como pirroles o indoles. En el Esquema A.5 se muestran algunos ejemplos de reacciones de obtención de heterociclos mediante estas metodologías.<sup>9</sup>

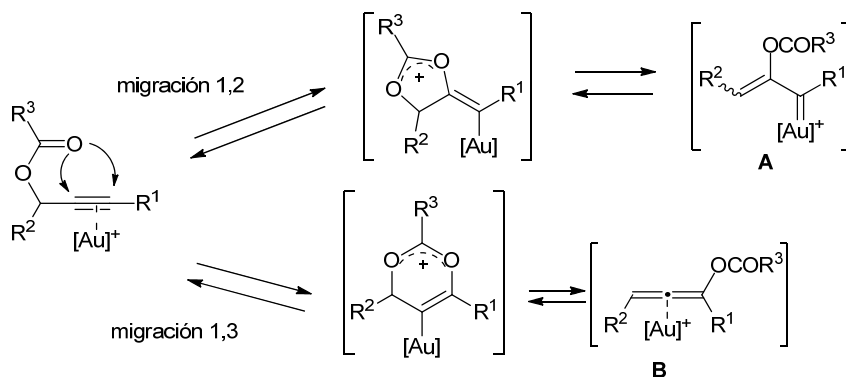


Esquema A.5

<sup>9</sup> a) Y. Liu, F. Song, Z. Song, M. Liu, B. Yan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409–5412. b) X. Du, F. Song, Y. Lu, H. Chen, Y. Liu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1839–1845; c) T. Enomoto, A.-L. Girard, Y. Yasui, Y. J. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158–9164; d) A. Gimeno, M. Medio-Simón, C. R. de Arellano, G. Asensio, A. B. Cuenca, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1900–1903; e) A. Gimeno, C. B. Cuenca, M. Medio-Simón, G. Asensio, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 229–236.

#### 4.- Reacciones sobre carboxilatos propargílicos

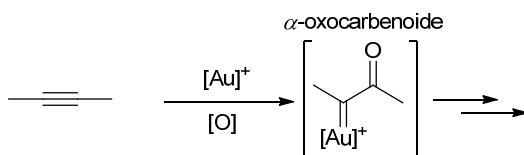
La activación del triple enlace de carboxilatos propargílicos desencadena migraciones 1,2 ó 1,3 del grupo acilo dando lugar bien a carbenos  $\alpha$ -aciloxi- $\alpha,\beta$ -insaturados **A** o a complejos alénicos de oro **B** (Esquema A.6). Dichos intermedios pueden evolucionar a productos de gran diversidad estructural mediante reacciones sucesivas.<sup>10</sup> En el capítulo 3.1 de la Tesis se explicarán algunas transformaciones iniciadas por este tipo de migraciones.



**Esquema A.6**

#### 5.- Reacciones de oxidación de alquinos

En los últimos años las reacciones de oxidación de alquinos catalizadas por complejos de oro han permitido el diseño de nuevas y muy variadas metodologías sintéticas. La activación del triple enlace en presencia de un oxidante parece conducir a la formación de intermedios  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro que pueden experimentar diferentes evoluciones (Esquema A.7). Este tema, que ha despertado un gran interés tanto desde el punto de vista sintético como mecanístico, se abordará con mayor profundidad en el apartado 2.2.



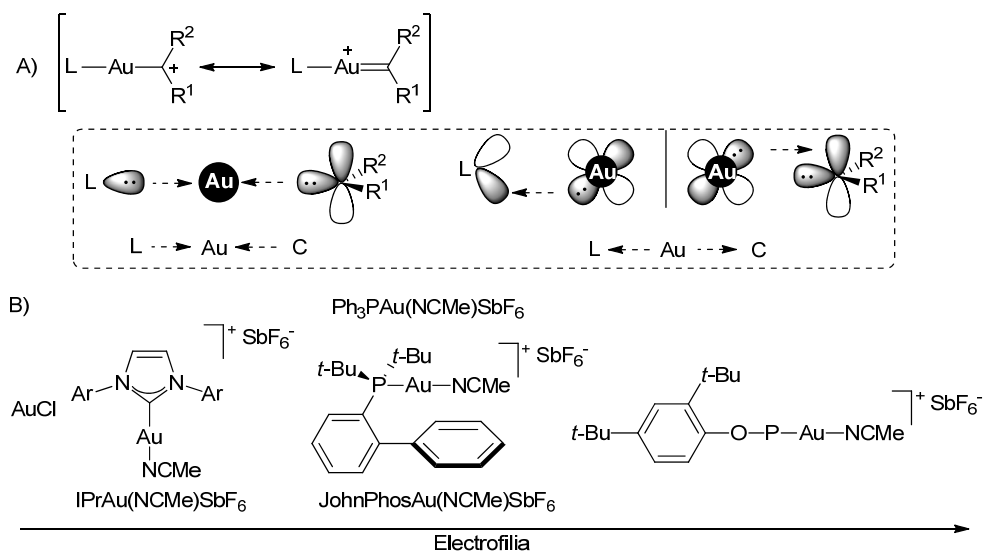
**Esquema A.7**

<sup>10</sup> a) N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750–2752; b) J. Marco-Contelles, E. Soriano, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1350–1357; c) S. Wang, G. Zhang, L. Zhang, *Synlett* **2010**, 692–706.

## INTERMEDIOS TIPO CARBENOIDE DE ORO

En lo que a los mecanismos de reacción se refiere, gran número de procesos catalizados por complejos de oro implican la formación de intermedios tipo carbenoide. La naturaleza de estas especies, cuyo conocimiento parece fundamental para poder explicar y predecir las transformaciones, no está clara y es fuente de controversia.

Por ello, los intermedios carbenoide de oro se suelen representar por dos estructuras resonantes extremas: un carbocatión con un enlace Au–C simple y un carbeno con un enlace Au–C doble (Esquema A.8.A). El modelo de enlace implicado en estas especies parece depender tanto de la naturaleza del sustrato ( $R^1$  y  $R^2$ ) como de la naturaleza del ligando del complejo de oro.<sup>11</sup> Así, las reacciones de complejos con ligandos  $\pi$ -ácidos, en los que la retrodonación Au→L es alta, parecen transcurrir por intermedios “más carbocatiónicos”. Sin embargo, el empleo de ligandos como carbenos *N*-heterocíclicos, menos  $\pi$ -ácidos y más  $\sigma$ -dadores, parece tener el efecto contrario (Esquema A.8.B).<sup>12</sup>



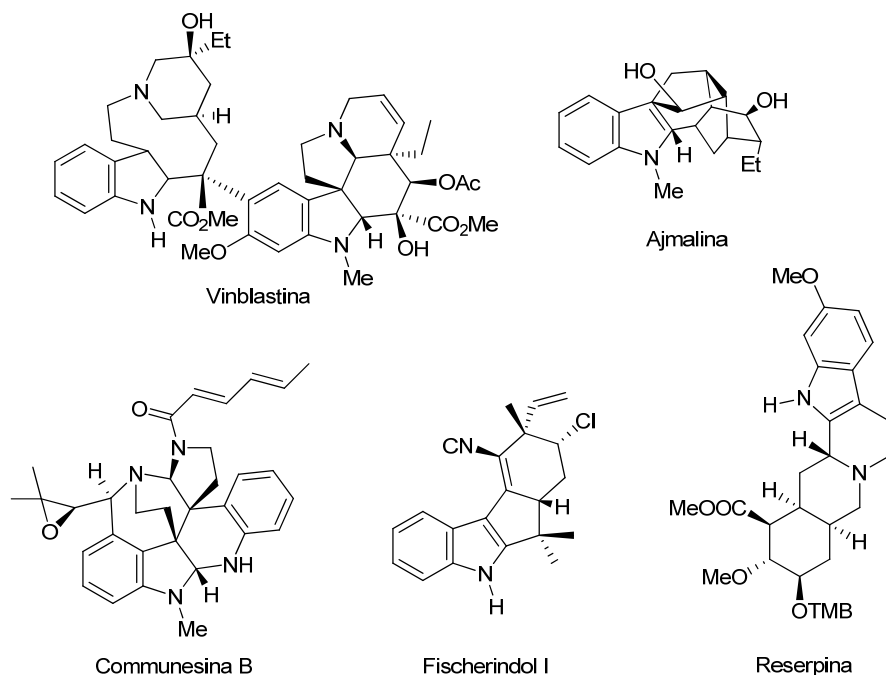
**Esquema A.8**

<sup>11</sup> Para publicaciones sobre la naturaleza de los intermedios ver: a) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754–6756; b) A. M. Echavarren, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 431–486; c) D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 482–486; d) G. Seidel, R. Mynott, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *19*, 4807–4811.

<sup>12</sup> Para publicaciones sobre la influencia de los ligandos del complejo de oro en la reacción ver: D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378.

## 2. REACCIONES DE ALQUINILINDOLES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE ORO

Los productos naturales y compuestos sintéticos que contienen el núcleo indólico poseen un amplio rango de aplicaciones farmacológicas. Su potente actividad biológica ha sido aprovechada en la medicina moderna, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer (Vinblastina), de las arritmias cardiacas (Ajmalina) o de la hipertensión (Reserpina) (Esquema A.9). Esta razón ha motivado a un gran número de químicos orgánicos a la síntesis de derivados indólicos que puedan ser empleados en farmacia o biomedicina.<sup>13</sup>

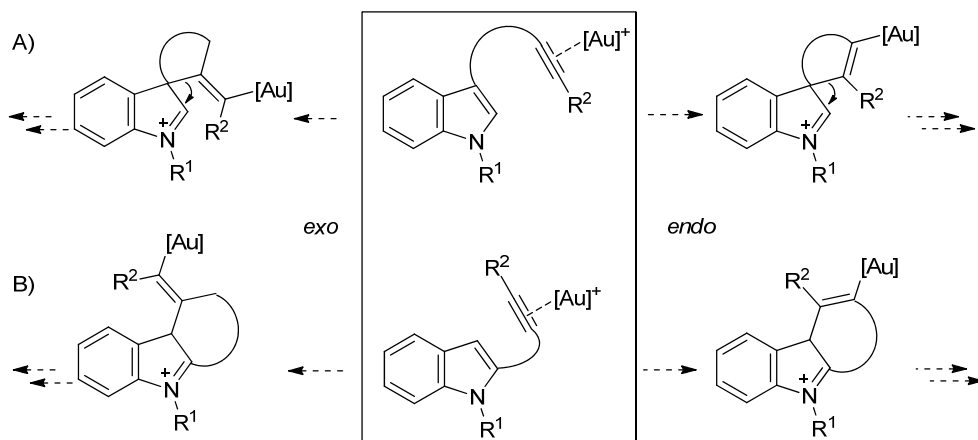


**Esquema A.9**

<sup>13</sup> Para síntesis totales de indolil alcaloides ver: a) Ajmalina: T. Wang, Q. Xu, P. Yu, X. Liu, J. M. Cook, *Org. Lett.* **2001**, 3, 345–348; b) Welwitindolinona a y Fischerindol I and G: J. M. Richter, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15394–15396; c) Vinblastina: J. Yu, X. Z. Wearing, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3963–3979; H. Ishikawa, D. A. Colby, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 420–421; d) Kapakahinas b and f: T. Newhouse, C. A. Lewis, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6360–6361; e) Communesina F: Z. Zuo, W. Xie, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13226–13228.

En este contexto, el empleo de catalizadores de oro ha emergido como una herramienta de gran utilidad en la construcción de diferentes derivados indólicos debido a su capacidad para activar sistemas  $\pi$  hacia el ataque de un nucleófilo. Así, en los últimos años, son muchos los estudios de reacciones de cicloisomerización de indoles con alquinos que han permitido el diseño de metodologías para la obtención de una gran variedad de estructuras policíclicas derivadas del indol.<sup>14</sup>

En este apartado de la Tesis se realiza una recopilación de diferentes reacciones intramoleculares de indoles con alquinos catalizadas por complejos de Au(I) y Au(III). En estas reacciones, el triple enlace en los sustratos de partida se encuentra en una cadena lateral unida generalmente al indol por el C2 o por el C3 del mismo. Se propone que estas reacciones se iniciarían mediante el ataque del C3 del indol al triple enlace activado por el oro dando lugar a intermedios espirocíclicos (Esquema A.10.A) o cíclicos (Esquema A.10.B). Dichos intermedios evolucionan normalmente hasta indoles fusionados con otros ciclos para lo que en el primer caso, es necesaria una migración 1,2 de uno de los restos del espirociclo (Esquema A.10.A). También se han observado otras evoluciones de estos intermedios como la captura intramolecular del catión imino.

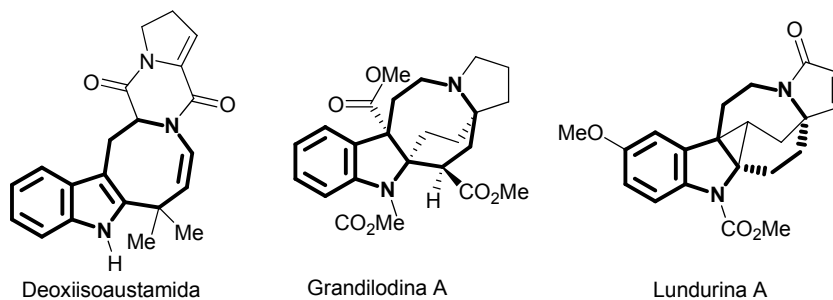


Esquema A.10

<sup>14</sup> a) A. Eichholzer, M. Bandini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608–9644; b) P. M. Barbour, L. J. Marholz, Le Chang, W. Xu, X. Wang, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 572–578.

## 2.1 REACTIVIDAD DE 3-(HEX-5-ILIL)-1H-INDOLES

A continuación se describen algunas reacciones catalizadas por complejos de oro sobre alquilindoles derivados de la triptamina. En muchos de los casos, estas investigaciones han conducido al diseño de nuevas rutas sintéticas para acceder a 1H-azocino[5,4-b]indoles. Este motivo estructural es un intermedio clave en la síntesis de una gran número de alcaloides (Esquema A.11).<sup>15</sup>

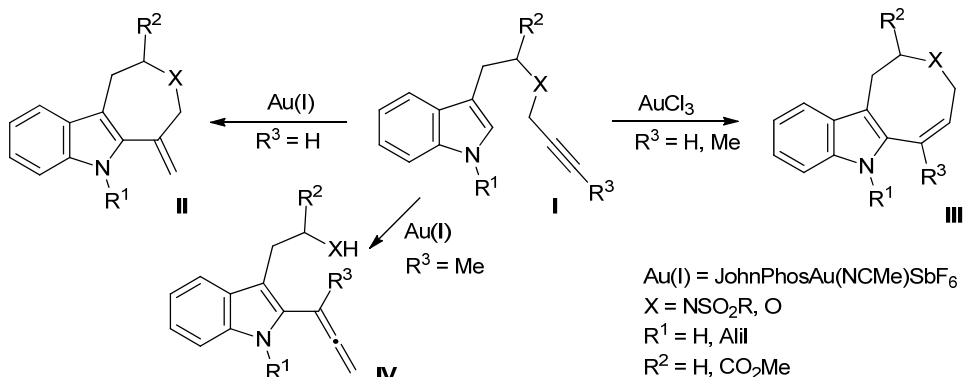


Esquema A.11

En 2006 Echavarren y col. describieron la primera reacción de hidroarilación sobre alquilindoles catalizada por oro empleando los sustratos **I**.<sup>16</sup> La regioselectividad del proceso está controlada por el catalizador de oro empleado. Así, partiendo de alquinos terminales, al usar la especie de Au(I) JohnPhosAu(NCMe)SbF<sub>6</sub> se forman los productos **II** derivados de la ciclación formal 7-*exo*-dig. Sin embargo, empleando AuCl<sub>3</sub> como catalizador se obtienen de forma mayoritaria las indoloazocinas **III** procedentes de una ciclación formal 8-*endo*-dig. Esta diferencia en la selectividad del proceso podría ser debida a la presencia o ausencia de ligandos fosfina en el catalizador más que a su estado de oxidación ya que se obtuvo el mismo resultado al emplear AuCl en lugar de AuCl<sub>3</sub>. Empleando alquinos internos, se forman las indoloazocinas **III**, aunque en algunos casos también se pudo aislar el aleno **IV** como consecuencia de una fragmentación en la cadena (Esquema A.12).

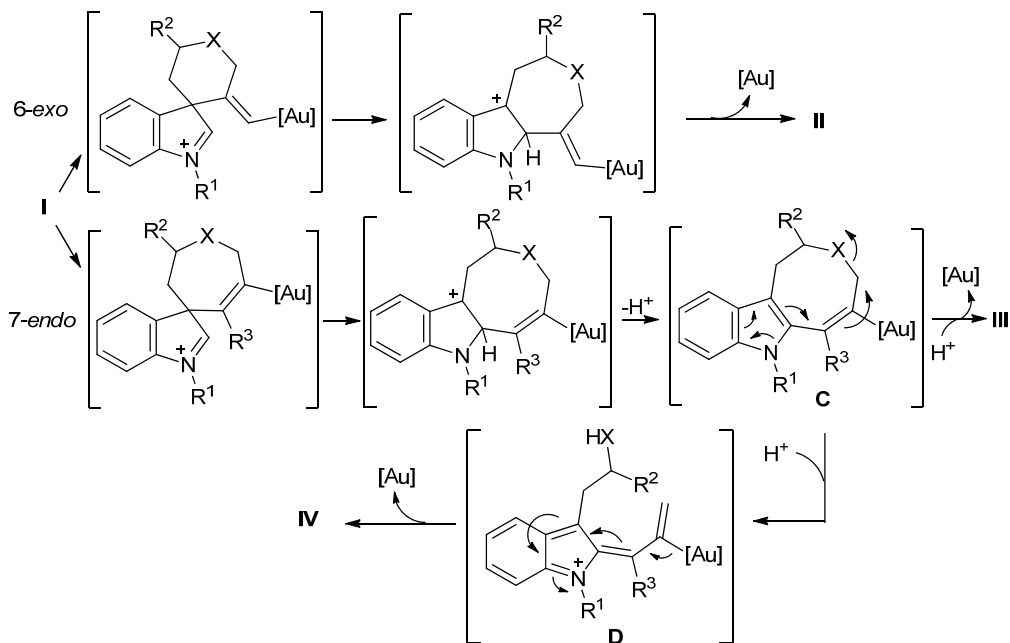
<sup>15</sup> a) W. S. Yap, C. Y. Gan, Y. Y. Low, Y. M. Choo, T. Etoh, M. Hayashi, K. Komiyana, T. S. Kam, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1309–1312; b) T. S. Kam, K. H. Lim, K. Yoganathan, M. Hayashi, K. Komiyana, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10739–10745.

<sup>16</sup> a) C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105–1109; b) C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358–1373; c) C. Ferrer, A. E. Cuesta, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2009**, *45*, 9015–9020.



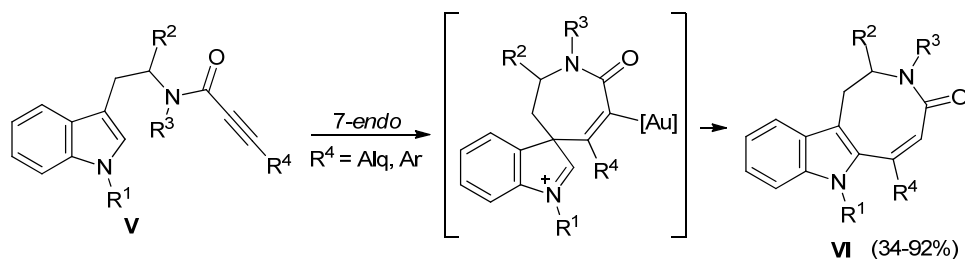
Esquema A.12

Los autores proponen dos posibles caminos de reacción. Ambos implicarían la formación inicial de un intermedio espirocíclico, bien a través de una ciclación 6-*exo*-dig o mediante una ciclación 7-*endo*-dig, seguida de una migración 1,2 selectiva del sustituyente alqueno frente al sustituyente alquilo. La posterior protodesmetalación conduciría a los productos de hidroarilación **II** y **III** (Esquema A.13). Por otro lado, la obtención del 2-alenilindol **IV**, aislado en algunos casos, se podría explicar a partir del intermedio **C** que evolucionaría por medio del intermedio **D**.



Esquema A.13

Posteriormente, Eycken y col. describieron la reacción de hidroarilación intramolecular de las propiolamidas **V** catalizada por complejos de Au(I).<sup>17, 18</sup> Al partir de alquinos internos, la reacción con PPh<sub>3</sub>AuOTf conduce a la formación de las indoloazocinonas **VI**. La transformación implicaría una ciclación inicial 7-*endo*-dig y una migración 1,2 del grupo vinilo en el intermedio espiránico. (Esquema A.14).



**Condiciones:** PPh<sub>3</sub>AuOTf (5 mol%), CHCl<sub>3</sub>, t.a. R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, CO<sub>2</sub>Me, OTIPS; R<sup>3</sup> = Me, Bn

#### Esquema A.14

De manera análoga a lo descrito por Echavarren, la reacción con propiolamidas **V** que presentan un acetileno terminal dan lugar de forma mayoritaria a los aductos 6-*exo*-dig, aunque en este caso la reacción no es totalmente selectiva.

Por su parte, el grupo de Bandini demostró que efectivamente la reacción transcurre a través de espirociclos al partir de sustratos análogos con un resto hidroxilo sobre una de las posiciones propargílicas. Dichos sustratos evolucionan en presencia de complejos de Au(I) hasta indolinas tetracíclicas de forma diastereoselectiva.<sup>19</sup> Según los autores, el proceso se iniciaría con una ciclación 7-*endo*-dig formándose el intermedio espirovinílico **E**, análogo al postulado originalmente por Echavarren. A continuación, el catión iminio presente en este tipo de intermedios sería atrapado intramolecularmente por el grupo hidroxilo dando lugar al compuesto tetracíclico final (Esquema A.15). El empleo de un

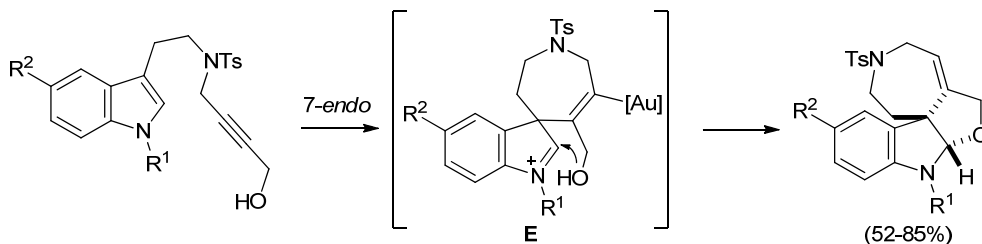
<sup>17</sup> a) V. A. Peshkov, O. P. Pershivki, E. V. Van der Eycken, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2841–2848; b) S. G. Modha, D. D. Vachhani, J. Jacobs, L. Van Meervelt, E. V. Van der Eycken, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6550–6552.

<sup>18</sup> La misma reacción se había realizado previamente empleando Hg(OTf)<sub>2</sub> como catalizador: P. A. Donets, K. Van Hecke, L. Van Mervelt, V. Van der Eycken, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3618–3621.

<sup>19</sup> a) G. Cera, P. Crispino, M. Monari, M. Bandini, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7803–7805; b) G. Cera, M. Chiarucci, A. Mazvanti, M. Mancinelli, M. Bandini, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1350–1353.



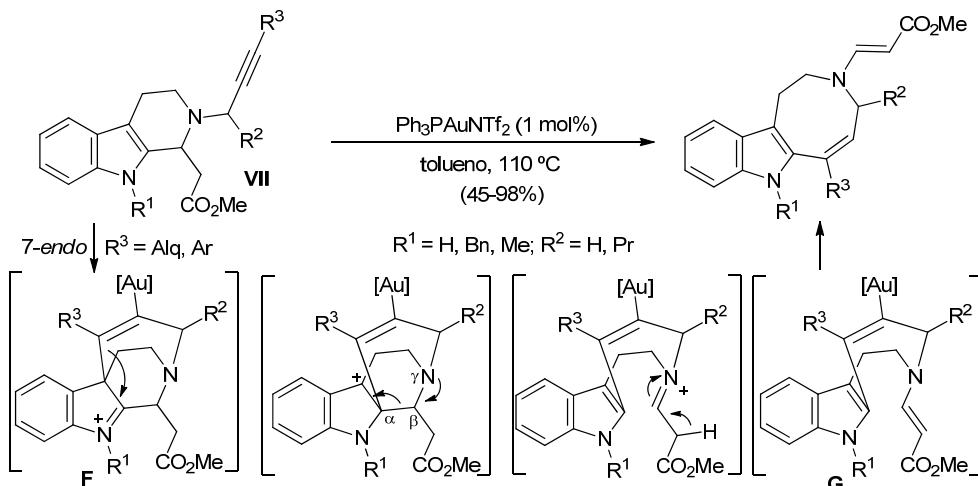
catalizador de oro quiral, (*S*)-DTBM-SEGPHOS(AuOTf)<sub>2</sub>, permitió la obtención de los productos enantioméricamente enriquecidos (*e.e.* = 82–95%).



**Condiciones:** JohnPhosAu(NCMe)SbF<sub>6</sub> (5-10 mol %), DCM, t.a. R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, Cl, OMe

**Esquema A.15**

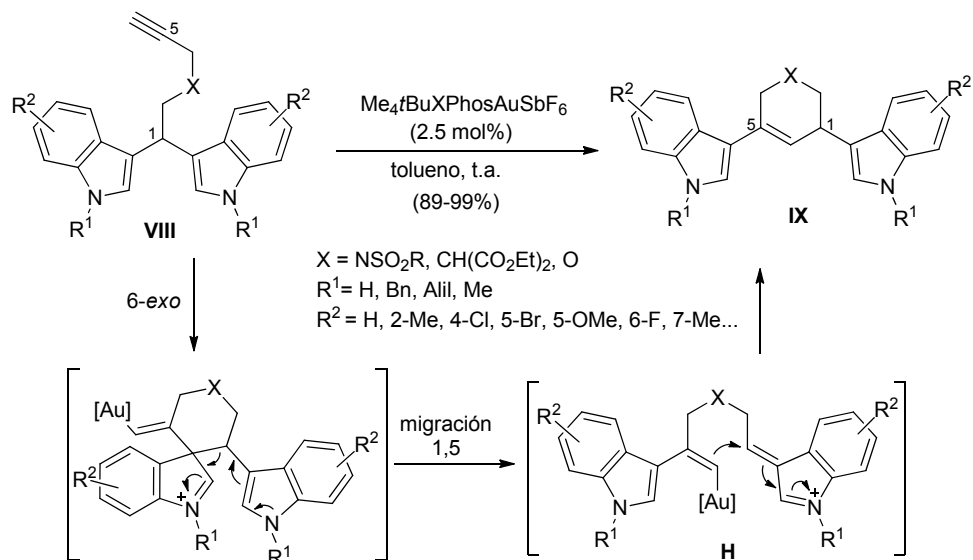
S.Wang y col. también obtuvieron indoloazocinas en una reacción catalizada por Au(I) a partir de las  $\beta$ -tetrahydrocarbolinas VII.<sup>20</sup> La reacción se iniciaría mediante una ciclación 7-endo-dig seguida de la migración 1,2 del sustituyente vinilo en el intermedio F. A continuación, el N presente en la posición  $\gamma$  del carbocatión induciría la ruptura C <sub>$\alpha$</sub> -C <sub>$\beta$</sub>  produciendo la expansión del anillo. La posterior isomerización del catión iminio hasta la enamina G y una etapa final de protodesmetalación conduciría a la formación de las indoloazocinas finales (Esquema A.16).



**Esquema A.16**

<sup>20</sup> L. Zhang, L. Chang, H. Hu, H. Wang, Z.-J. Yao, S. Wang, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2925–2932.

Por otra parte, la cicloisomerización en presencia de Au(I) de los 1,1-bis(indolil)-5-alcinos terminales **VIII** no conduce a los productos de hidroarilación habituales, sino que se obtienen los cicloaductos bis(indolilo) **IX**.<sup>21</sup> La formación de este esqueleto implica una migración formal 1,5 de una de las unidades de indol. El mecanismo propuesto por los autores consistiría en el ataque intramolecular de uno de los indoles al triple enlace activado a través de una ciclación 6-*exo*-dig generándose el intermedio espiránico habitual. A continuación se produciría la apertura de dicho intermedio favorecida por la presencia del otro resto indol, lo que formalmente implicaría la migración 1,5 de uno de los indoles. Por último, un ataque 1,4 del viniloro en el intermedio **H** daría lugar a la formación del bis(indolil) cicloaducto **IX** con excelentes rendimientos (Esquema A.17). Además, el empleo de un catalizador de oro quiral [(*R*)-DM-SEGPPOS(AuODNB)<sub>2</sub> o (*R*)-DM-SEGPPOS(AuODTfB)<sub>2</sub>] permitió la obtención de los productos con excesos enantioméricos entre moderados y buenos (*e.e.* = 50–90%).



Esquema A.17

<sup>21</sup> L. Huang, H. B. Yang, D. H. Zhang, Z. Zhang, X. Y. Tang, Q. Xu, M. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6767–6771.

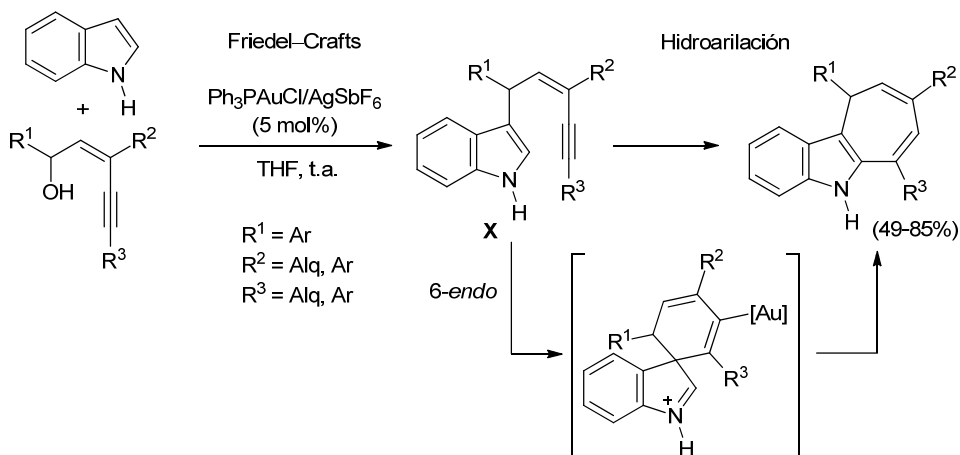
## 2.2. REACTIVIDAD DE 2- Y 3-(PENT-4-INIL)-1H-INDOLES

En este apartado se han recopilado diferentes reacciones catalizadas por complejos de oro sobre bishomopropargilindoles. Debido a la variedad de estrategias y mecanismos implicados en estas reacciones se ha decidido dividir este apartado en diferentes secciones.

### A- *Reacciones tándem: Friedel-Crafts/hidroarilación*

Varios autores han trabajado en el estudio de reacciones tándem que implican la generación en la primera etapa de alquinilindoles adecuados para una posterior hidroarilación catalizada por complejos de oro. De este modo es posible obtener indoles fusionados con otros ciclos a partir de sustratos de partida muy sencillos.

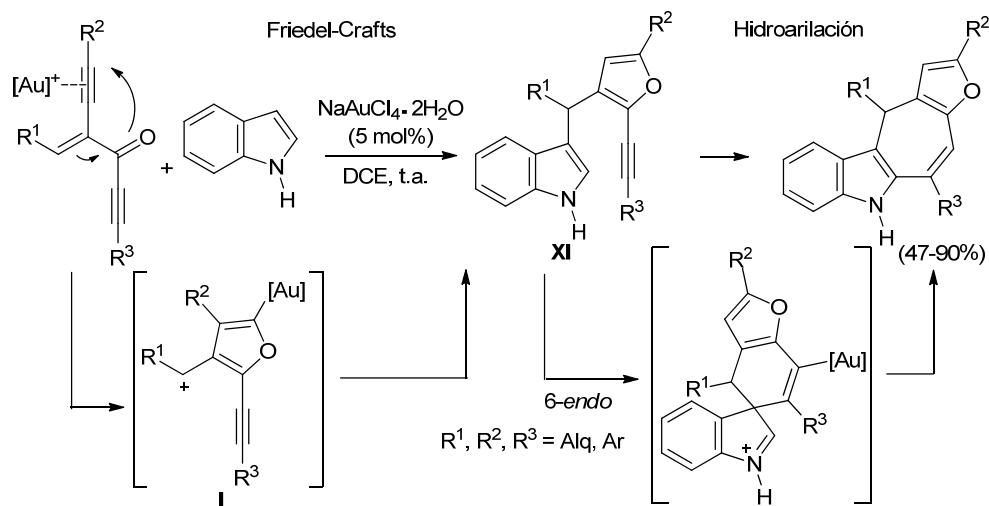
Con esta idea, Liu y col. diseñaron una síntesis de dihidrociclohepta[*b*]indoles partiendo de (*Z*)-eninos e indoles mediante una reacción catalizada por Au(I).<sup>22</sup> El proceso tándem constaría de una reacción Friedel–Crafts que conduce a la formación de los (*Z*)-3-enenilindoles **X** seguida de una etapa de hidroarilación intramolecular. Esta etapa tendría lugar a través de una ciclación 6-*endo*-dig y una migración 1,2 del grupo vinilo (Esquema A.18). Más aún, el intermedio **X** pudo ser aislado al parar la reacción a tiempos cortos. Dicho intermedio también evolucionó hasta el producto de hidroarilación en presencia de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$ .



Esquema A.18

<sup>22</sup> Y. Lu, X. Du, X. Jia, Y. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1517–1522.

Los mismos autores describieron la ciclación de bis(alquínil)-2-en-1-onas con indoles catalizadas por  $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .<sup>23</sup> En este caso, la bis(alquínil)enona en presencia de oro experimentaría una ciclación 5-*endo*-dig generándose el intermedio catiónico **I** (Esquema A.19). El ataque del indol a esta especie conduciría a la formación del alquínilindol **XI**, análogo a **X** (ver Esquema A.18), el cual también experimentaría una reacción de hidroarilación intramolecular.



El intermedio **XI** puede ser aislado al emplear una menor carga de catalizador. En las condiciones de reacción **XI** no evolucionó hasta el producto final. Sin embargo, cuando se añadió 1 equivalente de indol como aditivo la reacción transcurrió con excelentes rendimientos. Debido a esta observación, los autores postulan que la reacción es catalizada realmente por especies 3-indoliloro procedentes de la metalación electrofílica del C3 del indol.<sup>24</sup>

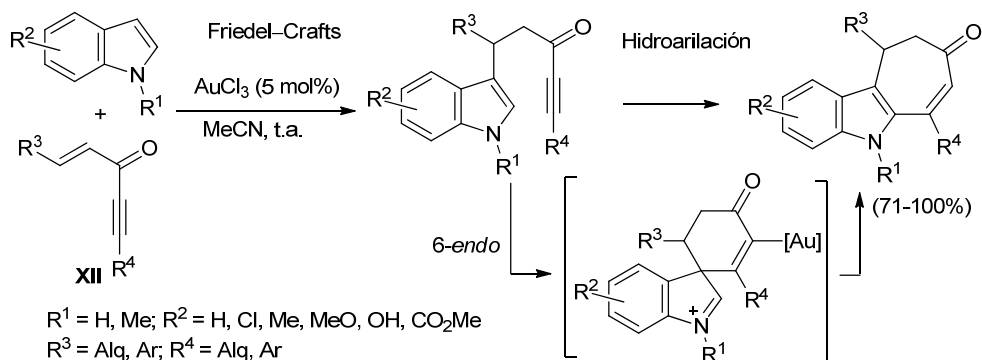
Por otro lado, se ha descrito la reacción de las eninonas **XII** con indoles a través de una secuencia tándem iniciada por una adición de Michael.<sup>25</sup> En este caso, la activación C–H del indol parece necesaria para su adición sobre la cetona.<sup>24</sup> Una vez formada la indolil alquinona intermedia, una etapa de hidroarilación a través

<sup>23</sup> X. Xie, X. Du, Y. Chen, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9175–9181.

<sup>24</sup> G. Bianchi, M. Chiarini, G. D'Anniballe, F. Maribelli, A. Arcadi, *Synlett* **2004**, 944–950.

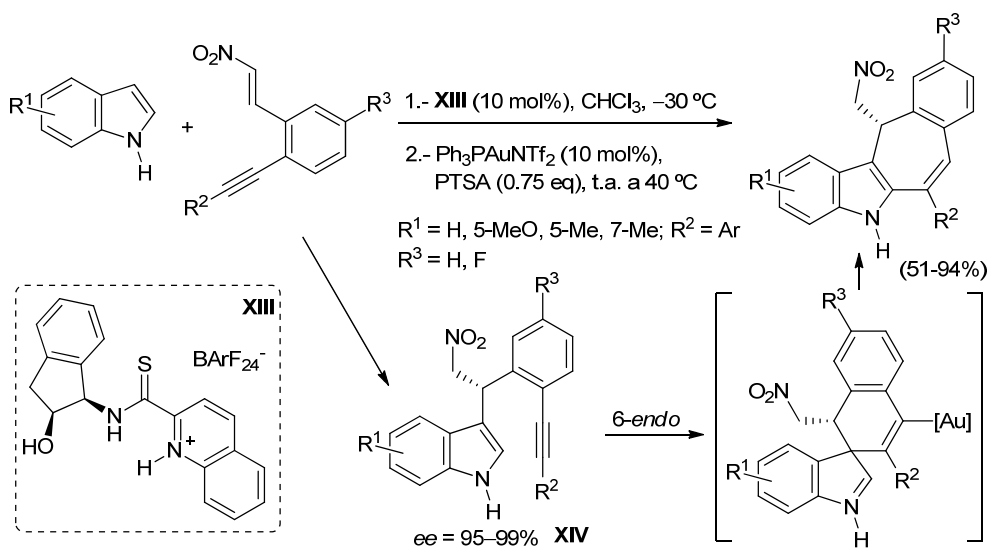
<sup>25</sup> S. J. Heffernan, J. P. Tellam, M. E. Queru, A. C. Silvanus, D. Benito, M. F. Mahon, A. J. Hennessy, B. I. Andrews, D. R. Carbery, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1149–1159.

del espirociclo habitual conduciría al producto final implicando de nuevo la migración selectiva de un grupo vinilo sobre uno alquilo (Esquema A.20).



Esquema A.20

De forma análoga se estudió la reacción tándem de nitroestirenos *orto*-alquínil-sustituídos con indoles.<sup>26</sup> En este caso, los autores combinaron la organocatálisis con el empleo de un complejo de Au(I). Así, la adición 1,4 inicial se llevó a cabo con presencia del catalizador **XIII** que dio lugar al compuesto **XIV** con excelentes excesos enantioméricos. A continuación, el complejo  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  catalizaría la etapa de hidroarilación obteniéndose el producto final (Esquema A.21).



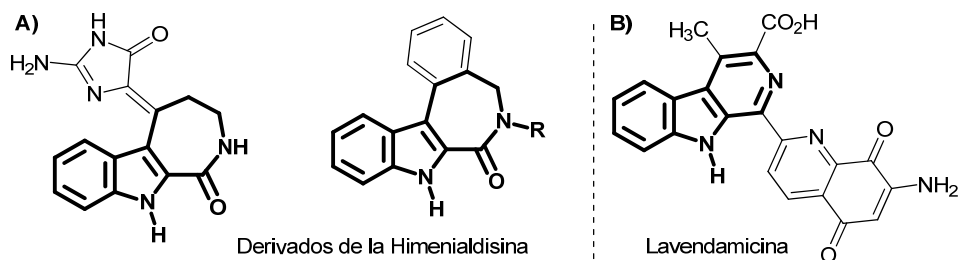
Esquema A.21

<sup>26</sup> C. J. Loh, J. Badorrek, G. Raabe, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13409–13414.

Los autores indican que, aunque cada paso fue optimizado por separado, al llevar a cabo la reacción one-pot es necesaria la presencia de un aditivo ácido que evite la desactivación del complejo de oro por los grupos amino de **XIII**. La versión aquiral de esta transformación fue realizada por otros autores empleando JohnPhosAu(NCMe)SbF<sub>6</sub> como catalizador y agua como disolvente (MW, 120 °C).<sup>27</sup>

### B- Reacciones sobre *N*-propargil-1*H*-indol-2 / 3-carboxamidas

Las reacciones de hidroarilación de *N*-propargil-1*H*-indol-2 o 3 carboxamidas dan lugar bien a 1*H*-azepin-[3,4-*b*]indol-1-onas a través de una ciclación *endo* o a 1*H*-pirido-[3,4-*b*]indol-1-onas mediante una ciclación *exo*. El esqueleto de indoloazepinona suscita un gran interés debido a su presencia en distintos productos bioactivos. A su vez, laspiridoindolonas o  $\beta$ -carbolinonas son precursores de ciertos antibióticos antitumorales como la Lavendamicina (Esquema A.22.B).<sup>28</sup>



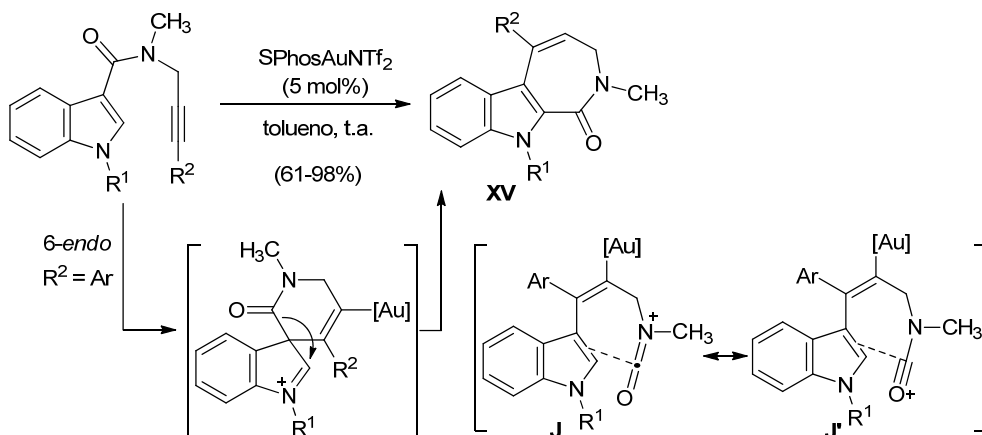
Esquema A.22

Hashmi y col. describieron la cicloisomerización de *N*-propargil-1*H*-indol-3-carboxamidas en presencia de Au(I) que condujo a la formación de las indoloazepinonas **XV**.<sup>29</sup> La transformación se explicaría a través de la migración selectiva del grupo acilamino frente al grupo vinilo en el intermedio espiránico inicialmente generado. La alta selectividad en la migración se podría deber a la mayor estabilización que proporciona el grupo acilamino para acomodar la densidad de carga positiva, explicada mediante las formas resonantes **J** y **J'** (Esquema A.23).

<sup>27</sup> S. Xu, Y. Zhou, J. Xu, H. Jiang, H. Liu, *Green Chem.* **2013**, *15*, 718–726.

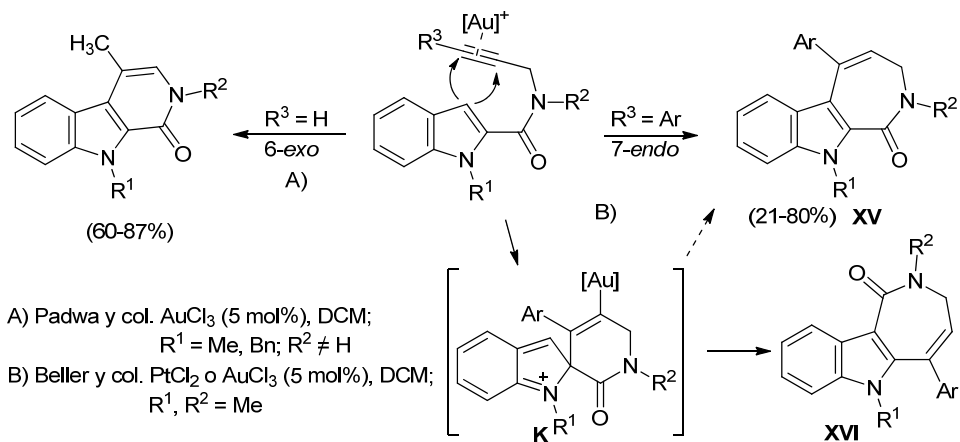
<sup>28</sup> a) J.-G. Parmentier, B. Portevin, R. M. Golsteyn, A. Pierré, J. Hickman, P. Gloanec, G. de Nanteuil, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 841–844; b) A. Putey, F. Popowycz, Q.-T. Do, P. Bernard, S. K. Talapatra, F. Kozielski, C. M. Galmarini, B. Joseph, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5916–5925.

<sup>29</sup> A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1273–1279.



Esquema A.23

Partiendo de los indoles sustituidos en C2 son posibles dos evoluciones dependiendo de si el alquino es terminal o no. En primer lugar, Padwa y col. describieron la síntesis de  $\beta$ -carbolinonas catalizada por AuCl<sub>3</sub> partiendo de los correspondientes alquinos terminales (Esquema A.24.A).<sup>30</sup> Según los autores, la reacción tendría lugar a través de una ciclación directa 6-*exo*-dig por el C3 del indol, seguida de protodesmetalación e isomerización del doble enlace.



Esquema A.24

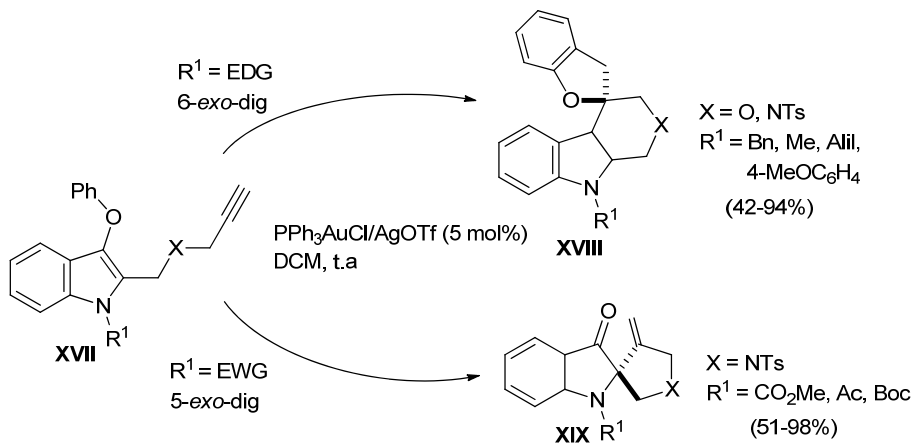
Sin embargo, el empleo de sustratos de partida con triple enlace no terminal conduce a la formación de las indoloazepinonas **XV** en presencia de AuCl<sub>3</sub> o

<sup>30</sup> D. B. England, A. Padwa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3631–3634.

PtCl<sub>2</sub>.<sup>31</sup> En algunos casos también se aislaron las indoloazepinonas isómeras **XVI** aunque en baja proporción (1–20%). Por ello, los autores además de la ciclación directa 7-*endo*-dig por el C3 del indol, proponen la formación del intermedio **K** por ataque al alquino activado por el C2 del indol. Esta ruta alternativa explicaría la formación de los productos **XVI** mediante la migración del grupo acilo en dicho espirociclo **K** (Esquema A.24).

### C- *Otras reacciones sobre 2-(pent-4-inil)-1H-indoles*

En 2011 Tu y col. desarrollaron un interesante estudio sobre la evolución de los 3-*aril*oxalquinilindoles **XVII** en presencia de oro.<sup>32</sup> La reactividad del proceso está controlada por el grupo protector del indol, de forma que empleando grupos protectores dadores de densidad electrónica se obtienen las tetrahidro- $\beta$ -carbolidinas **XVIII** y cuando se parte de indoles con un grupo protector aceptor de densidad electrónica se obtienen los derivados espiro-pseudoindoxilos **XIX** (Esquema A.25).



Esquema A.25

Los autores explican la regioselectividad observada mediante los mecanismos recogidos en el Esquema A.26 avalados con cálculos DFT. En ambos casos plantean una ciclación inicial 5-*exo*-dig que conduciría a la formación del espirociclo **L**. Sin embargo, este intermedio podría evolucionar de dos formas distintas en función del grupo protector sobre el átomo de nitrógeno. Así, cuando

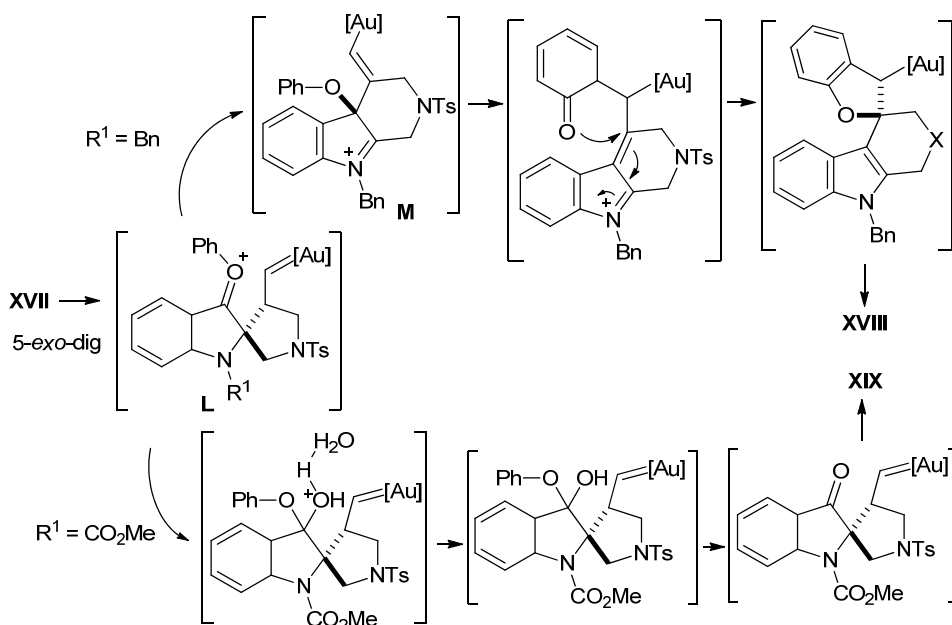
<sup>31</sup> M. Gruit, A. Pews-Davtyan, M. Beller, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1148–1159.

<sup>32</sup> a) Y. Q. Zhang, D. Y. Zhu, Z. W. Jioa, B. S. Li, F. M. Zhang, Z. Bi, Y. Q. Tu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3458–3461; b) B. Cheng, G. Huang, L. Xu, Y. Xia, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4417–4423.



$R^1$  es un grupo dador como el bencilo, la migración 1,2 del resto alqueno conduciría al intermedio tricíclico **M**. A continuación, un reagrupamiento de Claisen seguido de un ataque nucleofílico del O carbonílico generaría la subunidad de benzo[*b*]dihidrofurano. Por último, una etapa final de protodesmetalación conduciría a la formación de la tetrahydro- $\beta$ -carbolina **XVIII** (Esquema A.26).

Sin embargo, cuando  $R^1$  es un grupo aceptor de densidad de carga, la migración del resto alqueno sobre **L** no está favorecida debido a una menor estabilización de la carga positiva sobre el C2. Por ello, el espirocilo **L** sería atrapado preferentemente por el agua (cluster de dos moléculas de agua) provocando una posterior salida del fenol que generaría el grupo carbonilo sobre C3.

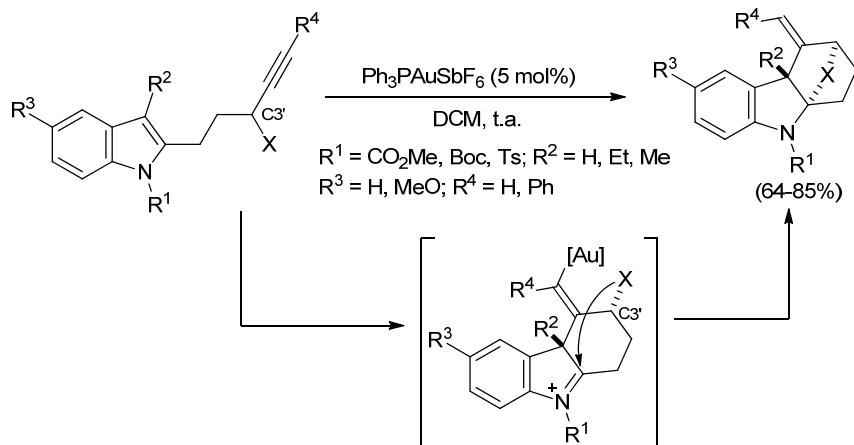


Esquema A.26

Por otra parte, basándose en la idea de atrapar el catión iminio intermedio en este tipo de reacciones, Wang y col. describieron una estrategia que permite la obtención de indolinas tetracíclicas a partir de 2-pent-4-inil-1*H*-indoles con un nucleófilo situado sobre el C3' de la cadena lateral.<sup>33</sup> La transformación se iniciaría a través de una ciclación 6-*exo*-dig catalizada por el complejo  $\text{PPh}_3\text{AuSbF}_6$ . A continuación, el ataque intramoleculare del nucleófilo al catión iminio daría lugar a

<sup>33</sup> a) Y. Liu, W. Xu, X. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1448–1451; b) E. L. Noey, X. Wang, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3477–3483.

la estructura policíclica (Esquema A.27). La estereoquímica de los dos centros cuaternarios generados en la reacción viene determinada por la estereoquímica del C3'. Los autores también comprueban que la reacción transcurre con retención de la configuración, ya que al llevarla a cabo con un alcohol enriquecido enantioméricamente el exceso se mantiene en el producto final.



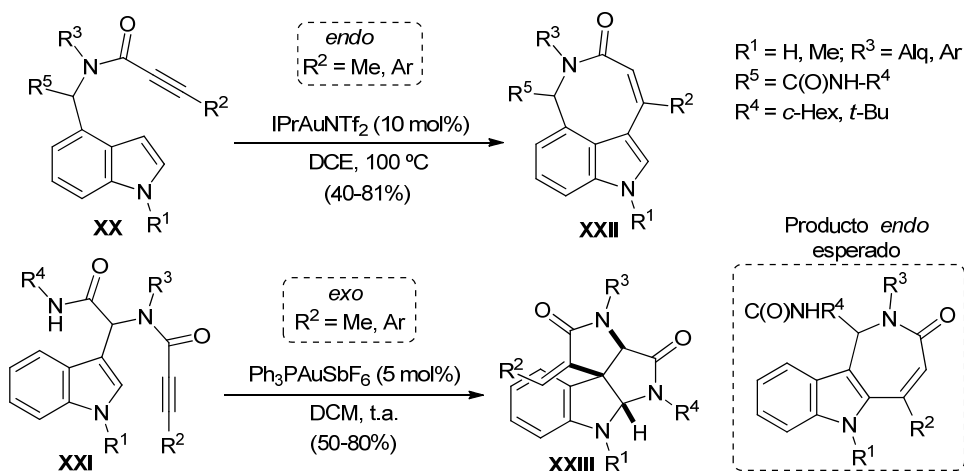
Esquema A.27

#### D- Reacciones sobre aductos Ugi

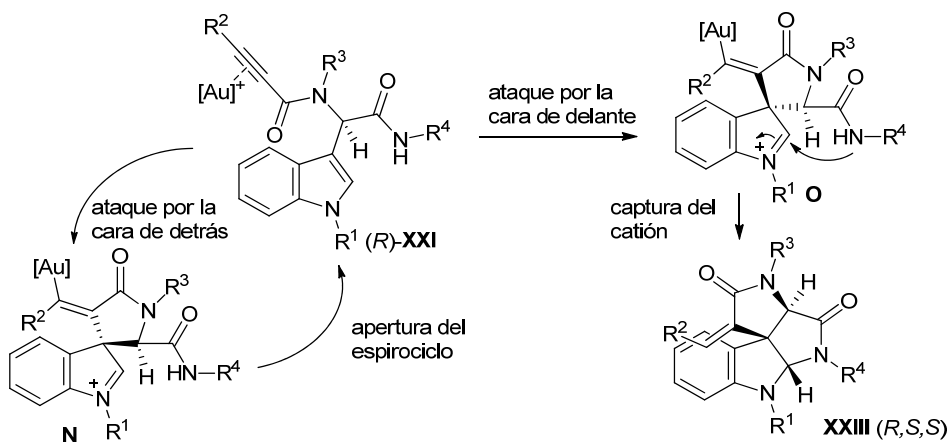
Van der Eycken y col. han estudiado la reacción de hidroarilación intramolecular de la *N*-((1*H*-indol-4-il)metil)-propiolamida **XX** y la *N*-((1*H*-indol-3-il)metil)-propiolamida **XXI** preparadas mediante la reacción de Ugi (Esquema A.28). La reacción con Au(I) del indol sustituido en C4 conduce a la indoloazocinona **XXII** a través de la ciclación directa 8-*endo*-dig.<sup>34</sup> Partiendo del sustrato análogo con sustitución en 3, también se esperaba obtener el producto procedente de la ciclación *endo*. Sin embargo, esta reacción conduce a la formación de las espiroindolinas tetracíclicas **XXIII** procedentes de una ciclación 5-*exo*-dig y captura del catión iminio.<sup>35</sup>

<sup>34</sup> A. Kumar, Z. Li, S. K. Sharma, V. S. Parmar, E. V. Vand der Eycken, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6803–6805. Si la reacción se realiza empleando In(OTf)<sub>3</sub> como catalizador se obtienen los productos derivados de una ciclación 7-*exo*-dig.

<sup>35</sup> S. G. Modha, A. Kumar, D. D. Vachhani, J. Jacobs, S. K. Sharma, V. S. Parmar, L. Van Mervelt, E. V. Van der Eycken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9572–9575.

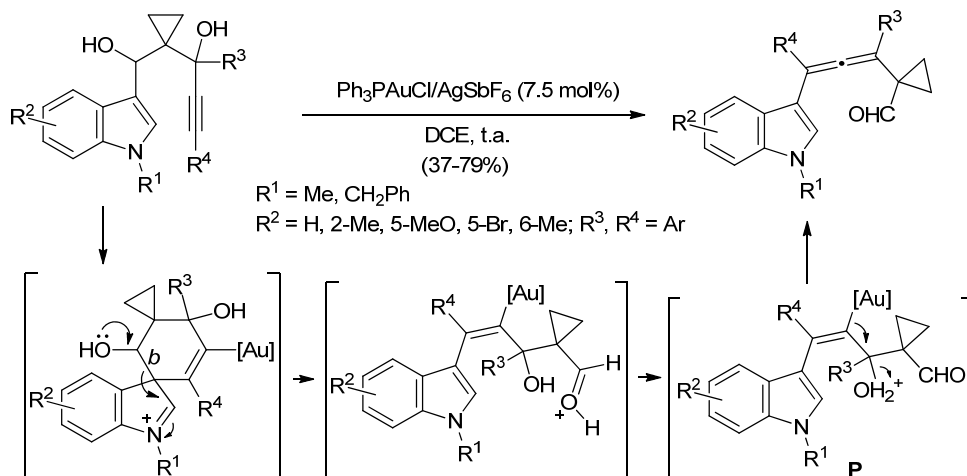


Esta última reacción transcurre de forma diastereoselectiva, lo cual se puede explicar mediante el mecanismo propuesto partiendo del aducto (*R*)-**XXI** (Esquema A.29). Tras la activación del triple enlace, el ataque del indol podría producirse por dos caras. Si el ataque se produce por la cara de detrás del indol se formaría el intermedio **N**. La captura del catión iminio por la amida sería difícil desde el punto de vista estérico en este intermedio y, como resultado, el intermedio espirocíclico se abriría regenerando el producto inicial. Por contra, cuando el ataque ocurre por la cara de delante del indol se formaría el intermedio **O**, en el cual sí es posible la captura del catión iminio. De esta forma, se obtendría la espiroindolilideno **XXIII** que posee dos nuevos centros estereogénicos con estereoquímica (*S,S*).



E- *Reacciones con fragmentación de la cadena*

La isomerización catalizada por Au(I) de alquinilindoles en los que se ha introducido un grupo hidroxilo en  $\alpha$  al anillo de indol, dio lugar a 3-alenilindoles derivados de una migración formal 1,5 del indol.<sup>36</sup>



Dicho resultado, distinto a los obtenidos hasta el momento, se justifica a través de un nuevo camino de reacción que supone la ruptura del enlace *b* inducida por el grupo hidroxilo en el espirociclo habitual. Finalmente, una eliminación sobre el intermedio **P** daría lugar al producto alénico final.

### 2.3. REACTIVIDAD DE 2- Y 3-(BUT-3-INIL)-1*H*-INDOLES

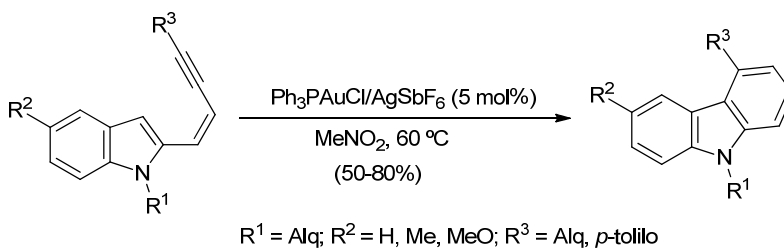
Mediante el empleo de homopropargilindoles en reacciones catalizadas por oro se han diseñado distintas estrategias para la síntesis de carbazoles. La obtención de estos compuestos ha despertado gran atención debido a sus aplicaciones en ciencia de materiales (propiedades térmicas, eléctricas, ópticas, electroluminiscentes...) <sup>37</sup> y

<sup>36</sup> G. Li, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3526–3528.

<sup>37</sup> F. A. Lemasson, T. Strunk, P. Gerstel, F. Hennrich, S. Lebedkin, C. Barner-Kowollik, W. Wenzel, M. M. Kappes, M. Mayor, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 652–655; b) P.-P. Li, Y. Chen, J. Zhu, M. Feng, X. Zhuang, Y. Lin, H. Zhan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 780–785; c) J. Li, A. C. Grimsdale, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2399–2410.

a su presencia en un gran número de productos con actividad biológica (actividad anti-oxidativa, anti-tumoral, anti-bacteriana, anti-inflamatoria, antibiótica...).<sup>38</sup>

En este contexto, Perumal y col. diseñaron una ruta sencilla para la síntesis de carbazoles partiendo de 2-eninilindoles.<sup>39</sup> La reacción transcurriría mediante un ataque nucleofílico del C3 al triple enlace activado a través de una ciclación 6-*endo-dig* y una etapa final de protodesmetalación (Esquema A.31).



**Esquema A.31**

Otra alternativa para la obtención de carbazoles es la reacción con  $\text{AuCl}_3$  sobre 1-(indol-2-il)-3-alquín-1-oles.<sup>40</sup> En este caso, es necesaria la eliminación de agua para recuperar la aromaticidad (Esquema A.32).



**Esquema A.32**

Por otro lado, Shi y col. realizaron un completo estudio sobre la reacción de los indolil-3-alquinoles **XXIV** catalizada por complejos de Au(I) (Esquema A.33).<sup>41</sup> Cuando la reacción se lleva a cabo en DCM se obtienen los correspondientes

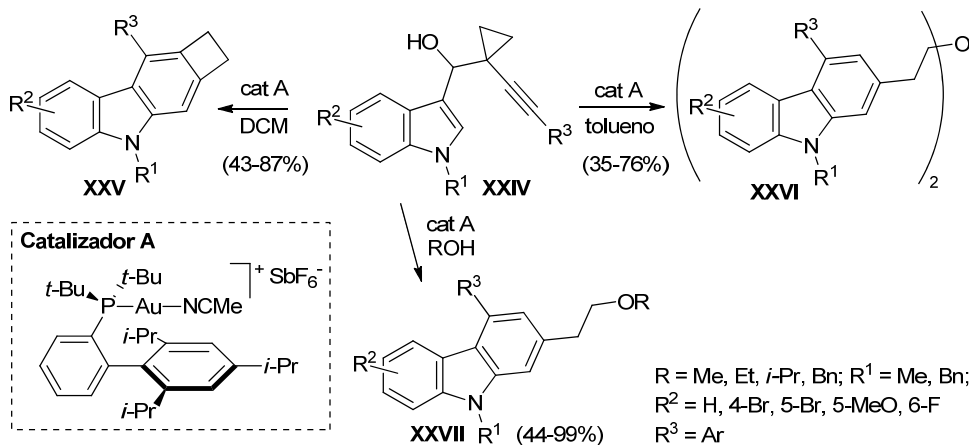
<sup>38</sup> a) A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193–3328; b) H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *The Alkaloids*, Academic Press, Amsterdam, **2008**, Vol. 65.

<sup>39</sup> C. Praveen, P. T. Perumal, *Synlett* **2011**, 521–524.

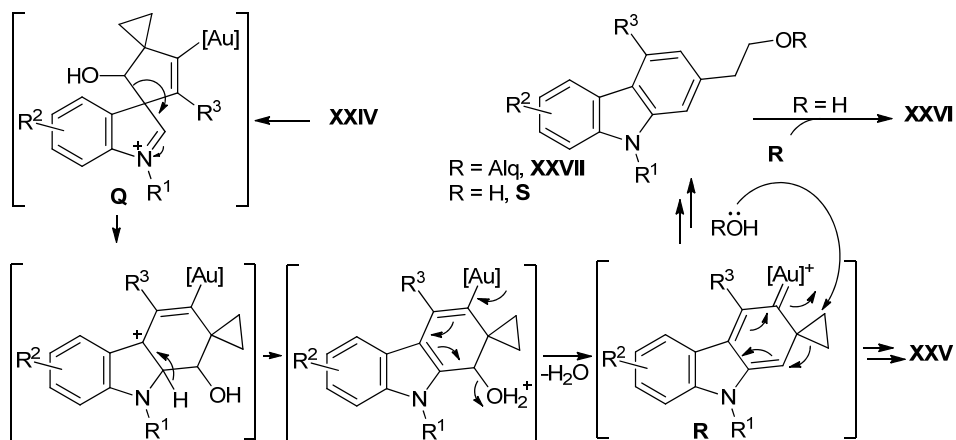
<sup>40</sup> Y. Qiu, W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6198–6201.

<sup>41</sup> Z. Zhang, X. Tang, Q. Xu, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10625–10631.

carbazoles. Sin embargo, si el disolvente es tolueno los productos formados son los biscarbazoles **XXVI** y, si el disolvente es un alcohol, se forman los éteres **XXVII**.



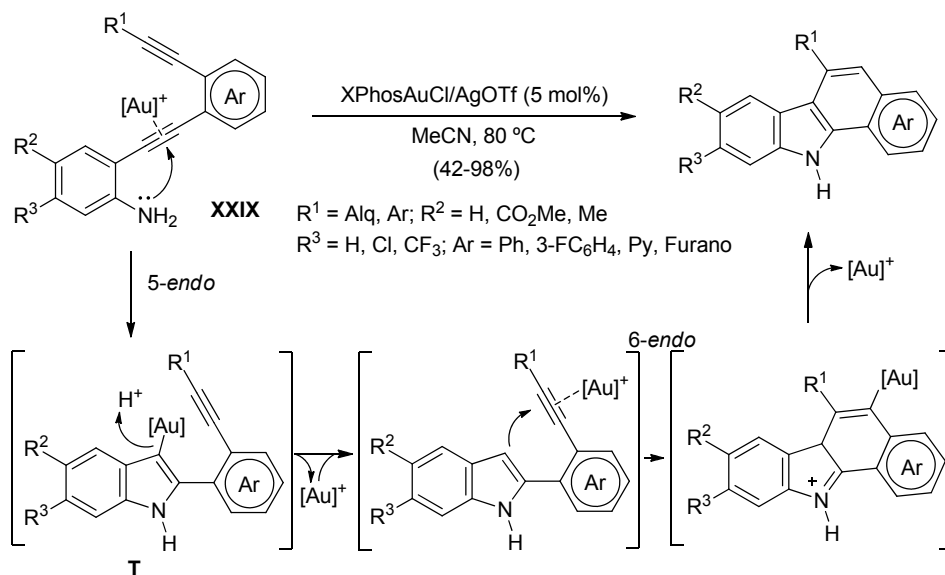
Esta sorprendente diversidad de productos fue explicada por los autores mediante el siguiente mecanismo (Esquema A.34).



En primer lugar se formaría el espirociclo **Q** como consecuencia del habitual ataque del C3 del indol al triple enlace activado (Esquema A.34). A continuación, a través de una migración 1,2 del resto hidroxialquilo, seguida de la eliminación de agua, se obtendría el carbenoide de oro **R**. Este intermedio podría evolucionar hasta el carbazol **XXV** mediante una migración 1,2 de alquilo sobre el carbenoide de oro. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo en tolueno o alcohol, el grupo

ciclopropilo en el intermedio **R** sufriría el ataque nucleofílico del alcohol presente en el medio o del agua generada con anterioridad. Después, una protodesmetalación daría lugar al producto **XXVII** (R=Alq) o al intermedio **S** (R=H) que conduciría al biscarbazol **XXVI** por ataque al intermedio **R**.

Por último, Ohno y col. diseñaron una estrategia para la síntesis de benzo[*a*]carbazoles consistente en una hidroaminación acoplada con una hidroarilación intramolecular.<sup>42</sup> Al emplear el diino **XXIX**, la activación del triple enlace situado entre los dos arenos por el oro provocaría una ciclación 5-*endo* para formar el intermedio indoliloro **T**. La protodesmetalación posterior generaría un alquinilindol, cuyo triple enlace volvería a ser activado por el metal. Así, se desencadenaría una ciclación 6-*endo* por el C3 del indol que conduciría a la estructura tetracíclica (Esquema A.35).



Esquema A.35

<sup>42</sup> K. Hirano, Y. Inaba, T. Takahashi, M. Shimano, S. Oishi, N. Fyji, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1212–1217.





lugar al carbenoide de oro V. A continuación, la adición del anillo aromático sobre el carbeno conduciría a la formación del indenilindol observado.

Se puede considerar a esta reacción como el punto de partida del trabajo de esta Tesis, por lo que en el capítulo 2 abordaremos esta reactividad en mayor profundidad. Por otra parte, en el capítulo 1 se explicarán los métodos empleados para la síntesis de los 3-propargilindoles que se van a emplear como sustratos de partida en las reacciones expuestas a continuación.



# III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES  
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE  
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL  
PART



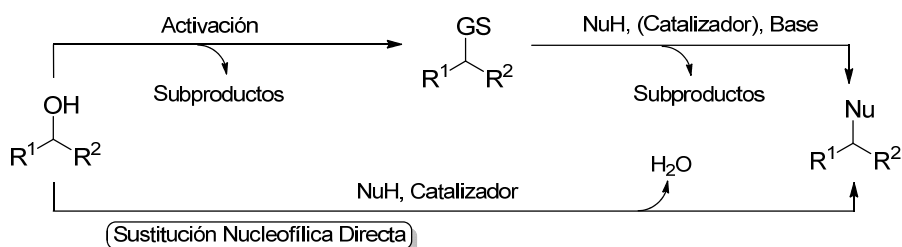
Capítulo I

Reacciones de Sustitución Nucleofílica Directa de Alcoholes  
Propargílicos con Indoles.

Síntesis de 3-Propargilindoles y 4-Indol-3-ilbut-2-inoles

**1.1. ANTECEDENTES: REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA  
DIRECTA SOBRE ALCOHOLES PROPARGÍLICOS**

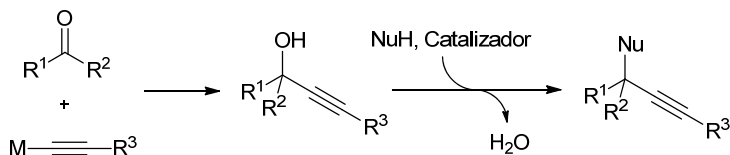
La sustitución nucleofílica de alcoholes presenta gran interés dentro de la Química Orgánica. Sin embargo, estas reacciones requieren generalmente la transformación previa del grupo hidroxilo en un buen grupo saliente (X, OAc, OTf, OTs, *etc.*). Tanto este proceso como la posterior sustitución de estos grupos por el nucleófilo producen, de forma inevitable, cantidades estequiométricas de subproductos. Por ello, las reacciones de sustitución nucleofílica directa de alcoholes se han convertido en una alternativa muy adecuada tanto en términos de economía atómica como medioambiental, ya que el único subproducto que se origina en la reacción es agua (Esquema 1.1). En este tipo de transformaciones es necesaria la presencia de un catalizador que active el alcohol frente al ataque del nucleófilo y que sea insensible al agua. En este sentido, en los últimos años se han desarrollado numerosas metodologías para la sustitución directa de alcoholes catalizada tanto por metales de transición como por ácidos orgánicos.



Esquema 1.1

Dentro de la variedad estructural que puede presentar el alcohol, la sustitución nucleofílica directa de alcoholes propargílicos ha sido una de las más estudiadas ya que, como se demuestra en este trabajo, la presencia de un triple enlace en la

estructura del producto final permite numerosas transformaciones posteriores.<sup>44</sup> Además, los alcoholes propargílicos de partida son sustratos realmente accesibles mediante reacciones de adición de acetiluros sobre compuestos carbonílicos.



Esquema 1.2

### 1.1.1. Catalizadores

Las reacciones de sustitución nucleofílica directa de alcoholes propargílicos<sup>45</sup> se han llevado a cabo tradicionalmente mediante las condiciones diseñadas por Nicholas.<sup>46</sup> Sin embargo, la principal desventaja de esta metodología es que requiere cantidades estequiométricas de complejos de cobalto y, además, es necesaria una etapa adicional de oxidación del metal para su eliminación. Posteriormente, distintos grupos estudiaron estas transformaciones en presencia de catalizadores de rutenio,<sup>47</sup> renio<sup>48</sup> y oro.<sup>49</sup> Por otra parte, el uso de complejos de hierro, cobre, bismuto, escandio o iterbio también ha sido descrito en diferentes reacciones de sustitución nucleofílica directa sobre alcoholes propargílicos.<sup>50</sup>

En este campo, nuestro grupo de investigación ha diseñado un método que emplea como catalizador un ácido de Brønsted sencillo, el ácido *p*-toluensulfónico

<sup>44</sup> a) G. Kabalka, M.-L. Yao, *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 28–32.

<sup>45</sup> a) Y. Miyake, S. Uemura, Y. Nishibayashi, *Chem. Cat. Chem.* **2009**, *1*, 342–356; b) E. B. Bauer, *Synthesis* **2012**, *44*, 1131–1151.

<sup>46</sup> a) K. M. Nicholas, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207–214; b) A. J. M. Caffyn, K. M. Nicholas, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Pergamon, New York, **1995**, cap. 7.1.

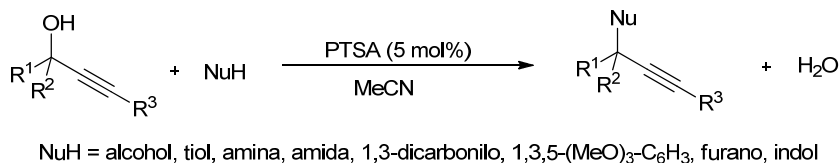
<sup>47</sup> a) I. Wakiji, M. Hidai, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11019–11020; b) S. Uemura, Y. Nishibayashi, *Curr. Org. Synth.* **2006**, *10*, 135–150.

<sup>48</sup> a) B. D. Sherry, A. T. Radosevich, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6076–6077; b) Y. Kuninobu, H. Ueda, K. Takai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3296–3299.

<sup>49</sup> a) M. Georgy, V. Boucard, J.-M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14180–14181; b) J. Liu, E. Muth, U. Flörke, G. Hemkel, K. Merz, J. Sauvageay, E. Schwake, G. Dyker, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 456–462.

<sup>50</sup> a) Z.-P. Zhan, J.-L. Yu, H.-J. Liu, Y.-Y. Cui, R.-F. Yang, W.-Z. Yang, J.-P. Li, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8298–8301; b) R. J. Detz, M. E. Delville, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3777–3780; c) Z.-P. Zhan, W.-Z. Yang, R.-F. Yang, J.-L. Yu, J.-P. Li, H.-J. Liu, *Chem. Commun.* **2006**, 3352–3354; d) M. Yoshimatsu, T. Otani, S. Matsuda, T. Yamamoto, A. Sawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4251–4254; e) W. Huang, J. Wang, Q. Shen, X. Zhou, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11636–11643.

(PTSA).<sup>51</sup> Esta estrategia, libre de metales, es compatible con el empleo de diferentes nucleófilos heteroatómicos y aromáticos (Esquema 1.3).

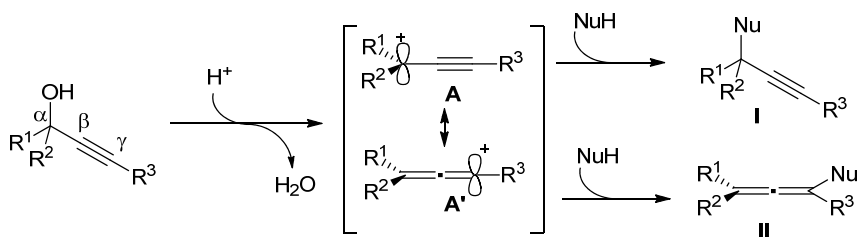


Esquema 1.3

### 1.1.2. Mecanismos implicados

Cuando se parte de alquinos terminales, el mecanismo de las reacciones catalizadas por complejos metálicos (Ru, Rh, Ir...) transcurre a través de intermedios alenilideno (R<sub>2</sub>C=C=C=M). Sin embargo, los mecanismos involucrados al emplear alquinos internos no han sido demostrados en todos los casos.<sup>52</sup>

Por otra parte, cuando se emplean ácidos de Brønsted o de Lewis como catalizadores parece razonable asumir que estas especies promuevan la eliminación de agua en el alcohol dando lugar a un catión propargílico **A** en resonancia con **A'** (Esquema 1.4). Así, la formación del producto propargilado **I** podría explicarse fácilmente a través de la forma resonante **A** por ataque del nucleófilo sobre la posición propargílica (ataque S<sub>N</sub>).



Esquema 1.4

Sin embargo, en este tipo de reacciones también se pueden obtener los alenos **II**, derivados del ataque del nucleófilo sobre el carbono  $\gamma$  del alcohol propargílico

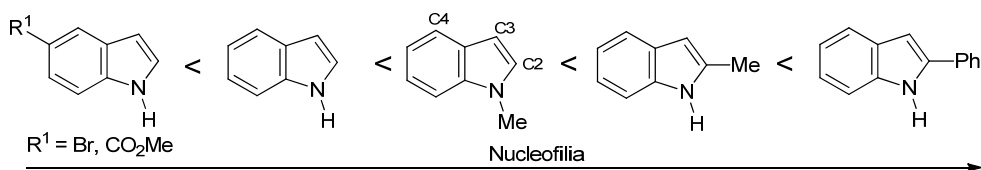
<sup>51</sup> a) A. Martínez, J. M. A. Gutiérrez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1383–1386; b) A. Martínez, J. M. A. Gutiérrez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 727–730.

<sup>52</sup> a) C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176–2203; b) C. Bruneau, P. Dixneuf, *Metal Vinylidenes and Allenylidenes in Catalysis: From Reactivity to Applications in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; c) V. Cadierno, J. Gimeno, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3512–3560.

original (ataque  $S_N'$ ). La formación de estos alenos se puede ilustrar a través de la forma resonante **A'**, que se encuentra más o menos favorecida en función de la estabilización de los sustituyentes del alcohol propargílico de partida. La regioquímica del proceso ( $S_N$  vs  $S_N'$ ) depende de distintos factores, tales como la naturaleza del nucleófilo y el catalizador empleado así como de los sustituyentes del alcohol propargílico de partida. Aunque en este capítulo nos centraremos en la obtención de las estructuras propargiladas **I**, la formación de alenos mediante esta estrategia también es sintéticamente útil y ha sido estudiada por distintos grupos.<sup>53</sup>

### 1.1.3. Indol como nucleófilo

El núcleo indólico, debido a su carácter  $\pi$ -excedente, ha sido ampliamente empleado como nucleófilo en este tipo de transformaciones. De hecho, los indoles reaccionan con electrófilos mucho más rápido que la mayoría de los derivados del benceno. La posición más nucleofílica del indol es el C3, aunque también puede reaccionar por C2 si la posición 3 está sustituida. La reactividad de los indoles frente a diversos diarilcarbocationes fue estudiada por Mayr y col., quienes calcularon el parámetro de nucleofilia N para indoles con distintos modelos de sustitución (Esquema 1.5).<sup>54</sup>



Esquema 1.5

Debido a la naturaleza nucleofílica del indol existen distintas reacciones que permiten su alquilación en C3, como adiciones 1,2 sobre derivados carbonílicos, reacciones tipo Michael, apertura de epóxidos...<sup>55</sup> Sin embargo, las reacciones de sustitución nucleofílica sobre alcoholes son una alternativa atractiva para su funcionalización debido a la alta disponibilidad de los alcoholes de partida y a la formación de agua como único subproducto de la reacción.

<sup>53</sup> Para ver reacciones  $S_N'$  que conducen a la formación de alenos ver capítulo 3.2.1.

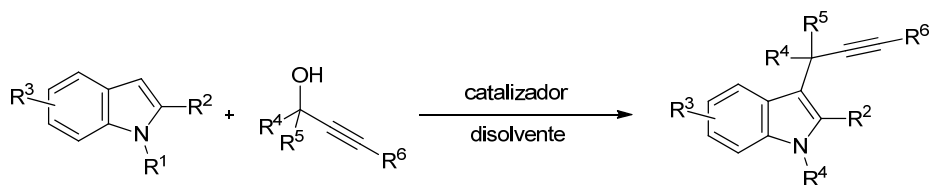
<sup>54</sup> S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088–9095.

<sup>55</sup> A. Melloni, S. Tommasi, A. U. Ronchi, M. Bandini, *Synlett* **2005**, 1199–1222.



### 1.1.4. Obtención de 3-propargilindoles

Las reacciones de sustitución nucleofílica directa sobre alcoholes propargílicos empleando indol como nucleófilo se han convertido en la principal ruta de acceso a indoles propargilados en C3. Así, el método descrito por nuestro grupo, que emplea PTSA como catalizador en MeCN, conduce a la formación de 3-propargilindoles de forma sencilla y económica (Esquema 1.6).<sup>56</sup> Esta estrategia libre de metales permite la obtención de un gran número de indoles propargilados que poseen un centro cuaternario en la posición 3 del indol. Además, una amplia variedad de ácidos de Lewis tales como  $\text{InBr}_3$ ,<sup>57</sup>  $\text{FeCl}_3$ ,<sup>58</sup>  $\text{CeCl}_3$ ,<sup>59</sup>  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,<sup>60</sup>  $\text{Al}(\text{OTf})_3$ ,<sup>61</sup> o  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,<sup>62</sup> y  $\text{I}_2$ <sup>63</sup> han sido empleados por otros grupos para la síntesis de este mismo tipo de sustratos.



**Sanz y col:** PTSA (5 mol%), MeCN, t.a.  
(59-95%)

**Kumar y col:**  $\text{InBr}_3$  (10 mol%), DCE, t.a.  
(86-91%)

**Jana y col:**  $\text{FeCl}_3$  (10 mol%),  $\text{MeNO}_2$ , t.a.  
(56-95%)

**Silveira y col:**  $\text{CeCl}_3$  (30 mol%),  $\text{ZnO}$  (1 eq)  
 $\text{MeNO}_2$ , 100 °C, (55-88%)

**Wang y col:**  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (10 mol%), DCM, t.a.  
(37-93%)

**Bezuidenhout y col:**  $\text{Al}(\text{OTf})_3$  (2 mol%)  
MeCN, 85 °C, (54-94%)

**Yadav y col:**  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (1 mol%), DCE, 80 °C  
(85-90%)

**Srihari y col:**  $\text{I}_2$  (5 mol%), MeCN, -10 °C a t.a.  
(87-95%)

Esquema 1.6

<sup>56</sup> a) D. Miguel, J. M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Synlett* **2008**, 975–978; b) D. Miguel, A. Martínez, M. Gohain, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Álvarez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7027–7039.

<sup>57</sup> B. V. S. Reddy, K. V. R. Rao, G. G. K. S. Kumar, J. S. Yadav, *Synthesis* **2007**, 20, 3205–3210.

<sup>58</sup> S. Maiti, S. Biswas, U. Jana, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7160–7163.

<sup>59</sup> S. R. Mendes, L. Wolf, G. M. Martins, C. C. Silveira, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4560–4562.

<sup>60</sup> L. Zhang, Y. Zhu, G. Yin, P. Lu, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9510–9520.

<sup>61</sup> M. Gohain, C. Marais, B. C. B. Bezuidenhout, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4704–4707.

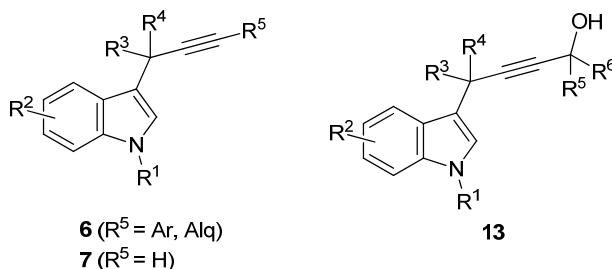
<sup>62</sup> B. V. S. Reddy, T. S. Rao, K. V. R. Rao, G. G. K. S. Kumar, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5573–5576.

<sup>63</sup> D. C. Bhunia, P. Sreedhar, S. S. Mandal, J. S. S. Reddy, P. Srihari, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8120–8124.

## 1.2. OBJETIVO

El objetivo que nos propusimos en este capítulo fue la síntesis de los 3-propargilindoles que sirven como sustratos de partida para las transformaciones que se discutirán en los capítulos 2 y 3. Para ello, principalmente se hizo uso de las reacciones de sustitución nucleofílica directa entre indoles y alcoholes propargílicos descritas anteriormente.

Así, en el apartado 1.3 del presente capítulo se resumirá la síntesis de 3-propargilindoles internos **6** y terminales **7** que se emplearán como sustratos de partida en el capítulo 2, y en el apartado 1.4, la síntesis de 3-propargilindoles **13** con un grupo hidroxialquilo en la posición propargílica más alejada del indol (4-indol-3-ilbut-2-inoles) que se utilizarán en el capítulo 3 de la Tesis (Esquema 1.7).



Esquema 1.7

## 1.3. SÍNTESIS DE 3-PROPARGILINDOLES

### 1.3.1. Síntesis de 3-propargilindoles internos

En primer lugar se llevó a cabo la reacción de los indoles **1a–d** frente a los alquinoles **2a–k** que poseen grupos aromáticos tanto sobre la posición propargílica como sobre la posición terminal del triple enlace. Como puede observarse en la Tabla 1.1, bajo las condiciones descritas anteriormente por nuestro grupo (PTSA/MeCN), se obtuvo una amplia variedad de 3-propargilindoles **6a–n** con buenos rendimientos. La reacción se evaluó empleando alcoholes propargílicos con sustituyentes aromáticos de diferente naturaleza electrónica sobre las posiciones propargílica y terminal (entradas 1–8), así como modificando el sustituyente alquílico sobre la posición propargílica (entradas 9–11), obteniéndose buenos resultados con todos los sustratos ensayados. En cuanto a la naturaleza del indol, en

la mayoría de los casos la reacción de alquilación se realizó empleando 1-metilindol **1a** (entradas 1–11), aunque también se obtuvieron buenos rendimientos con el 1*H*-indol **1b** (entrada 12) o con indoles C2 sustituidos **1c,d** (entradas 13–14).

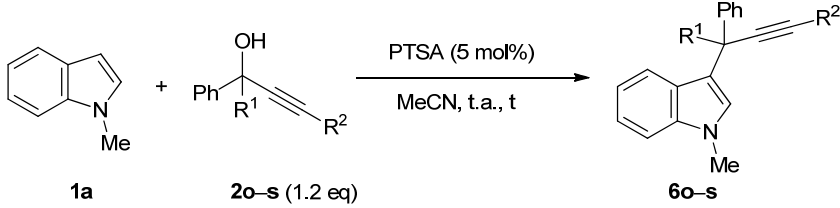
**Tabla 1.1:** Síntesis de los 3-propargilindoles **6a–n**.

<b>1a–d</b>			<b>2a–k (1.2 eq)</b>				<b>6a–n</b>			
<b>1</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>2</b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>Ar<sup>1</sup></b>	<b>Ar<sup>2</sup></b>	<b>t (h)</b>	<b>6</b>	<b>Rto. (%)<sup>a</sup></b>	
1	<b>1a</b>	Me	H	<b>2a</b>	Me	Ph	Ph	1.5	<b>6a</b>	81
2	<b>1a</b>	Me	H	<b>2b</b>	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	8	<b>6b</b>	72
3	<b>1a</b>	Me	H	<b>2c</b>	Me	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	3.5	<b>6c</b>	54
4	<b>1a</b>	Me	H	<b>2d</b>	Me	Ph	3-Th	2	<b>6d</b>	75
5	<b>1a</b>	Me	H	<b>2e</b>	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Th	7	<b>6e</b>	89
6	<b>1a</b>	Me	H	<b>2f</b>	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8	<b>6f</b>	72
7	<b>1a</b>	Me	H	<b>2g</b>	Me	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	9	<b>6g</b>	80
8	<b>1a</b>	Me	H	<b>2h</b>	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7	<b>6h</b>	74
9	<b>1a</b>	Me	H	<b>2i</b>	Et	Ph	Ph	2	<b>6i</b>	78
10	<b>1a</b>	Me	H	<b>2j</b>	<i>n</i> -Pr	Ph	Ph	4	<b>6j</b>	60
11	<b>1a</b>	Me	H	<b>2k</b>	<i>i</i> -Pr	Ph	Ph	9	<b>6k</b>	53
12	<b>1b</b>	H	H	<b>2a</b>	Me	Ph	Ph	2	<b>6l</b>	70
13	<b>1c</b>	Me	Me	<b>2a</b>	Me	Ph	Ph	8.5	<b>6m</b>	60
14	<b>1d</b>	Me	Ph	<b>2a</b>	Me	Ph	Ph	4	<b>6n</b>	80

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indol de partida.

De igual forma, enfrentando el 1-metilindol **1a** con los alquinoles **2o–s**, que poseen un grupo aromático sobre la posición propargílica pero un sustituyente alquílico sobre la posición terminal se obtuvieron los correspondientes 3-propargilindoles **6o–s** con excelentes rendimientos (Tabla 1.2).

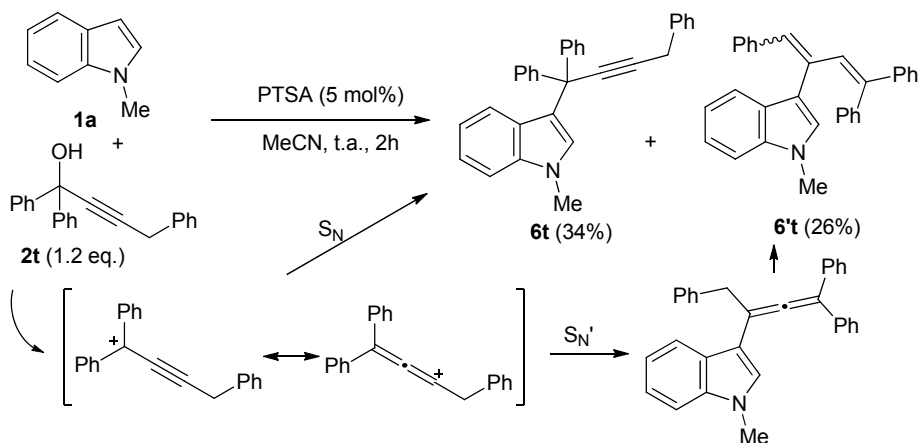
**Tabla 1.2:** Síntesis de los 3-propargilindoles **6o-s**.



entrada	2	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	t (h)	6	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>2o</b>	<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> Ph	1	<b>6o</b>	82
2	<b>2p</b>	<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> (Me)(Ph)	1.5	<b>6p</b>	82
3	<b>2q</b>	<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> (Ph) <sub>2</sub>	1	<b>6q</b>	83
4	<b>2r</b>	<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> (Me) <sub>2</sub>	1.5	<b>6r</b>	84
5	<b>2s</b>	Me	<i>n</i> -Bu	2	<b>6s</b>	69

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indol de partida.

Sin embargo, cuando la misma reacción se llevó a cabo sobre el alcohol propargílico **2t** que posee dos fenilos sobre la posición propargílica, se obtuvo una mezcla 1/1 del 3-propargilindol **6t** y del dieno **6't**, los cuales fueron aislados con rendimientos del 34 y 26%, respectivamente (Esquema 1.8). La obtención del nuevo producto **6't** podría justificarse a través del ataque S<sub>N</sub>' del indol sobre el alcohol propargílico **2t** y la posterior isomerización del alenilindol así formado.<sup>64</sup>



**Esquema 1.8**

<sup>64</sup> Ver capítulo 3.2, Esquema 3.2.4.

Una vez comprobada la reactividad de alquinoles con sustituyentes aromáticos en la posición propargílica, se emplearon como sustratos de partida los alcoholes **2u–E** que poseen sustituyentes alquílicos tanto sobre la posición propargílica como sobre la terminal (Tabla 1.3). En este caso se observó que, para que la reacción transcurriera con buenos rendimientos era necesaria la presencia sobre la posición propargílica de un resto *c*-Pr debido probablemente a su capacidad para estabilizar carbocationes (entrada 3 vs 4). Así, la utilización de ciclopropil alquinoles permitió, en general, llevar a cabo las reacciones a temperatura ambiente y obtener los productos finales con buenos rendimientos.<sup>65</sup> Sin embargo, la reacción sobre el alcohol **2x**, con dos sustituyentes metilo sobre la posición propargílica transcurrió con bajo rendimiento debido probablemente a la baja estabilización del carbocatión intermedio (entrada 4).

**Tabla 1.3:** Síntesis de los 3-propargilindoles **6u–E**.

entrada	<b>1</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>2</b>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	t (h)	<b>6</b>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	Me	H	<b>2u</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	2	<b>6u</b>	73
2	<b>1a</b>	Me	H	<b>2v</b>	<i>c</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	10 <sup>b</sup>	<b>6v</b>	35
3	<b>1a</b>	Me	H	<b>2w</b>	<i>c</i> -Pr	Me	<i>n</i> -Bu	2	<b>6w</b>	70
4	<b>1a</b>	Me	H	<b>2x</b>	Me	Me	<i>n</i> -Bu	<sup>c</sup>	<b>6x</b>	19
5	<b>1b</b>	H	H	<b>2y</b>	<i>c</i> -Pr	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	1	<b>6y</b>	78
6	<b>1b</b>	H	H	<b>2z</b>	<i>c</i> -Pr	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OTHP	10	<b>6z</b>	52
7	<b>1e</b>	H	Ph	<b>2A</b>	<i>c</i> -Pr	Me	<i>c</i> -Pr	2	<b>6A</b>	87
8	<b>1a</b>	Me	H	<b>2B</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	2	<b>6B</b>	89
9	<b>1a</b>	Me	H	<b>2C</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	Me	2	<b>6C</b>	91
11	<b>1a</b>	Me	H	<b>2D</b>	<i>c</i> -Pr	Me	<i>c</i> -Hex	20	<b>6D</b>	55
12	<b>1b</b>	H	H	<b>2E</b>	<i>c</i> -Pr	Me	<i>t</i> -Bu	14	<b>6E</b>	45

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indol de partida. <sup>b</sup>Fue necesario calentar a 80 °C durante 10 h. <sup>c</sup>La reacción se llevó a cabo bajo las condiciones: Sc(OTf)<sub>3</sub> (10 mol%), DCE (4 mL/mmol), 80 °C, 4 h.

<sup>65</sup> Cabe destacar que en ningún caso se observaron los productos derivados del ataque al anillo de ciclopropano que provocaría su apertura.

Sin embargo, en el caso concreto del 3-propargilindol **2v**, la reacción precisó de reflujo en MeCN durante 10 h para alcanzar conversión completa (entrada 2). Probablemente en este sustrato el grupo *i*-Pr situado en la posición propargílica ejerce un fuerte impedimento estérico dificultando la alquilación. Respecto al sustituyente situado en la posición terminal del alquínol de partida se comprobó que la reacción funcionaba tanto para grupos alquílicos lineales como ramificados o cíclicos.

A continuación, con el objetivo de obtener 3-propargilindoles con un centro terciario en la posición propargílica, enfrentamos los alquínolos secundarios **2F–R** con los indoles **1a** ó **1b** (Tabla 1.4).

**Tabla 1.4:** Síntesis de los 3-propargilindoles **6F–R**.



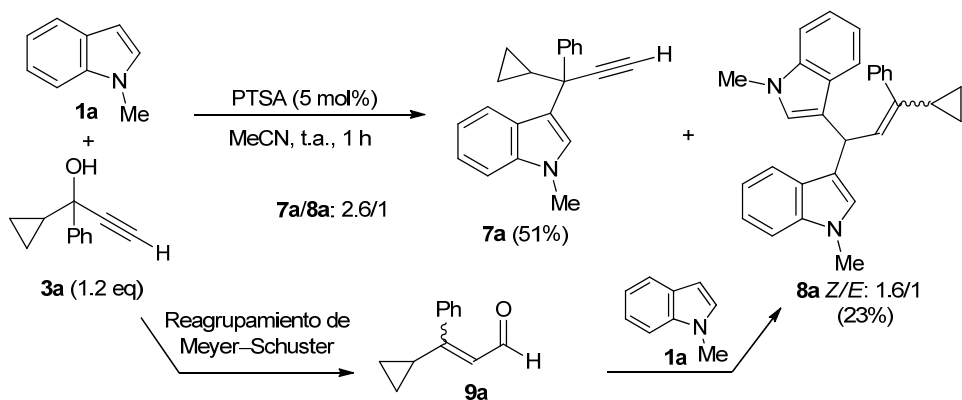
entrada	<b>1</b>	R <sup>1</sup>	<b>2</b>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Método	<b>6</b>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	Me	<b>2F</b>	Ph	<i>n</i> -Bu	B	<b>6F</b>	31
2	<b>1a</b>	Me	<b>2G</b>	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	A	<b>6G</b>	47
3	<b>1a</b>	Me	<b>2H</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	B	<b>6H</b>	37
4	<b>1a</b>	Me	<b>2I</b>	2-Th	<i>c</i> -Pr	B	<b>6I</b>	74
5	<b>1a</b>	Me	<b>2J</b>	2-Th	Ph	B	<b>6J</b>	90
6	<b>1a</b>	Me	<b>2K</b>	Ph	Ph	B	<b>6K</b>	30
7	<b>1b</b>	H	<b>2L</b>	Ph	Ph	B	<b>6L</b>	33
8	<b>1a</b>	Me	<b>2M</b>	<i>c</i> -Pr	Ph	B	<b>6M</b>	42
9	<b>1a</b>	Me	<b>2N</b>	Ph	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> <sup>b</sup>	A	<b>6N</b>	46
10	<b>1b</b>	H	<b>2O</b>	Ph	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> <sup>b</sup>	A	<b>6O</b>	34
11	<b>1a</b>	Me	<b>2P</b>	2-Th	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> <sup>b</sup>	A	<b>6P</b>	86
12	<b>1a</b>	Me	<b>2Q</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> <sup>b</sup>	A	<b>6Q</b>	37
13	<b>1a</b>	Me	<b>2R</b>	Ph	CH(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	A	<b>6R</b>	29

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indol de partida. <sup>b</sup>*c*-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub> = 1-ciclohexenilo.

En este caso, las reacciones se llevaron a cabo en presencia de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ <sup>60</sup> o  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,<sup>62</sup> en DCE y a reflujo, debido a que bajo las condiciones empleadas anteriormente (PTSA/MeCN), se observaba una mayor descomposición del alquínol de partida. De esta forma, se pudieron preparar los 3-propargilindoles **6F–R** que poseen un único sustituyente, tal como Ph, 2-Th o *c*-Pr, sobre la posición propargílica y diferentes restos alquílicos, aromáticos o alquénilo en la posición terminal. Sin embargo, como puede apreciarse en la Tabla 1.4, los rendimientos obtenidos en estas reacciones de sustitución son, en general, inferiores a los obtenidos con alcoholes propargílicos terciarios. Estas diferencias en los rendimientos podrían justificarse debido a la menor estabilización del carbocatión intermedio en el caso de los alcoholes secundarios respecto a los terciarios. Por otra parte, cabe destacar el mayor rendimiento obtenido al emplear alquínolos que poseían un sustituyente tienilo sobre la posición propargílica debido a, probablemente, la fuerte estabilización que ejerce este grupo  $\pi$ -excedente sobre el carbocatión intermedio (entradas 4,5,11).

### 1.3.2. Síntesis de 3-propargilindoles terminales

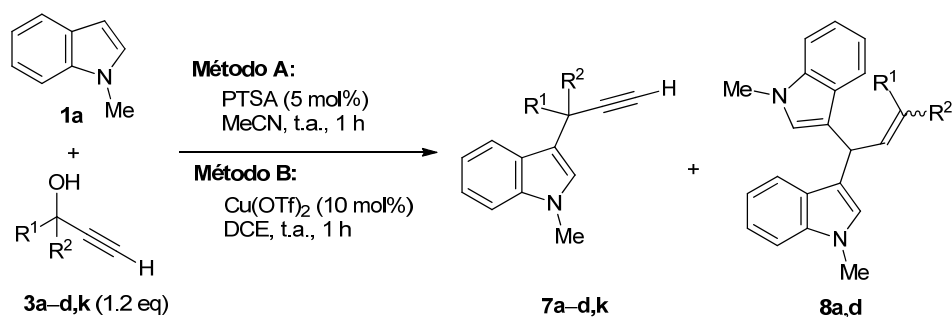
A continuación, debido al interés que presenta la obtención de 3-propargilindoles terminales para su posterior derivatización, decidimos estudiar la reacción de sustitución nucleofílica directa de alquínolos terminales frente a indoles. En primer lugar, enfrentamos el alquínol terminal **3a** con el 1-metilindol **1a** bajo las condiciones descritas por nuestro grupo (PTSA/MeCN). Sin embargo, esta reacción condujo a la formación, además del 3-propargilindol esperado **7a**, de un nuevo producto **8a** que contenía dos indoles en su estructura (Esquema 1.9).



Esquema 1.9

La obtención de este bisindol se podría explicar mediante un reagrupamiento Meyer–Schuster del alcohol propargílico en el medio ácido que conduciría a la formación del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **9a**.<sup>66</sup> La reacción posterior de este aldehído con dos equivalentes de nucleófilo generaría el bisindol **8a**. Mientras que empleando PTSA como catalizador se obtuvo una mezcla 2.6/1 del 3-propargilindol de interés **7a** y del bisindol **8a** (Tabla 1.5, entradas 1), la misma reacción en presencia de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  en DCM condujo a un aumento en la selectividad hacia **7a**, el cual pudo aislarse con un rendimiento del 77% (entrada 2).

**Tabla 1.5:** Reacción del indol **1a** con alcoholes propargílicos terminales **3a–d,k**.



	<b>3</b>	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Mét.	<b>7/8</b>	<b>7</b>	Rto (%) <sup>a</sup>	<b>8</b>	Rto (%) <sup>a</sup>
1	<b>3a</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	A	2.6/1	<b>7a</b>	51	<b>8a</b>	23 <sup>b</sup>
2	<b>3a</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	B	8.0/1	<b>7a</b>	77	–	–
3	<b>3b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> -Pr	A	6/1	<b>7b</b>	60	–	–
4	<b>3c</b>	2-Th	<i>c</i> -Pr	A	5/1	<b>7c</b>	55	–	–
5	<b>3d</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	A	2/1	<b>7d</b>	34	<b>8d</b>	25
6	<b>3d</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	B	7/1	<b>7d</b>	55	–	–
7	<b>3k</b>	<i>c</i> -Pr	H	B	1/0	<b>7k</b>	18 <sup>c</sup>	–	–

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indol de partida. <sup>b</sup>Obtenido como mezcla 1.6/1 de distereoisómeros *Z/E*. <sup>c</sup>La reacción se mantuvo durante 24 h con una conversión del 32%.

A continuación, las reacciones de los alquinoles **3b** y **3c**, que poseen un sustituyente electrónicamente rico sobre la posición propargílica, dieron lugar a la formación selectiva de los correspondientes 3-propargilindoles **7** incluso

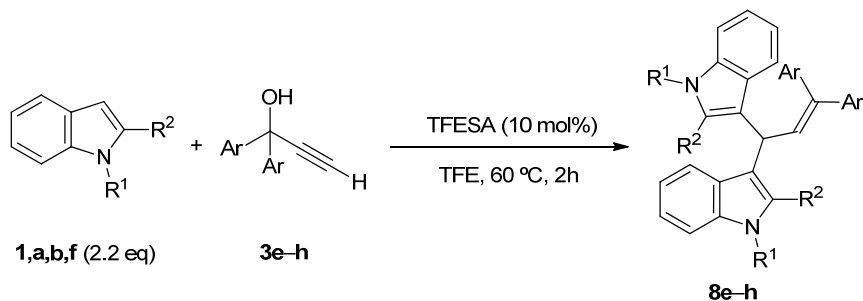
<sup>66</sup> Al llevar a cabo la misma reacción en ausencia de indol en el medio se observó la formación del aldehído **9a**, aunque la reacción no se completa y descompone si se prolonga el tiempo de reacción.



empleando PTSA como catalizador (entradas 3–4). Por su parte, la reacción con el alcohol **3d** se llevó a cabo empleando ambos sistemas catalíticos observándose nuevamente un claro aumento de la selectividad al utilizar  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (entradas 5–6). En este caso, el 3-propargilindol **7d** se pudo obtener con un rendimiento del 55% (entrada 6). Por último, la reacción del alquínol secundario **3k** con 1-metilindol transcurrió con una conversión muy baja empleando las dos condiciones, y sólo pudo aislarse **7k** con un rendimiento del 18% cuando se utilizó  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  como catalizador (entrada 7). En este último caso no se observó la formación del correspondiente bisindol.

Por otra parte, cuando se emplearon como sustratos de partida los alcoholes **3e–h** (Tabla 1.6), con dos restos aromáticos sobre la posición propargílica, se obtuvieron de forma mayoritaria los correspondientes bisindoles utilizando tanto PTSA como  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ . Sin embargo, con ninguno de los dos métodos se alcanzó conversión completa, por lo que fue necesario el empleo de un ácido de Brønsted más fuerte, el ácido tetrafluoroetano sulfónico (TFESA) y una mayor temperatura de reacción, 60 °C.

**Tabla 1.6:** Reacción de los indoles **1a,b,f** con alcoholes propargílicos terminales **3e–h**. Obtención de bisindoles **8e–h**.



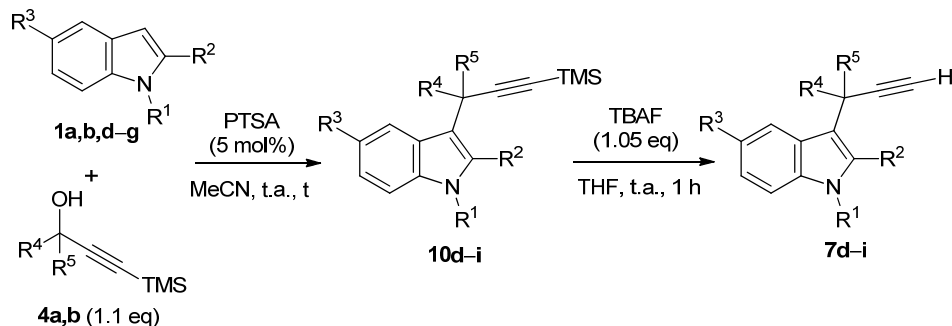
entrada	<b>1</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>3</b>	Ar	<b>8/7</b>	<b>8</b>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	Me	H	<b>3e</b>	Ph	2.5/1	<b>8e</b>	64
2	<b>1b</b>	H	H	<b>3e</b>	Ph	6.6/1	<b>8f</b>	63
3	<b>1f</b>	H	Me	<b>3e</b>	Ph	2/1	<b>8g</b>	45
4	<b>1a</b>	Me	H	<b>3f</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>10/1	<b>8h</b>	72

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indol de partida.

Así, bajo las condiciones mostradas en la Tabla 1.6 se consiguieron aislar los bisindoles **8e–h** con rendimientos entre moderados y buenos. Cabe destacar que empleando trifluoroetanol (TFE) como disolvente, los bisindoles precipitaban en el medio de reacción, por lo que pudieron aislarse mediante simple filtración.

A continuación, y debido a nuestro interés por obtener 3-propargilindoles terminales para emplearlos en reacciones posteriores, decidimos partir de alcoholes propargílicos con un grupo trimetilsililo en la posición terminal para intentar evitar la formación de los bisindoles (Tabla 1.7). De esta forma, enfrentando los alquinoles **4a–b** con los indoles **1a,b,d–g**, en presencia de PTSA en MeCN, se obtuvieron los 3-propargilindoles **10d–i**, sin observarse la formación de los correspondientes bisindoles. Después, la eliminación del grupo TMS con TBAF condujo a la formación de los 3-propargilindoles terminales **7d–i**. Los rendimientos de la transformación global fueron buenos y, además, no fue necesario purificar los 3-propargilindoles intermedios **10** en ninguno de los casos.

**Tabla 1.7:** Síntesis de los 3-propargilindoles **7d–i**.

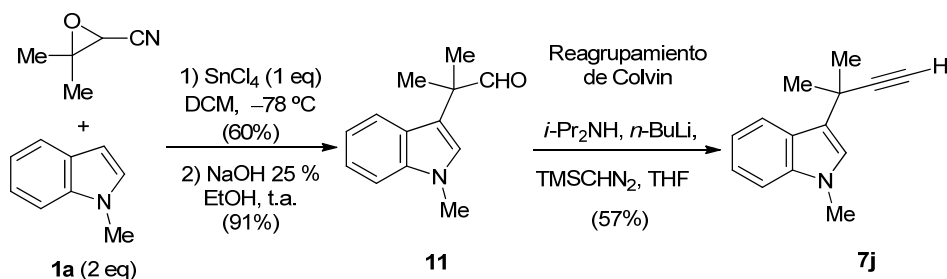


entrada	<b>1</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<b>4</b>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	t (h)	<b>7</b>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	Me	H	H	<b>4a</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	1.5	<b>7d</b>	76
2	<b>1b</b>	H	H	H	<b>4a</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	3	<b>7e</b>	80
3	<b>1f</b>	H	Me	H	<b>4a</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	1	<b>7f</b>	78
4	<b>1g</b>	H	H	Br	<b>4a</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	3	<b>7g</b>	52
5	<b>1d</b>	Me	Ph	H	<b>4b</b>	<i>c</i> -Pr	Me	1.5	<b>7h</b>	66
6	<b>1e</b>	H	Ph	H	<b>4b</b>	<i>c</i> -Pr	Me	2	<b>7i</b>	84

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indol de partida.

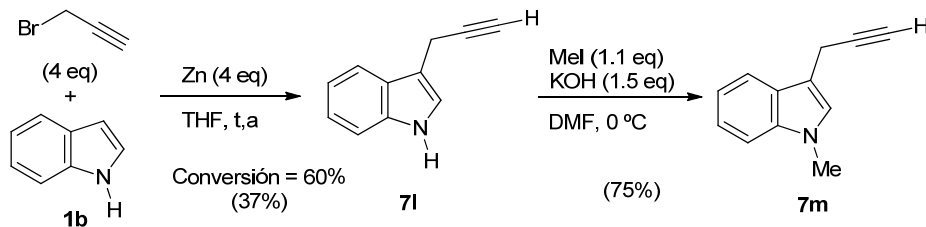
Por último, nos propusimos preparar los 3-propargilindoles **7j,l,m** (Esquema 1.10 y Esquema 1.11). Sin embargo, en estos casos las reacciones de sustitución de los correspondientes alquinoles con indol no funcionaron bajo ninguna de las condiciones utilizadas anteriormente debido, probablemente, a la baja estabilidad de los carbocationes intermedios. Por este motivo, tuvimos que recurrir a rutas alternativas para la preparación de estos productos.

Así, el 3-propargilindol **7j** que posee dos sustituyentes metilo sobre la posición propargílica, se obtuvo llevando a cabo el reagrupamiento de Colvin sobre el aldehído **11** (Esquema 1.10).<sup>67</sup> A su vez, **11** se preparó por apertura del 3,3-dimetiloxirano-2-carbonitrilo<sup>68</sup> con 1-metilindol **1a**, en presencia de SnCl<sub>4</sub>, y posterior tratamiento de la cianhidrina así formada con NaOH.<sup>69</sup>



Esquema 1.10

Por último, la síntesis del 3-propargilindol **7l**, sin sustituyentes en la posición propargílica, se realizó por tratamiento del indol **1b** con bromuro de propargilo en presencia de zinc (Esquema 1.11).<sup>70</sup> La conversión de esta reacción fue sólo del 60%, aislando **7l** con un 37% de rendimiento. Su posterior metilación con yoduro de metilo en presencia de KOH condujo a la formación de **7m**.



Esquema 1.11

<sup>67</sup> N. Fontán, M. Domínguez, R. Álvarez, A. R. de Lera, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6704–6711.

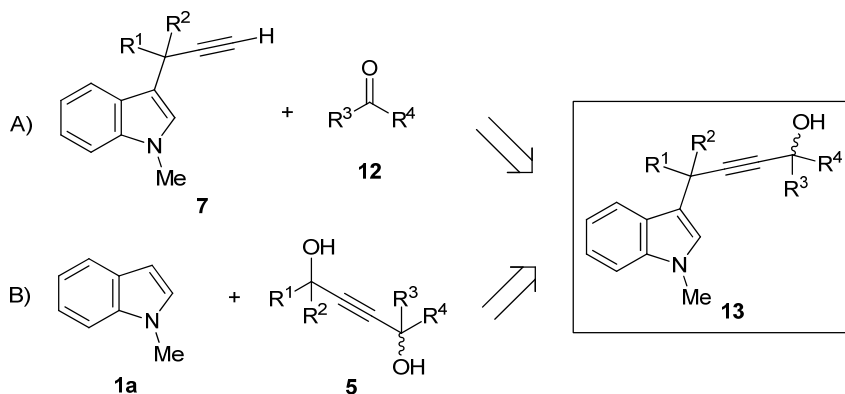
<sup>68</sup> A. Gadaj, A. Jończyk, *Polish J. Chem.* **2007**, *81*, 1597–1610.

<sup>69</sup> R. Reddy, J. B. Jaquith, V. R. Neelagiri, S. S. Hanna, T. Durst, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 695–697.

<sup>70</sup> M. J. Minvielle, C. A. Bunders, C. Melander, *Med. Chem. Comm.* **2013**, *4*, 916–919.

## 1.4. SÍNTESIS DE 4-INDOL-3-ILBUT-2-INOLES

A continuación se recoge la síntesis de los 4-indol-3-ilbut-2-inoles **13** que se emplearán como sustratos de partida en las reacciones recogidas en el capítulo 3 de la Tesis. Estos sustratos, que poseen un alquino con un grupo indol en una posición propargílica y un grupo hidroxilo en la otra posición propargílica, se sintetizaron, bien a partir de los correspondientes 3-propargilindoles terminales **7** (Esquema 1.12.A), o bien mediante reacción de sustitución nucleofílica directa de los 1,4-dioles acetilénicos **5** con 1-metilindol **1a** (Esquema 1.12.B).



Esquema 1.12

### 1.4.1. Síntesis de 4-indol-3-ilbut-2-inoles a partir de 3-propargilindoles terminales

En la Tabla 1.8 se muestra la síntesis de los indolilbutinolos **13aa–au** por tratamiento del 3-propargilindol terminal **7a** con BuLi y posterior adición del correspondiente compuesto carbonílico (**12a–u**). La reacción se llevó a cabo empleando alquil aril cetonas (entradas 1–6), benzofenonas de distinta naturaleza electrónica (entradas 7–9) y dialquilcetonas (entradas 10–12). La reacción también transcurrió con buenos rendimientos empleando aldehídos aromáticos (entradas 13–18),  $\alpha,\beta$ -insaturados (entrada 19) o alifáticos (entradas 20–22). Por último, mediante la adición de paraformaldehído se obtuvo el indolilbutinol **13au** con un rendimiento del 76% (entrada 23). Como cabría esperar, los indolilbutinolos **13** que poseen dos centros estereogénicos en su estructura se obtuvieron como mezclas ~1/1 de diastereoisómeros.

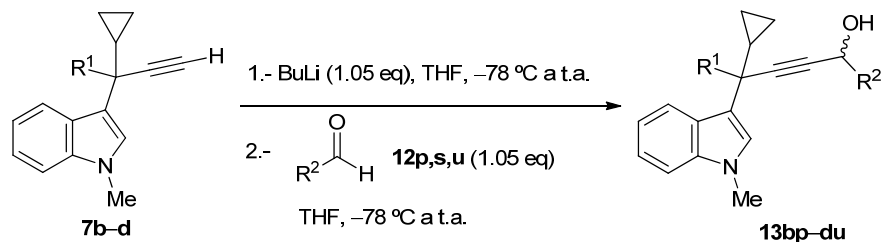
**Tabla 1.8:** Síntesis de los 4-indol-3-ilbut-2-inoles **13aa–au**.

entrada	<b>12</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>13</b>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>12a</b>	Ph	Me	<b>13aa</b>	72
2	<b>12b</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	<b>13ab</b>	84
3	<b>12c</b>	Ph	<i>i</i> -Pr	<b>13ac</b>	95
4	<b>12d</b>	Ph	<i>t</i> -Bu	<b>13ad</b>	87
5	<b>12e</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>13ae</b>	55
6	<b>12f</b>	2-Th	Me	<b>13af</b>	48
7	<b>12g</b>	Ph	Ph	<b>13ag</b>	81
8	<b>12h</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13ah</b>	76
9	<b>12i</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13ai</b>	60
10	<b>12j</b>	Me	Me	<b>13aj</b>	68
11	<b>12k</b>	Et	Et	<b>13ak</b>	64
12	<b>12l</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		<b>13al</b>	40
13	<b>12m</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>13am</b>	77
16	<b>12n</b>	2-Th	H	<b>13an</b>	52
17	<b>12o</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>13ao</b>	85
18	<b>12p</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>13ap</b>	78
19	<b>12q</b>	CH=CH(4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	<b>13aq</b>	94
20	<b>12r</b>	<i>c</i> -Pr	H	<b>13ar</b>	77
21	<b>12s</b>	<i>n</i> -Pr	H	<b>13as</b>	88
22	<b>12t</b>	<i>i</i> -Pr	H	<b>13at</b>	91
23	<b>12u</b>	H	H	<b>13au</b> <sup>b</sup>	76

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indol de partida. Los 4-indol-3-ilbut-2-inoles **13** se obtuvieron como mezcla 1/1 de diastereoisómeros siempre que el carbonilo adicionado era no simétrico. <sup>b</sup>Se adicionaron 2 eq de paraformaldehído **12u** y fue preciso calentar a reflujo durante 2 h para lograr conversión completa.

De igual modo, se obtuvieron los indolilbutinolos mostrados en la Tabla 1.9 al emplear los aldehídos **12p,s,u** y los 3-propargilindoles terminales **7b-d**, que poseen un sustituyente 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Th o *c*-Pr, en lugar de fenilo, sobre la posición propargílica.

**Tabla 1.9:** Síntesis de los 4-indol-3-ilbut-2-inoles **13bp-du**.



entrada	7	R <sup>1</sup>	12	R <sup>2</sup>	13	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>7b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12p</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13bp</b>	66
2	<b>7b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12s</b>	<i>n</i> -Pr	<b>13bs</b>	63
3	<b>7b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>12u</b>	H	<b>13bu</b>	64
4	<b>7c</b>	2-Th	<b>12p</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13cp</b>	67
5	<b>7c</b>	2-Th	<b>12u</b>	H	<b>13cu</b>	64
6	<b>7d</b>	<i>c</i> -Pr	<b>12p</b>	<i>n</i> -Pr	<b>13ds</b>	46 <sup>b</sup>
7	<b>7d</b>	<i>c</i> -Pr	<b>12u</b>	H	<b>13du</b>	72

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indol de partida. Los 4-indol-3-ilbut-2-inoles **13** se obtuvieron como mezcla 1/1 de diastereoisómeros. <sup>b</sup>También se observó la formación en baja proporción del producto procedente de la eliminación del grupo hidroxilo.

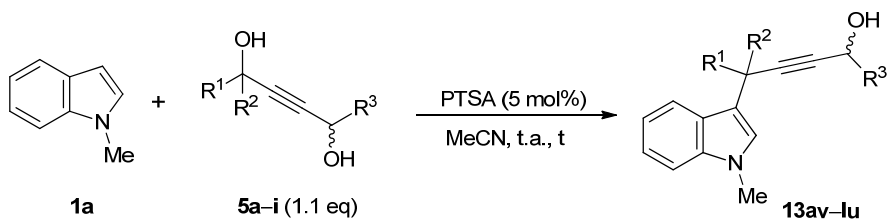
#### 1.4.2. Síntesis de 4-indol-3-ilbut-2-inoles mediante reacción de sustitución nucleofílica directa de 1,4-dioles acetilénicos con 1-metilindol

Por último, pensamos que los 4-indol-3-ilbut-2-inoles **13** también podrían obtenerse en un solo paso a partir de los dioles **5**,<sup>71</sup> mediante una reacción de sustitución regioselectiva bajo las condiciones ácidas empleadas anteriormente (PTSA/MeCN). La reacción con el 1-metilindol **1a** de los dioles **5a-g** (Tabla 1.10, entradas 1-7) fue totalmente selectiva sobre la posición propargílica más activada.

<sup>71</sup> Los dioles **5** se obtuvieron mediante la reacción de los alcoholes propargílicos comerciales but-3-in-2-ol, hex-1-in-3-ol o prop-2-in-1-ol con dos equivalentes de BuLi en THF y posterior adición del correspondiente aldehído o cetona.

Así, la entrada del indol se produce exclusivamente sobre el centro cuaternario frente al centro terciario (entradas 1–5) o al centro secundario (entradas 6–7).

**Tabla 1.10:** Síntesis de los 4-indol-3-ilbut-2-inoles **13av–lu**.



	5	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	t (h)	13	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>5a</b>	<i>c</i> -Pr	Ph	Me	1	<b>13av</b>	69
2	<b>5b</b>	<i>c</i> -Pr	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	2	<b>13ev</b>	73
3	<b>5c</b>	<i>i</i> -Pr	Ph	Me	10	<b>13fv</b>	66
4	<b>5d</b>	<i>c</i> -Pr	Me	<i>n</i> -Pr	4	<b>13gs</b>	50
5	<b>5e</b>	Me	Me	<i>n</i> -Pr	24	<b>13hs</b>	18 <sup>b</sup>
6	<b>5f</b>	Me	Ph	H	2	<b>13iu</b>	44
7	<b>5g</b>	Me	2-Th	H	1	<b>13ju</b>	68
8	<b>5h</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<i>n</i> -Pr	2.5 <sup>c</sup>	<b>13ks</b>	37
9	<b>5i</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	4 <sup>c</sup>	<b>13ku</b>	27
10	<b>5j</b>	Ph	Ph	<i>n</i> -Pr	1	<b>13ls</b>	31 <sup>d</sup>
11	<b>5k</b>	Ph	Ph	H	2	<b>13lu</b>	27 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indol de partida. Los 4-indol-3-ilbut-2-inoles **13** se obtuvieron como mezcla 1/1 de diastereoisómeros (entradas 1–5,8). <sup>b</sup>Conversión = 60%. Se observa descomposición. <sup>c</sup>Fue preciso calentar a 80 °C. Conversión = 60%, se observa descomposición. <sup>d</sup>Se observa la formación de otros productos no identificados.

Los rendimientos de estas reacciones fueron buenos excepto en el caso en el que sobre la posición propargílica había dos grupos metilo (entrada 5). Este descenso en la eficacia de la transformación es justificable, ya que como se ha comentado anteriormente, la estabilización del carbocatión intermedio en este caso parece insuficiente. Lo mismo ocurre en los casos en los que empleamos un diol con dos centros terciarios (entrada 8) o un diol con un centro terciario y uno secundario (entrada 9). En estas reacciones la entrada del indol es totalmente regioselectiva sobre la posición más activada (centro con sustituyente aromático) pero la

conversión es baja debido a la baja estabilización del carbocatión intermedio en los alcoholes secundarios. Por otro lado, en los casos en los que se emplean dioles que presentan dos grupos fenilo sobre una de las posiciones propargílicas (entrada 10–11), los rendimientos de los butinolos **13ls** y **13lu** también fueron bajos. En este caso, este descenso se debe a la formación de otros subproductos derivados del ataque S<sub>N</sub>' del indol sobre el alquínol y del reagrupamiento Meyer–Schuster del alcohol.

Por lo tanto, las reacciones de sustitución nucleofílica directa de indoles sobre 1,4-dioles acetilénicos parecen tener las mismas limitaciones que las reacciones sobre alcoholes propargílicos (bajos rendimientos cuando los sustituyentes son poco estabilizantes y reacciones laterales cuando hay dos grupos aromáticos sobre la posición propargílica). Independientemente de esto, es destacable que el ataque del indol se produce siempre regioselectivamente sobre el grupo hidroxilo más activado.<sup>72</sup>

## 1.5. CONCLUSIONES

En este capítulo se ha recogido la síntesis de un gran número de 3-propargilindoles con variada sustitución sobre las posiciones propargílica y terminal. Aunque el objetivo inicial era la obtención de los sustratos de partida que serán empleados para las reacciones que se explicarán a continuación, este trabajo ha permitido, además, realizar un estudio en profundidad de las reacciones de sustitución nucleofílica directa entre alcoholes e indoles el cual, ya había sido iniciado por nuestro grupo de investigación.

En primer lugar hemos evaluado la reacción de sustitución nucleofílica directa de indoles sobre alcoholes propargílicos internos, tanto terciarios como secundarios. Mientras para los primeros hemos utilizado el método descrito previamente por nuestro grupo (PTSA/MeCN), en el caso de los alcoholes secundarios fue preciso el empleo de otros catalizadores, Cu(OTf)<sub>2</sub> o Sc(OTf)<sub>3</sub>. Además, con estas reacciones comprobamos cómo una menor estabilización del

---

<sup>72</sup> Para ver más reacciones entre indoles y dioles 1,4-acetilénicos catalizadas por ácidos de Brønsted ver capítulo 3.2.6.



carbocación intermedio en el caso de los alcoholes secundarios conducía a un descenso de los rendimientos del 3-propargilindol obtenido.

A continuación, hemos realizado un estudio de la reacción de indoles con alcoholes propargílicos terminales. En estos casos observamos, además de la formación del 3-propargilindol, la formación de un subproducto que contenía dos indoles en su estructura y que procedería de un reagrupamiento Meyer-Schuster inicial del alcohol. La formación de este subproducto está muy favorecida en el caso de alcoholes con dos sustituyentes aromáticos sobre la posición propargílica. Finalmente se comprobó que la forma más eficaz para obtener 3-propargilindoles terminales de forma selectiva era emplear alquinos con un grupo trimetilsililo en la posición terminal y su posterior desprotección.

Por último, hemos llevado a cabo la preparación de 4-indol-3-ilbut-2-inoles. Estos productos se obtuvieron bien a partir de los alcoholes propargílicos terminales o mediante la reacción de sustitución nucleofílica directa de indoles con 1,4-dioles acetilénicos. En esta última reacción, que no había sido estudiada hasta el momento, el ataque del indol se produjo en todos los casos ensayados de forma selectiva sobre la posición propargílica más activada obteniéndose los correspondientes indolilbutinoles con rendimientos entre moderados y buenos en función del grado de activación del grupo hidroxilo que es sustituido.



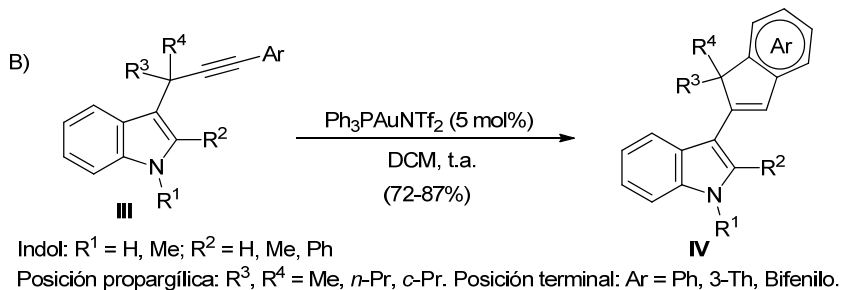
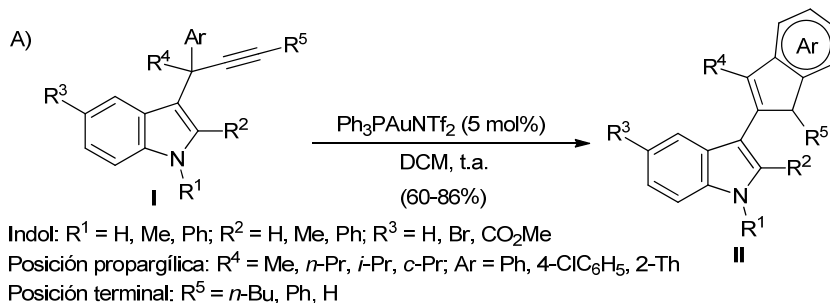
## Capítulo 2

### Reacciones de 3-Propargilindoles y 3-Alenilmetilindoles Catalizadas por Complejos de Oro

#### 2.1 ESTUDIO DE LA COMPETENCIA NAZAROV/ISO-NAZAROV EN REACCIONES DE 3-PROPARGILINDOLES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

##### 2.1.1 ANTECEDENTES

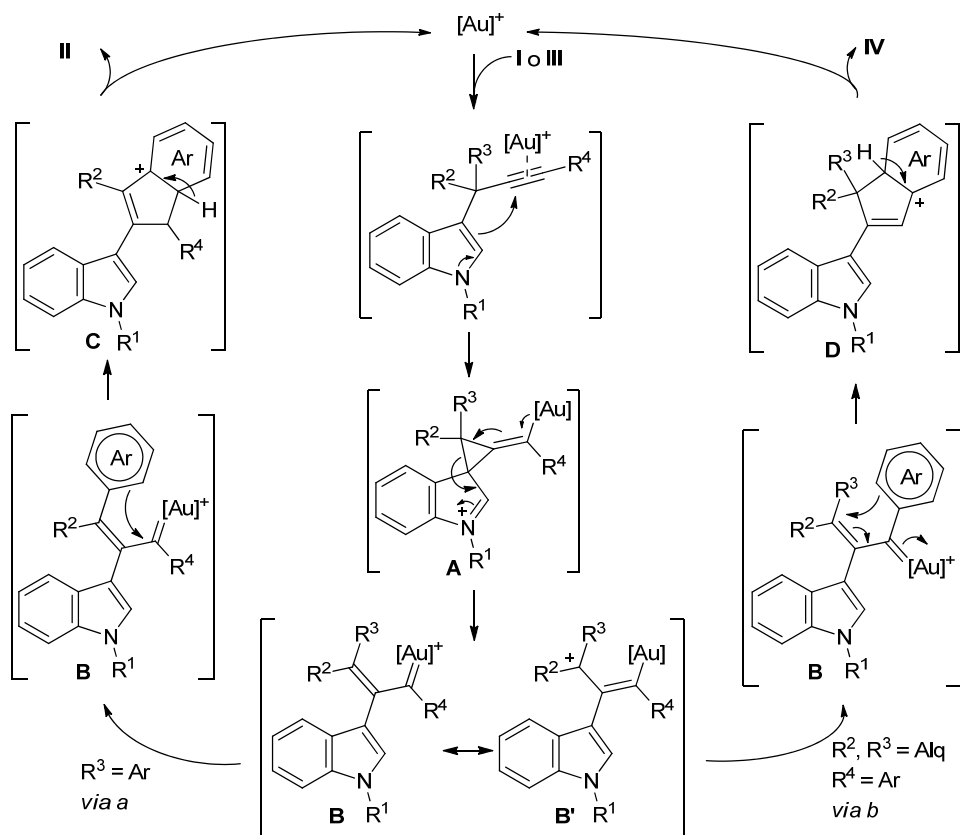
Como se ha anticipado en los Antecedentes Generales (Esquema A.36),<sup>43</sup> los 3-propargilindoles **I** conducen a la formación de 3-(1*H*-inden-2-il)-1*H*-indoles **II** en reacciones catalizadas por complejos de Au(I). Analizando la estructura de estos productos respecto a los sustratos de partida **I**, se observa que en algún punto del proceso ha tenido lugar la migración 1,2 del indol y que el grupo aromático en la posición propargílica del sustrato de partida está implicado en la ciclación (Esquema 2.1.1.A).



**Esquema 2.1.1**

Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo sobre los 3-propargilindoles **III**, que carecen de restos aromáticos en la posición propargílica, se observa la formación del nuevo indenilindol **IV** como resultado de la ciclación a través del anillo aromático presente en la posición terminal del triple enlace (Esquema 2.1.1.B). Como en el caso anterior, la estructura del producto final **IV** revela que se ha producido una migración 1,2 del indol pero, en este caso, es el anillo aromático situado inicialmente sobre la posición terminal del alquino el que participa en la formación del núcleo de indeno.

El siguiente mecanismo, el cual ha sido avalado por cálculos teóricos (DFT), explica la obtención de los indenilindoles **II** y **IV** (Esquema 2.1.2).



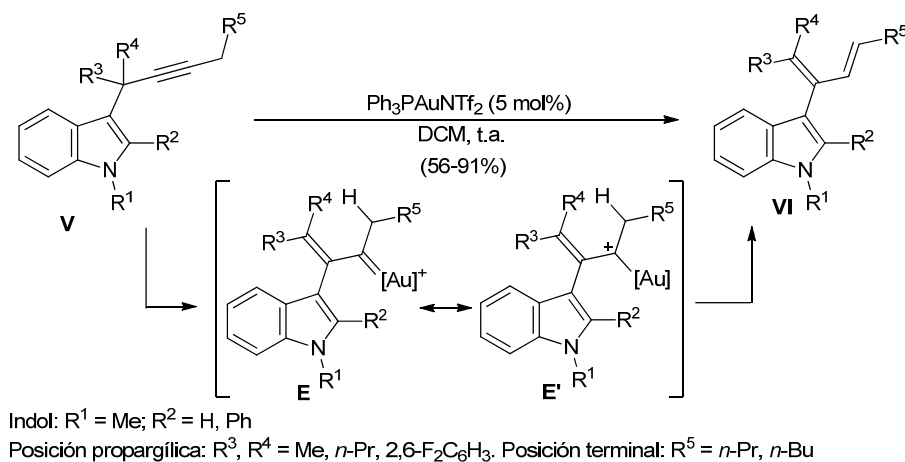
Esquema 2.1.2

La reacción se iniciaría mediante el ataque nucleofílico del indol al triple enlace activado por el complejo de oro generándose el intermedio alquilidenciclopropano **A**. A continuación, la apertura del anillo de ciclopropano daría lugar al intermedio

carbenoide  $\alpha,\beta$ -insaturado de oro **B**, representado por las formas resonantes **B** y **B'**. Los pasos descritos hasta el momento se corresponden con la migración 1,2 del indol observada experimentalmente. En este punto, son posibles varios caminos de reacción en función de los sustituyentes sobre el carbono carbénico y la posición  $\beta$  del carbenoide  $\alpha,\beta$ -insaturado de oro **B**. Así, cuando está presente un grupo aromático en la posición  $\beta$ , se produciría selectivamente la captura del carbenoide por parte de dicho grupo aromático obteniéndose la estructura indénica **C** (Esquema 2.1.2, *via a*). El estudio de la aromaticidad del estado de transición implicado confirmó su carácter aromático. Por ello, el reagrupamiento puede considerarse como un proceso electrocíclico de  $4e^-$  y por lo tanto, esta etapa podría describirse como una variante de la reacción iso-Nazarov. La posterior rearomatización y reacción de protodesmetalación darían lugar al indenilindol **II**.

Sin embargo, cuando en posición  $\beta$  de la especie **B** hay dos grupos alquílicos y  $R^4$  es aromático, **B** evolucionaría hasta **D** a través de una etapa que, según los cálculos teóricos, puede describirse como una ciclación auro-Nazarov (Esquema 2.1.2, *via b*). A partir de **D**, el indenilindol **IV** se obtendría mediante un proceso de rearomatización y posterior protodesmetalación.

Por otro lado, los 3-propargilindoles **V** que carecen de restos aromáticos adecuados para que se produzcan las ciclaciones Nazarov o iso-Nazarov y que, además, presentan un resto alifático lineal sobre el triple enlace, generaron en las mismas condiciones catalíticas los 3-dienilindoles **VI** (Esquema 2.1.3).

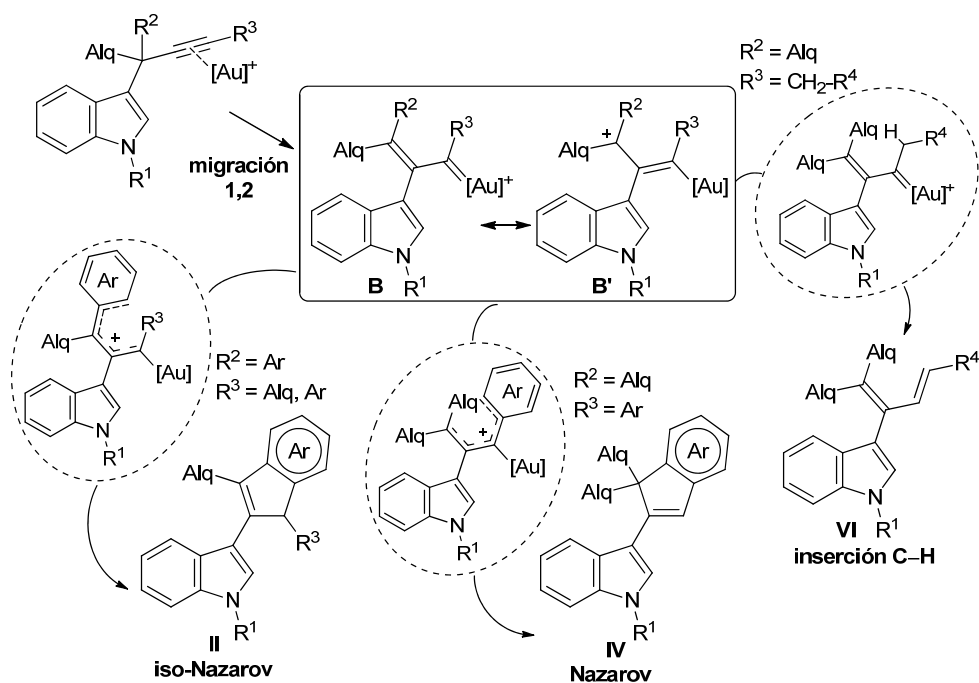


Esquema 2.1.3

Estos dienos funcionalizados **VI** podrían derivar de una inserción 1,2 C–H sobre el correspondiente intermedio carbenoide de oro **E**. Este paso también podría entenderse como una migración de hidruro sobre el intermedio carbocatiónico **E'**.

De ahora en adelante, para simplificar la explicación, me referiré a los indenilindoles tipo **II** y **IV** como productos iso-Nazarov y Nazarov, respectivamente, y a los dienilindoles **VI** como productos de inserción C–H.

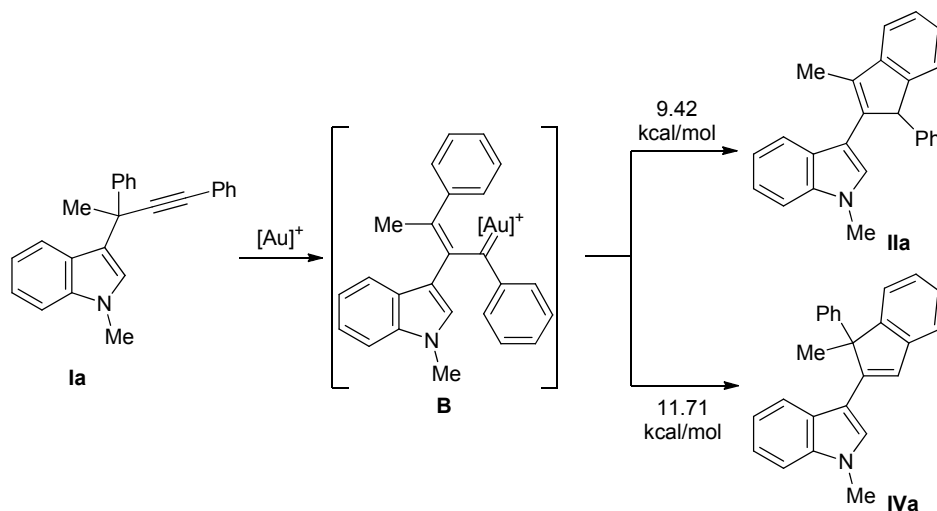
Por lo tanto, las transformaciones globales (**I** a **II**, **III** a **IV** y **V** a **VI**) pueden ser consideradas secuencias en cascada que implican la migración inicial 1,2 del indol, común a todas ellos, seguida de una reacción iso-Nazarov, Nazarov o inserción C–H, respectivamente (Esquema 2.1.4).



Esquema 2.1.4

El primer paso de la reacción, la migración 1,2 del indol es una transformación sin precedentes, ya que, aunque con anterioridad se conocían migraciones de grupos acilo o sulfuro sobre sistemas propargílicos, estos procesos constituyen los primeros ejemplos en los que la migración implica la ruptura y formación de enlaces C–C.

Además, la selectividad observada en la segunda etapa del proceso, la cual depende de la sustitución del sustrato de partida, es llamativa. En las condiciones de reacción ensayadas hasta el momento, la ciclación iso-Nazarov ocurre preferentemente siempre que haya un grupo aromático en la posición propargílica del sustrato de partida, independientemente del sustituyente de la posición terminal del triple enlace. Así, los productos iso-Nazarov **II** se obtienen selectivamente sobre los productos Nazarov **IV** cuando hay un grupo aromático tanto sobre la posición propargílica como sobre la posición terminal del 3-propargilindol. Este resultado experimental coincide con los cálculos sobre las barreras de energía de los procesos involucrados en la reacción del 3-propargilindol **Ia** (9.42 kcal/mol para la ciclación tipo iso-Nazarov, 11.71 kcal/mol para la ciclación tipo Nazarov, asumiendo que la coordinación inicial alquino es *anti* al indol, Esquema 2.1.5). Así, sólo era posible obtener los indenilindoles **IV** cuando se empleaban propargilindoles con sustituyentes alquílicos sobre la posición propargílica y un sustituyente aromático sobre la posición terminal.

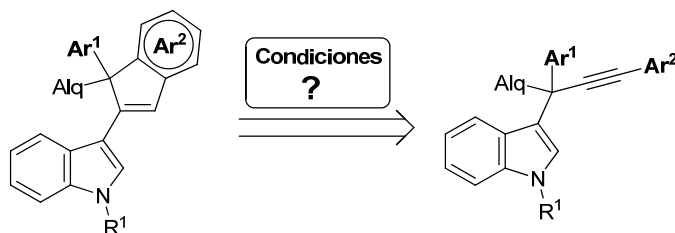


Esquema 2.1.5

De igual modo, en sustratos con un resto alquílico sobre la posición terminal del triple enlace, la ciclación iso-Nazarov también se produce de forma totalmente preferente sobre la inserción C–H siempre que haya un grupo aromático sobre la posición propargílica. Sólo cuando todos los sustituyentes sobre las posiciones propargílica y terminal son alquílicos se obtienen los dienos **VI**.

## 2.1.2 OBJETIVO

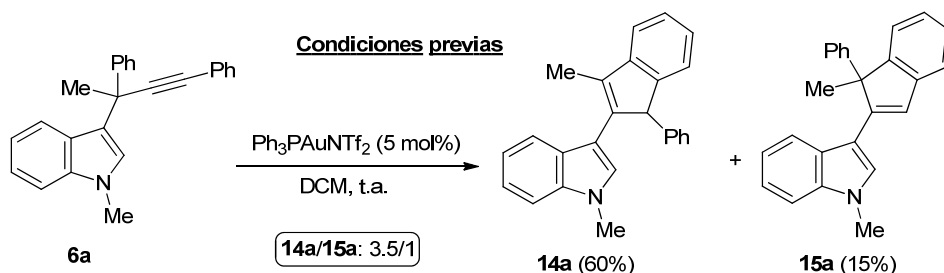
Como se ha explicado, con anterioridad a este trabajo los resultados obtenidos mostraban una clara preferencia del proceso iso-Nazarov frente al Nazarov en sustratos con sustituyentes aromáticos tanto en la posición propargílica como terminal. El objetivo del presente proyecto se centró en la búsqueda de condiciones de reacción que invirtieran la selectividad del proceso (Esquema 2.1.6). Con ellas se podría acceder a nuevos indenilindoles derivados de la ciclación Nazarov cuya preparación no había sido posible hasta el momento.



Esquema 2.1.6

## 2.1.3 CONDICIONES PREVIAS Y OPTIMIZACIÓN

Para lograr el objetivo planteado, seleccionamos el 3-(1,3-difenil-1-metil-prop-2-inil)-1-metil-1*H*-indol **6a** como compuesto modelo debido a que, con el método que había sido utilizado hasta el momento (Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> en DCM), se observaba la formación del producto Nazarov **15a** en baja proporción, aparte del producto mayoritario iso-Nazarov **14a** (Esquema 2.1.7).



Esquema 2.1.7

Bajo estas condiciones, la relación obtenida de los indenilindoles **14a/15a** era de 3.5/1 y ambos compuestos se aislaron con rendimientos del 60 y 15%,



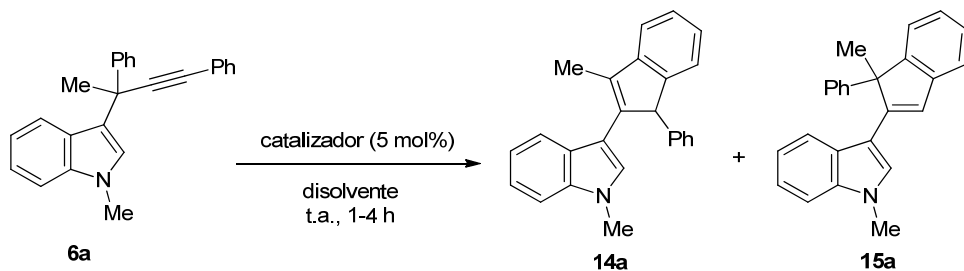
respectivamente. Además, la estructura del producto Nazarov **15a** se confirmó mediante difracción de rayos X.<sup>73</sup>

En la búsqueda de las condiciones óptimas para invertir la selectividad del proceso modificamos, en primer lugar, el catalizador de oro dejando invariables las demás condiciones respecto a la reacción original. Sin embargo, como demuestran los resultados mostrados en la Tabla 2.1.1, la influencia del ligando del catalizador sobre la selectividad del proceso parece no ser determinante (entradas 1–6). Tanto el uso de complejos de oro con ligandos fosfina (entradas 1–2), como el empleo de ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (entradas 3–4) condujo a la formación del producto iso-Nazarov **14a** de forma mayoritaria. En este punto decidimos aumentar el carácter  $\pi$ -aceptor del ligando empleando ligandos tipo fosfito lo que condujo a una ligera mejora en la selectividad hacia el producto Nazarov (entradas 5–6). El mejor resultado se obtuvo al emplear el complejo derivado del tris(2,4-di-*t*-butilfenil)fosfito, que dio lugar a una proporción 1.5/1 de **14a/15a** (entrada 6), por lo que se seleccionó este ligando para los siguientes ensayos.

Una vez elegido el complejo de oro estudiamos la influencia del contranión del complejo catiónico de Au(I) en la selectividad del proceso utilizando distintas sales de plata (entradas 6–10). Aunque este efecto no es acusado, sí se observó que empleando ciertas sales, como AgOTs y AgPF<sub>6</sub>, se producía la isomerización del doble enlace del producto iso-Nazarov generándose el producto **14'a** (entradas 9–10). La presencia de este tercer producto no tiene relevancia a la hora de determinar la relación entre los productos **14a** y **15a**, pero podría dificultar el aislamiento del producto Nazarov **14a**, objetivo final del presente trabajo. Por lo tanto, descartamos el empleo de estas sales y elegimos como sales más adecuadas tanto el AgOTf como el AgSbF<sub>6</sub> con las que no se observó la formación de **14'a** (entradas 6–7). Respecto al efecto del disolvente, cuando la reacción, empleando el sistema catalítico (2,4-(*t*-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub>, se realizó en DME o THF el resultado fue muy similar al obtenido al emplear DCM (entradas 11–12), mientras que en acetonitrilo la reacción no tuvo lugar. Sin embargo, al emplear tolueno como disolvente se invirtió la selectividad de la reacción obteniéndose el producto Nazarov **15a** de forma mayoritaria (entrada 13).

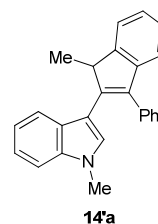
<sup>73</sup> Los parámetros estructurales de **15a** fueron depositados en “The Cambridge Crystallographic Data Centre” bajo el código CCDC-818023.

**Tabla 2.1.1:** Efecto de las condiciones de reacción en la reactividad de **6a**.



entrada	Sistema Catalítico	Disolvente	Relación <b>14a/15a</b> <sup>a</sup>
1	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	DCM	3.5/1
2	Et <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	DCM	3.3/1 <sup>b</sup>
3	IMeAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	DCM	2.7/1
4	IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	DCM	3/1
5	(PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	DCM	2.2/1
6	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	DCM	1.5/1
7	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl /AgOTf	DCM	1.4/1
8	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl /AgNTf <sub>2</sub>	DCM	2/1
9	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl /AgOTs	DCM	1.5 <sup>b</sup> /1
10	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl /AgPF <sub>6</sub>	DCM	1.5 <sup>b</sup> /1
11	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl /AgSbF <sub>6</sub>	DME	1.4/1
12	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl /AgSbF <sub>6</sub>	THF	1.4/1
13	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl /AgSbF <sub>6</sub>	tolueno	1/1.8
14	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl /AgSbF <sub>6</sub>	tolueno <sup>c</sup>	1/2.3
15	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl /AgSbF <sub>6</sub>	tolueno <sup>d</sup>	1/4

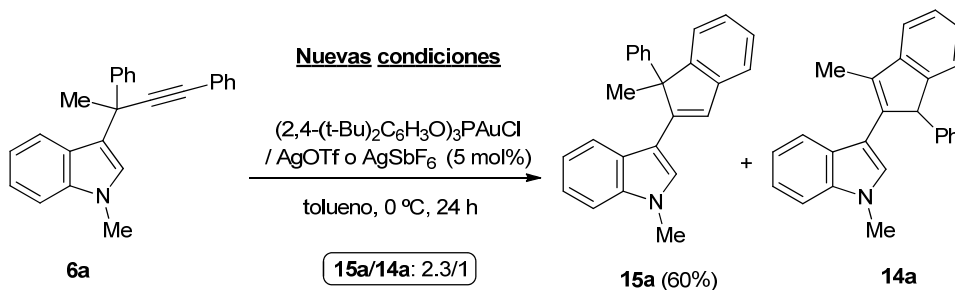
<sup>a</sup>Determinado mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup>El producto Nazarov se obtuvo como mezcla de **14a** y **14'a**. <sup>c</sup>Reacción realizada a 0 °C durante 24 h. <sup>d</sup>Reacción realizada a -20 °C con una conversión del 50% después de 24 h.



Por último, al disminuir la temperatura de reacción se consiguió un aumento en la proporción del producto Nazarov formado. Así, a 0 °C se obtuvo una relación

**14a/15a** de 1/2.3 (entrada 14). Sin embargo, a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , aunque la selectividad fue aun mejor, tuvo lugar un descenso importante en la velocidad del proceso y, tras 24 h, solo se obtuvo un 50% de conversión (entrada 15).

Teniendo en cuenta estos ensayos, establecimos el empleo del sistema catalítico (2,4-(*t*-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>PAuCl /AgOTf, en tolueno y a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , como las condiciones óptimas para obtener el producto Nazarov de forma selectiva sobre el iso-Nazarov (Esquema 2.1.8). De esta forma, pudimos aislar el indenilindol **15a** con un rendimiento del 60% que ya puede considerarse sintéticamente útil.



**Esquema 2.1.8**

En este punto nos preguntamos si el cambio en la selectividad observado era debido principalmente al disolvente o si la naturaleza del ligando del catalizador de oro también influía de forma relevante en la selectividad del proceso. Para aclarar esta cuestión realizamos una prueba en la que llevamos a cabo la reacción sobre el sustrato modelo **6a** en tolueno empleando como sal de plata AgSbF<sub>6</sub> y como complejo de oro Ph<sub>3</sub>PAuCl. La reacción resultó ser muy lenta a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  por lo que se llevó a cabo a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones, la relación **14a/15a** fue de 1/1.5. Comparando este resultado con la entrada 1 de la Tabla 2.1.1 podemos concluir que el disolvente es el principal causante del cambio de selectividad a favor del producto Nazarov. Asimismo, comparando este nuevo resultado (1/1.5) con el obtenido para la entrada 13 también podemos afirmar que el ligando fosfito elegido tiene cierto efecto sobre la selectividad del proceso, aunque no tan acusado como el del disolvente.

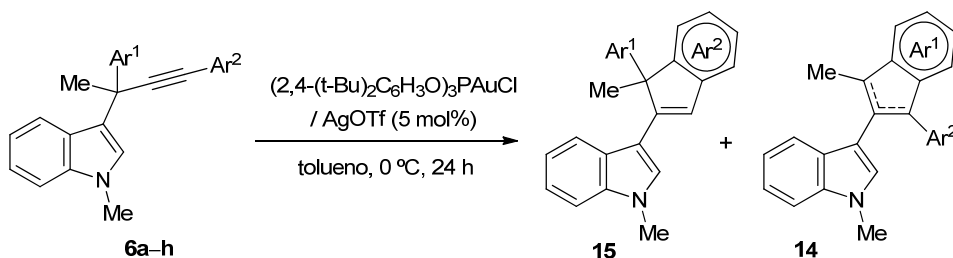
## 2.1.4 SÍNTESIS DE 3-(1H-INDEN-2-IL)-1H-INDOLES 15

A continuación evaluamos el alcance del cambio en la selectividad bajo las nuevas condiciones seleccionadas llevando a cabo la reacción sobre distintos 3-propargilindoles **6**.

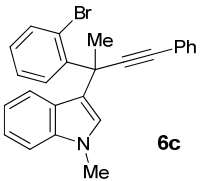
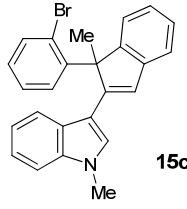
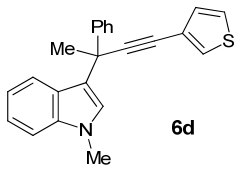
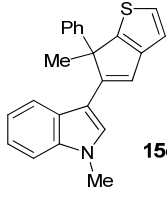
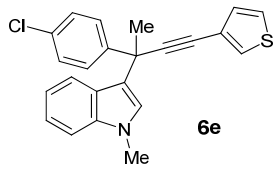
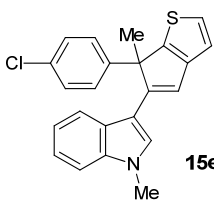
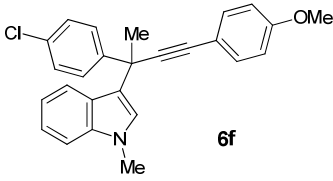
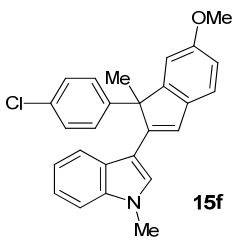
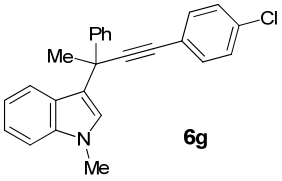
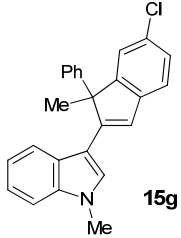
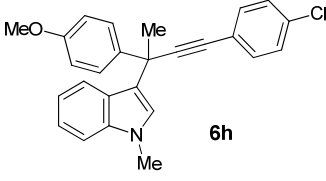
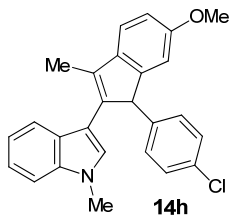
### 2.1.4.1 3-Propargilindoles con sustituyentes (hetero)aromáticos en las posiciones propargílica y terminal

En primer lugar, empleamos como sustratos de partida los 3-propargilindoles **6a-h**, que contenían un grupo metilo en una de las posiciones propargílicas y diferentes grupos (hetero)aromáticos en la otra posición propargílica y en la posición terminal del acetileno (Tabla 2.1.2).

**Tabla 2.1.2:** Reacción catalizada por Au(I) de los 3-propargilindoles **6a-h**. Síntesis de 3-(inden-2-il)indoles **15a-g** y **14h**.



Sustrato	Relación <b>15/14</b> <sup>a</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
<p>1</p> <p><b>6a</b></p>	2.3/1	<p><b>15a</b></p>	60
<p>2</p> <p><b>6b</b></p>	3/1	<p><b>15b</b></p>	67

	Sustrato	Relación 15/14 <sup>a</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
3	 <b>6c</b>	>10/1	 <b>15c</b>	86
4	 <b>6d</b>	3/1	 <b>15d</b>	62
5	 <b>6e</b>	4/1	 <b>15e</b>	71
6	 <b>6f</b>	3/1	 <b>15f</b>	60
7	 <b>6g</b>	1.2/1	 <b>15g</b>	47 <sup>c</sup>
8	 <b>6h</b>	<1/10	 <b>14h</b>	88 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Determinado mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Determinado mediante <sup>1</sup>H RMN a partir de una mezcla de **14g** y **15g**. <sup>d</sup>Rendimiento de **14h** y **14'h**, en el cual el doble enlace se ha isomerizado. Ambos compuestos fueron aislados por separado.

Como ya se ha explicado, al partir del sustrato modelo **6a** con un sustituyente fenilo tanto en la posición propargílica como en la terminal, se obtuvo una mezcla 2.3/1 de productos Nazarov **15a**/iso-Nazarov **14a** pudiendo aislarse **15a** con un rendimiento del 60% (Tabla 2.1.2, entrada 1). Empleando el 3-propargilindol **6b**, que posee un sustituyente electrón-atractor sobre el grupo aromático de la posición propargílica, se obtuvo un ligero aumento de la selectividad hacia el producto Nazarov (entrada 1 vs entrada 2). Este resultado es lógico ya que la disminución de la densidad electrónica del grupo aromático en la posición propargílica desfavorecería la ciclación iso-Nazarov frente a la Nazarov. Además, cuando el sustituyente electrón-atractor se introdujo en la posición *orto* del grupo aromático se obtuvo exclusivamente el producto Nazarov (entrada 3). En este caso, al efecto electrón-atractor del sustituyente se suma un efecto estérico que dificultaría la ciclación iso-Nazarov, ya que bloquea una de las posiciones *orto* del grupo aromático a través de las cuales se produce la ciclación iso-Nazarov (ver Esquema 2.1.2).

A continuación, decidimos modificar el sustituyente aromático implicado en la ciclación Nazarov para evaluar su influencia en la selectividad del proceso. Así, al introducir un grupo aromático rico como el 3-tienilo o el 4-metoxifenilo, se produjo un aumento en la proporción del producto Nazarov en comparación con la reacción con el sustrato modelo **6a** (entrada 4–6 vs entrada 1). Esta observación se explicaría de acuerdo a que un aumento de la densidad electrónica del grupo aromático en la posición terminal favorecería la ciclación Nazarov frente a la iso-Nazarov.

Por el contrario, y como cabría esperar, al introducir un grupo electrón-atractor sobre el sustituyente aromático de la posición terminal se observó una menor proporción del producto Nazarov (entrada 7 vs 1). Finalmente, la combinación de un grupo electrón-atractor sobre el grupo aromático de la posición terminal y un grupo electrón-dador sobre el grupo aromático de la posición propargílica dio lugar de forma totalmente selectiva al producto iso-Nazarov (entrada 8).

Por lo tanto, se puede afirmar que la naturaleza electrónica y estérica de los grupos (hetero)aromáticos sobre las posiciones propargílica y terminal influye de manera determinante en la selectividad de la reacción. Los productos Nazarov **15**

están favorecidos frente a los iso-Nazarov **14** cuando existen grupos electrón-atractores sobre el resto aromático propargílico y grupos electrón-dadores sobre el sustituyente aromático terminal.

### 2.1.4.2 3-Propargilindoles con sustituyente alquílico distinto de metilo en la posición propargílica

A continuación comprobamos el efecto del sustituyente alquílico situado en la posición propargílica del 3-propargilindol de partida. Para ello, elegimos los sustratos **6i,j**, con grupos Et y *n*-Pr en vez de Me, y cuyas reacciones en las condiciones empleadas con anterioridad conducían a la formación de los productos iso-Nazarov de forma totalmente selectiva (Tabla 2.1.3, entradas 1,3).<sup>43</sup> Sin embargo, en las nuevas condiciones de reacción se observa la formación competitiva de los productos Nazarov **15i,j** los cuales se obtuvieron como productos minoritarios en proporción ~1/3 frente a los productos iso-Nazarov **14i,j** (entradas 2, 4).

**Tabla 2.1.3:** Reacción catalizada por Au(I) de los 3-propargilindoles **6i-k**.

	<b>6</b>	R <sup>1</sup>	Condiciones	Relación <b>14/15</b> <sup>a</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>6i</b>	Et	A	>12/1	<b>14i</b> (79%)
2	<b>6i</b>	Et	B	3/1 <sup>c</sup>	<b>14i</b> (53%) + <b>15i</b> (20%)
3	<b>6j</b>	<i>n</i> -Pr	A	>12/1	<b>14j</b> (75%)
4	<b>6j</b>	<i>n</i> -Pr	B	3/1 <sup>c</sup>	<b>14j</b> (52%) + <b>15j</b> (19%)
5	<b>6k</b>	<i>i</i> -Pr	A/B	>12/1	<b>14k</b> (76%)

<sup>a</sup>Determinado mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado.

Sin embargo, cuando un grupo más voluminoso como *i*-Pr, está presente en la posición propargílica se obtuvo únicamente el producto iso-Nazarov **14k**,

independientemente de las condiciones empleadas (Tabla 2.1.3, entradas 5). Estos resultados muestran, en primer lugar, que la ciclación iso-Nazarov está favorecida al aumentar el volumen del resto alquílico en la posición propargílica y, por otro lado, también muestran que las nuevas condiciones elegidas siguen favoreciendo la formación del producto Nazarov, aunque en estos ejemplos el efecto no es determinante.

### **2.1.5 CONCLUSIONES**

En el presente trabajo se ha profundizado en el estudio de la reacción de cicloisomerización de 3-propargilindoles en presencia de catalizadores de Au(I), descrita previamente por nuestro grupo. Se ha determinado que las condiciones de reacción afectan a la selectividad Nazarov/iso-Nazarov de estas transformaciones, concluyendo que el ligando del complejo de oro empleado y, sobre todo el disolvente, son factores influyentes en la selectividad del proceso. Asimismo, la naturaleza estérica y electrónica de los sustituyentes sobre el 3-propargilindol también tiene un papel determinante sobre la relación de producto iso-Nazarov/producto Nazarov obtenida.

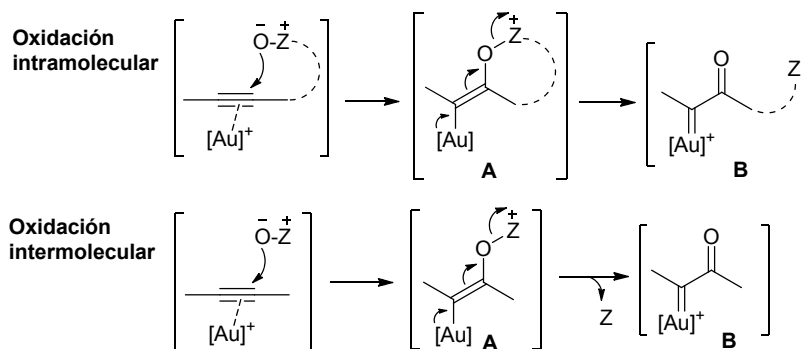
De esta forma, se han seleccionado unas condiciones óptimas, que favorecen el producto Nazarov sobre el iso-Nazarov, y que permiten la obtención y aislamiento con rendimientos sintéticamente útiles de nuevos e interesantes 3-(inden-2-il)indoles (productos Nazarov).



## 2.2 REACCIONES DE 3-PROPARGILINDOLES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I) EN PRESENCIA DE OXIDANTES

### 2.2.1 ANTECEDENTES: REACCIONES DE OXIDACIÓN DE ALQUINOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE ORO

Las reacciones de oxidación de alquinos catalizadas por complejos de oro han cobrado gran importancia en los últimos años dentro de la Síntesis Orgánica. Estas transformaciones tienen lugar gracias a la presencia en el medio de reacción de un oxidante, generalmente compuesto por una parte nucleofílica (el átomo de oxígeno) y por un buen grupo saliente. De manera simplificada, el ataque nucleofílico del oxidante al triple enlace activado por el oro conduciría a la formación del intermedio vinil oro **A** el cual, mediante la ruptura del enlace Z–O, evolucionaría hasta la especie  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro **B** (Esquema 2.2.1). Por ello, esta transformación podría describirse como un proceso de adición-eliminación en el que un solo reactivo soporta los centros nucleofílico y electrofílico. Es importante destacar que estas reacciones están sustituyendo a la estrategia tradicional para acceder a  $\alpha$ -oxocarbenoides metálicos que se basa en la denitrogenación de derivados diazocarbonílicos, compuestos a menudo explosivos y cuya síntesis no suele ser trivial.

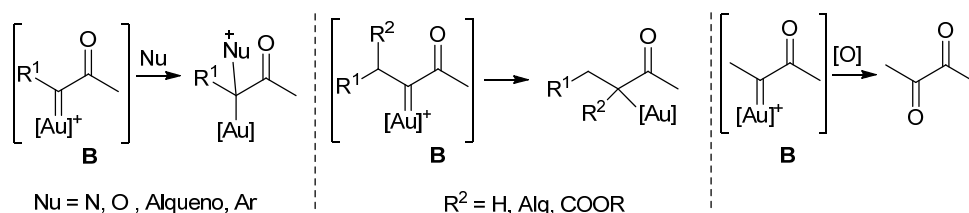


Esquema 2.2.1

La oxidación del alquino puede ser intramolecular, si el oxidante se encuentra en la misma molécula o intermolecular, si es un oxidante externo (Esquema 2.2.1). Mientras que para la versión intramolecular el oxidante debe estar unido al triple

enlace a una distancia adecuada y el grupo saliente será parte del producto final, la versión intermolecular no presenta estas restricciones. Por ello, los procesos que implican una oxidación intermolecular permiten llevar a cabo un mayor número de transformaciones ya que se pueden emplear alquinos de partida de gran simplicidad.

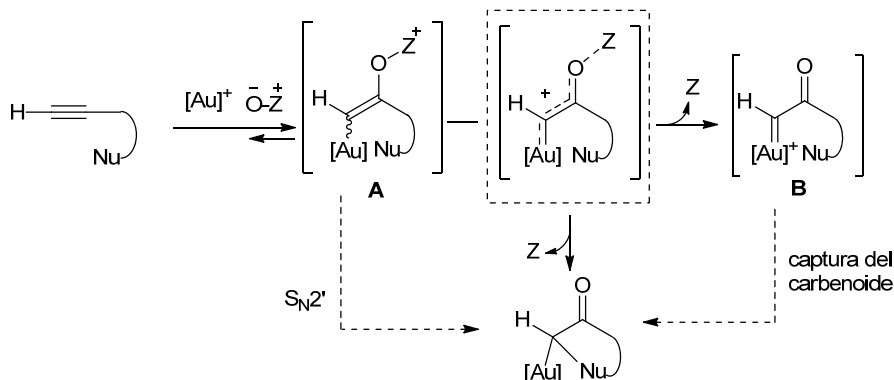
Respecto al intermedio carbenoide de oro **B** es importante señalar que, aunque estas especies se han propuesto de forma general para explicar estas transformaciones, no han sido aisladas ni caracterizadas por el momento. En cualquier caso, estas especies carbenoides serían altamente electrofílicas debido a la presencia del grupo carbonilo y pueden evolucionar de manera muy variable. Así, pueden reaccionar de forma inter- o intramolecular con nucleófilos, pueden experimentar reacciones de migración de hidruro, grupos alquilo o acilo, y también pueden ser reoxidadas (Esquema 2.2.2).



**Esquema 2.2.2**

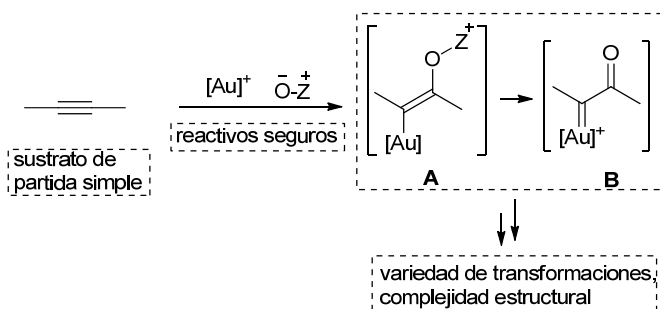
Desde el punto de vista experimental, las reacciones de oxidación catalizadas por complejos de oro se llevan a cabo sin necesidad de emplear atmósfera inerte y bajo condiciones de reacción generalmente suaves. Los oxidantes empleados incluyen nitronas, grupos nitro, sulfóxidos, epóxidos y, principalmente, *N*-óxidos de amina. Respecto a los catalizadores de oro, se esperaría que el empleo de complejos con ligandos poco  $\pi$ -ácidos, como los carbenos *N*-heterocíclicos, debería favorecer la formación del  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro **B** por un aumento de la retrodonación del metal. Sin embargo, en algunas reacciones los ligandos que mejor funcionan son ligandos  $\pi$ -ácidos como los fosfitos. Por esta y otras razones, algunos autores se han cuestionado la existencia de las especies  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro como tal en todos los casos, proponiéndose como alternativa la posibilidad de un proceso  $S_N2'$  desde el intermedio vinil oro **A** (Esquema 2.2.3). Probablemente, el  $\alpha$ -oxocarbenoide **B** y el viniloxi-intermedio **A** sean dos formas extremas en este tipo de procesos, y la implicación de cada uno de ellos en la

transformación depende de distintos factores, como la naturaleza electrónica del ligando o la nucleofugacidad del grupo saliente del oxidante.



Esquema 2.2.3

Independiente de las cuestiones mecanísticas implicadas en el proceso, las reacciones de oxidación de alquinos catalizadas por especies de oro son, desde el punto de vista sintético, una herramienta de gran utilidad para acceder a estructuras complejas que implicarían un gran número de pasos de reacción mediante otras estrategias. La gran variedad de transformaciones posibles, así como la simplicidad de los productos de partida, hacen a estas reacciones muy atractivas en la Síntesis Orgánica actual, como demuestra el gran número de publicaciones recientes sobre este tema (Esquema 2.2.4).<sup>74</sup>



Esquema 2.2.4

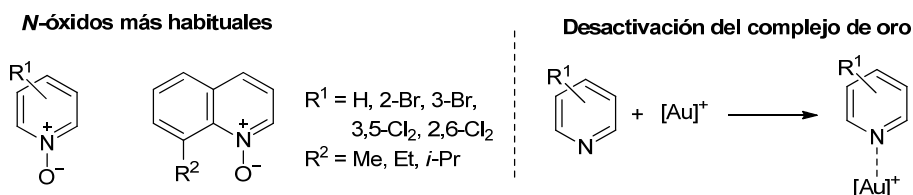
A continuación, se presenta una revisión que recoge una selección de reacciones de oxidación de alquinos catalizadas por oro empleando *N*-óxidos de amina o sulfóxidos como oxidantes, pues son éstos los utilizados en nuestra investigación.

<sup>74</sup> a) J. Xiao, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226–7236; b) L. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877–888; c) H.-S. Yeom, S. Shin, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966–977.

Finalmente, se comentarán las reacciones de este tipo en las que participa el núcleo indólico.

### 2.2.1.1 Empleo de *N*-óxidos de amina como oxidantes

Probablemente, los *N*-óxidos de piridina o quinolina, a los que se puede acceder fácilmente mediante la oxidación de las piridinas o quinolinas correspondientes, son los oxidantes más usados en estos procesos. Su alta nucleofilia los convierte en oxidantes muy eficaces en este tipo de transformaciones, sin embargo, en algunos casos se ha observado que la piridina liberada desactiva el catalizador de oro. Por ello la presencia de un ácido de Brønsted en el medio de reacción suele mejorar el rendimiento de la misma (Esquema 2.2.5).



**Esquema 2.2.5**

A continuación se muestran algunos ejemplos de reacciones de oxidación sobre alquinos terminales y no terminales empleando *N*-óxidos de piridina como oxidantes. La bibliografía sobre este tema es muy extensa, pero se han intentado recoger algunos ejemplos significativos de transformaciones que implican una oxidación intermolecular y en los que se demuestra la diferente reactividad del  $\alpha$ -oxocarbenoide intermedio.

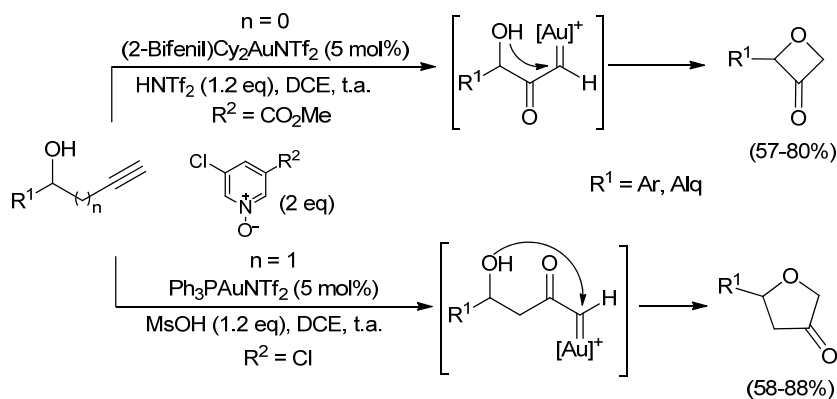
#### *A- Reacciones sobre alquinos terminales*

Cuando se emplean alquinos terminales la oxidación es regioselectiva, estando muy favorecida la entrada del oxígeno en el carbono interno del triple enlace. Así, Zhang y col. emplearon *N*-óxidos de halopiridina para la síntesis de oxetan-3-onas<sup>75</sup> y dihidrofuran-3-onas<sup>76</sup> a partir de alcoholes propargílicos y homopropargílicos, respectivamente. La oxidación selectiva sobre el carbono interno del alquino terminal conduciría a un  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro que sería

<sup>75</sup> L. Ye, W. He, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550–8551.

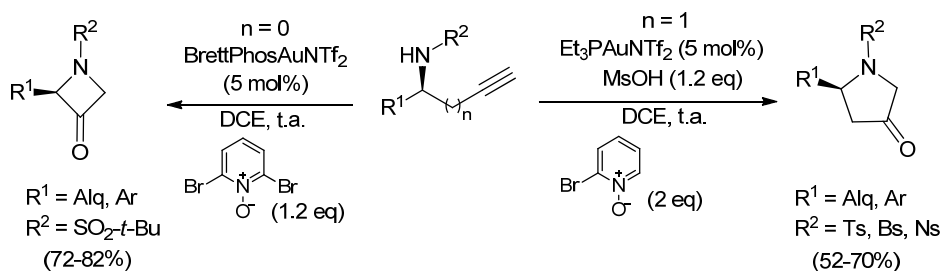
<sup>76</sup> L. Ye, L. Cui, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258–3259.

capturado por el grupo hidroxilo presente en la molécula (Esquema 2.2.6). Este último paso podría entenderse, bien como una inserción O–H, o bien como un ataque nucleofílico del grupo hidroxilo sobre el  $\alpha$ -oxocarbenuide intermedio.



Esquema 2.2.6

De forma análoga, la reacción de oxidación de propargil y homopropargil sulfonamidas catalizada por complejos de oro permite la síntesis de azetidion-3-onas<sup>77</sup> y pirrolidin-3-onas,<sup>78</sup> respectivamente (Esquema 2.2.7).



Esquema 2.2.7

Por otra parte, sustratos de partida tipo **I** evolucionan hasta indolinonas,<sup>79</sup> benzofuranonas,<sup>80</sup> o indenonas<sup>81</sup> ( $X = \text{NSO}_2\text{R}^2$ , O o  $\text{CH}_2$ , respectivamente) mediante reacciones catalizadas por complejos de oro en presencia de *N*-óxidos de piridina (Esquema 2.2.8). La ciclación que tiene lugar en estos casos podría

<sup>77</sup> L. Ye, W. He, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3236–3239.

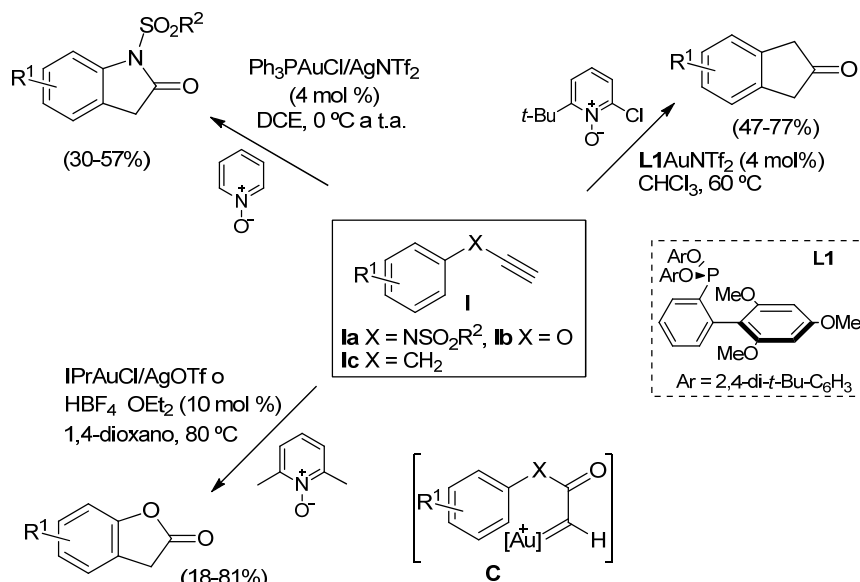
<sup>78</sup> C. Shu, L. Li, Y.-F. Yu, S. Jiang, L.-W. Ye, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2522–2525.

<sup>79</sup> L.-Q. Yang, K.-B. Wang, C.-Y. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2775–2779.

<sup>80</sup> C. Graf, C. L. Rühl, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12727–12731.

<sup>81</sup> G. Henrion, T. E. J. Chavas, X. Le Goff, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6277–6282.

describirse bien como un ataque Friedel–Crafts, o como una inserción C–H, sobre el carbenoide intermedio **C**, procedente de la entrada del oxígeno sobre el carbono interno del triple enlace activado por el complejo de oro.



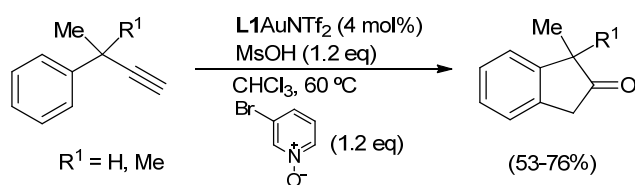
Esquema 2.2.8

Es destacable que con los alquinil aril éteres **Ib** (X = O) la reacción evoluciona empleando únicamente un ácido de Brønsted como catalizador, lo cual se podría explicar en base al incremento de la electrofilia del carbono interno del triple enlace por efecto del átomo de oxígeno adyacente.<sup>80</sup>

En el caso de los propargilarenos **Ic** (X = CH<sub>2</sub>), Gagosz y col. observaron que un fuerte impedimento estérico tanto en el ligando del complejo de oro como en el *N*-óxido conducía a un aumento de la conversión.<sup>81</sup> Este comportamiento se justificaría debido a que este mayor impedimento disminuiría la complejación del catalizador de oro con la piridina generada. A su vez, se observó que el empleo de ligandos con menor densidad electrónica como los fosfitos mejoraba el rendimiento de la reacción, por lo que diseñaron el ligando **L1**. Bajo estas condiciones, la reacción se estudió tanto con propargilarenos **Ic** con sustituyentes con diferente naturaleza electrónica sobre el anillo aromático, como con propargilheteroarenos.

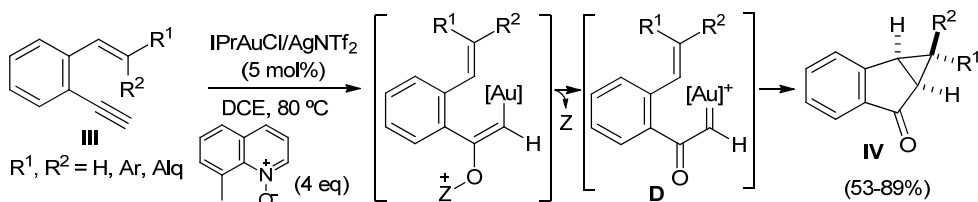
Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo con propargilbencenos, mono o disustituidos en la posición propargílica, fue preciso el empleo de *N*-óxidos menos

voluminosos como el recogido en el esquema Esquema 2.2.9 (con el *N*-óxido de 2-(*t*-butil)-6-cloropiridina la conversión era muy baja o incluso nula). Este resultado posiblemente se deba a que con alquinos más impedidos la adición de oxidantes voluminosos sobre el triple enlace activado está estéricamente desfavorecida.



Esquema 2.2.9

Por otra parte, la reacción de sustratos de partida en los que es un doble enlace, y no un anillo aromático, el que captura el intermedio suele conducir a productos procedentes de la ciclopropanación del carbenoide intermedio. Por ejemplo, en la reacción de oxidación de los 1,5-eninos **III** se obtuvieron las ciclopropilindanonas **IV** de forma diastereoespecífica (Esquema 2.2.10).<sup>82</sup> La transformación se explicaría mediante una ciclopropanación intramolecular sobre el  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro **D**, procedente del ataque del *N*-óxido a la posición interna del triple enlace terminal. Recientemente, esta reacción ha sido llevada a cabo de forma asimétrica convirtiéndose en el primer ejemplo con excesos enantioméricos elevados de este tipo de procesos de oxidación catalizadas por complejos de oro.<sup>82b</sup>

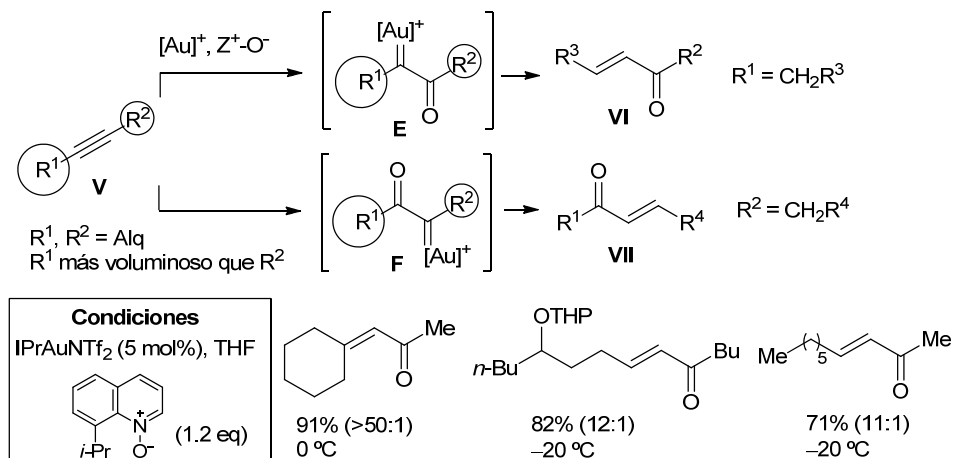


Esquema 2.2.10

<sup>82</sup> a) D. Vasu, H.-H. Hung, S. Bhunia, S. A. Gawade, A. Das, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6911–6914; b) K. Ji, Z. Zhang, Z. Wang, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1245–1249.

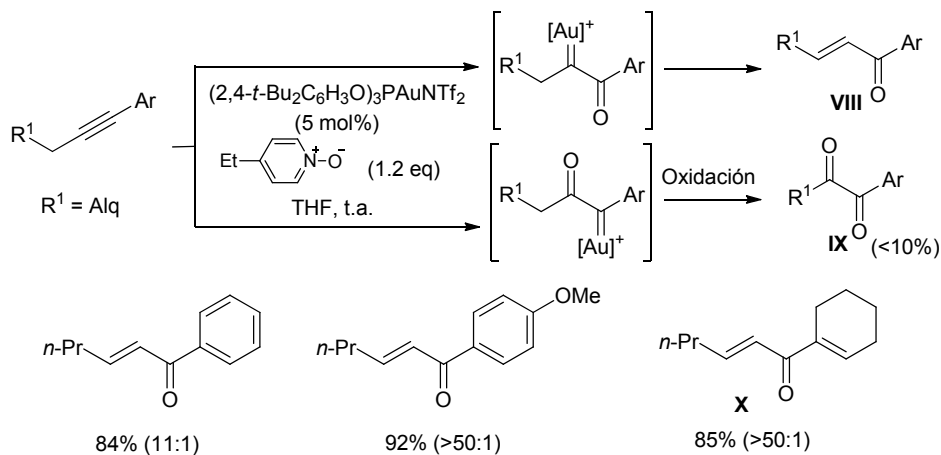






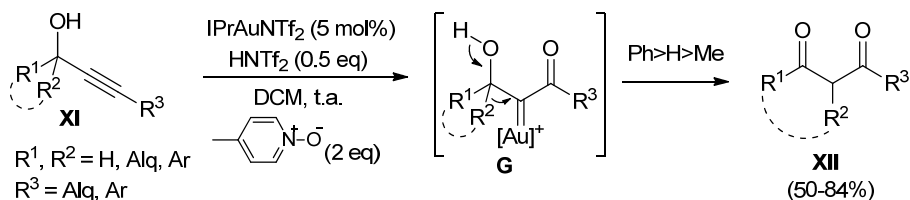
Esquema 2.2.12

Sin embargo, partiendo de sustratos con un resto arilo sobre una de las posiciones del triple enlace son los efectos electrónicos y no los estéricos, los que parecen determinar la regioselectividad de la oxidación. De esta forma, la estabilización por resonancia por parte del resto aromático se convierte en el factor clave de la regioselectividad, obteniéndose los productos **VIII** de forma selectiva sobre las dicetonas **IX**. Estas dicetonas se obtendrían a través de la reoxidación del  $\alpha$ -oxocarbenoide procedente de la entrada del átomo de oxígeno sobre la otra posición del triple enlace (Esquema 2.2.13). Además, esta metodología permite la obtención de divinil cetonas **X** al emplear 1,3-eninos como sustratos de partida.



Esquema 2.2.13

La regioselectividad de la oxidación también está totalmente controlada en la reacción de los alcoholes propargílicos internos **XI**.<sup>84</sup> En este caso, la oxidación se produciría sobre el carbono del triple enlace más alejado del grupo hidroxilo dando lugar al  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro **G**. A continuación, un reagrupamiento pinacolínico sobre **G** conduciría a las 1,3-dicetonas **XII** (Esquema 2.2.14). La reacción transcurre con buenos rendimientos con alquinos tanto con grupos alquílicos como aromáticos sobre la posición terminal. Por otra parte, en base a los resultados obtenidos se deduce que el orden de migración sobre el carbenoide de oro **G** es Ph>H>Me.



Esquema 2.2.14

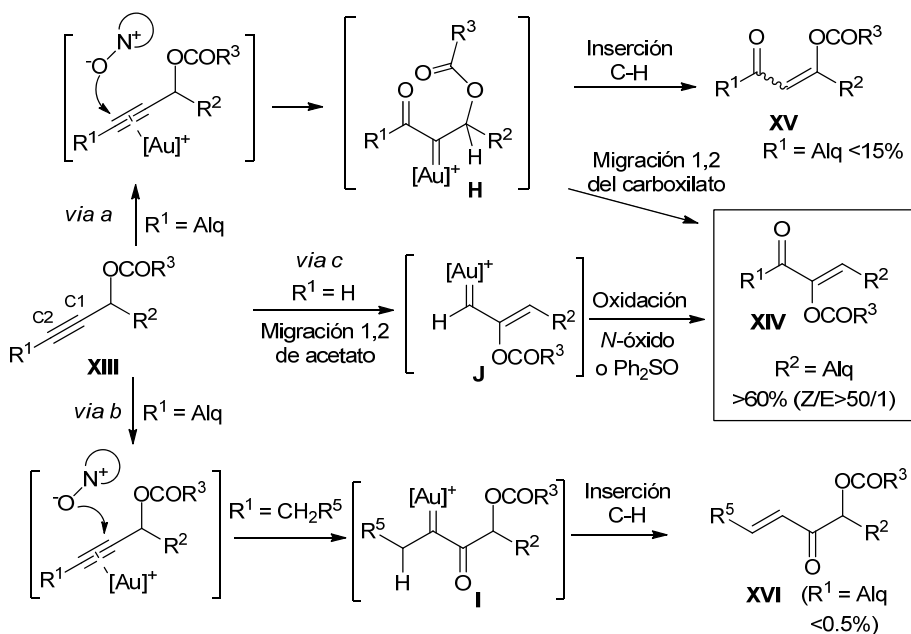
Es destacable que el empleo de los mismos alcoholes propargílicos conduzcan selectivamente a 1,3-dicetonas **XII** cuando se parte de los alquinos internos **XI**, o a oxetan-3-onas cuando se parte de los terminales (ver Esquema 2.2.6). La razón de esta divergencia se debe a que la regioselectividad de la oxidación inicial es contraria para el alquino interno y para el terminal.

Por otra parte, los carboxilatos propargílicos **XIII** evolucionan de forma mayoritaria hasta las  $\alpha$ -carboxienonas **XIV** en reacciones catalizadas por complejos de oro en presencia de *N*-óxidos de quinolina (Esquema 2.2.15).<sup>85</sup> La formación de estos productos cuando  $\text{R}^1$  es alquilo se explicaría mediante el ataque del *N*-óxido al C2 del triple enlace activado generando el intermedio  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro **H** (via *a*). Este intermedio podría evolucionar de dos formas, bien mediante la migración 1,2 del grupo carboxilato que conduciría a la formación de **XIV**, o bien mediante una inserción C–H que daría lugar a la  $\beta$ -carboxienona **XV** obtenida como subproducto minoritario. Por otra parte, si el ataque del *N*-óxido se produjera sobre el carbono del triple enlace más próximo al carboxilato C1 se

<sup>84</sup> T. Wang, S. Shi, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7761–7767.

<sup>85</sup> a) K. Ji, J. Nelson, L. Zhang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1925–1930. b) N. Sun, M. Chen, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4055–4067. c) M. Murai, S. Kitabata, K. Okamoto, K. Ohe, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7622–7624.

obtendrían las enonas **XVI** a través de una inserción C–H sobre el intermedio **I** (*via b*). Los productos **XVI** sólo se han observado como trazas en algunas reacciones, lo que implica que la entrada del *N*-óxido sobre el C2 del triple enlace está muy favorecida. La excelente regioselectividad observada en la oxidación inicial (*via a* vs *b*) se podría explicar en base al efecto inductivo del grupo carboxilo sobre el triple enlace.



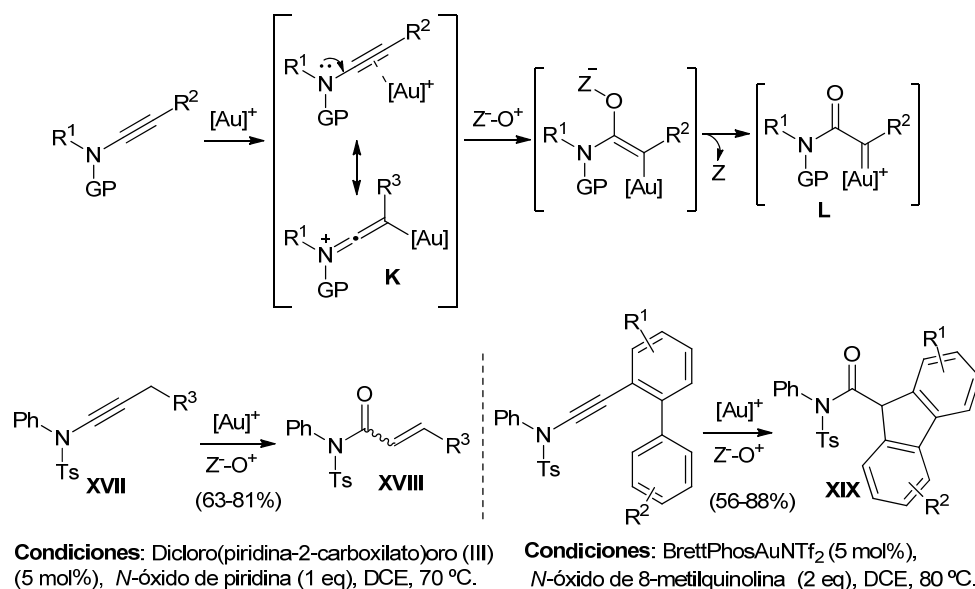
### Esquema 2.2.15

La posibilidad de que la  $\alpha$ -carboxienona **XIV** proceda de la oxidación del carbenoide **J** cuando R<sup>1</sup> es alquilo (*via c*) es poco probable ya que los carboxilatos propargílicos internos sufren migraciones 1,3 y no 1,2 en reacciones catalizadas por oro y ausencia de oxidantes. Sin embargo, la obtención de las mismas  $\alpha$ -carboxienonas **XIV** al emplear carboxilatos propargílicos terminales (R<sup>1</sup> = H) sí se podría justificar mediante la migración 1,2 previa del carboxilato y posterior oxidación (*via c*).<sup>86</sup> Además, el hecho de que al emplear Ph<sub>2</sub>SO la reacción de oxidación funcione con los sustratos terminales y no con los internos, confirmaría

<sup>86</sup> C. A. Witham, P. Mauleón, N. D. Shapiro, B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838–5839.

los mecanismos propuestos. Posiblemente, el  $\text{Ph}_2\text{SO}$ , un oxidante menos nucleofílico que los *N*-óxidos de amina, es capaz de oxidar al carbenoide de oro intermedio **J** (*via c*), pero no de adicionarse nucleofílicamente al triple enlace (*via a o b*).

Por último, un caso particular en las reacciones de oxidación catalizadas por complejos de oro sería el empleo de inamidas como sustratos de partida. En estos casos el ataque del oxidante a la posición del triple enlace adyacente al átomo de nitrógeno está muy favorecida debido a la alta contribución de la forma resonante cetoiminio **K** (Esquema 2.2.16). Por ejemplo, partiendo de las inamidas **XVII** con un resto alquílico en la posición terminal del triple enlace es posible obtener exclusivamente las imidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **XVIII**, a través de la formación del  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro **L** y posterior inserción C–H.<sup>87</sup> Por otra parte, el empleo de inamidas con un resto bifenilo en el triple enlace conduce al producto **XIX** mediante la captura del intermedio **L** por parte del bifenilo.<sup>88</sup>



Esquema 2.2.16

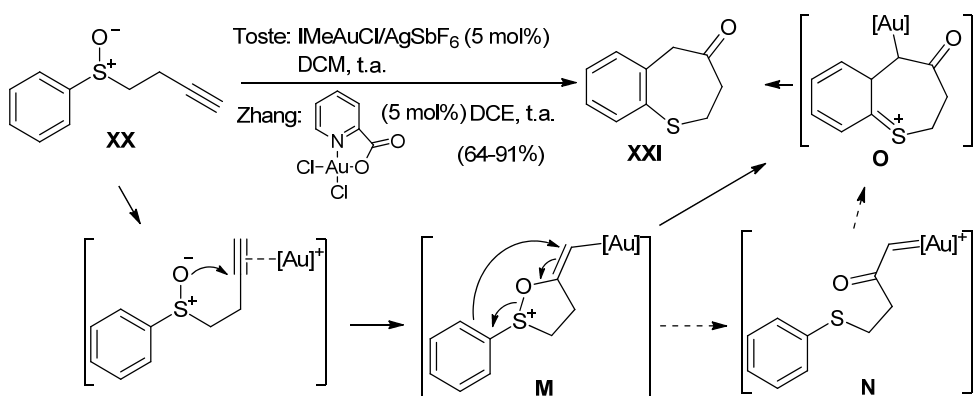
<sup>87</sup> P. W. Davies, A. Cremonesi, N. Martin, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 379–381.

<sup>88</sup> F. Pan, S. Liu, C. Shu, R.-K. Lin, Y.-F. Yu, J.-M. Zhou, L.-W. Ye, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10726–10729.

### 2.2.1.2 Empleo de sulfóxidos como oxidantes

Los sulfóxidos también pueden emplearse como oxidantes en este tipo de reacciones por la alta polaridad del enlace S=O. Sin embargo debido a su menor nucleofilia respecto a los *N*-óxidos de amina, su eficacia en este tipo de transformaciones suele ser menor. Así, muchas transformaciones que implican una oxidación intermolecular funcionan con *N*-óxidos pero no con sulfóxidos por lo que los sulfóxidos han encontrado una mayor aplicación en procesos intramoleculares.

En 2007, los grupos de Toste y Zhang publicaron simultáneamente la cicloisomerización catalizada por oro de los sulfóxidos homopropargílicos **XX**.<sup>89</sup> Partiendo de alquinos terminales, se obtienen las benzotiepinonas **XXI** (Esquema 2.2.17). En un primer momento, los autores explicaron la transformación mediante la formación del  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro **N**, y su posterior captura por el resto fenilo unido al átomo de azufre. Sin embargo, diferentes pruebas experimentales, así como estudios DFT, han llevado a pensar que la reacción no transcurre a través del intermedio **N**, sino que lo que se produce es un reagrupamiento [3,3] sigmatrópico sobre **M** que conduciría directamente a la formación de **O**.<sup>90</sup> La posterior etapa de protodesmetalación y aromatización daría lugar a las benzotiepinonas **XXI**.

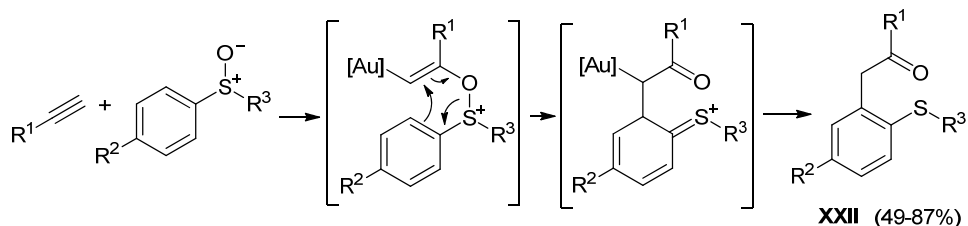


Esquema 2.2.17

<sup>89</sup> a) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4160–4161. b) G. Li, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156–5159.

<sup>90</sup> B. Lu, Y. Li, Y. Wang, D. H. Aue, Y. Luo, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8512–8524.

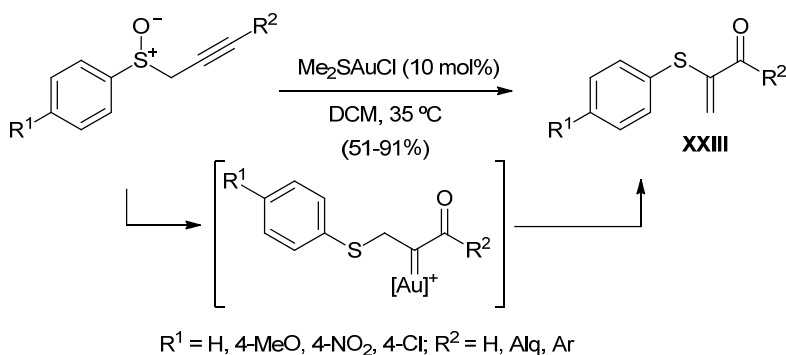
En la versión intermolecular de la reacción, distintos alquinos son oxidados por sulfóxidos obteniéndose las cetonas **XXII** (Esquema 2.2.18).<sup>91</sup> La incorporación del sulfuro liberado a la estructura final confirmaría que el mecanismo transcurre a través de un reagrupamiento sigmatrópico [3,3] en vez de implicar un  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro.



**Condiciones:** Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), DCE, 70 °C. R<sup>1</sup> = Alq; R<sup>2</sup> = H, MeO, Br; R<sup>3</sup> = Alq, Ar, 2-Th.

Esquema 2.2.18

Por otra parte, la reacción de oxidación catalizada por oro de propargilsulfóxidos conducen a las  $\alpha$ -tienonas **XXIII** a través de una migración 1,2 del sulfuro sobre el  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro inicialmente formado (Esquema 2.2.19).<sup>89a</sup>



R<sup>1</sup> = H, 4-MeO, 4-NO<sub>2</sub>, 4-Cl; R<sup>2</sup> = H, Alq, Ar

Esquema 2.2.19

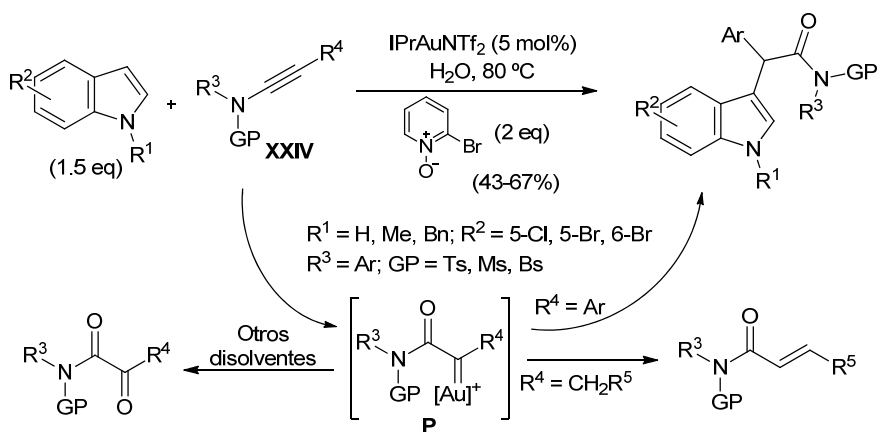
### 2.2.1.3 Reacciones de oxidación catalizadas por oro con participación de indoles

La participación de indoles en este tipo de transformaciones es un campo de potencial interés ya que el indol, por su naturaleza nucleofílica, podría capturar las

<sup>91</sup> A. B. Cuenca, S. Montserrai, K. Hossain, G. Mancha, A. Lledós, M. Medio-Simón, G. Ujaque, G. Asensio, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4906–4909.

especies oxocarbenoides intermedias dando lugar a nuevos productos altamente funcionalizados. Sin embargo, hasta el momento sólo se han publicado los siguientes ejemplos de reacciones de oxidación de alquinos catalizadas por complejos de oro en las que participa el núcleo indólico.

Por un lado, Ye y col. estudiaron la reacción de oxidación de inamidas empleando el indol como nucleófilo externo.<sup>92</sup> Así, las inamidas **XXIV** reaccionan con indoles en presencia de Au(I) y un oxidante para formar  $\alpha$ -indolilamidas (Esquema 2.2.20). El proceso se explicaría mediante la oxidación inicial de la inamida **XXIV** que generaría el  $\alpha$ -oxocarbenoide **P**. Esta especie sería capturada por el indol presente en el medio obteniéndose la  $\alpha$ -indolilamida final. Para que el ataque intermolecular del indol sea posible las inamidas empleadas deben contener un resto aromático en las posición terminal, ya que la presencia de un resto alquílico daría lugar a amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a través de una inserción C–H intramolecular sobre el  $\alpha$ -oxocarbenoide **P**. Además, los autores explican que en otros disolventes distintos del agua se observa la reoxidación del  $\alpha$ -oxocarbenoide **P**.

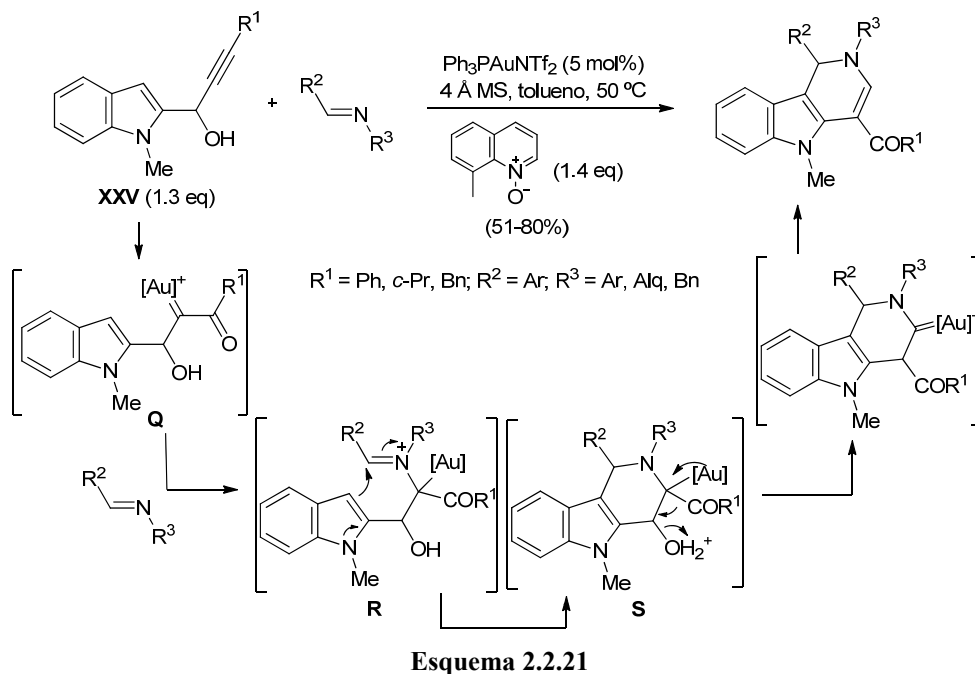


Esquema 2.2.20

Por otra parte, Liu y col. diseñaron la síntesis de dihidro- $\gamma$ -carbolinas mediante la ciclación de alcoholes  $\alpha$ -indol-2-il propargílicos **XXV** con iminas en presencia

<sup>92</sup> a) L. Li, C. Shu, B. Zhou, Y.-F. Yu, X.-Y. Xiao, L.-W. Ye, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4057–4064. b) C.-H. Shen, L. Li, W. Zhang, S. Liu, C. Shu, Y.-E. Xie, Y.-F. Yu, L.-W. Ye, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9313–9318.

del *N*-óxido de 8-metil quinolina y  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ .<sup>93</sup> En este caso, la imina se comportaría como nucleófilo, capturando el  $\alpha$ -oxocarbenoide intermedio **Q**. A continuación, el ataque nucleofílico intramolecular del indol sobre el intermedio iminio **R** daría lugar a **S**. Por último, una migración 1,2 del grupo acilo con pérdida de agua, seguida de una etapa de protodesmetalación conduciría a la formación de las dihidro- $\gamma$ -carbolinas finales (Esquema 2.2.21). Como se puede observar, la regioselectividad de la oxidación del alcohol propargílico interno **XXV** es la misma que en la reacción estudiada por Hashmi para la obtención de 1,3-dicetonas a partir de los alcoholes propargílicos internos **XI** (ver Esquema 2.2.14).



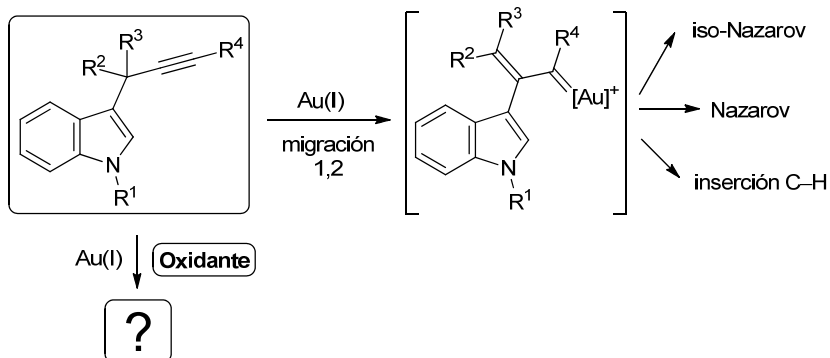
## 2.2.2. OBJETIVO

Debido al interés sintético y mecanístico de las reacciones de oxidación de alquinos catalizadas por complejos de oro, y dada nuestra experiencia en reacciones de 3-propargilindoles con complejos de oro, pensamos en estudiar la evolución de estos mismos sustratos en presencia, además del catalizador de oro, de un oxidante externo (Esquema 2.2.22). Los resultados obtenidos en esta

<sup>93</sup> L. Wang, X. Xie, Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13302–13306.



investigación se discutirán a continuación clasificados en función de la presencia de un triple enlace terminal o interno en los 3-propargilindoles de partida.

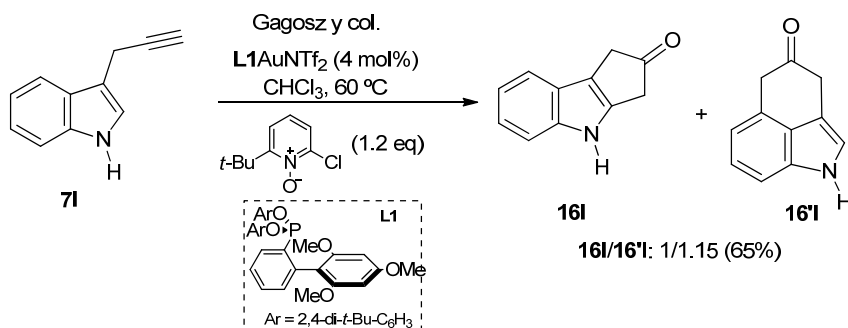


Esquema 2.2.22

## 2.2.3. REACCIÓN DE OXIDACIÓN DE 3-PROPARGILINDOLES TERMINALES

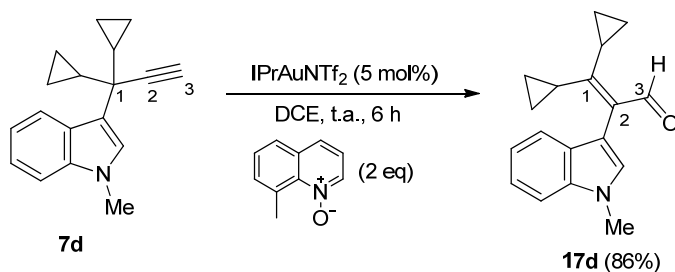
### 2.2.3.1. Resultados preliminares y optimización

Gagosz y col., durante su estudio de la reacción de oxidación de propargilarenos catalizada por Au(I) (ver Esquema 2.2.8),<sup>81</sup> llevaron a cabo la reacción del 3-propargilindol **71** bajo las condiciones mostradas en el Esquema 2.2.23. Esta transformación condujo a la formación de una mezcla de la ciclopentaindolona **16l** y de la benzoindolona **16'l** en una proporción 1/1.15, con un rendimiento global del 65%.



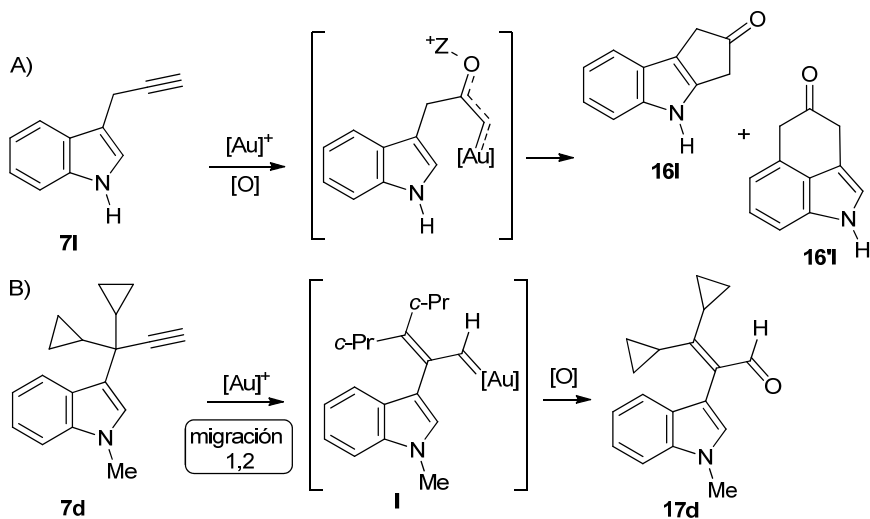
Esquema 2.2.23

Sin embargo, cuando nosotros llevamos a cabo la reacción del 3-propargilindol **7d** en presencia de  $\text{IPrAuNTf}_2$  y *N*-óxido de 8-metilquinolina, se obtuvo de forma totalmente selectiva, y con un elevado rendimiento, el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **17d**, no observándose la formación de las cetonas **16** análogas a las obtenidas por Gagosz (Esquema 2.2.24). La estructura de este nuevo producto **17d** revela que en algún punto del proceso ha tenido lugar una migración 1,2 del indol. Además, mientras que en las cetonas **16l** obtenidas por Gagosz la oxidación se produce sobre la posición interna del alquino de partida, la estructura de **17d** implica que la oxidación ha tenido lugar sobre el carbono terminal.



Esquema 2.2.24

Respecto a los posibles mecanismos implicados en estas transformaciones, Gagosz y col. justificaron la formación de las indolonas **16l** y **16'l** a través del ataque del oxidante sobre el triple enlace activado por el oro y un posterior ataque intramolecular del indol a través de su posición 2 ó 4 (Esquema 2.2.25.A).



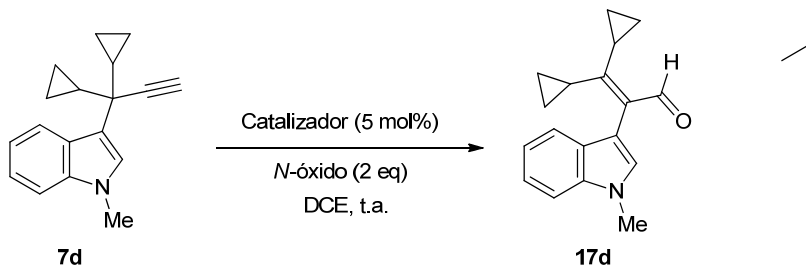
Esquema 2.2.25

Sin embargo, la formación de **17d** no se puede explicar a través de la oxidación inicial del alquino ya que implicaría una regioselectividad contraria a la observada para alquinos terminales en todas las reacciones comentadas anteriormente (ver Esquema 2.2.11). Por este motivo, pensamos que la formación de **17d** podría justificarse mejor mediante una migración inicial del indol, catalizada por el complejo de oro, para generar el carbenoide **I** y una posterior oxidación (Esquema 2.2.25.B).

Debido tanto a este cambio en la reactividad del proceso (obtención de **16** vs **17**), como al interés por la síntesis de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados adicionalmente funcionalizados con un indol en su estructura, decidimos estudiar en profundidad esta transformación. Para comenzar, elegimos el 3-propargilindol terminal **7d** como sustrato modelo y evaluamos el efecto tanto del sistema catalítico como del oxidante sobre la reactividad (Tabla 2.2.1). Como ya se ha comentado, en presencia del complejo IPrAuNTf<sub>2</sub> y del *N*-óxido de 8-metilquinolina en DCE, **7d** evolucionó de forma totalmente selectiva hasta el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **17d** (entrada 1). La reacción necesitó 6 h para alcanzar la conversión completa y el rendimiento del producto aislado fue del 86%. Cuando la reacción se llevó a cabo preformando el catalizador *in situ* a partir de una mezcla equimolar de IPrAuCl / AgNTf<sub>2</sub> el resultado fue el mismo (entrada 2).

A continuación, para estudiar el efecto del catalizador de oro sobre el proceso, empleamos un complejo con un ligando tipo fosfina (entrada 3) y un complejo con un ligando más  $\pi$ -ácido tipo fosfito (entrada 4). En ambos casos la reacción condujo de nuevo a la formación selectiva del aldehído de interés. Sin embargo, ambas transformaciones fueron más lentas y sólo se alcanzaron conversiones de aproximadamente el 50% en 24 h. La diferencia observada en las velocidades de reacción al variar el ligando (entradas 1,2 vs entradas 3,4) está en consonancia con la naturaleza de las especies involucradas, ya que ligandos menos  $\pi$ -ácidos y más  $\sigma$ -dadores como el IPr favorecen el carácter carbénico de los intermedios, lo que en este caso podría ser beneficioso para la reacción (ver Esquema 2.2.25, intermedio carbenoide de oro **I**). Por ello, elegimos el ligando carbeno *N*-heterocíclico IPr como el más adecuado para llevar a cabo esta transformación.

**Tabla 2.2.1:** Efecto del catalizador y del oxidante en la reacción de oxidación del 3-propargilindol **7d**.



entrada	Sistema Catalítico	Oxidante <sup>a</sup>	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>
1	IPrAuNTf <sub>2</sub>		6	100 (86) <sup>c</sup>
2	IPrAuCl/AgNTf <sub>2</sub>		6	100
3	Ph <sub>3</sub> AuCl/AgNTf <sub>2</sub>		24	50
4	(PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub>		24	50
5	IPrAuNTf <sub>2</sub>		24	30
6	IPrAuNTf <sub>2</sub>		2	100
7	IPrAuNTf <sub>2</sub>		0.5	100
8	IPrAuNTf <sub>2</sub>		0.25	100
9	IPrAuNTf <sub>2</sub>		0.5 <sup>c</sup>	100 (92) <sup>d</sup>
10	IPrAuNTf <sub>2</sub>	Ph <sub>2</sub> SO	0.5	100 (85) <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Obtenidos mediante oxidación de la correspondiente piridina o quinolina con *m*-CPBA.

<sup>b</sup>Determinado mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Equivalentes de *N*-óxido = 1.2.

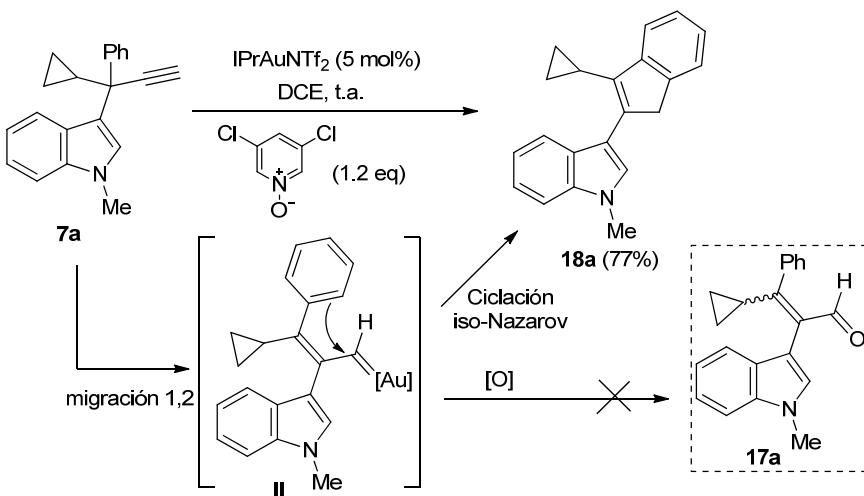
<sup>d</sup>Entre paréntesis se muestra el rendimiento (%) del producto **17d** aislado.

Una vez establecido el catalizador idóneo, se procedió a evaluar el efecto del oxidante sobre el proceso. El empleo de distintos *N*-óxido de piridina o quinolina condujo a la formación del aldehído **17d** de forma selectiva pero con diferentes velocidades de reacción lo cual podría deberse a razones estéricas (entradas 5–8). Así, oxidantes más voluminosos encontrarían mayor dificultad para oxidar el carbenoide intermedio que los oxidantes menos impedidos (entrada 1 vs 8). Comprobamos que la reacción más rápida fue en la que se empleó *N*-óxido de 3,5-

dicloropiridina como oxidante por lo que lo elegimos como el más adecuado (entrada 8). A continuación, comprobamos que la carga de *N*-óxido podía ser reducida a 1.2 equivalentes sin afectar al resultado del proceso (entrada 9). Además la reacción también funcionó empleando Ph<sub>2</sub>SO como oxidante aunque con un rendimiento ligeramente inferior (entrada 10).

### 2.2.3.2. Evaluación del alcance de la reacción

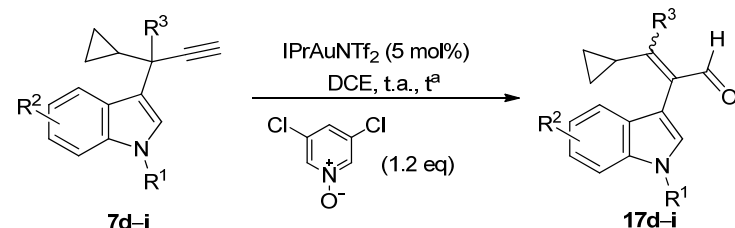
Tras el estudio sobre las condiciones del proceso, establecimos el empleo del complejo IPrAuNTf<sub>2</sub> y del *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina en DCM como las condiciones óptimas de reacción por ser las que permitieron obtener el producto final de forma más rápida y con excelente rendimiento. Bajo dichas condiciones, llevamos a cabo la reacción sobre el 3-propargilindol **7a**, el cual posee un sustituyente aromático sobre la posición propargílica (Esquema 2.2.26). Sin embargo, en este caso no se observó la formación del correspondiente producto oxidado **17a**, sino que se generó el 3-indenilindol **18a** que procedería de una ciclación tipo iso-Nazarov sobre el carbenoide intermedio **II**, descrita previamente en reacciones catalizadas por oro en ausencia de oxidantes (ver Esquema 2.1.1). La total selectividad de esta ciclación frente a la oxidación del carbenoide **II** puede ser justificada considerando que la ciclación es un proceso intramolecular mientras que la oxidación es un proceso intermolecular y, por lo tanto, menos favorecido.



Esquema 2.2.26

Considerando este resultado, decidimos centrar nuestro estudio en 3-propargilindoles con sustituyentes alquílicos sobre la posición propargílica. Así, al partir de los 3-propargilindoles **7d–i** se obtuvieron los aldehídos **17d–i** con excelentes rendimientos (Tabla 2.2.2). En estos ejemplos se demuestra que la reacción es eficiente al partir de 3-propargilindoles derivados del *N*-metilindol (entradas 1–2), del 1*H*-indol (entrada 3), así como de indoles menos nucleofílicos (entrada 5) o indoles sustituidos en el carbono 2 (entradas 4,6–7).

**Tabla 2.2.2:** Reacción de oxidación de los 3-propargilindoles **7d–i**.



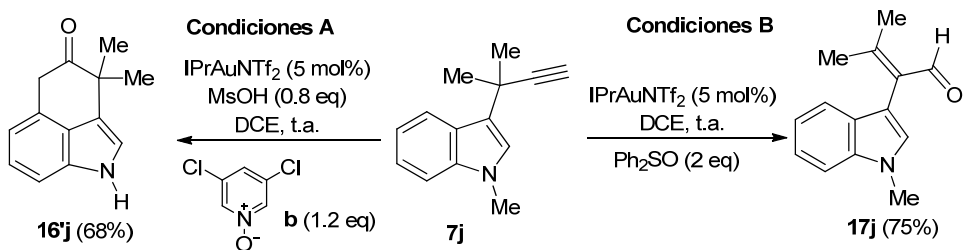
entrada	7	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	17	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>7d</b>	Me	H	<i>c</i> -Pr	<b>17d</b>	95
2	<b>7d</b>	Me	H	<i>c</i> -Pr	<b>17d</b>	92 <sup>c</sup>
3	<b>7e</b>	H	H	<i>c</i> -Pr	<b>17e</b>	98
4	<b>7f</b>	H	2-Me	<i>c</i> -Pr	<b>17f</b>	89
5	<b>7g</b>	H	5-Br	<i>c</i> -Pr	<b>17g</b>	96 <sup>d</sup>
6	<b>7h</b>	Me	2-Ph	Me	<b>17h</b>	96 <sup>e</sup>
7	<b>7i</b>	H	2-Ph	Me	<b>17i</b>	90 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Tiempo de reacción = 15–40 min, a no ser que se indique los contrario.

<sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Todas las reacciones se realizaron a una escala de 0.3 mmoles. La reacción con **7d** también se llevó a cabo a una escala de 3 mmoles empleando 1 mol% del catalizador de oro (entrada 2). <sup>d</sup>Tiempo de reacción = 2 h. <sup>e</sup>Obtenido como una mezcla 1.2/1 de isómeros *Z/E*.

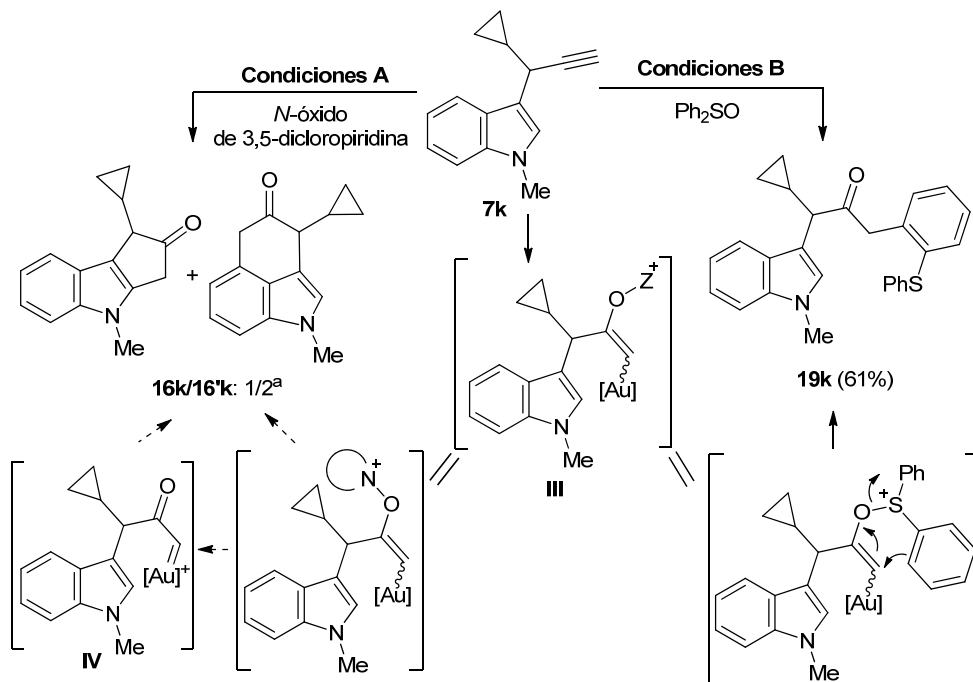
Sin embargo, bajo las mismas condiciones, la reacción del 3-propargilindol **7j**, con dos sustituyentes metilo sobre la posición propargílica condujo a la formación selectiva de la benzoindolona **16’j** análoga a la obtenida previamente por Gagosz

(Esquema 2.2.27, Condiciones A).<sup>94</sup> Cuando el *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina fue sustituido por el Ph<sub>2</sub>SO sí se formó el aldehído **17j**, pudiéndose aislar con un rendimiento del 75% (Esquema 2.2.27, Condiciones B).



Esquema 2.2.27

Bajo estas mismas condiciones (A o B), también se ensayó la reacción del 3-propargilindol **7k** que posee un único sustituyente sobre la posición propargílica.



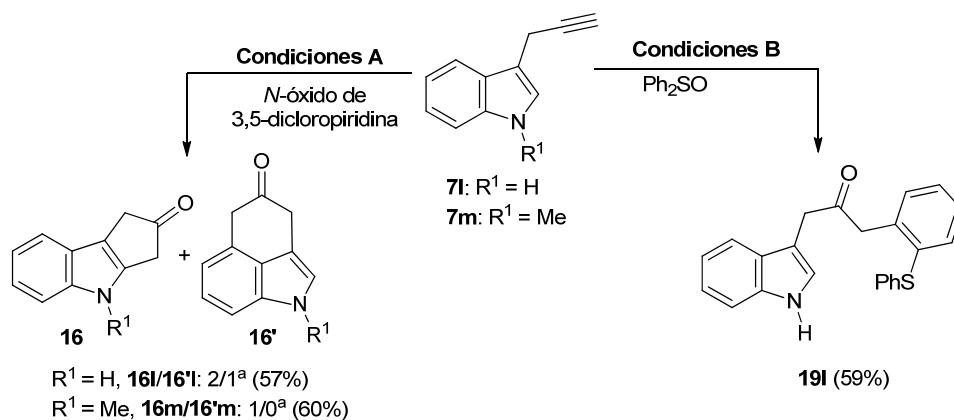
<sup>a</sup>Determinado mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. Las cetonas **16k** y **16'k** no pudieron aislarse ya que descompusieron durante la purificación.

Esquema 2.2.28

<sup>94</sup> En este caso, para alcanzar conversión completa fue necesaria la presencia en el medio de 0.8 equivalentes de MsOH con el objetivo de neutralizar a la piridina básica liberada y evitar su complejación con el catalizador de oro.

Mientras que con el *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina se obtuvieron las indolonas **16k** y **16'k**, la reacción con Ph<sub>2</sub>SO condujo a la formación de una nueva cetona **19k** que integra al sulfuro liberado a partir del oxidante en su estructura (Esquema 2.2.28). Este nuevo producto podría proceder de la oxidación inicial del triple enlace activado por el oro y un ataque Friedel–Crafts del anillo aromático unido al azufre. Esta transformación, ya descrita por Toste y col. (ver Esquema 2.2.18) implica que el proceso tiene lugar a través de un reagrupamiento [3,3] sigmatrópico sobre **III** en vez de formarse el  $\alpha$ -oxocarbenoide que normalmente se utiliza para explicar estas transformaciones. Sin embargo, para la reacción con *N*-óxido que conduce a la obtención de las cetonas **16**, no hay pruebas definitivas que apoyen o se opongan a la formación del  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro **IV** como intermedio del proceso.

Asimismo, al partir del 3-propargilindol **7l**, anteriormente empleado por Gagosz, y de su derivado metilado **7m** se volvieron a obtener las correspondientes indolonas **16** bajo las condiciones A y la cetona **19** empleando las condiciones B.



<sup>a</sup>Determinado mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

**Esquema 2.2.29**

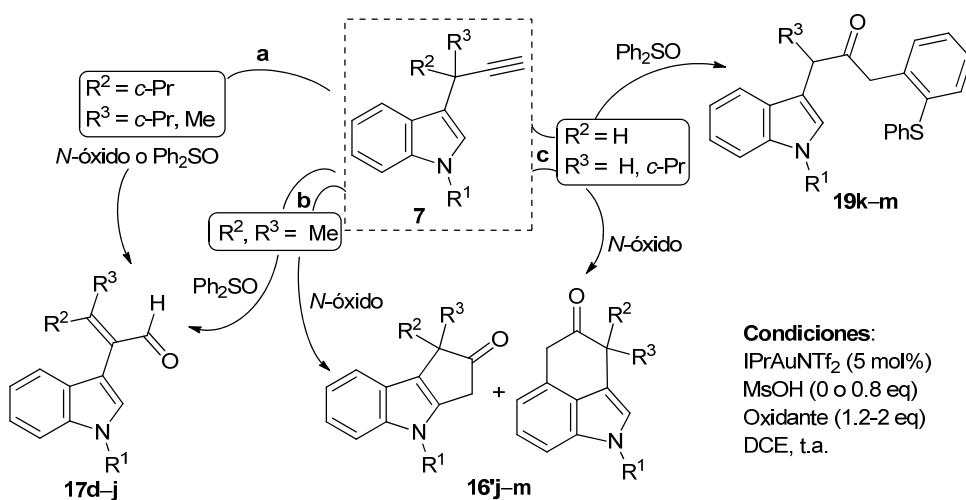
A partir del estudio efectuado sobre el alcance de la reacción podemos extraer las siguientes consideraciones (Esquema 2.2.30):

- a.- Los 3-propargilindoles **7d–i** que presentan centros cuaternarios en la posición propargílica con sustituyentes alquílicos, evolucionan hasta los correspondientes aldehídos **17d–i**, empleando el *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina o Ph<sub>2</sub>SO como oxidantes.



b.- El 3-propargilindol **7j**, con dos sustituyentes metilo sobre la posición propargílica evoluciona hasta la indolona **16'j** en presencia del *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina y hasta el aldehído **17j** cuando se empleó Ph<sub>2</sub>SO como oxidante.

c.- Los 3-propargilindoles **7k-m**, con un único sustituyente o sin sustituyente en la posición propargílica, evolucionan hasta las correspondientes indolonas **16** o **16'** en presencia del *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina y hasta las cetonas **19** cuando se empleó Ph<sub>2</sub>SO como oxidante.



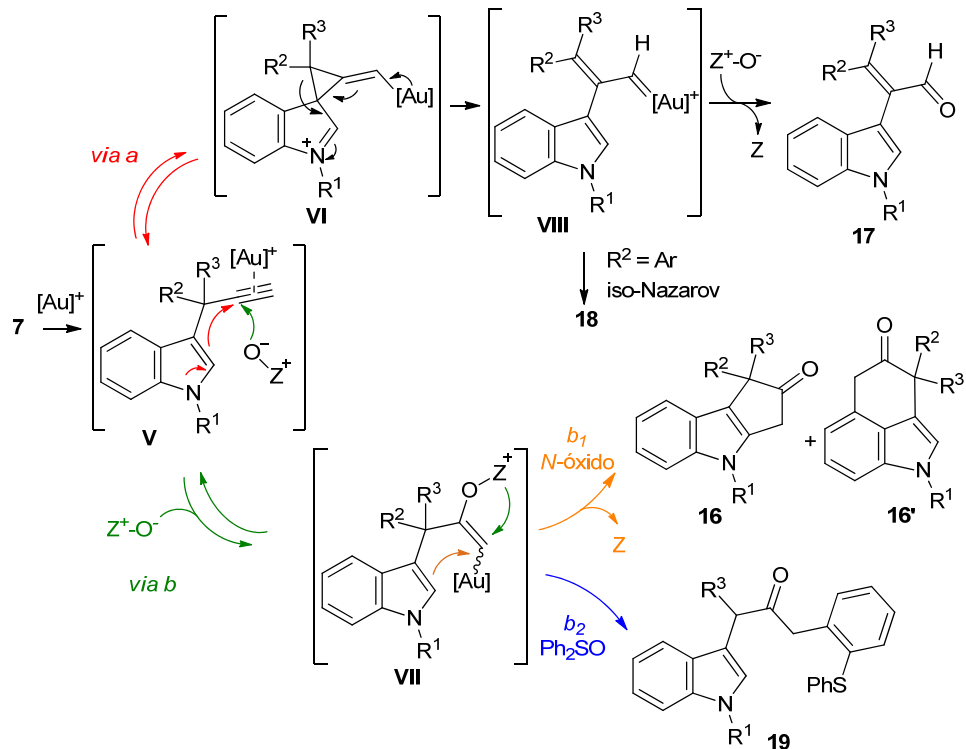
Esquema 2.2.30

### 2.2.3.3. Propuesta mecanística

En el Esquema 2.2.31 se muestra el mecanismo que podría explicar todos los resultados experimentales. Según esta propuesta, la reacción se iniciaría con la coordinación del complejo de oro al triple enlace del 3-propargilindol de partida **7** dando lugar al intermedio **V**, cuyo triple enlace puede sufrir, bien un ataque intramolecular del indol para formar el alquilidenciclopropano **VI** (*via a*), o bien el ataque del oxidante presente en el medio sobre el carbono interno del acetileno para generar el intermedio **VII** (*via b*).

Si se forma el intermedio **VI** (*via a*) la reacción evolucionaría a través de la apertura del ciclopropano generándose el carbenoide  $\alpha,\beta$ -insaturado de oro **VIII**. Cuando  $R^3 = Ph$ , este intermedio **VIII** experimentaría una ciclación iso-Nazarov

dando lugar a **18**. Sin embargo, en ausencia de sustituyentes aromáticos en la posición propargílica el carbenoide **VIII** sería oxidado generando el aldehído **17**.



Esquema 2.2.31

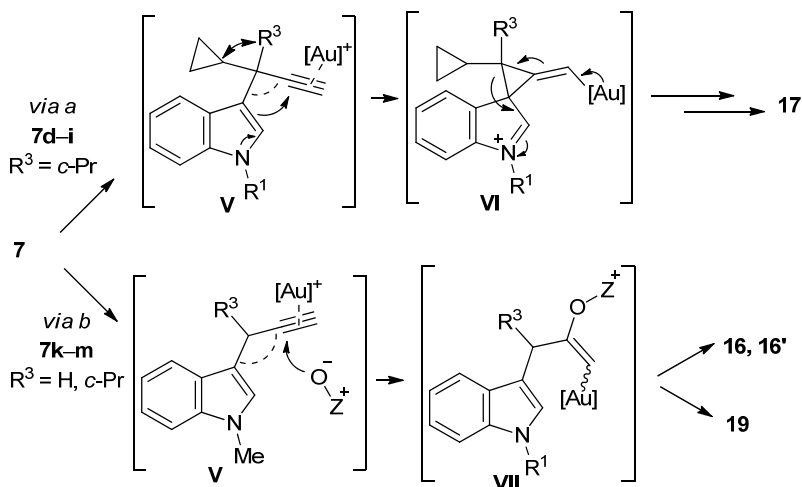
Sin embargo, si primero se produce el ataque del oxidante sobre el triple enlace activado por el oro (*via b*) se generaría un intermedio vinil oro **VII**, el cual experimentaría un ataque Friedel–Crafts, bien por parte del indol (*via b<sub>1</sub>*), o bien por parte del grupo aromático unido al azufre cuando se emplea  $\text{Ph}_2\text{SO}$  (*via b<sub>2</sub>*).

Por lo tanto, mientras la formación de los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **17** implicaría una migración inicial 1,2 del indol seguida de una oxidación, las cetonas **16** y **19** se generarían a través de una oxidación inicial del alquino y una reacción Friedel–Crafts posterior.

De acuerdo con esta propuesta, los resultados mostrados anteriormente pueden explicarse del siguiente modo.

Influencia de la sustitución en la posición propargílica sobre la selectividad:

El cambio en la selectividad de la reacción cuando se emplearon los 3-propargilindoles **7d–i** con un centro cuaternario en la posición propargílica, respecto a los 3-propargilindoles **7k–m** con un centro terciario o secundario, se puede justificar a través del mecanismo propuesto y teniendo en cuenta el efecto Thorpe–Ingold (Esquema 2.2.32). De acuerdo con este efecto, la presencia de dos sustituyentes sobre la posición propargílica en los sustratos **7d–i**, provoca el acercamiento del C3 del indol y del carbono interno del triple enlace y, como consecuencia, se favorece el ataque intramolecular del indol sobre el triple enlace activado por el oro (*via a*). Este efecto, no es tan acusado en los 3-propargilindoles **7k–m**, con un centro terciario o secundario, por lo que la *via a* se encontraría menos favorecida y, alternativamente, se favorecería el ataque intermolecular del *N*-óxido sobre el triple enlace activado (*via b*).



Esquema 2.2.32

Además, un aumento de la congestión estérica sobre la posición propargílica también podría impedir el ataque inicial del oxidante sobre el triple enlace (*via b*) favoreciéndose así la migración 1,2 del indol (*via a*). Este razonamiento también avala los resultados obtenidos.

### Reactividad del 3-propargilindol **7j**:

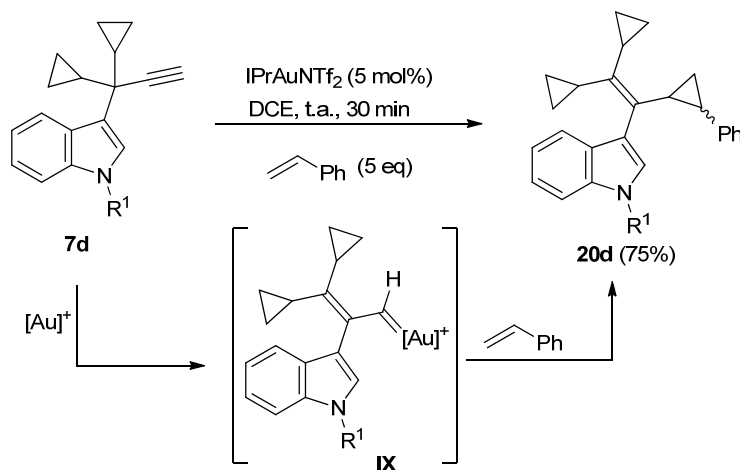
El cambio en el resultado de la reacción en presencia de *N*-óxido de amina para el 3-propargilindol **7j** ( $R^2, R^3 = \text{Me}$ , obtención de **16'j**) respecto a los 3-propargilindoles **7h–i** ( $R^2 = c\text{-Pr}$ ,  $R^3 = \text{Me}$ , obtención de **17h–i**) es sorprendente (Tabla 2.2.2, entradas 5–6 vs Esquema 2.2.27). En este caso, parece razonable pensar que la selectividad del proceso se debe, además de a efectos estéricos (*c*-Pr más voluminoso que Me), a efectos electrónicos. Probablemente, un sustituyente *c*-Pr estabilice mejor al carbenoide intermedio de oro **VIII** que un Me, lo que favorecería la apertura del ciclopropano **VI** y, por lo tanto, la *via a* (ver Esquema 2.2.31).

Por último, el hecho de que **7j** evolucione hasta la indolona **16'j** en presencia de *N*-óxido de amina y hasta el aldehído **17j** con el  $\text{Ph}_2\text{SO}$  (Esquema 2.2.27), se podría justificar en base a la nucleofilia de ambos oxidantes. Así, cuando empleamos el *N*-óxido de amina, más nucleofílico, la oxidación del triple enlace (*via b*) se produce rápidamente. Sin embargo, con  $\text{Ph}_2\text{SO}$  la oxidación sería más lenta y en su lugar, se produciría el ataque del indol sobre el triple enlace (*via a*). Esto se podría resumir en que el orden de preferencia de ataque de los distintos nucleófilos sobre el triple enlace activado del 3-propargilindol **7j** es:

*N*-óxido (intermolecular) > indol (intramolecular) >  $\text{Ph}_2\text{SO}$  (intermolecular)

#### **2.2.3.4. Reacción del 3-propargilindol **7d** con estireno**

Para finalizar el apartado, es destacable que cuando la reacción del 3-propargilindol **7d**, catalizada por el complejo de oro  $\text{IPrAuNTf}_2$  se llevó a cabo en presencia de estireno en vez de un oxidante, se obtuvo el ciclopropano **20d** como mezcla 1/1 de diastereoisómeros y con un elevado rendimiento. La transformación se explicaría a través de la migración 1,2 del indol y la captura del carbenoide  $\alpha,\beta$ -insaturado de oro **IX** por el alqueno. Este resultado apoyaría el mecanismo planteado previamente para la reacción de oxidación de los 3-propargilindoles **7d–i** que implica la migración inicial y la oxidación del carbenoide de oro.

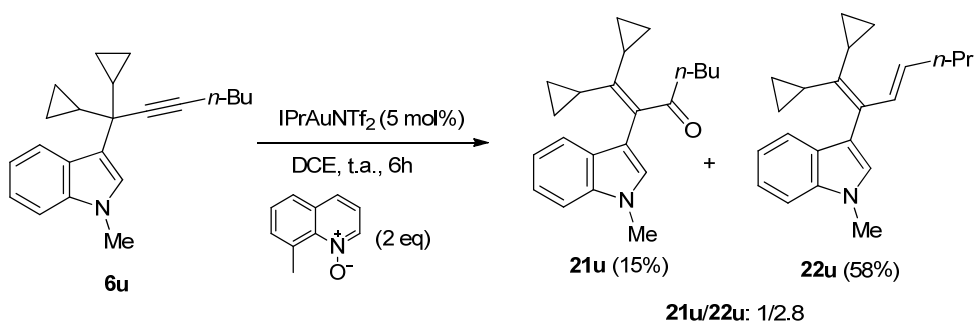


Esquema 2.2.33

## 2.2.4. REACCIÓN DE OXIDACIÓN DE 3-PROPARGILINDOLES INTERNOS

### 2.2.4.1. Resultados preliminares y optimización

Una vez estudiada la reactividad de 3-propargilindoles terminales en presencia de especies de Au(I) y un oxidante, decidimos evaluar la reactividad de los correspondientes alquinos internos. En primer lugar llevamos a cabo la reacción del 3-propargilindol **6u** que presenta un resto butilo en la posición terminal del triple enlace en presencia de IPrAuNTf<sub>2</sub> y del *N*-óxido de 8-metilquinolina (Esquema 2.2.34).



Esquema 2.2.34

Esta transformación dio lugar a una mezcla de productos, la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **21u** y el dieno **22u**, en una proporción  $\sim 1/2.8$ . La formación de ambos productos implica una migración 1,2 del indol, sin embargo, sólo en el primer caso ha tenido lugar la oxidación que pretendíamos. De hecho, el 3-dienilindol **22u** es el producto que se obtiene en ausencia de oxidante (ver Esquema 2.1.3).

Dado este resultado, decidimos optimizar las condiciones del proceso con el objetivo de obtener la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **21u** en mayor proporción (Tabla 2.2.3).

**Tabla 2.2.3:** Efecto del catalizador y del oxidante en la reacción de oxidación del 3-propargilindol **6u**.

Reaction scheme showing the oxidation of 3-propargylindole (**6u**) to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone (**21u**) and diene (**22u**). Reagents: Catalizador (5 mol%), *N*-óxido (X eq), DCE, t.a.

	Sistema Catalítico	Oxidante	X	t (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>	<b>21u/22u</b> <sup>a</sup>
1	IPrAuNTf <sub>2</sub>		2	6	100	1/2.8
2	IPrAuNTf <sub>2</sub>		2	6	100	1/1.8
3	IPrAuNTf <sub>2</sub>		1	18	100	1/1.9
4	IPrAuNTf <sub>2</sub>		4	6	100	1/1.7
5	IPrAuNTf <sub>2</sub>		2	24 <sup>b</sup>	70	1/1.7
6	IPrAuNTf <sub>2</sub>	Ph <sub>2</sub> SO	4	6	100	0/1
7	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>		2	24	100	1/1.5
8	(PhO) <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>		2	24	70	1.4/1
9	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>		2	24	78	1.4/1

<sup>a</sup>Determinado mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup>T<sup>a</sup> de reacción = 0 °C.

En primer lugar llevamos a cabo la reacción con otro oxidante, el *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina sin variar el catalizador empleado, observándose un aumento en

la proporción de la cetona **21u** (entrada 1 vs 2). Sin embargo, la selectividad de la reacción apenas cambió al variar la cantidad de *N*-óxido presente en el medio (entradas 2–4) o al disminuir la temperatura de la reacción (entrada 5). Además, cuando se empleó Ph<sub>2</sub>SO como oxidante no se observó la formación de la cetona **21u** y sólo se obtuvo el dieno **22u**, lo que indica que en este caso el Ph<sub>2</sub>SO no sirve como oxidante (entrada 6).

A continuación, se procedió a evaluar la influencia de otros complejos de oro sobre el resultado de la reacción. Mientras con el catalizador Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> no se observaron cambios apreciables en la selectividad respecto a la reacción con IPrAuNTf<sub>2</sub> (entrada 7), el empleo de un ligando con mayor carácter electrón aceptor, como el fosfito, condujo a una inversión en la selectividad, obteniéndose una relación 1.4/1 de **21u** y **22u** (entradas 8–9). Sin embargo, en estos casos no se consiguió alcanzar conversión completa incluso en presencia de ácido (MsOH y PTSA). Aun así, cuando se empleó el (PhO)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (entrada 8) se pudo aislar la cetona **21u** con un rendimiento del 42% (conversión = 70%).

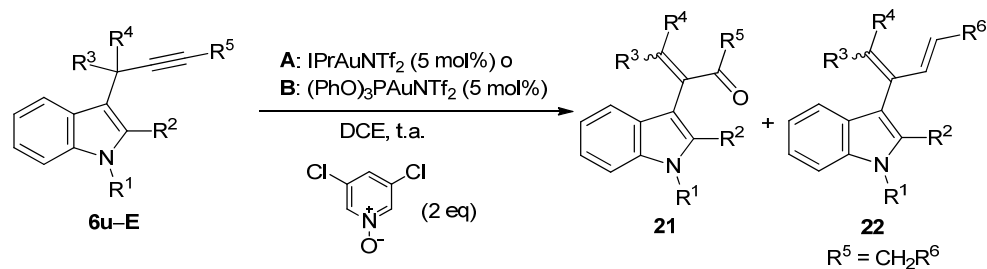
#### 2.2.4.2. Evaluación del alcance de la reacción

Después de evaluar las variables del proceso y a pesar de no haber encontrado unas condiciones óptimas para la obtención selectiva de las cetonas **21**, decidimos estudiar el comportamiento de otros 3-propargilindoles internos empleando el *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina en presencia, bien del catalizador IPrAuNTf<sub>2</sub>, o bien del complejo (PhO)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (Tabla 2.2.4).

Como ya se ha explicado, la reacción del 3-propargilindol **6u** condujo a la formación de una mezcla 1/1.8 de **21u** y **22u** cuando se utilizó IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador y a una mezcla 1.4/1 en presencia del (PhO)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (entrada 1). Por su parte, cuando empleamos el 3-propargilindol **6v**, que posee sustituyente *i*-Pr sobre la posición propargílica, se obtuvo de forma mayoritaria el producto **22v** independientemente del catalizador empleado. Aún así, la proporción de la cetona **21v** volvió a ser superior con el complejo (PhO)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>, aunque en este caso la conversión fue baja y el proceso no fue sintéticamente útil (entrada 2). Sin embargo, la reacción del 3-propargilindol **6w**, con sustituyentes Me/*c*-Pr sobre la posición propargílica, evolucionó exclusivamente a la formación de la cetona **21w** que pudo

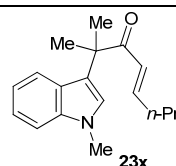
aislarse con excelente rendimiento (entrada 3). En el caso del 3-propargilindol **6x**, con dos sustituyentes metilo sobre la posición propargilica, se observó la formación, además de la cetona **21x**, de una nueva cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **23x** en la que no se ha producido migración del indol (entrada 4).

**Tabla 2.2.4:** Reacción de oxidación de los 3-propargilindoles **6u–E**.



	<b>6</b>	R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Cat.	t(h)	<b>21/22</b>	Rto (%) <sup>a</sup>
1	<b>6u</b>	Me/H	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	A	6	1/1.8	56( <b>22u</b> )
						B <sup>b</sup>	24	1.4/1	42( <b>21u</b> )
2	<b>6v</b>	Me/H	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	A	28	1/6	40( <b>22v</b> )
						B <sup>b</sup>	28	1/3.5	–
3	<b>6w</b>	Me/H	Me	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	A	7	1/0	92( <b>21w</b> )
4	<b>6x</b>	Me/H	Me	Me	<i>n</i> -Bu	A	24	– <sup>c</sup>	35( <b>21x</b> )
5	<b>6y</b>	H/H	Me	<i>c</i> -Pr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	A	6	1/0	89( <b>21y</b> )
6	<b>6z</b>	H/H	Me	<i>c</i> -Pr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OTHP	A	15	1/0	60( <b>21z</b> )
7	<b>6A</b>	H/Ph	Me	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	A	0.5	1/0	90( <b>21A</b> )
8	<b>6B</b>	Me/H	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	A	1	1/0	92( <b>21B</b> )
9	<b>6C</b>	Me/H	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	Me	A	6	1/0	82( <b>21C</b> )
10	<b>6D</b>	Me/H	Me	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Hex	A	2	0/1	71( <b>22D</b> )
						B <sup>b</sup>	20	0/1	–
11	<b>6E</b>	H/H	Me	<i>c</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	A/B <sup>d</sup>	48	–	–

<sup>a</sup>Rendimiento aislado. **21** y **22** se obtuvieron como mezcla de diastereoisómeros *Z/E*: 1/1.8 (entrada 2), 1/1.2 (entrada 3), 1/1.7 (entrada 5), 1/1 (entrada 6), 1./2.2 (entrada 7), 1/1.1 (entrada 10). <sup>b</sup>Conversión = 78% (entrada 1.B), 40% (entrada 2.B), 20% (entrada 10.B) <sup>c</sup>Mezcla 1.5/1 de **21x** y **23x**. <sup>d</sup>No hay evolución, incluso calentando a 80 °C.





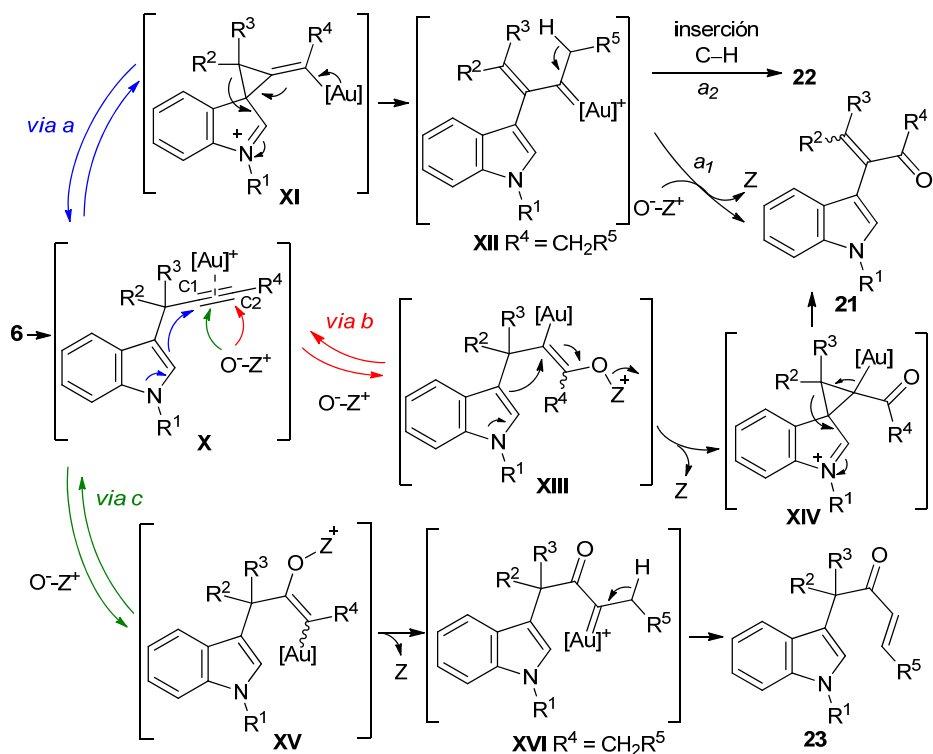
Una vez comprobado el efecto de los sustituyentes en la posición propargílica sobre la selectividad, decidimos evaluar la influencia del grupo situado en la posición terminal de los alquinos de partida. Así, modificando  $R^5$  se obtuvieron las cetonas **21y-C** con excelentes rendimientos (entradas 5–9). La reacción funcionó con sustratos que poseen un grupo fenilo o un grupo OTHP en la cadena alifática unida al triple enlace (entradas 5–6) y cuando  $R^5$  era *c*-Pr o Me obteniéndose ciclopropil cetonas y metil cetonas, respectivamente (entradas 7–9). Por el contrario, el 3-propargilindol **6D** con un grupo ciclohexilo sobre la posición terminal evolucionó de forma totalmente selectiva hasta el dieno **22D**, tanto con  $\text{IPrAuNTf}_2$  como con el  $(\text{PhO})_3\text{PAuNTf}_2$  (entrada 10). Por último, con el 3-propargilindol **6E** con  $R^5 = t\text{-Bu}$  no se observó evolución alguna bajo las condiciones de reacción A o B, incluso calentando a 80 °C (entrada 11).

#### 2.2.4.3. Propuesta mecanística

Por similitud a la reacción con los 3-propargilindoles terminales, podríamos pensar que las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **21** provienen de la oxidación del carbenoide intermedio de oro **XII**, generado tras la migración del indol (Esquema 2.2.35. *via a*<sub>1</sub>). Además, la formación de este carbenoide **XII** justificaría la formación del 3-dienilindol **22** a través de una inserción 1,2 C–H (*via a*<sub>2</sub>).

Sin embargo, en este caso, también debemos considerar la posibilidad de que la cetona **21** provenga de la oxidación inicial del alquino activado por el oro y que la migración sea posterior (*via b*). Esta posibilidad, no razonable para explicar la formación de los aldehídos **17** a partir de 3-propargilindoles terminales, es lógica en este caso, ya que al tratarse de alquinos internos la entrada del oxígeno podría producirse, *a priori*, en cualquiera de los dos carbonos del triple enlace. De esta forma, si el ataque del *N*-óxido se produce sobre el C2 del triple enlace activado por el oro se generaría el intermedio **XIII** (*via b*). A continuación, un ataque intramolecular del indol por su C3 sobre el viniloro en **XIII** provocaría la salida de la piridina y la formación del intermedio **XIV**. La cetona **21** se obtendría a través de la apertura del anillo de ciclopropano en **XIV** asistida por el oro. Esta transformación también podría explicarse a través de la formación de un  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro intermedio entre **XIII** y **XIV** si consideramos que primero se produce la salida de la piridina y después el ataque del indol.

Por el contrario, si el ataque del *N*-óxido se produce sobre el C1 del triple enlace, se generaría la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **23**, tras una inserción 1,2 C–H sobre el  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro **XVI** (*via c*).

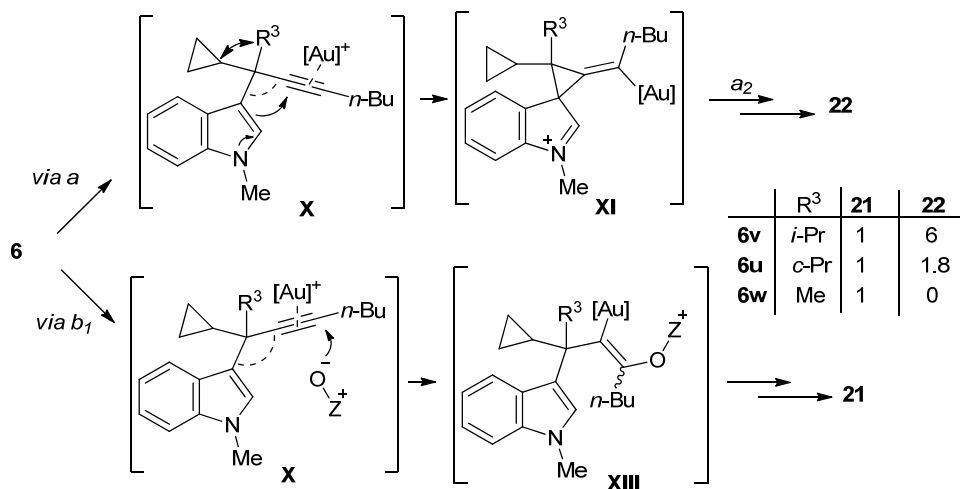


Esquema 2.2.35

En base a esta propuesta mecanística que plantea distintos caminos de reacción podemos analizar los resultados experimentales mostrados anteriormente:

Obtención de **21** vs **22**, efecto Thope-Ingold: Entre los resultados recogidos en la Tabla 2.2.4 es llamativo el cambio observado en la selectividad de la reacción de los productos **6u–6w** que se diferencian únicamente en el sustituyente  $R^3$  (*c*-Pr, *i*-Pr, Me, respectivamente). En base a las selectividades mostradas, parece que un mayor impedimento estérico sobre la posición propargílica desfavorece la formación de la cetona **21** frente al dieno **22** (*i*-Pr > *c*-Pr > Me). Este resultado no resulta lógico si suponemos que ambos productos se forman a través de la *via a* (*a*<sub>1</sub>, **21** vs *a*<sub>2</sub>, **22**). Por el contrario, considerando la *via a*<sub>2</sub> para la formación de **22** y la *via b* para la formación de **21**, las selectividades mostradas se pueden justificar teniendo en

cuenta el efecto Thorpe–Ingold de los sustituyentes (Esquema 2.2.36). De este modo, a mayor volumen de los sustituyentes sobre la posición propargílica, mayor efecto Thorpe–Ingold, y más favorecido está el ataque del indol sobre el triple enlace activado (*via a*). Por el contrario, un menor volumen implicaría que el ataque intramolecular del indol es más lento, y el *N*-óxido oxidaría al triple enlace activado por el oro (*via b*).

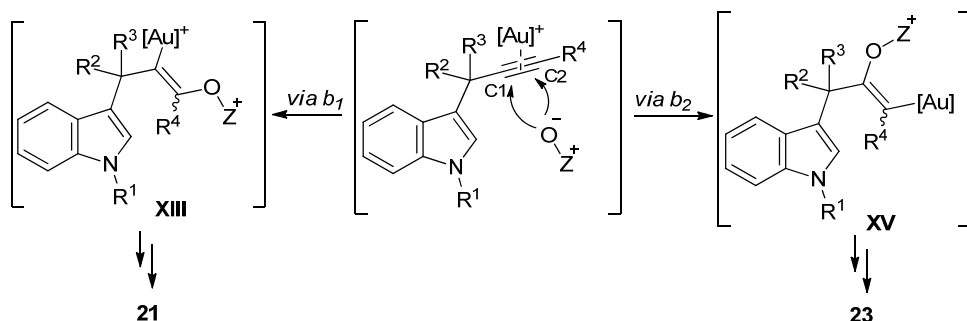


Esquema 2.2.36

Además, el hecho de que al emplear Ph<sub>2</sub>SO como oxidante no se obtenga la cetona α,β-insaturada **21** (Tabla 2.2.3, entrada 6), apoyaría nuestra propuesta de que esta cetona se forme únicamente a través de la *via b* (oxidación–migración) descartando la *via a*<sub>1</sub> (migración–oxidación). Recordemos que en el caso de los 3-propargilindoles terminales en los que el camino de reacción implicaba la migración del indol y una oxidación del carbenoide formado, el Ph<sub>2</sub>SO sí era capaz de oxidar dicho intermedio.

Obtención de **21** vs **23**, regioselectividad de la oxidación: Cabe destacar que, salvo en el sustrato **6x** (R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = Me), el ataque del *N*-óxido se produce selectivamente sobre el C2 del triple enlace en todos los casos (*via b* vs *via c*). Esta total regioselectividad podría explicarse en base a efectos estéricos (ver Esquema 2.2.12). El mayor impedimento del centro cuaternario contiguo a C1 podría impedir el ataque del oxidante sobre dicho carbono, de forma que la oxidación se produciría sobre el C2, al lado de un centro menos impedido (Esquema 2.2.37). De

hecho, en los 3-propargilindoles **6D** y **6E** que poseen un grupo ciclohexilo y *t*-Bu respectivamente en la posición terminal del triple enlace, no se observó oxidación sobre ninguno de los dos carbonos.



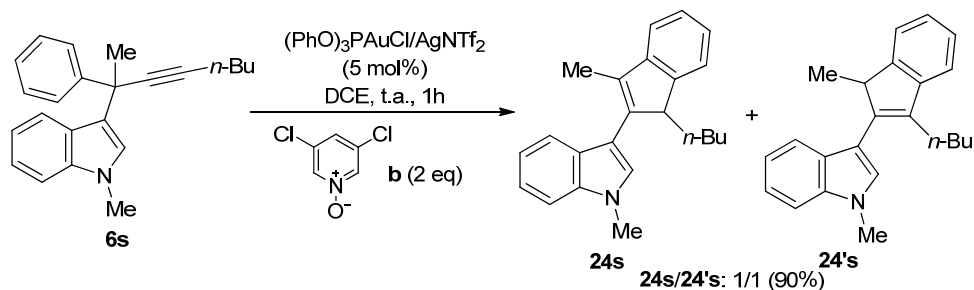
Esquema 2.2.37

Por otra parte, en el caso del 3-propargilindol **6x**, con dos metilos sobre la posición propargílica, se obtuvo una mezcla 1.5/1 de las cetonas **21** y **23**, procedentes de la oxidación en C2 y C1, respectivamente. En este caso, la baja selectividad podría deberse, tanto efectos estéricos (Me menos voluminoso que *c*-Pr), como a razones electrónicas, ya que posiblemente la apertura del ciclopropano sobre **XIV** esté menos favorecida en este caso lo que, a su vez, desfavorecería la *via b* (ver Esquema 2.2.35).

### 2.2.5. REACCIÓN DE OXIDACIÓN DE 3-PROPARGILINDOLES CON UN SUSTITUYENTE AROMÁTICO SOBRE LA POSICIÓN PROPARGÍLICA

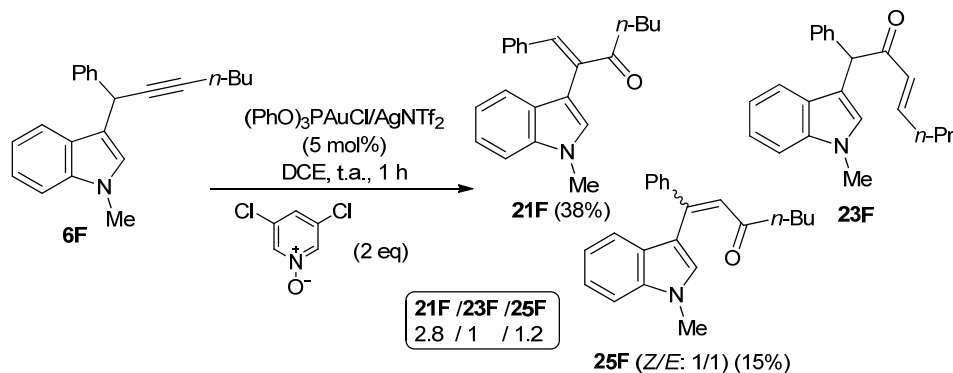
Hasta el momento, todos los 3-propargilindoles internos empleados poseen sustituyentes alquílicos sobre la posición propargílica. Debido a nuestro interés por estudiar en profundidad el proceso, decidimos evaluar la transformación introduciendo un sustituyente aromático sobre dicha posición. Como se ha explicado previamente, este tipo de sustratos en presencia de especies catiónicas de oro conducen a la formación de indenilindoles, a través de la migración del indol y una ciclación iso-Nazarov (ver Esquema 2.1.1). Por ello, al llevar a cabo la reacción de oxidación catalizada por oro del 3-propargilindol **6s** que posee grupos metilo y fenilo sobre la posición propargílica, no resultó sorprendente la formación del producto iso-Nazarov como mezcla de los isómeros **24s** y **24's** (Esquema

2.2.38). Esta reacción fue totalmente selectiva sin observarse la generación de productos de oxidación.



Esquema 2.2.38

En cambio, la misma reacción sobre el 3-propargilindol **6F** que presenta únicamente un sustituyente fenilo sobre la posición propargílica, condujo a la formación de una mezcla 2.8/1/1.2 de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **21F**, **23F** y **25F** sin observarse la formación del correspondiente producto iso-Nazarov (Esquema 2.2.39). Mientras las cetonas **21** y **23** se obtuvieron como un único diastereoisómero *E*, la cetona **25** se formó como mezcla 1/1 de los diastereoisómeros *Z/E*.<sup>95</sup>



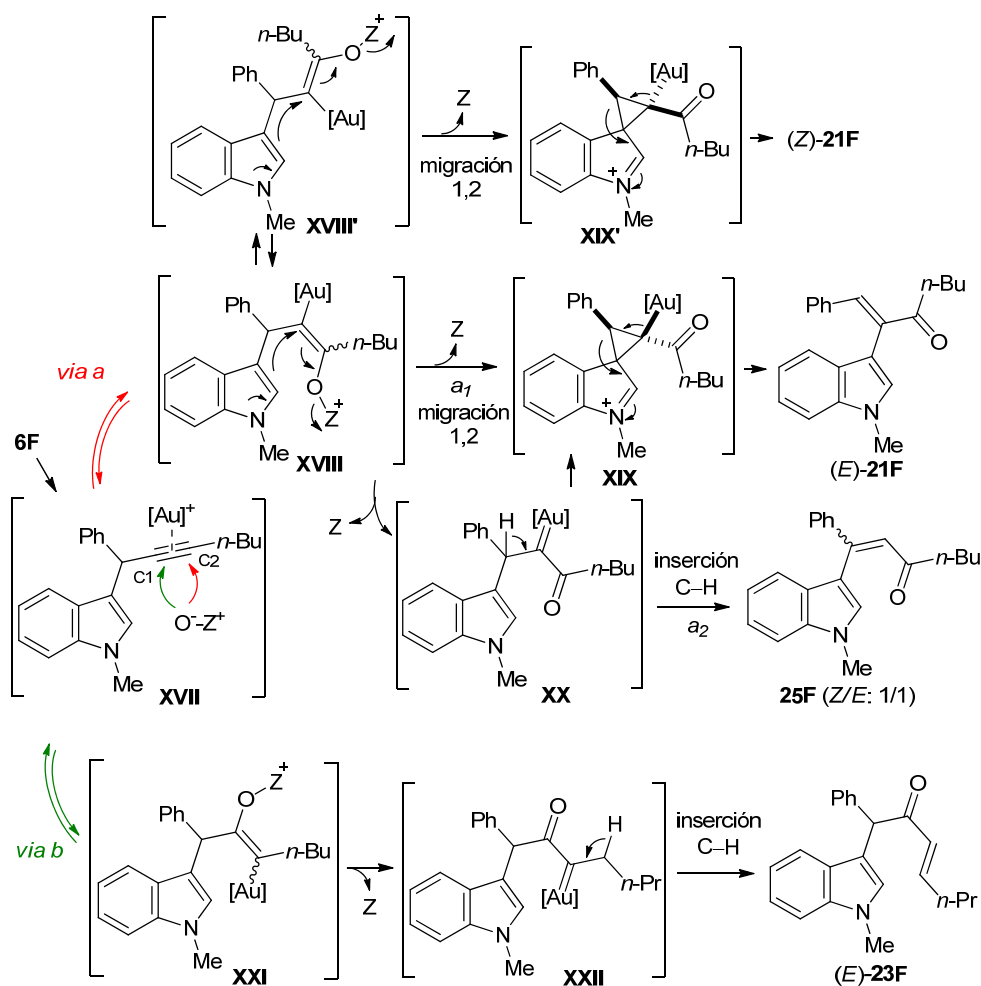
Esquema 2.2.39

Considerando este resultado, nos planteamos distintas cuestiones. En primer lugar, acerca de la diferencia de reactividad entre el 3-propargilindol **6s** y el 3-propargilindol **6F**. Este cambio en la selectividad del proceso se puede justificar, de nuevo, a través del efecto Thorpe–Ingold ejercido por los sustituyentes sobre la

<sup>95</sup> La estereoquímica del doble enlace de **21F** fue determinada en base a experimentos NOESY y HMQC. La estereoquímica del doble enlace en **23F** fue establecida en base a su constante de acoplamiento  $J = 15.6$  Hz.

posición propargílica. Debido a este efecto, en el 3-propargilindol **6s** la migración 1,2 del indol estaría más favorecida que en el propargilindol **6F**. Esto se traduce en que, mientras en el primer caso la migración ocurre rápidamente sin posibilidad del ataque del oxidante, con el sustrato **6F** la migración es más lenta y podría producirse la oxidación inicial.

Por otra parte, la formación de los productos **21F**, **23F** y **25F** puede justificarse a través del mecanismo mostrado en el Esquema 2.2.40.<sup>96</sup>



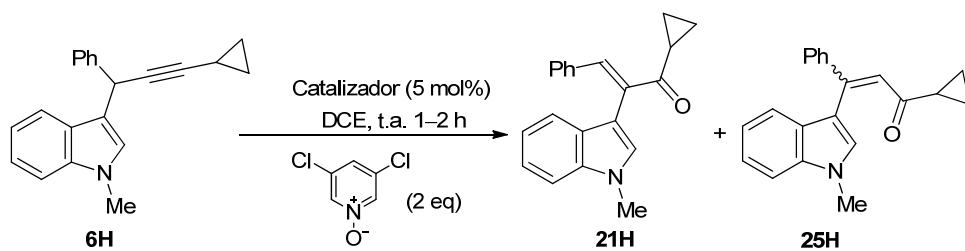
Esquema 2.2.40

<sup>96</sup> El mecanismo descrito en este caso es similar al descrito en la reacción de oxidación catalizada por oro de carboxilatos propargílicos. Ver: Esquema 2.2.15.

Como se ha explicado anteriormente, la cetona **21F** derivaría de la oxidación del C2 del alquino activado por el oro y una migración 1,2 del indol a través de los intermedios **XVIII** y **XIX** (*via a*<sub>1</sub>). La obtención selectiva del diastereoisómero *E* podría justificarse asumiendo que el ataque del indol sobre el viniloro está más favorecido en el rotámero **XVIII** que en **XVIII'**.<sup>85c</sup> De esta forma, se formaría preferentemente el intermedio **XIX**, en el que el fenilo y el carbonilo se encuentran en lados contrarios, y cuya apertura conduciría al isómero *E*. Por otra parte, la obtención de la cetona **25F**, que no había sido obtenida con anterioridad, tendría lugar a través de una inserción 1,2 C–H sobre el  $\alpha$ -oxocarbenoide **XX** (*via a*<sub>2</sub>). Por último, la cetona **23F** se explicaría de manera análoga a **25F** pero con la oxidación sobre C1 en lugar de C2 (*via b*).

La oxidación del triple enlace en **6F** ocurre preferentemente sobre el C2 del triple enlace activado (*via a vs via b*). Aún así, la regioselectividad no es completa (~4/1, **21F+25F/23F**) por lo que decidimos llevar a cabo la reacción en presencia de oxidantes más voluminosos con el objetivo de desfavorecer el ataque sobre C1 y así, reducir en lo posible la formación de la cetona **23F**. Sin embargo, el resultado del proceso en presencia del *N*-óxido de 8-metilquinolina o del *N*-óxido de 2,6-dicloropiridina fue muy similar al obtenido con el *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina.

Dada la imposibilidad de impedir la formación de la cetona **23F** bajo las condiciones ensayadas, elegimos el sustrato **6H**, en el que no se puede generar dicha cetona, para evaluar la competencia entre la formación de **21** (*via a*<sub>1</sub>, migración del indol) frente a **25** (*via a*<sub>2</sub>, inserción C–H). Al llevar a cabo la reacción sobre **6H** con el catalizador (PhO)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> y el *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina se obtuvo una mezcla 6.5/1 de **21H/25H** (Tabla 2.2.5, entrada 1), mientras que el empleo de otros catalizadores de oro con ligandos más donores condujo a una reducción en la selectividad de la transformación (entradas 4–7).

**Tabla 2.2.5:** Efecto del catalizador en la reacción de oxidación del 3-propargilindol **6H**.


entrada	Sistema Catalítico	Relación <b>21H/25H</b> <sup>a</sup>
1	(PhO) <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	6.5/1 <sup>b</sup>
2	(PhO) <sub>3</sub> PAuCl /AgNTf <sub>2</sub>	6.5/1 <sup>b</sup>
3	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	6/1 <sup>b</sup>
4	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	3.3/1
5	(JohnPhos)AuNTf <sub>2</sub>	2/1
6	IPrAuNTf <sub>2</sub>	1.6/1
7	IMesAuClAgNTf <sub>2</sub>	1.6/1

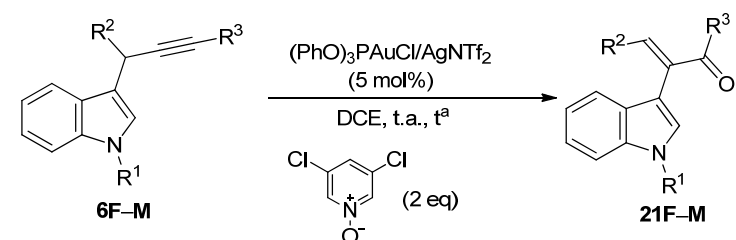
<sup>a</sup>Determinado mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. El producto **21H** se formó en todos los casos como un único diastereoisómero (*E*)-**21H**. El producto **25H** se obtuvo como mezcla ~1/1 de diastereoisómeros *Z/E* a no ser que se indique lo contrario. <sup>b</sup>Se obtuvo **25H** como mezcla 2.5/1 de diastereoisómeros.

Por lo tanto, considerando los resultados obtenidos en la Tabla 2.2.5 decidimos utilizar las condiciones iniciales, (PhO)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>/*N*-óxido de 3,5-dicloropiridina, para las reacciones posteriores. Bajo estas condiciones, estudiamos la reacción de oxidación de los 3-propargilindoles **6F–M** mostrados en la Tabla 2.2.6, que presentan distintos sustituyentes sobre las posiciones propargílica y terminal. Como se ha comentado anteriormente, cuando se partió del 3-propargilindol **6F** se formó una mezcla 2.8/1/1.2 de las cetonas α,β-insaturadas **21F/23F/25F**, por lo que sólo se pudo aislar un 38% de la cetona de interés **21F** y un 15% de **25F** (entrada 1). Por otro lado, el sustrato **6G** con un grupo *c*-Pr sobre la posición propargílica condujo a la formación de una mezcla 2.2/1 de las cetonas **21G** y **23G** y ambas pudieron aislarse con rendimientos del 52 y del 10%, respectivamente (entrada 2). El resto de 3-propargilindoles estudiados condujeron a mezclas en proporciones >5/1 de las correspondientes cetonas **21** y **25** (entradas 3–9). Así, la reacción permitió la obtención de las ciclopropil cetonas **21H** y **21I** (entradas 3–4), y de distintas fenil



cetonas (entradas 5–9), con rendimientos entre moderados y buenos. Además, con los experimentos de las entradas 6–8 comprobamos que la migración del indol (formación de **21**) es selectiva sobre la inserción 1,2 C–H (formación de **25**) incluso al disminuir la nucleofilia del indol.

**Tabla 2.2.6:** Reacción de oxidación de los 3-propargilindoles **6F–M**.



entrada	<b>6</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	t(h)	<b>21</b>	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>6F</b>	Me	Ph	<i>n</i> -Bu	1	<b>21F</b>	38 <sup>c</sup>
2	<b>6G</b>	Me	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	3	<b>21G</b>	52 <sup>d</sup>
3	<b>6H</b>	Me	Ph	<i>c</i> -Pr	1	<b>21H</b>	75
4	<b>6I</b>	Me	2-Th	<i>c</i> -Pr	1	<b>21I</b>	72
5	<b>6J</b>	Me	2-Th	Ph	1	<b>21J</b>	66
6	<b>6K</b>	Me	Ph	Ph	8	<b>21K</b>	65
7	<b>6L</b>	H	Ph	Ph	15	<b>21L</b>	40
8	<b>6L(Ts)</b>	Ts	Ph	Ph	24	<b>21L(Ts)</b>	55
9	<b>6M</b>	Me	<i>c</i> -Pr	Ph	4	<b>21M</b>	67

<sup>a</sup>Tiempos de reacción = 1–2 h salvo entrada 7 (7 h) y entrada 8 (18 h).

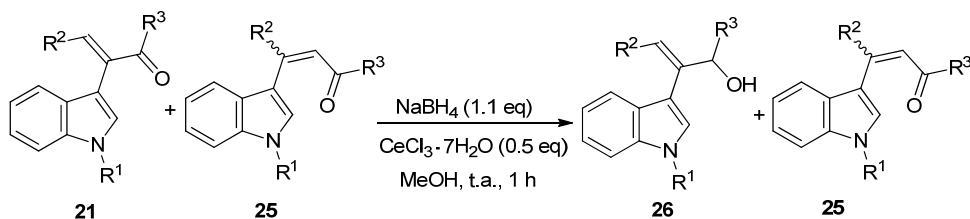
<sup>b</sup>Rendimiento aislado. La relación **21/25** fue en todos los casos >5/1, a no ser que se especifique lo contrario. <sup>c</sup>Relación **21F/23F/25F** = 2.8/1/1.2.

<sup>d</sup>Relación **21G/23G/25G** = 2.2/1/0.

Cabe destacar que en las entradas 3–9 (R<sup>3</sup> = *c*-Pr, Ph) la oxidación fue completamente regioselectiva formándose únicamente los productos **21** y **25** procedentes de la oxidación sobre C2. Aunque en estos sustratos no se puede obtener la cetona **23**, la oxidación sobre C1 podría dar lugar a otros productos, como dicetonas derivadas de una reoxidación del intermedio  $\alpha$ -oxocarbenoide intermedio (ver Esquema 2.2.13). Sin embargo, no se observó la formación de este tipo de subproductos durante el proceso. Esta total regioselectividad de la oxidación inicial se puede justificar, en estos casos, gracias a la estabilización por

resonancia que ejercen el grupo Ph o *c*-Pr situado en la posición terminal del triple enlace y que favorecería el ataque del *N*-óxido sobre C2.

Por otra parte, en algunas de las reacciones de la Tabla 2.2.6, las cetonas **21** no pudieron ser purificadas mediante cromatografía en columna y fueron aisladas junto con trazas de las correspondientes cetonas **25**. En estos casos se decidió llevar a cabo una reacción de reducción sobre las mezclas **21+25** para obtener los correspondientes alcoholes y facilitar el aislamiento. Sin embargo, bajo las condiciones descritas por Luche,<sup>97</sup> sólo las cetonas **21** evolucionaron hasta los alcoholes **26**, mientras que las cetonas **25** no experimentaron la reducción, facilitando aún más la separación (Esquema 2.2.41). El hecho de que las cetonas **25** no se reduzcan se podría explicar en base a la menor electrofilia de su carbono carbonílico debido a la presencia del indol en la posición  $\beta$ .



Esquema 2.2.41

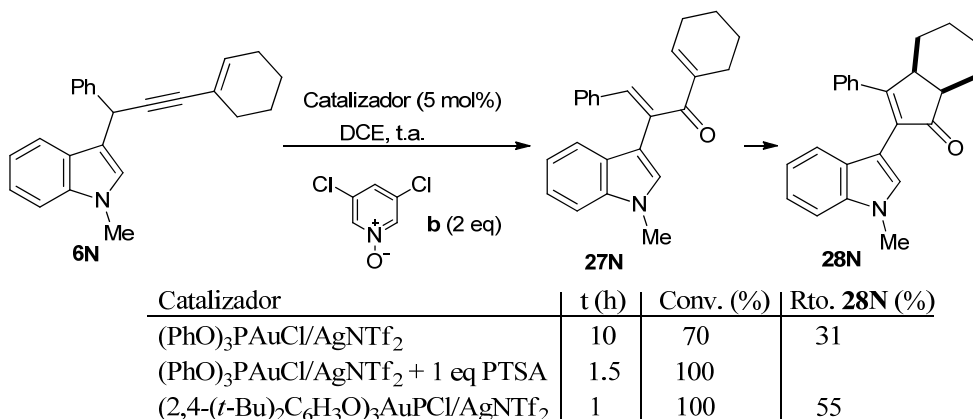
## 2.2.6. SÍNTESIS DE 2-(INDOL-3-IL)CICLOPENTENONAS

Los carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados son estructuras de gran importancia en Síntesis Orgánica ya que pueden emplearse como precursores en gran número de transformaciones. Por ello, las indolil cetonas y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados preparados en este capítulo poseen un interés adicional como intermedios para la síntesis de otros derivados indólicos.

En este sentido, y con el objetivo de obtener la indolil dienona **27N** sobre la que realizar una ciclación Nazarov posterior, llevamos a cabo la reacción de oxidación del 3-propargilindol **6N** que posee un grupo ciclohexenilo en la posición terminal del triple enlace. Este sustrato en presencia del catalizador  $(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2$  y del *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina, no sólo evolucionó hasta la dienona **27N** sino

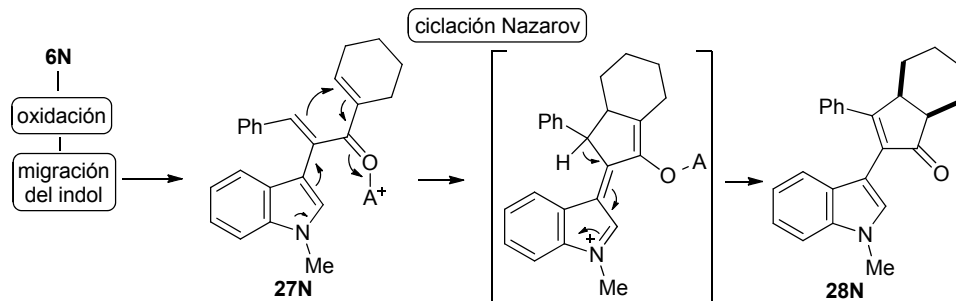
<sup>97</sup> A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.

que en el propio medio de reacción también tuvo lugar la ciclación Nazarov, obteniéndose finalmente la 2-(indol-3-il)-hexahidroinden-1-ona **28N** (Esquema 2.2.42). Sin embargo, bajo estas condiciones, la reacción no fue completa y, junto con la indenona **28N**, se recuperó parte del 3-propargilindol de partida **6N**. Esta conversión incompleta se solucionó al adicionar 1 equivalente de PTSA o al llevar a cabo la reacción con el sistema catalítico  $(2,4-(t\text{-Bu})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O})_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2$  (Esquema 2.2.42).



Esquema 2.2.42

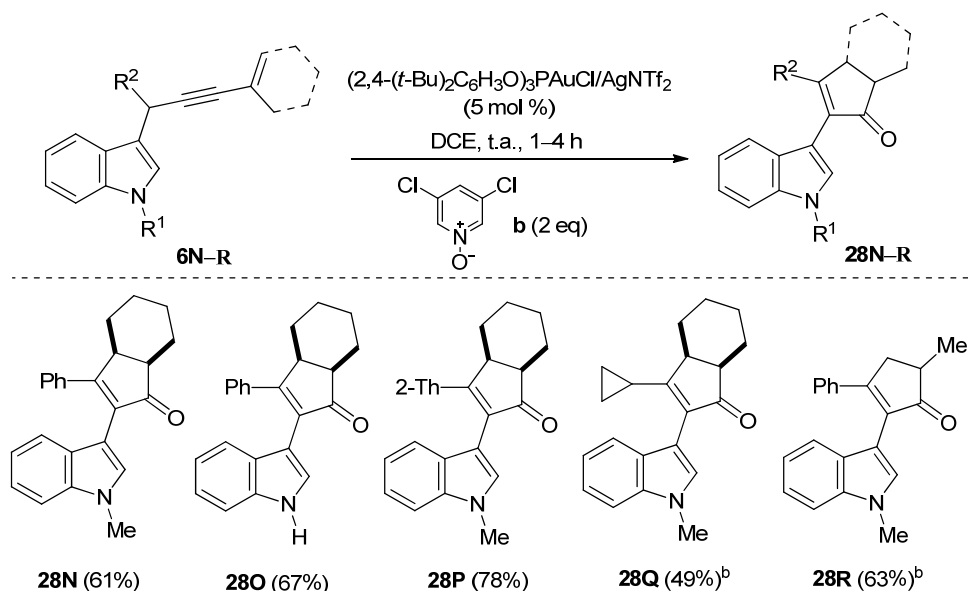
La transformación del 3-propargilindol **6N** en la indolil hexahidroindenona **28N** es, por lo tanto, una reacción tándem que implica una secuencia oxidación/migración 1,2 del indol y ciclación Nazarov (Esquema 2.2.43).



Esquema 2.2.43

Además, cabe destacar que la ciclación Nazarov fue totalmente selectiva y no se generaron otros isómeros de la indenona **28N**. Esta selectividad en la ciclación se justificaría por la mayor nucleofilia del doble enlace conjugado con el indol respecto al otro doble enlace.

Por último, haciendo uso de esta transformación pudimos preparar las indolil ciclopentenonas **28N-R** partiendo de los 3-propargilindoles **6N-R** con los rendimientos mostrados en el Esquema 2.2.44.



<sup>a</sup>Rendimiento aislado entre paréntesis. <sup>b</sup>Se añadieron 0.7 eq. de PTSA.

**Esquema 2.2.44**

## 2.2.7. CONCLUSIONES

En este apartado hemos estudiado la reacción de 3-propargilindoles en presencia de catalizadores de Au(I) y un oxidante. Mediante esta transformación se han preparado distintas cetonas y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con un indol en la posición  $\alpha$  que no habían sido sintetizados hasta el momento.

La obtención de estos productos implica una migración 1,2 del indol y una reacción de oxidación. Sin embargo, el orden de estas dos etapas es distinto en función de que el 3-propargilindol sea terminal o interno. Mientras que en el primer caso, la migración sería previa a la oxidación, con 3-propargilindoles internos los resultados experimentales apoyan que la oxidación ocurra en primer lugar. Cabe destacar que se ha evaluado en profundidad el efecto tanto del catalizador de oro como del oxidante para cada tipo de transformación.

A continuación, hemos comprobado el alcance de estas transformaciones. Mediante las reacciones llevadas a cabo queda demostrado la gran influencia del efecto Thorpe–Ingold de los sustituyentes en la posición propargílica sobre la selectividad del proceso. En el caso de los 3-propargilindoles terminales un mayor impedimento en la posición propargílica (mayor efecto Thorpe–Ingold) favorece la obtención de los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados ya que se favorece la migración inicial del indol. Por el contrario, en las reacciones sobre 3-propargilindoles internos un mayor efecto Thorpe–Ingold perjudica a la obtención de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ya que se ven favorecidos otras reacciones iniciadas por la migración inicial del indol.

Además, cabe destacar que la oxidación de 3-propargilindoles internos ha sido, en la mayoría de los casos, totalmente regioselectiva, cuando, normalmente este tipo de transformaciones sobre alquinos internos suelen conducir a mezclas de productos derivados de la oxidación en las dos posiciones del triple enlace.

Por último, la reacción de oxidación de 3-propargilindoles con un grupo alquenilo en la posición terminal ha permitido la preparación de distintas 2-(indol-3-il)ciclopentenonas de forma sencilla mediante un proceso tándem que implica la oxidación del triple enlace / migración 1,2 del indol y ciclación Nazarov.



## **2.3. 3-ALENILMETILINDOLES: SÍNTESIS Y REACCIONES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)**

### **2.3.1. ANTECEDENTES: ALENILINDOLES**

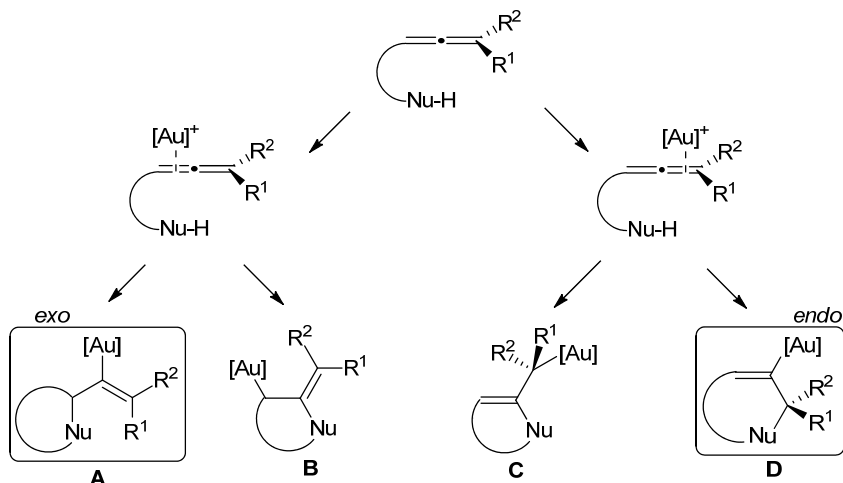
Los alenos son intermedios sintéticos muy importantes dentro de la Química Orgánica<sup>98</sup> y, además, se encuentran presentes en numerosos productos biológicamente activos.<sup>99</sup> Como sustratos han suscitado una gran atención debido a que su reactividad y sus propiedades estructurales complementan en muchos casos a la química de los alquenos y alquinos. Por ejemplo, el enlace  $\pi$  C=C en los alenos es  $\sim 10$  kcal/mol menos estable que el enlace  $\pi$  C=C en los alquenos, por lo que su funcionalización suele ser más sencilla. Asimismo, debido a la quiralidad axial que presentan, las transformaciones en las que participan pueden llevarse a cabo con transferencia de la quiralidad, lo que hace a estos compuestos atractivos para la síntesis estereoselectiva.

La activación del enlace múltiple de los alenos mediante su tratamiento con catalizadores de oro permite el ataque de un nucleófilo y la formación de nuevos enlaces C–C o C–heteroátomo.<sup>100</sup> Este tipo de procesos se iniciaría por la coordinación del catalizador de oro a cualquiera de los dos dobles enlaces del aleno provocando el ataque del nucleófilo. En el caso de reacciones intramoleculares, las más estudiadas, el nucleófilo se encuentra presente en la molécula (Esquema 2.3.1). Aunque en principio serían posibles cuatro evoluciones (*A–D*), el ataque se produce preferentemente sobre las posiciones terminales del aleno (*camino A*, ciclación *exo* o *camino D*, ciclación *endo*). La regioselectividad de este ataque (*exo vs endo*) suele depender de la estructura del sustrato y, en particular, de la longitud de la cadena que conecta el aleno y el nucleófilo.

<sup>98</sup> Para una visión global de la química de los alenos ver: a) N. Krause, A. S. K. Hashmi, *Modern Allene Chemistry*; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**; b) S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829–2871; c) N. Krause, *Cumulenes and Allenes, Science of Synthesis*, Thieme, Stuttgart, Germany, **2007**, Vol. 44.

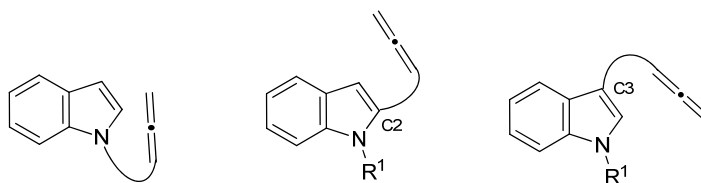
<sup>99</sup> Para revisiones sobre síntesis y propiedades de productos naturales que contienen alenos en su estructura: A. Hoffman-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196–1216.

<sup>100</sup> a) C. Winter, N. Krause, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009; b) B. Alcaide, P. Almendros, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 939–952.



Esquema 2.3.1

Si el nucleófilo presente en la molécula es un grupo aromático rico como el indol, estas transformaciones podrían describirse como procesos de hidroarilación intramolecular del aleno y conducirían a la formación de indoles fusionados con otros ciclos. A continuación se presenta una selección de reacciones sobre alenilindoles en los que el aleno se encuentra en una cadena lateral conectada al anillo de indol bien a través del N, del C2 o del C3 (Esquema 2.3.2). Asimismo, aunque la revisión está centrada en reacciones catalizadas por complejos de oro, también se incluyen algunos ejemplos de procesos catalizados por platino.



Esquema 2.3.2

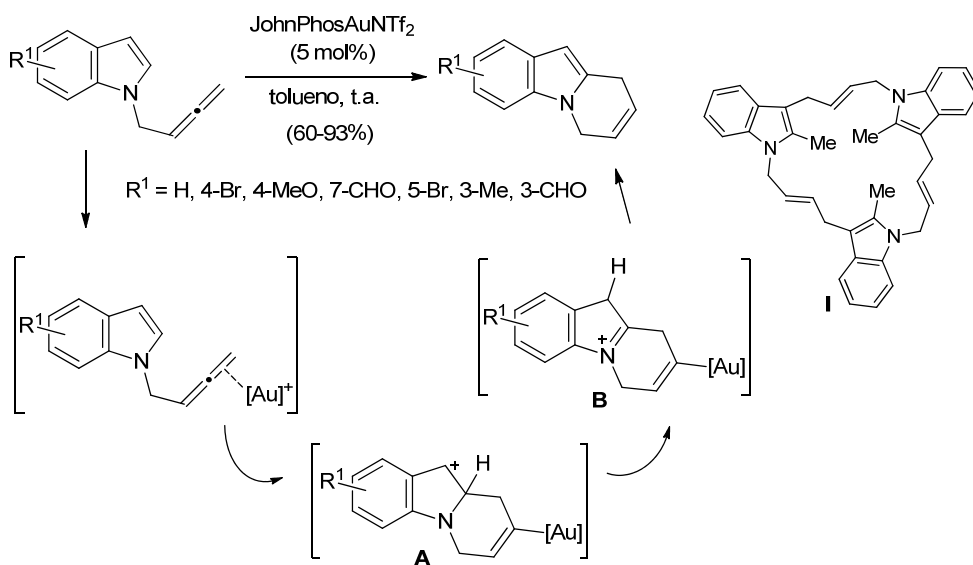
### 2.3.1.1. N-Alenilindoles

Barluenga y col. describieron la reacción de hidroarilación intramolecular de *N*-alenilmetilindoles catalizada por complejos de Au(I) que permite la obtención de 6,9-dihidro-pirido[1,2-*a*]-1*H*-indoles.<sup>101</sup> La reacción podría describirse a través de una ciclación directa 6-*endo* por el C2 del indol, seguida de eliminación de un

<sup>101</sup> M. Piedrafita, A. Ballesteros, A. L. Suárez-Sobrino, J. M. González, J. Barluenga, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11827–11831.



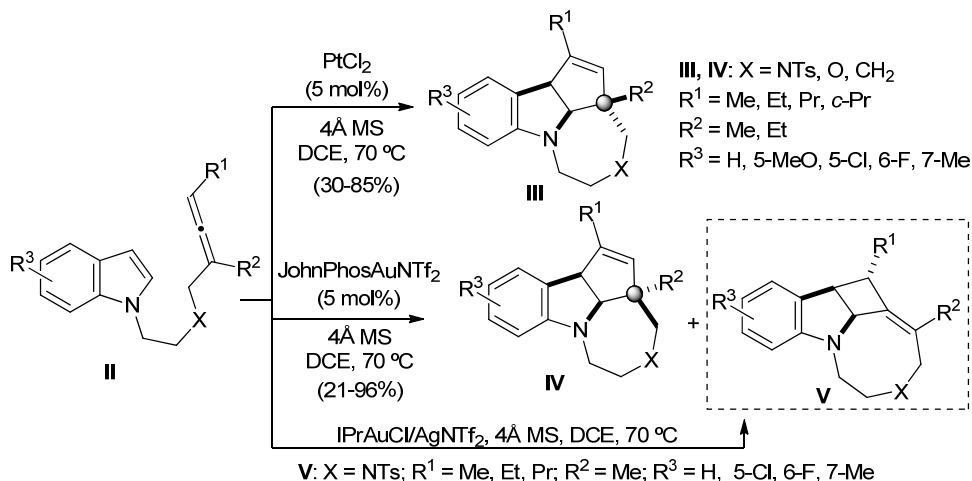
protón y protodesmetalación. Distintas pruebas realizadas con sustratos deuterados condujeron a los autores a proponer las especies **A** y **B** como intermedios del proceso (Esquema 2.3.3). Por otra parte, es destacable que la reacción tenga lugar por el C2 del indol, menos nucleofílico que el C3. Los autores atribuyen este comportamiento a la elevada tensión que supondría la ciclación por C3. La imposibilidad de esta ciclación se puso de manifiesto al partir de indoles con la posición 2 bloqueada que condujeron a la formación de macrociclos como **I**, resultado del acoplamiento intermolecular de 3 unidades de alenilindol a través del C3 del indol de una molécula sobre el aleno activado de otra molécula.



Esquema 2.3.3

Por su parte, Shi y col. han descrito la cicloisomerización de 1-(hepta-5,6-dien-1-il)-1*H*-indoles **II**, en los que el aleno se encuentra a cinco enlaces del indol, mediante catálisis con especies de oro o platino.<sup>102</sup> Esta estrategia permite la obtención de los diazabenzociclopentazulenos **III** ó **IV**, que poseen estereoquímica contraria en el centro cuaternario generado, cuando se emplea  $\text{PtCl}_2$  o  $\text{JohnPhosAuNTf}_2$ , respectivamente (Esquema 2.3.4). Además, el ciclobutano **V** se aisló como subproducto en algunos casos al emplear  $\text{JohnPhosAuNTf}_2$  como catalizador, mientras que con el sistema catalítico  $\text{IPrAuCl/AgNTf}_2$  **V** se obtuvo de forma totalmente selectiva.

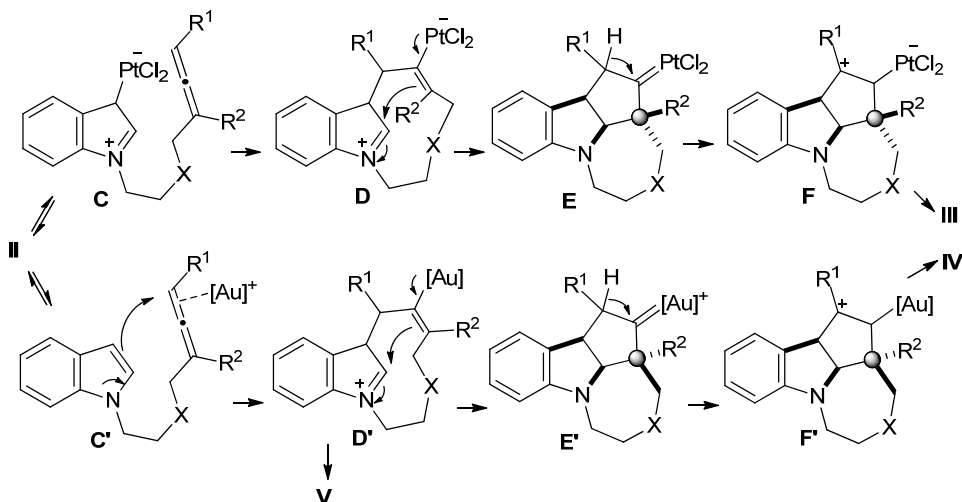
<sup>102</sup> L.-Y. Mei, Y. Wei, X.-Y. Tang, M. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8131–8137.



Esquema 2.3.4

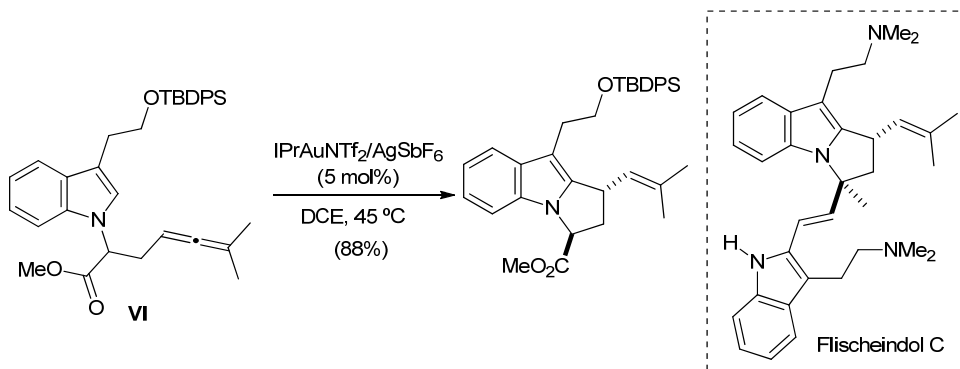
Para explicar estos resultados experimentales, los autores proponen que la activación del sustrato de partida por parte del metal sea distinta con platino y oro. Así, cuando se emplea platino la reacción podría iniciarse a través del intermedio **C** obtenido por la metalación del indol en C3 (Esquema 2.3.5). La posterior adición *cis* sobre el aleno generaría la especie **D** que podría evolucionar a través de la captura del catión iminio hasta el intermedio carbenoide **E**. Por último, una migración 1,2 de hidruro, seguida de la regeneración del catalizador, conduciría a la formación del producto final **III**.

Sin embargo, al emplear un complejo de oro como catalizador, la transformación se explica mejor mediante una activación del aleno por la coordinación del metal y un posterior ataque del indol por C3 para generar **D'** (Esquema 2.3.5). A partir de este punto, la obtención de los productos **IV** se puede explicar de forma análoga a la reacción con platino. La divergencia observada en la estereoquímica del carbono cuaternario generado cuando se emplea Pt o Au como catalizador, sería debida a la diferente configuración *E* y *Z* de los alquenilmetal complejos **D** y **D'**. Por último, el ciclobutano **V** podría provenir de la captura del catión iminio por el enlace C–Au en el intermedio **D'**.



Esquema 2.3.5

Estas reacciones de cicloisomerización sobre alenil derivados pueden ser muy útiles para la síntesis de productos de elevada complejidad estructural. Por ejemplo, Toste y col. hicieron uso de una reacción de hidroarilación catalizada por Au(I) sobre el 1-(penta-3,4-dien-1-il)-1*H*-indol **VI** en la síntesis total de los Flischeidoles B y C.<sup>103</sup> En este caso, la reacción tendría lugar a través de una ciclación 5-*exo*-trig por ataque del C2 del indol sobre el aleno activado por el oro (Esquema 2.3.6).

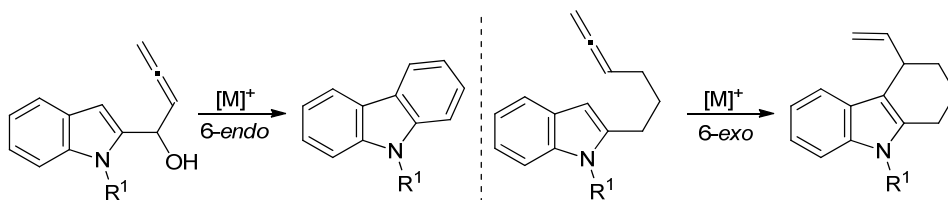


Esquema 2.3.6

<sup>103</sup> R. M. Zeldin, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1706–1709.

### 2.3.1.2. 2-Alenilindoles

En la sección de antecedentes generales explicamos cómo se puede acceder a distintos carbazoles mediante reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinilindoles catalizadas por complejos de oro. La misma estructura puede obtenerse partiendo de los correspondientes alenilindoles. De hecho, en este apartado se muestran distintas rutas para la obtención de carbazoles y tetrahidrocarbazoles empleando 1-(indol-2-il)-2,3-alenoles y 2-(hexa-4,5-dien-1-il)-indoles, respectivamente (Esquema 2.3.7).

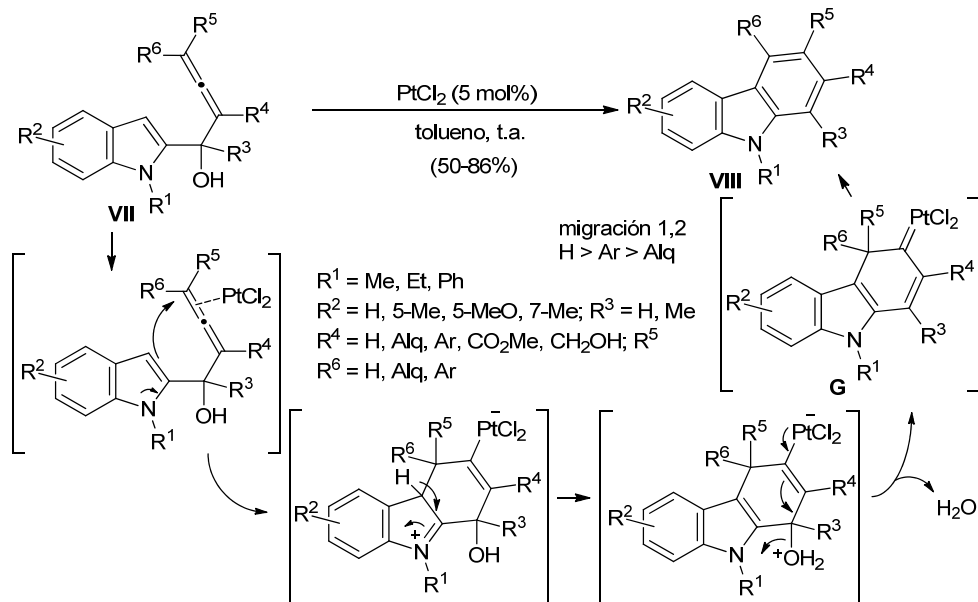


Esquema 2.3.7

#### A- Reacciones sobre 1-indol-2-il-2,3-alenoles

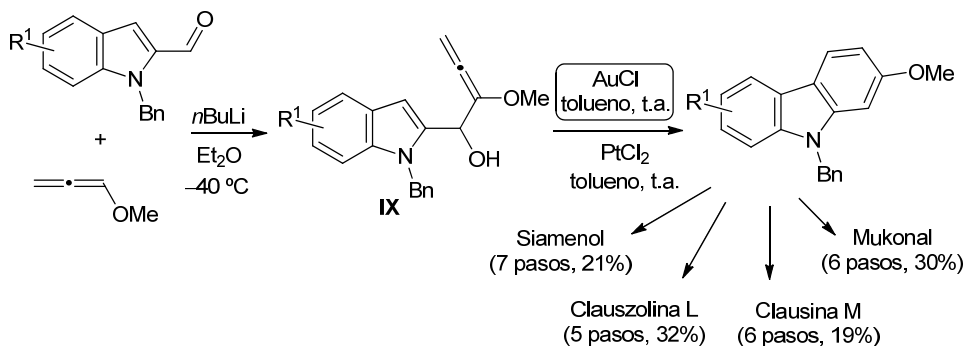
La reacción de los alenoles **VII** catalizada por  $\text{PtCl}_2$  condujo a la formación de los carbazoles **VIII** partiendo de alenos di-, tri-, o tetrasustituídos.<sup>104</sup> La reacción se podría explicar a través de la coordinación del catalizador al aleno y el ataque del indol por C3 sobre el doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  activado (Esquema 2.3.8). La posterior protonación del grupo hidroxilo provocaría la salida de agua generándose el intermedio carbénico **G**. A continuación, tendría lugar una migración 1,2 de hidruro en el caso de partir de alenos con hidrógenos en la posición terminal, o una migración de alquilo o arilo para alenos disustituídos en dicha posición, obteniéndose el carbazol **VIII**. Los mismos productos fueron obtenidos empleando  $\text{AuCl}$  como catalizador y alenos terminales como sustratos de partida.

<sup>104</sup> a) W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Chem. Commun.* **2009**, 4572–4574; b) W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2164–2173; c) W. Kong, Y. Qiu, X. Zhang, C. Fu, S. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2339–2347.



Esquema 2.3.8

Empleando esta estrategia, Ma y col. han sintetizado un gran número de alcaloides con estructura de carbazol mediante la hidroarilación de 2-metoxi-1-indolil-alenoles **IX**, obtenidos fácilmente a partir del 1-metoxipropa-1,2-dieno.<sup>105</sup> En este caso, la reacción transcurre con mejores rendimientos empleando AuCl como catalizador en lugar de de PtCl<sub>2</sub> (Esquema 2.3.9).

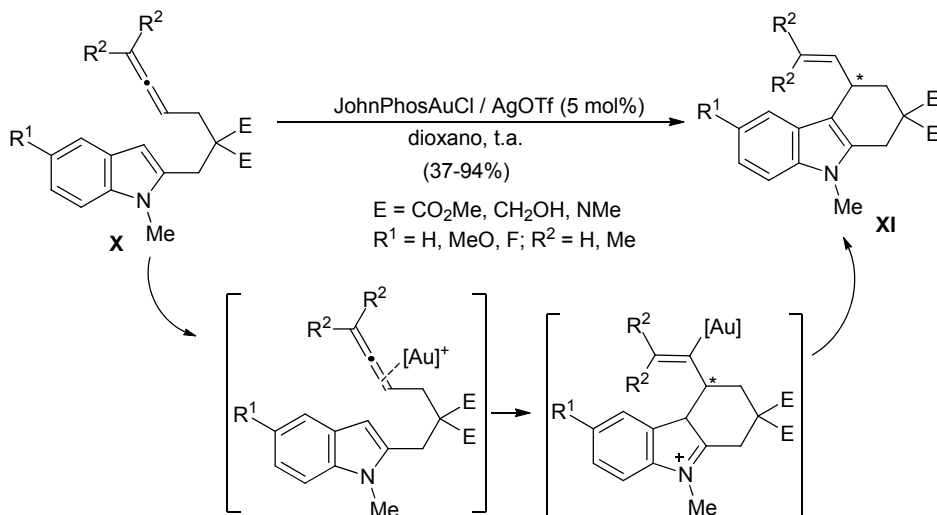


Esquema 2.3.9

<sup>105</sup> a) W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13134–13137; b) Y. Qiu, D. Ma, C. Fu, S. Ma, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *11*, 1666–1671.

B- Reacciones sobre 2-(hexa-4,5-dien-1-il)-indoles

Los alenilindoles **X**, en los que el aleno se encuentra a cuatro enlaces del indol, dan lugar a los tetrahydrocarbazoles **XI** en presencia de especies de Au(I) o Pt(IV).<sup>106</sup> La reacción tendría lugar a través de una ciclación 6-*exo*-trig seguida de una etapa de rearomatización por eliminación de un protón y protodesmetalación (Esquema 2.3.10). Además, empleando un catalizador de oro con un ligando quiral la reacción pudo llevarse a cabo de forma enantioselectiva.<sup>107</sup>



**Reacción enantioselectiva:**

[(*S*)-3,5-*t*-Bu-4-MeO-MeOBIPHEP]Au<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mol%) / AgBF<sub>4</sub> (5 mol%), tolueno, -10 °C.

R<sup>1</sup> = H, OMe, F; R<sup>2</sup> = H, Me; E = CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>OH.

e.e. = 72–92%.

**Esquema 2.3.10**

**2.3.1.3. 3-Alenilindoles**

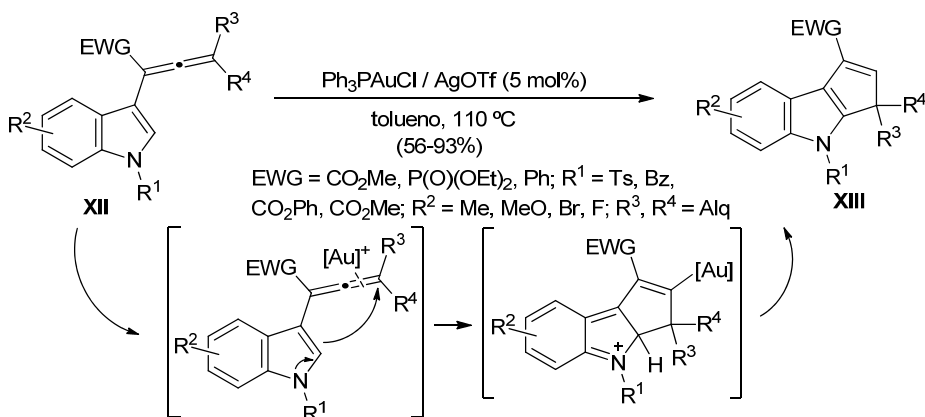
La única transformación encontrada en la bibliografía sobre reacciones de hidroarilación intramolecular en las que el aleno se encuentra unido al indol por C3 es la publicada por Ma y col. en la que emplean el alenilindol **XII** como sustrato de partida.<sup>108</sup> Estos compuestos, en presencia de especies de Au(I) dieron lugar a los ciclopenta[*b*]indoles **XIII** con buenos rendimientos siempre que un grupo aceptor

<sup>106</sup> Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066–9073.

<sup>107</sup> C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1935–1938.

<sup>108</sup> B. Chen, W. Fan, G. Chai, S. Ma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3616–3619.

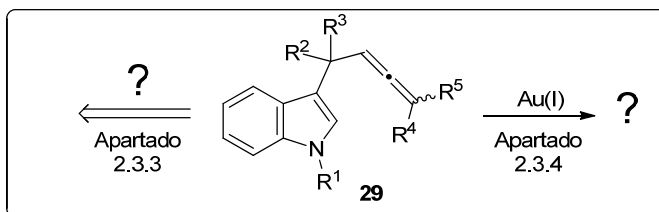
de carga se encontrara presente sobre el aleno (Esquema 2.3.11). Los autores plantean que la reacción transcurre a través de la activación habitual del aleno presente en la molécula y el posterior ataque del indol por C2. Una rearomatización seguida de protodesmetalación generaría el producto **XIII**.



Esquema 2.3.11

### 2.3.2. OBJETIVOS

En vista de estos antecedentes sobre reacciones de hidroarilación intramolecular de alenilindoles, nos planteamos estudiar la evolución de los 3-alenilmetilindoles **29** en presencia de complejos de Au(I) (Esquema 2.3.12). Como se ha mostrado en el apartado anterior, tan sólo existe un ejemplo de reacciones de cicloisomerización catalizada por complejos metálicos de alenilindoles cuyo aleno se encuentre unido al indol por C3, por lo que este trabajo podría aportar nuevos e interesantes resultados en este campo.



Esquema 2.3.12

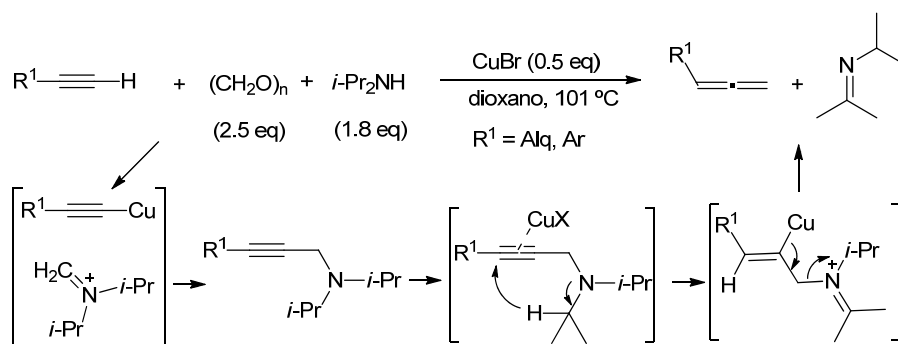
Por otra parte, los 3-alenilmetilindoles **29** presentan gran similitud con los 3-propargilindoles estudiados previamente en esta Tesis, sin embargo, no habían sido sintetizados hasta el momento. Por este motivo, su preparación supone el objetivo

inicial de este apartado y será descrita en primer lugar. A continuación, se abordará un estudio sobre la reacción de cicloisomerización de estos productos catalizada por complejos de oro.

### 2.3.3. SÍNTESIS DE 3-ALENILMETILINDOLES

La síntesis de alenos ha sido objeto de estudio por parte de distintos grupos en los últimos años debido tanto a su presencia en productos biológicamente activos como a sus aplicaciones sintéticas.<sup>109</sup> En este campo, se han desarrollado distintos métodos para la preparación de alenos a partir de triples enlaces. Por ello, y debido a nuestra experiencia en la síntesis de 3-propargilindoles, pensamos en éstos como sustratos de partida para la obtención de los 3-alenilmetilindoles **29**. A continuación se explican las reacciones que han sido llevadas a cabo con el objetivo de preparar los alenilindoles **29**.

Crabbé y col. describieron una ruta general para la obtención de alenos a partir de alquinos terminales en presencia de diisopropilamina y formaldehído (Esquema 2.3.13).<sup>110</sup> El mecanismo propuesto para esta homologación de alquinos consta de dos pasos catalizados por cobre, una reacción tipo Mannich que conduciría a la formación de una amina propargílica y una transferencia de hidruro seguida de una  $\beta$ -eliminación.



Esquema 2.3.13

<sup>109</sup> Para revisiones sobre síntesis de alenos: a) K. M. Brummond, J. E. DeForrest, *Synthesis* **2007**, 6, 795–818; b) D. Tejedor, G. Mendez, L. Cotos, F. Garcia-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 458–471. c) A. Hoffman Roder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2933–2935.

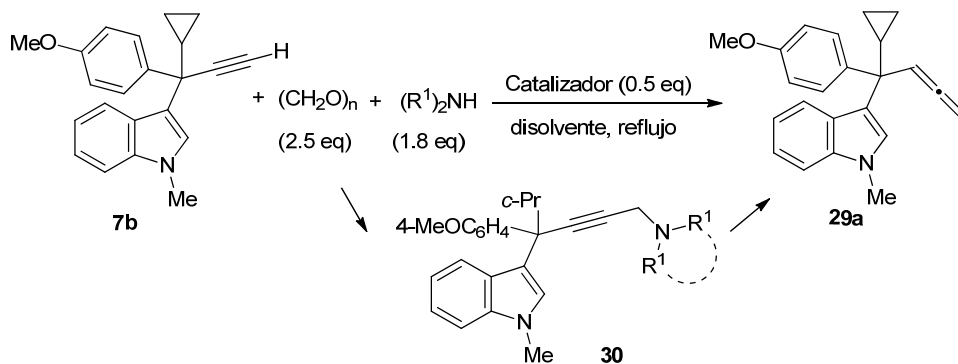
<sup>110</sup> S. Searles, Y. Li, B. Nassim, M.-T. R. Lopes, P. T. Tran, P. Crabbé, *J. Chem. Soc.* **1984**, 747–751.



Además, recientemente, las condiciones de esta transformación han sido mejoradas por Ma y col. consiguiendo un aumento de los rendimientos y permitiendo la obtención de alenos 1,3-disustituídos, cuando con las condiciones originales de Crabbé sólo era posible la preparación de alenos monosustituídos.<sup>111</sup>

Estas metodologías, en principio, podrían ser útiles para la preparación de los 3-alenilmetilindoles **29** a partir de los correspondientes 3-propargilindoles terminales en un solo paso. Sin embargo, empleando las condiciones de Crabbé y col., la reacción del 3-propargilindol **7b** transcurrió con baja conversión y dando lugar a productos de descomposición, de forma que sólo se pudo aislar un 12% del aleno **29a** (Tabla 2.3.1 entrada 1). Por otra parte, bajo las condiciones descritas por Ma y col.<sup>111a,b</sup> no se observó la formación del alenilmetilindol deseado sino que se obtuvieron las propargilaminas **30a** y **30b** al emplearse dicitohexilamina y morfolina, respectivamente (entradas 2 y 3).

**Tabla 2.3.1:** Reacción del 3-propargilindol **7b** bajo las condiciones de Crabbé y de Ma.



	Método	Amina	Cat.	Disol.	t (h)	<b>29a</b> Rto. (%) <sup>a</sup>	<b>30</b> Rto. (%) <sup>a</sup>
1	Crabbé <sup>[110]</sup>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	CuBr	Dioxano	21	12	0
2	Ma <sup>[111a]</sup>	( <i>c</i> -Hex) <sub>2</sub> NH	CuI	Dioxano	15	0	60 ( <b>30a</b> )
3	Ma <sup>[111b]</sup>	Morfolina	ZnI	Tolueno	15	0	25 ( <b>30b</b> )

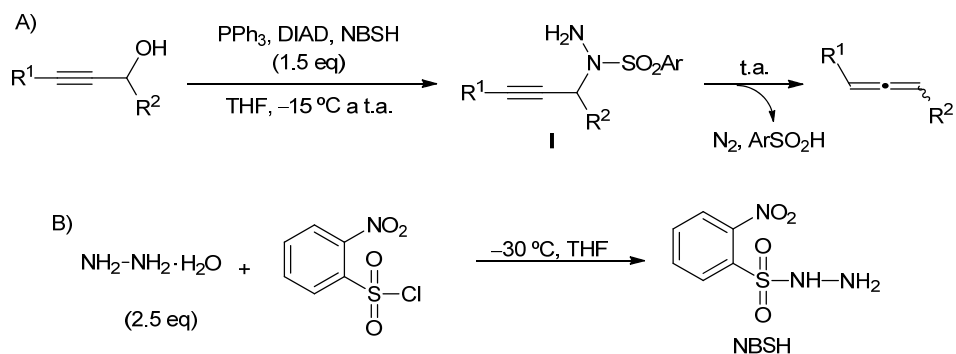
<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al propargilindol **7b**.

<sup>111</sup> a) J. Kuang, S. Ma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763–1775; b) J. Kuang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1786–1787; c) J. Kuang, H. Luo, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *354*, 933–944. También, se ha conseguido llevar a cabo la transformación de forma enantioselectiva dando lugar a alenos quirales: d) J. Ye, S. Li, B. Chen, W. Fan, J. Kuang, J. Liu, Y. Liu, B. Miao, B. Wan, X. Xie, Q. Yu, W. Yuan, S. Ma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1346–1349.

La obtención de las aminas propargílicas **30**, empleando las condiciones descritas por Ma (entradas 2–3) indica que, aunque la reacción tipo Mannich tiene lugar, la posterior transferencia de hidruro no se produce. En este sentido, Nakamura y col. han descrito que distintos complejos de paladio también son capaces de catalizar esta transferencia de hidruro sobre aminas propargílicas.<sup>112</sup> Sin embargo, al llevar a cabo la reacción bajo las condiciones descritas por estos autores sobre la amina **30a** no hubo evolución y se recuperó el producto de partida.<sup>113</sup>

La inhibición de la reacción de transferencia de hidruro sobre las aminas propargílicas **30** podría ser debida al impedimento estérico ejercido por los sustituyentes sobre la posición propargílica (centro cuaternario) del 3-propargilindol **7b**. Considerando la inaplicabilidad de esta estrategia sintética, decidimos ensayar otros métodos para la obtención de los 3-alenilmetilindoles de interés.

En este punto pensamos que el método diseñado por Myers y col., que emplea alcoholes propargílicos como sustratos de partida para la síntesis de alenos mono y disustituídos, podría ser adecuado en nuestro caso (Esquema 2.3.14.A).<sup>114</sup>



Esquema 2.3.14

<sup>112</sup> a) T. Kamakura, M. Ishikura, J.-F. Biellmann, H. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5958–5959; b) S. Onagi, H. Nakamura, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2095–2098; c) M. Ishikura, T. Sugiishi, T. Kamakura, J.-F. Biellmann, H. Nakamura, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1471–1477.

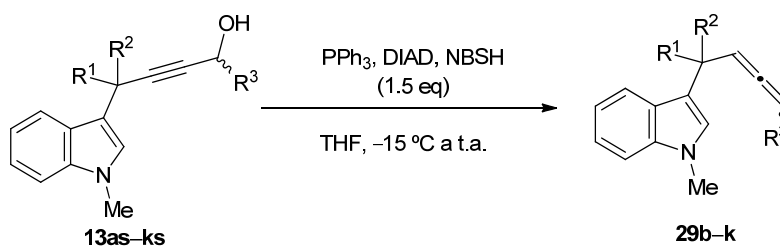
<sup>113</sup> Condiciones descritas por Nakamura y col. para la síntesis de alenos a partir de aminas propargílicas: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (2.5 mol%), (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)P (20 mol%), dioxano, 100 °C, 24 h.

<sup>114</sup> B. Zheng, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4492–4493.

Este método se basa en una reacción de Mitsunobu en la que el nucleófilo es una arenosulfonil hidrazida. De esta forma, se obtendría el alquino **I** que evolucionaría hasta el aleno final a través de la eliminación espontánea del correspondiente ácido arenosulfínico y N<sub>2</sub>. Los autores, tras evaluar las condiciones de la reacción, concluyen que la *o*-nitrobenzenosulfonilhidrazida (NBSH) es el reactivo más eficaz para este proceso. Este reactivo se obtiene fácilmente por reacción del cloruro de *o*-nitrobenzenosulfonilo e hidrazina en THF (Esquema 2.3.14.B).<sup>115</sup>

Y así, aplicando las condiciones de reacción descritas por Myers y col. sobre el 4-(1*H*-indol-3-il)but-2-in-1-ol **13as** se obtuvo el 3-alenilmetilindol **29b** con un rendimiento del 60% (Tabla 2.3.2, entrada 1).

**Tabla 2.3.2:** Síntesis de los 3-alenilmetilindoles disustituídos **29b–k** por el método de Myers.



entrada	<b>13</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<b>29</b>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>13as</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	<b>29b</b>	80 <sup>b</sup>
2	<b>13ls</b>	Ph	Ph	<i>n</i> -Pr	<b>29c</b>	70
3	<b>13ds</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	<b>29d</b>	65
4	<b>13gs</b>	Me	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	<b>29e</b>	70 <sup>b</sup>
5	<b>13hs</b>	Me	Me	<i>n</i> -Pr	<b>29f</b>	69
6	<b>13av</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Me	<b>29g</b>	74 <sup>b</sup>
7	<b>13ev</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> -Pr	Me	<b>29h</b>	89 <sup>b</sup>
8	<b>13fv</b>	Ph	<i>i</i> -Pr	Me	<b>29i</b>	78 <sup>b</sup>
9	<b>13at</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<b>29j</b>	65 <sup>b</sup>
10	<b>13ks</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<i>n</i> -Pr	<b>29k</b>	47 <sup>b</sup>

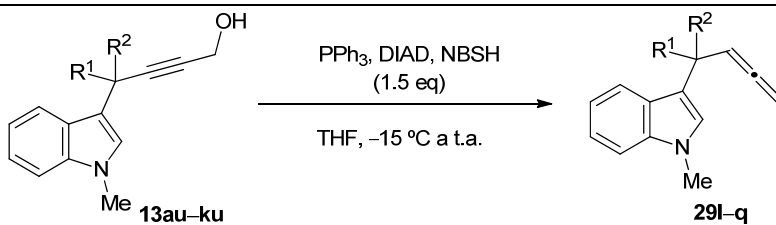
<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indolilbutinol **13**. <sup>b</sup>**29** se obtuvo como mezcla 1/1 de diastereoisómeros.

<sup>115</sup>B. Zheng, M. Movassaghi, A. G. Myers, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507.

Este método permitió la obtención de los 3-alenilmetilindoles 1,3-disustituídos **29c–k** con rendimientos entre moderados y buenos. Así, la reacción se llevó a cabo sobre 4-indolilbutinolos en los que R<sup>3</sup> era propilo (entradas 1–5, 10), metilo (entradas 6–8) o *i*-propilo (entrada 9). También fue posible modificar los sustituyentes sobre la posición alílica del producto final partiendo de 4-indolilbutinolos en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> eran distintos restos alquílicos y aromáticos. Asimismo, la reacción funcionó para el 3-propargilindol **13ks** con un centro terciario sobre la posición propargílica adyacente al indol, aunque en este caso el rendimiento fue inferior (entrada 10).

Mediante este método también se consiguió la síntesis de los 3-alenilmetilindoles monosustituídos **29l–q** (Tabla 2.3.3). Aunque los rendimientos de los productos aislados fueron en general inferiores a los obtenidos para sus homólogos disustituídos, se pudo acceder a una familia de alenilmetilindoles terminales con variada sustitución en la posición alílica.

**Tabla 2.3.3:** Síntesis de 3-alenilmetilindoles monosustituídos **29l–q** por el método de Myers

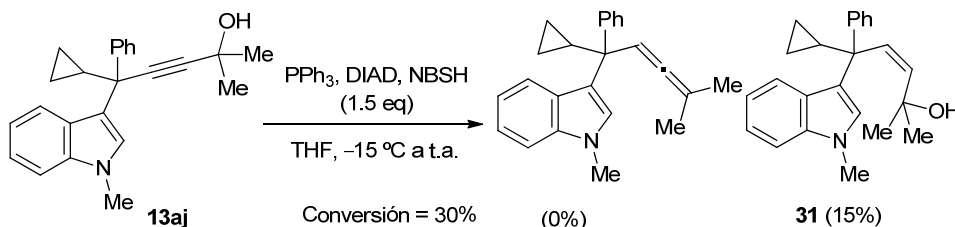


entrada	<b>13</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>29</b>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>13au</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	<b>29l</b>	51
2	<b>13iu</b>	Ph	Me	<b>29m</b>	52
3	<b>13cu</b>	2-Th	<i>c</i> -Pr	<b>29n</b>	75
4	<b>13lu</b>	Ph	Ph	<b>29o</b>	46
5	<b>13du</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	<b>29p</b>	60
6	<b>13ku</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>29q</b>	47

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al indolilbutinol **13**.

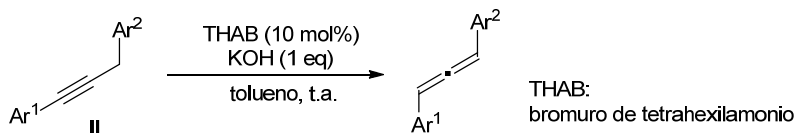
Sin embargo, el método descrito por Myers y col. sólo funciona con alcoholes poco impedidos ya que la reacción inicial de Mitsunobu sólo es compatible con

alcoholes propargílicos primarios y secundarios.<sup>116</sup> De hecho, cuando se aplicaron las condiciones de Myers sobre el 4-indolilbutinol **13aj**, con dos sustituyentes metilo sobre la posición propargílica adyacente al grupo hidroxilo, no se obtuvo el aleno de interés. En este caso, se recuperó gran parte del producto de partida junto con el alqueno **31** (15%) (Esquema 2.3.15). Este producto **31** podría explicarse mediante la reducción de **13aj** con diimida que procedería de la descomposición de la NBSH al no tener lugar la reacción de Mitsunobu.<sup>117</sup>



Esquema 2.3.15

Teniendo en cuenta las restricciones que presenta el método de Myers pensamos en reacciones de isomerización de alquinos como ruta alternativa para la obtención de alenos trisustituídos. Shioiri y col. emplearon este método, que se basa en la abstracción de un protón ácido en los alquinos **II**, para la obtención de distintos 1,3-diarilalenos bajo las condiciones básicas mostradas en el Esquema 2.3.16.<sup>118</sup>



Esquema 2.3.16

Empleando KOH como base y TBAB (bromuro de tetrabutilamonio) como catalizador de transferencia de fase, pudimos sintetizar los 3-alenilmetilindoles **29s** y **29t** a partir de los 3-propargilindoles **6t** y **6o**, respectivamente (Tabla 2.3.4, Condiciones A, entradas 1–2). Sin embargo, para la obtención de los alenos trisustituídos **29u–v** se necesitaron condiciones más drásticas (*t*-BuLi, THF) para

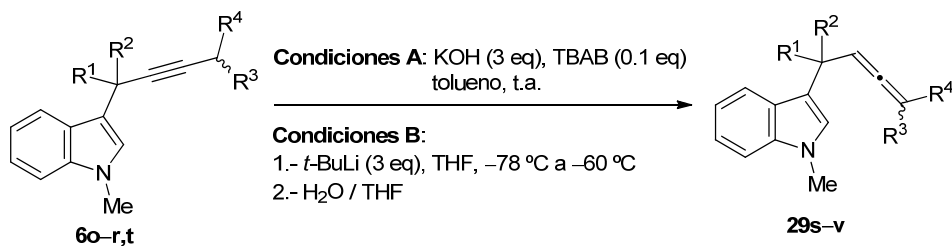
<sup>116</sup> Para un método diseñado recientemente de obtención de alenos a partir de alcoholes propargílicos impedidos con NBSH y catálisis ácida: Z. Liu, P. Liao, X. Bi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17277–17281.

<sup>117</sup> La descomposición del NBSH en disolución a 25 °C genera diimida: S. Hünig, H. R. Müller, W. Thier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 271–280.

<sup>118</sup> M. Oku, S. Arai, K. Katayama, T. Shioiri, *Synlett* **2000**, 493–494.

que se produjera la isomerización (Condiciones B, entradas 3–4). Por último, el sustrato **6r** no evolucionó hasta el aleno de interés bajo ninguna de las dos condiciones A o B ensayadas, debido posiblemente a la baja acidez del protón de tipo isopropilo.

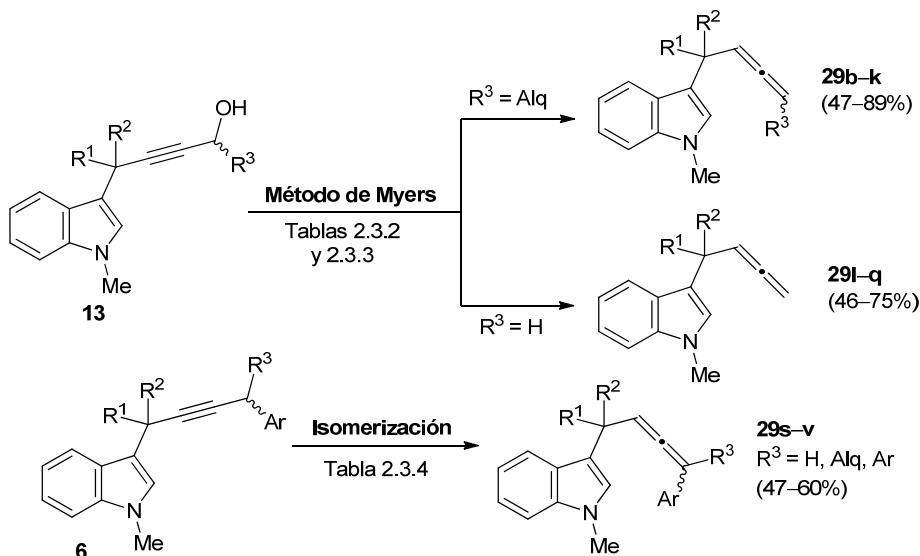
**Tabla 2.3.4:** Síntesis de los 3-alenilmetilindoles di- y trisustituídos **29s–v** mediante isomerización.



	<b>6</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Condiciones	t (h)	<b>29</b>	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>6t</b>	Ph	Ph	Ph	H	A	36 <sup>b</sup>	<b>29s</b>	59
2	<b>6o</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Ph	H	A	36	<b>29t</b>	60 <sup>c</sup>
3	<b>6p</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Ph	Me	B	2	<b>29u</b>	47 <sup>c</sup>
4	<b>6q</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Ph	Ph	B	2 <sup>d</sup>	<b>29v</b>	50
5	<b>6r</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Me	Me	A y B	48	–	–

<sup>a</sup>Rendimiento del producto aislado referido al 3-propargilindol **6**. <sup>b</sup>Conversión = 80%. <sup>c</sup>Producto obtenido como mezcla 1/1 de diastereoisómeros. <sup>d</sup>Conversión = 70%.

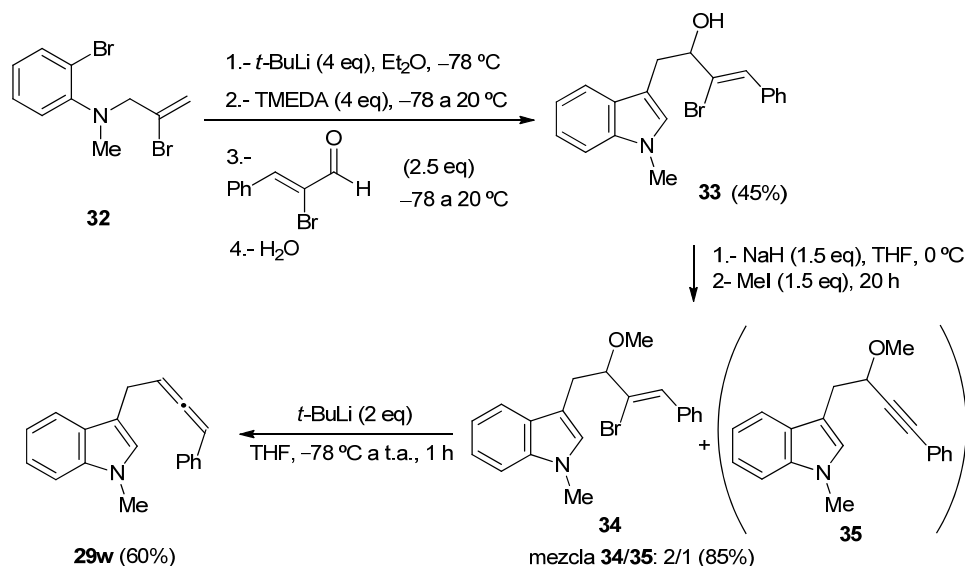
En resumen, hemos descrito la síntesis de una amplia familia de 3-alenilmetilindoles, bien mediante el método de Myers que parte de los alcoholes propargílicos **13**, o bien mediante isomerización a partir de los propargilindoles **6o–q,t** que poseen un protón ácido en la posición propargílica. Mientras que con el primer método se han sintetizado distintos alenos monosustituídos y 1,3-disustituídos con un resto alquilo en la posición terminal, la isomerización en medio básico nos permitió obtener tanto alenos 1,3-disustituídos como alenos trisustituídos con un resto aromático en la posición terminal (Esquema 2.3.17).



Esquema 2.3.17

Todos los alenilmetilindoles sintetizados hasta el momento poseen un centro terciario o cuaternario sobre la posición alílica. Esto se debe, principalmente, a la dificultad para obtener 3-propargilindoles sin sustituyentes en dicha posición (ver capítulo 1). Por ello, y con el objetivo de sintetizar un aleno no sustituido en la posición alílica, diseñamos una ruta alternativa partiendo de la 2-bromo-*N*-(2-bromoalil)anilina **32** (Esquema 2.3.18). En primer lugar, se preparó el indol **33** mediante la reacción diseñada por Barluenga y col. que implica la construcción del indol mediante una carbolitiación intramolecular y reacción con  $\alpha$ -bromocinamaldehído.<sup>119</sup> A continuación, **33** se trató con NaH y MeI en THF. Esta reacción dio lugar a una mezcla del producto esperado **34** y del alquino **35** en una proporción  $\sim 2/1$  que no fue posible separar mediante columna cromatográfica. Aun así, cuando esta mezcla fue tratada con *t*-BuLi se aisló el aleno deseado **29w** con un rendimiento del 60% respecto al alqueno **34** (Esquema 2.3.18).

<sup>119</sup> F. J. Fañanás, A. Granados, R. Sanz, J. M. Ignacio, J. Barluenga, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2896–2907.



Esquema 2.3.18

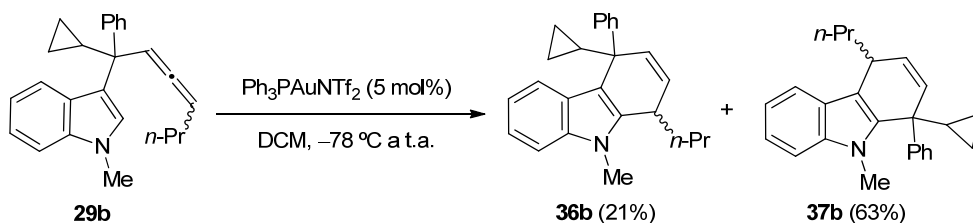
### 2.3.4. REACCIONES DE 3-ALENILMETILINDOLES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

#### 2.3.4.1. Resultados preliminares y optimización

Con el objetivo de estudiar las reacciones de los 3-alenilmetilindoles **29** en presencia de catalizadores de oro, se eligió como sustrato modelo el 3-(1-ciclopropil-1-fenilbuta-2,3-dien-1-il)-1-metil-1*H*-indol **29b** que había sido obtenido como mezcla 1/1 de diastereoisómeros (ver Tabla 2.3.2, entrada 1). Su tratamiento con Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> en DCM a temperatura ambiente dio lugar a una mezcla compleja de productos por lo que pensamos en llevar a cabo la reacción a menor temperatura para intentar minimizar las reacciones secundarias y conseguir mejores selectividades. Así, la reacción de **29b** bajo las mismas condiciones, pero a -78 °C y permitiendo un aumento gradual de la temperatura, generó una mezcla 1/2.3 de dos productos, los 2,9-dihidro-1*H*-carbazoles **36b** y **37b** (Esquema 2.3.19). La formación de estos dos regioisómeros, con esqueleto de dihidrocarbazol, podría considerarse una cicloisomerización formal 6-*endo* del 3-alenilmetilindol **29b** catalizada por el complejo de oro. Además, la estructura del isómero **37b** implica una migración formal de alquilo con ruptura de un enlace y formación de dos

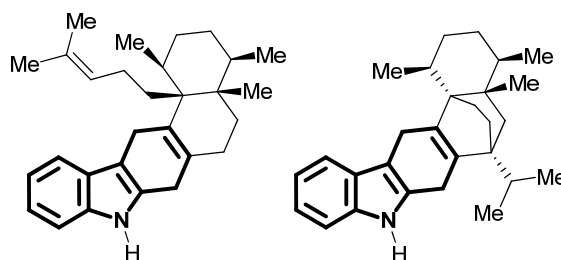


nuevos enlaces C–C. Los dos regioisómeros se aislaron como mezclas 1/1 de diastereoisómeros con los rendimientos mostrados en el Esquema 2.3.19.



**Esquema 2.3.19**

Aunque existe un gran número de estrategias para la síntesis de carbazoles, la preparación de dihidrocarbazoles ha despertado una menor atención.<sup>120</sup> En concreto, no existen metodologías eficientes para la síntesis de 4,9-dihidro-1*H*-carbrazoles, aún cuando este esqueleto se encuentra presente en diversos productos naturales como las dihidrotubingensinas A y B (Esquema 2.3.20).<sup>121</sup> De hecho, las síntesis de dihidrocarbrazoles encontradas en la bibliografía se limitan a ejemplos particulares de cicloadiciones [4+2] intra- o intermoleculares entre 2,3-quinodimetano-indoles con acetilenos o reacciones de metátesis.<sup>122</sup>



**Esquema 2.3.20:** Dihidrotubingensinas A y B

Considerando el interés por desarrollar nuevas rutas que permitan la obtención de 4,9-dihidrocarbrazoles, decidimos estudiar la nueva transformación en profundidad. Comenzamos evaluando las condiciones del proceso, sin embargo,

<sup>120</sup> a) M. Hussain, S.-M. T. Toguem, R. Ahmad, D. T. Tùng, I. Knepper, A. Villinger, P. Langer, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5304–5318; b) M. V. Basaveswara Rao, J. Satyanarayana, H. Ila, H. Junjappa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3385–3388; c) H. N. de Carvalho, G. I. Dmitrienko, K. E. Nielson, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5523–5532.

<sup>121</sup> H. L. Sings, G. H. Harris, A. W. Dombrowski, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 836–838.

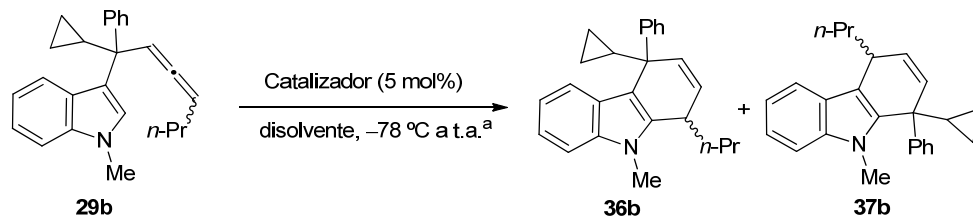
<sup>122</sup> C. Exon, T. Gallagher, P. Magnus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 613–614; b) F. Inagaki, M. Mizutani, N. Kuroda, C. Mukai, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6402–6405; c) S. F. Vice, H. N. de Carvalho, N. G. Taylor, G. I. Dmitrienko, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7289–7292; d) D. Gagnon, C. Spino, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6035–6041.

cuando la reacción del 3-alenilmetilindol **29b** se llevó a cabo empleando otros catalizadores como I<sub>2</sub>, PTSA, GaCl<sub>3</sub> o Sc(OTf)<sub>3</sub> en vez del complejo de oro, no se observó evolución alguna. Asimismo, la reacción con PtCl<sub>2</sub> condujo a la formación de una mezcla compleja de productos sin identificar, por lo que decidimos seguir evaluando las condiciones centrándonos en el empleo de complejos de oro como catalizadores. Así, con el objetivo de intentar conducir la reacción hacia la formación selectiva, bien del regioisómero **36b**, o bien de **37b**, llevamos a cabo la transformación modificando tanto el catalizador de oro como el disolvente de la reacción (Tabla 2.3.5).

Como se ha comentado anteriormente, cuando se utilizó el sistema catalítico Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (entrada 1) se formó una mezcla de los dihidrocarbazoles **36b/37b** en una proporción 1/2.3. El empleo del complejo XPhosAuNTf<sub>2</sub> en las mismas condiciones condujo a un descenso en la selectividad del proceso y a la formación de subproductos no identificados por lo que desechamos este catalizador para su uso posterior (entrada 2). En cambio, cuando se empleó una mezcla equimolar de Ph<sub>3</sub>PAuCl y AgNTf<sub>2</sub> como sistema catalítico se produjo un cambio en la regioselectividad respecto a la reacción con Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (entrada 1 vs 3). Este cambio tan acusado en el resultado del proceso podría deberse a la presencia de la sal de plata en el medio. Esta suposición se confirmó al llevar a cabo la reacción con Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> en presencia de AgCl y producirse de nuevo el cambio en la selectividad (entrada 1 vs 4). Estos resultados apoyarían la complejidad de los mecanismos para la catálisis oro/plata propuestos por Shi y col.<sup>123</sup> Además, comprobamos que el Ph<sub>3</sub>PAuCl o la AgNTf<sub>2</sub>, por si solos, no eran capaces de catalizar el proceso (entradas 5–6). A continuación, experimentos llevados a cabo en presencia de AgNTf<sub>2</sub> con otros complejos de oro con ligandos carbeno *N*-heterocíclico o fosfito, condujeron de nuevo a la formación del producto **36b** de forma mayoritaria (entradas 7–9).

---

<sup>123</sup> Para ver un estudio sobre el “efecto de la plata” en reacciones catalizadas por oro ver: a) D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012–9019; b) Z. Lu, J. Han, J. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4534–4537.

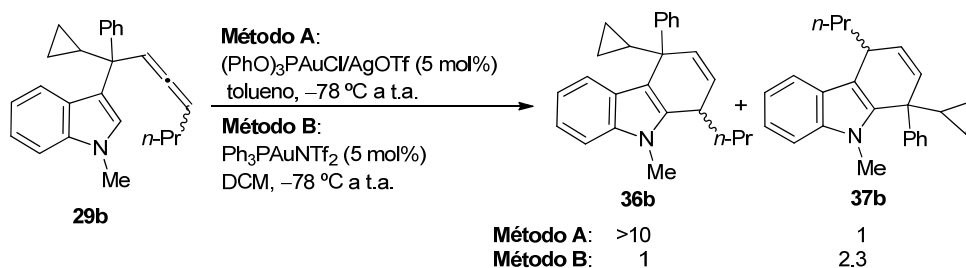
**Tabla 2.3.5:** Efecto de las condiciones en la reacción del 3-alenilmetilindol **29b** catalizada por complejos de Au(I).

entrada	Sistema Catalítico	Disolvente	<b>36b/37b</b> <sup>b</sup>
1	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	DCM	1/2.3
2	XPhosAuNTf <sub>2</sub>	DCM	1/1.2 <sup>c</sup>
3	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	DCM	2/1
4	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgCl	DCM	1.2/1
5	Ph <sub>3</sub> PAuCl	DCM	–
6	AgNTf <sub>2</sub>	DCM	–
7	IPrAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	DCM	2.2/1 <sup>c</sup>
8	(PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	DCM	2.6/1
9	(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuCl/AgNTf <sub>2</sub>	DCM	2.1/1
10	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgOTf	DCM	2.8/1
11	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgBF <sub>4</sub>	DCM	2.5/1
12	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgOTs	DCM	2.5/1
13	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	DCM	2.3/1
14	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	DCE	1/1.9
15	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1/1.4
16	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	DME	4.3/1
17	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	THF	4.3/1
18	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	MeOH	4.3/1
19	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	tolueno	4.6/1
20	(PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgOTf	tolueno	>10/1

<sup>a</sup>Incremento lento de la temperatura a una velocidad aproximada de 15 °C por hora. <sup>b</sup>Determinado mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción obtenido tras conversión completa (4–6 h). Los productos **36b** y **37b** se obtuvieron como mezcla de diastereoisómeros 1/1 en todos los casos. <sup>c</sup>También se formaron otros productos sin identificar.

Por otra parte, aunque la influencia del contranión sobre la selectividad del proceso no es muy acusada (entradas 3,10–13), el empleo del anión triflato condujo a una pequeña mejora en la proporción del producto **36b** (entrada 10). Por otro lado, se observó que el disolvente tiene un efecto relevante en el resultado de la reacción (entradas 1, 14–19). Mientras el empleo de disolventes halogenados parece favorecer la obtención del producto **37b** (entradas 1,14–15), los disolventes no halogenados como DME, THF, MeOH o tolueno invirtieron la selectividad, obteniéndose el dihidrocarbazol **36b** de forma mayoritaria (entradas 16–19). Por último, combinando todas las condiciones que parecen favorecer la formación del dihidrocarbazol **36b** ((PhO)<sub>3</sub>PAuCl/AgOTf/tolueno) se obtuvo dicho regioisómero de forma casi exclusiva (entrada 20).

Por lo tanto, este estudio sobre las condiciones de la cicloisomerización del 3-alenilmetilindol **29b** muestra que una selección apropiada tanto del sistema catalítico como del disolvente de la reacción permite la formación selectiva de los dihidrocarbazoles isómeros **36b** ó **37b**. Así, mientras que la combinación (PhO)<sub>3</sub>PAuCl/AgOTf/tolueno (Método A) permite la obtención de **36b** de forma casi exclusiva, las condiciones Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>/DCM (Método B) conducen mayoritariamente a la formación de **37b** (Esquema 2.3.21).



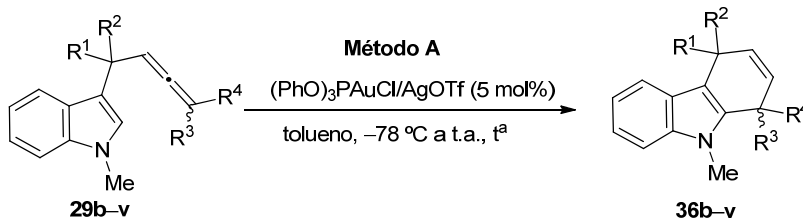
Esquema 2.3.21

### 2.3.4.2. Síntesis regioselectiva de 4,9-dihidro-1H-carbazoles

Una vez establecidos los métodos A y B como las mejores condiciones para la obtención selectiva de los dihidrocarbazoles **36b** y **37b**, respectivamente, decidimos evaluar la influencia del aleno de partida sobre el alcance de ambas cicloisomerizaciones. En primer lugar, estudiamos la reacción de los 3-alenilmetilindoles **29b–j,s–v** que poseen un centro cuaternario sobre la posición

alílica, bajo las condiciones descritas como método A (Tabla 2.3.6). Como en el caso del aleno **29b**, bajo dichas condiciones, tanto alenos disustituídos ( $R^4 = H$ , entradas 1–11), como alenos trisustituídos ( $R^4 \neq H$ , entradas 12–13) generaron los dihidrocarbazoles **36** con buenos rendimientos.

**Tabla 2.3.6:** Reacción de los 3-alenilmetilindoles **29b–j,s–v** bajo las condiciones A.



entrada	<b>29</b>	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	<b>36</b>	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>29b</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	<b>36b</b>	78
2	<b>29c</b>	Ph	Ph	<i>n</i> -Pr	H	<b>36c</b>	91
3	<b>29d</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	<b>36d</b>	57
4	<b>29e</b>	Me	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	<b>36e</b>	64
5	<b>29f</b>	Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	<b>36f</b>	80
6	<b>29g</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Me	H	<b>36g</b>	57 <sup>c</sup>
7	<b>29h</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> -Pr	Me	H	<b>36h</b>	66 <sup>c</sup>
8	<b>29i</b>	Ph	<i>i</i> -Pr	Me	H	<b>36i</b>	76 <sup>c</sup>
9	<b>29j</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	<b>36j</b>	70 <sup>c</sup>
10	<b>29s</b>	Ph	Ph	Ph	H	<b>36s</b>	78
11	<b>29t</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Ph	H	<b>36t</b>	80
12	<b>29u</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Ph	Me	<b>36u</b>	86
13	<b>29v</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Ph	Ph	<b>36v</b>	25 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Tiempo de reacción = 4–7 h. Los productos **36** se formaron selectivamente (regioselectividad >10/1) salvo que se indique lo contrario. <sup>b</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup>Proporción **36/37**: 3.6/1 (entrada 6), 3.8/1 (entrada 7), 6.7/1 (entrada 8), 5.0/1 (entrada 9). <sup>d</sup>Conversión = 41%.

La regioselectividad del proceso fue casi total para los alenos con un resto propilo en la posición terminal (Tabla 2.3.6, entradas 1–5). Sin embargo, en las reacciones de 3-alenilmetilindoles con un resto metilo o *i*-Pr en dicha posición, también se observó la formación del regioisómero **37** en distintas proporciones

(entradas 6–9). Aun así, en todos los casos, se consiguió aislar el correspondiente dihidrocarbazol **36** con rendimientos aceptables. Por último, las reacciones de los 3-alenilmetilindoles **29s–t** con un sustituyente aromático en la posición terminal y los 3-alenilmetilindoles **29u–v** con dos sustituyentes en dicha posición fueron totalmente regioselectivas, aunque en el último caso la conversión no fue completa. Tanto en la Tabla 2.3.6, como en la Tabla 2.3.7 y en el Esquema 2.3.23 que se explicarán a continuación, las reacciones de los 3-alenilmetilindoles **29**, los cuales fueron obtenidos como mezclas de diastereoisómeros (~1/1), evolucionaron hasta los correspondientes dihidrocarbazoles **36** ó **37** con la misma relación diastereomérica (~1/1). Por otra parte, en todos los casos, el regioisómero mayoritario fue aislado y purificado, siendo las estructuras de los productos obtenidos establecidas mediante experimentos de RMN.<sup>124</sup>

A continuación, llevamos a cabo las reacciones de los mismos alenilmetilindoles **29b–j,s–v** bajo las condiciones descritas como método B, con el objetivo de obtener de forma mayoritaria los regioisómeros **37** (Tabla 2.3.7). Sin embargo, bajo dichas condiciones observamos que la selectividad de la reacción estaba fuertemente influenciada por el patrón de sustitución del sustrato de partida. Así, mientras que para el sustrato modelo **29b** la formación del dihidrocarbazol **37b** era mayoritaria con este método, las reacciones de sus homólogos **29c–i** generaron de forma mayoritaria el regioisómero **36** (entradas 2–8). Comparando estos resultados entre sí se observa que la sustitución sobre la posición alílica del aleno de partida influye en gran medida sobre la selectividad del proceso. Esta influencia es difícil de racionalizar, pero parece que en los casos en los que hay presente un grupo aromático sobre esta posición, la obtención del isómero **37** está más favorecida.

Por otra parte, el impedimento estérico de R<sup>3</sup> parece tener un efecto determinante sobre la selectividad del proceso (entrada 6 vs 1 vs 9). Así, el alenilindol **29j** con un sustituyente voluminoso en la posición terminal (*i*-Pr), evolucionó con una alta selectividad hacia el regioisómero **37j** (entrada 9), mientras que para el aleno **29b** (*n*-Pr) la selectividad fue menor (entrada 1) y con el

---

<sup>124</sup> La purificación de los dihidrocarbazoles **36** y **37** se llevó a cabo mediante columna cromatográfica en sílica desactivada. La identificación de los regioisómeros **36** y **37** se consiguió a través del estudio de los desplazamientos químicos en el <sup>1</sup>H RMN y mediante experimentos NOESY.

sustrato **29g**, con un sustituyente metilo, la selectividad del proceso fue la opuesta (entrada 6). Por otro lado, al emplear alenilindoles de partida con un grupo fenilo sobre la posición terminal del aleno se obtuvieron de forma selectiva los dihidrocarbazoles **36s** y **36t** (entradas 10–11). Por último, los alenos trisustituídos **29u** y **29v** descompusieron en estas condiciones de reacción (entradas 12–13).

**Tabla 2.3.7:** Reacción de los 3-alenilmetilindoles **29b–j,s–v** bajo las condiciones B.

entrada	<b>29</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	<b>36/37<sup>b</sup></b>	<b>37</b>	Rto. (%) <sup>c</sup>
1	<b>29b</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	1/2.3	<b>37b</b>	63
2	<b>29c</b>	Ph	Ph	<i>n</i> -Pr	H	2.1/1	<b>37c</b>	20
3	<b>29d</b>	<i>c</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	7/1	–	–
4	<b>29e</b>	Me	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	>10/1	–	–
5	<b>29f</b>	Me	Me	<i>n</i> -Pr	H	>20/1	–	–
6	<b>29g</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Me	H	1.3/1	<b>37g</b>	24
7	<b>29h</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> -Pr	Me	H	1.5/1	<b>37h</b>	28
8	<b>29i</b>	Ph	<i>i</i> -Pr	Me	H	4.4/1	–	–
9	<b>29j</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	1/>10	<b>37j</b>	72
10	<b>29s</b>	Ph	Ph	Ph	H	>20/1	–	–
11	<b>29t</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Ph	H	>20/1	–	–
12	<b>29u</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Ph	Me	– <sup>d</sup>	–	–
13	<b>29v</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Ph	Ph	– <sup>d</sup>	–	–

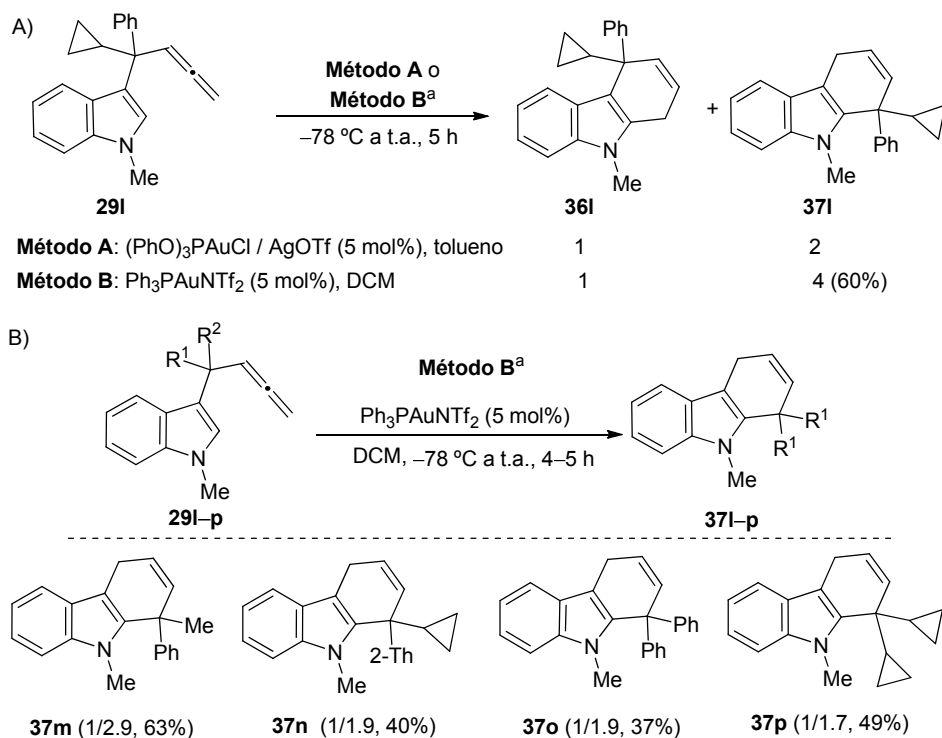
<sup>a</sup>Tiempo de reacción = 4–7 h. <sup>b</sup>Determinado mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

<sup>c</sup>Rendimiento del producto aislado. <sup>d</sup>Se observó la descomposición del producto de partida

Por lo tanto, tras este estudio sobre la reacción de cicloisomerización de los 3-alenilmetilindoles **29b–j,s–v** se observa que usando el método B sólo los alenos **29b** y **29j** generaron los dihidrocarbazoles **37b** y **37j** con rendimientos

sintéticamente útiles (entradas 1 y 9). Los dihidrocarbazoles **37c**, **37g** y **37h** también fueron aislados, pero con bajo rendimiento (entradas 2, 6 y 7).

El control que ejerce la estructura del aleno de partida sobre la selectividad del proceso quedó de nuevo demostrado al llevar a cabo la reacción catalizada por oro sobre el aleno terminal **29I**. En este caso se obtuvo de forma mayoritaria el regioisómero **37I**, tanto con el método A (relación **36I/37I**: 1/2), como con el método B (relación **36I/37I**: 1/4) (Esquema 2.3.22.A). Con el objetivo de mejorar la selectividad hacia cualquiera de los dos isómeros, intentamos optimizar el proceso modificando el ligando del catalizador de oro pero no conseguimos obtener cambios significativos.



<sup>a</sup>La relación de regioisómeros **36/37** y el rendimiento aislado aparece entre paréntesis. <sup>b</sup>Se aisló el subproducto **38o** con un rendimiento del 13% (ver Esquema 2.3.27).

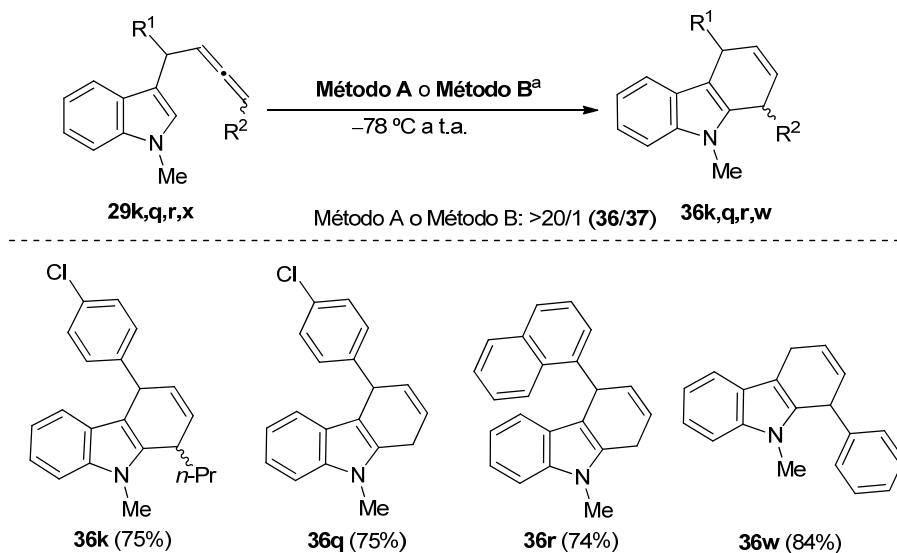
### Esquema 2.3.22

Aun así, con el método B el dihidrocarbazol **37I** pudo aislarse con un rendimiento del 60%. De la misma forma, los dihidrocarbazoles **37m-p** se prepararon con rendimientos moderados ya que la regioselectividad de la



cicloisomerización no fue muy elevada en ninguno de los casos estudiados (Esquema 2.3.22.B).

Para completar el estudio sobre la influencia de la sustitución en el sustrato de partida sobre el resultado del proceso, se llevó a cabo la reacción empleando 3-alenilmetilindoles con un centro terciario o secundario sobre la posición alílica en vez de un centro cuaternario (Esquema 2.3.23). Sorprendentemente, las reacciones de estos alenos condujeron a la formación exclusiva de los sustratos **36** independientemente de la sustitución del aleno y de las condiciones empleadas (método A o B). Cabe destacar que incluso empleando los 3-alenilmetilindoles **29q** y **29r**, cuyo aleno es terminal ( $R^2 = H$ ), se obtuvieron los dihidrocarbazoles **36q** y **36r**, respectivamente, de forma totalmente selectiva. Hay que recordar que los alenilmetilindoles análogos pero con un centro cuaternario en la posición alílica evolucionaban hasta el correspondiente regioisómero **37** de forma preferente (ver Esquema 2.3.22).



<sup>a</sup>Todos los productos se obtuvieron con el Método A (5–7 h) salvo el dihidrocarbazol **36r** para el que se empleó  $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgOTf}$  en DCM. <sup>b</sup>El rendimiento aislado aparece entre paréntesis.

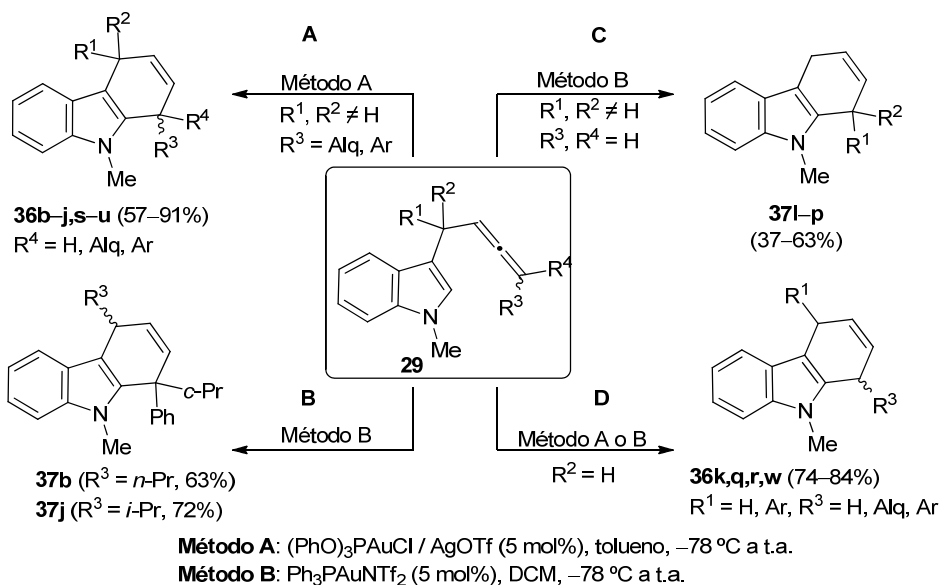
**Esquema 2.3.23**

Además, los dihidrocarbazoles **36k,q,r,w** son estables y no se observó su oxidación a los correspondientes carbazoles durante el transcurso de la reacción ni en la posterior purificación. La estructura de estos productos fue de nuevo

establecida mediante experimentos de RMN, mono y bidimensional, y confirmada mediante difracción de rayos X del dihidrocarbazol **36r**.<sup>125</sup>

Por lo tanto, de la investigación de la influencia del sustrato y de las condiciones de reacción en la cicloisomerización catalizada por complejos de Au(I) de los 3-alenilmetilindoles **29** se puede concluir:

-La selectividad de la cicloisomerización (**36** vs **37**) está fuertemente influenciada por los sustituyentes presentes en el 3-alenilmetilindol de partida. Sin embargo, las condiciones de reacción pueden favorecer la obtención del regioisómero **36** (Método A) o del regioisómero **37** (Método B). Es decir, la elección de las condiciones, sin ser decisivas para la selectividad en la mayoría de los casos, pueden mejorar la proporción del dihidrocarbazol deseado respecto al otro regioisómero (ver Tabla 2.3.6 vs Tabla 2.3.7).



Esquema 2.3.24

-Los 3-alenilmetilindoles **29b-j,s-u** con un centro cuaternario en la posición alílica y cuyo aleno no es terminal evolucionan selectivamente hacia el dihidrocarbazol **36** bajo las condiciones descritas por el método A (Esquema

<sup>125</sup> Los parámetros estructurales de **36r** fueron depositados en “The Cambridge Crystallographic Data Centre” bajo el código CCDC-934902.

2.3.24.A). Empleando el método B, en general, se aumentó la proporción del dihidrocarbazol **37** formado, sin embargo, sólo se consiguió invertir la selectividad del proceso en el caso de los alenilmetilindoles **29b** y **29j**, obteniéndose los dihidrocarbazoles **37b** y **37j**, respectivamente con buenos rendimientos (Esquema 2.3.24.B).

-Los 3-alenilmetilindoles **29l-p**, con un centro cuaternario en la posición alílica y cuyo aleno es terminal, generan de forma preferente los dihidrocarbazoles **37** bajo las condiciones descritas por ambos métodos (Esquema 2.3.24.C). La selectividad hacia el producto **37** es mejor empleando el método B, pero aun así no es muy alta y, por lo tanto, los rendimientos de los dihidrocarbazoles **37l-p** fueron moderados.

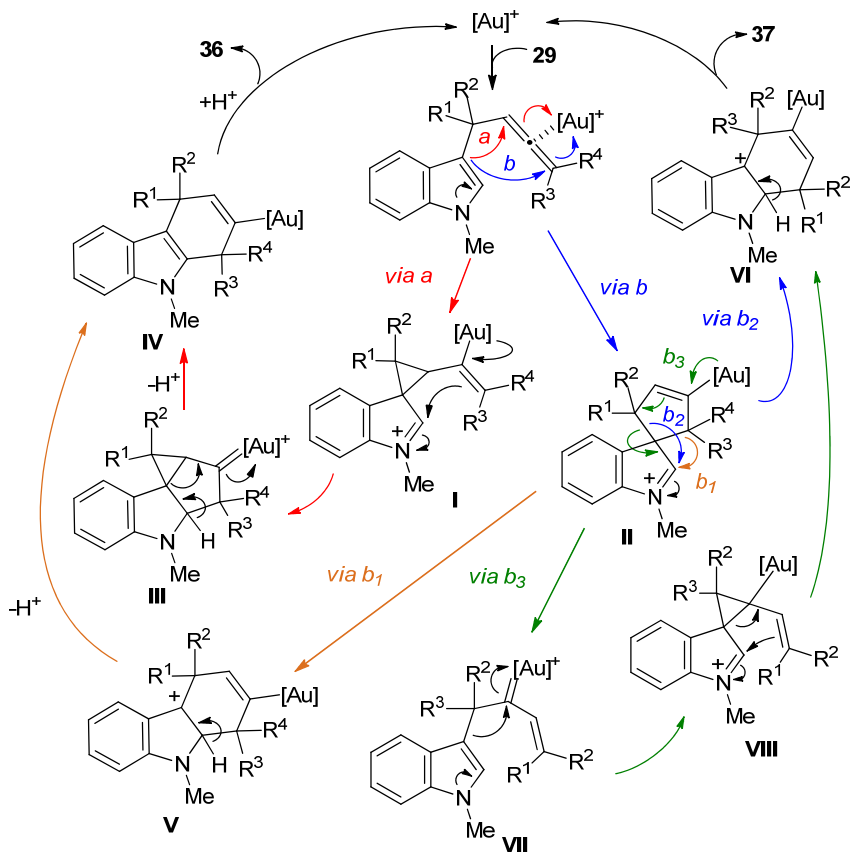
-Los 3-alenilmetilindoles **29k,q,r,w** con un centro terciario o secundario en la posición alílica, proporcionan de forma exclusiva los correspondientes dihidrocarbazoles **36** bajo las dos condiciones e independientemente de si el aleno es terminal o no (Esquema 2.3.24.D). Estos dihidrocarbazoles son estables y fueron aislados con buenos rendimientos.

### 2.3.4.3. Propuesta mecanística

Para explicar los resultados obtenidos planteamos el mecanismo que se muestra en el Esquema 2.3.25. La reacción se iniciaría a través de la coordinación del catalizador de oro al aleno y el ataque intramolecular del indol por C3 a uno de los carbonos activados del aleno dando lugar a los intermedios espirocíclicos **I** (*via a*) o **II** (*via b*).<sup>126</sup> El intermedio **I** podría evolucionar, mediante el ataque del alquenilo sobre el catión iminio, hasta el carbenoide de oro **III**. A continuación, la apertura del anillo de ciclopropano provocaría la rearomatización del indol y una etapa de protodesmetalación sobre **IV** conduciría a la formación del dihidrocarbazol **36**. Por otra parte, el espirociclo **II** podría evolucionar por, al menos, tres caminos de reacción diferentes. Uno de ellos, que implica la migración del carbono unido a R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> (*via b<sub>1</sub>*), generaría también el producto **36** a través de

<sup>126</sup> La formación de los intermedios **I** estaría apoyada por nuestros estudios previos en reacciones de 3-propargilindoles (Ver capítulo 2.1), mientras que el papel de los espirociclos **II** como intermedios también ha sido documentada como se demuestra en los ejemplos explicados en los Antecedentes Generales.

los intermedios **V** y **IV**. Sin embargo, la migración 1,2 de alquilo alternativa (*via*  $b_2$ ), y la posterior rearomatización y etapa de protodesmetalación darían lugar al otro regioisómero **37**. Además, el espirociclo **II** también podría evolucionar, en una etapa asistida por el metal, hasta el intermedio **VII** (*via*  $b_3$ ). A continuación, el ataque del indol sobre el carbenoide de oro conduciría a la formación del derivado espirocíclico **VIII** que, mediante una secuencia ciclación/apertura de anillo y protodesmetalación, evolucionaría hasta **37**.

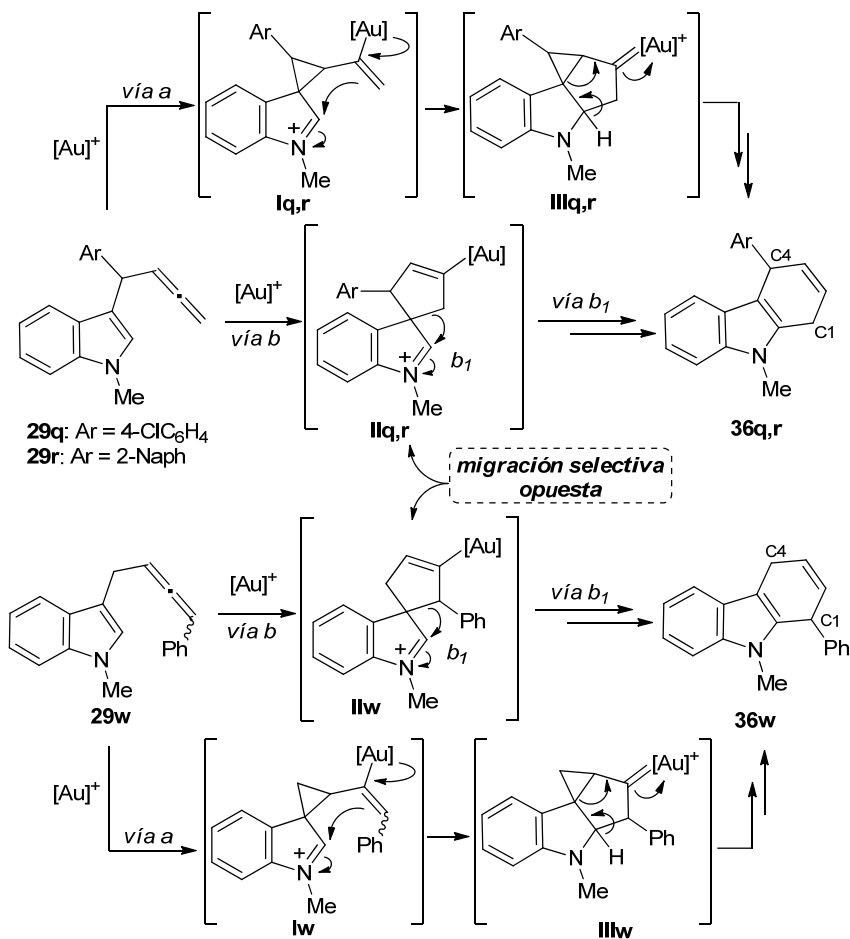


Esquema 2.3.25

Teniendo en cuenta los resultados experimentales expuestos anteriormente, pensamos que, lo más probable, es que todos los caminos de reacción propuestos sean viables en función del sustrato empleado y de las condiciones de reacción. En este sentido, a continuación se explican algunas evidencias experimentales que apoyan la existencia de las *vias a* y  $b_3$ .

**Vía a**

Como ya hemos explicado, los 3-alenilmetilindoles **29q,r,w** dieron lugar de forma selectiva a los dihidrocarbazoles **36q,r,w**, los cuales, en base a nuestra propuesta, deberían formarse a través de las *vías a* y *b<sub>1</sub>* (Esquema 2.3.26). Si la *vía b* fuera la única ruta operativa, se formarían los intermedios **IIq,r,w**, análogos entre sí y, por lo tanto, se esperaría que en todos los casos se produjera la migración del mismo resto alquilo dando lugar a productos con el mismo patrón de sustitución.



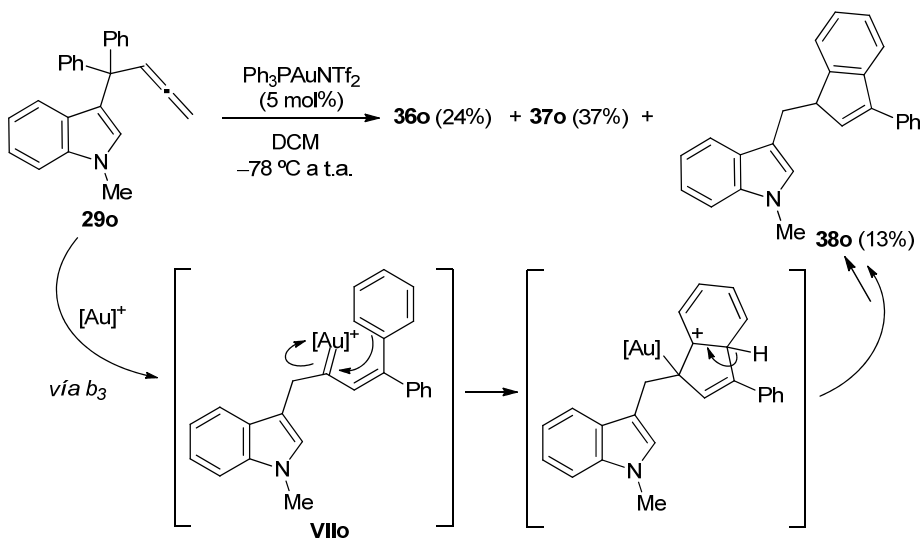
Esquema 2.3.26

Sin embargo, mientras que **29q,r** evolucionaron hasta los productos **36q,r** con el sustituyente aromático sobre el C4 del dihidrocarbazol, el alenilmetilindol **29w** generó el dihidrocarbazol **36w** con el grupo Ph sobre el C1. Por lo tanto, para

explicar estos resultados debemos considerar que una ruta alternativa, la *vía a*, está operando en la formación de al menos uno de estos sustratos.

***Vía b<sub>3</sub>***

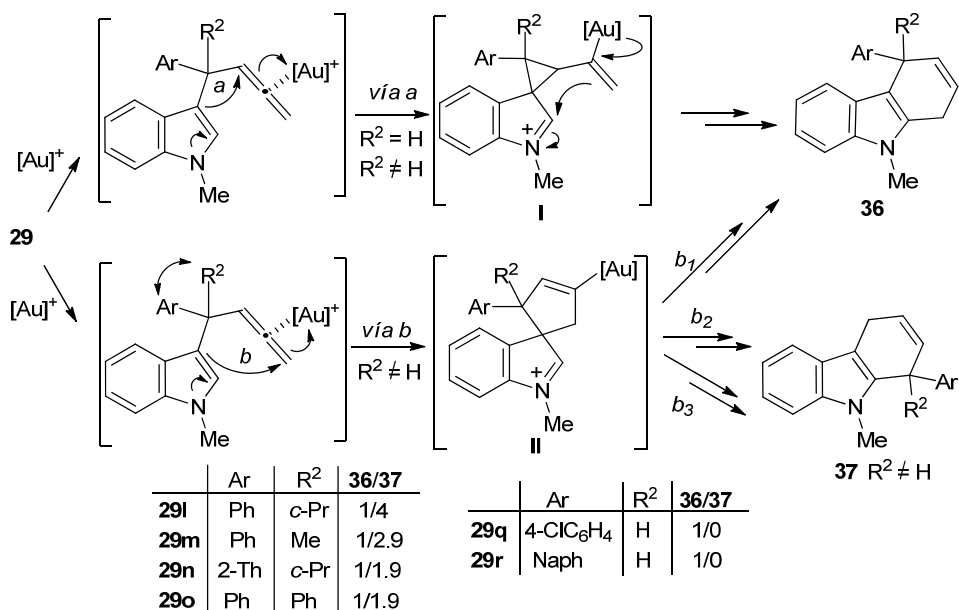
La *vía b<sub>3</sub>* opera, al menos de forma parcial, en el caso de la reacción del 3-alenilmetilindol **29o**, como se deduce de la formación del indeno **38o** que fue aislado con un 13% de rendimiento (Esquema 2.3.27). Este subproducto podría derivar de una ciclación iso-Nazarov sobre el correspondiente intermedio **VIIo**. Esta ciclación también podría considerarse como una reacción tipo Friedel–Crafts.



**Esquema 2.3.27**

Por otra parte, podemos justificar algunos de los resultados experimentales observados teniendo en cuenta el mecanismo de reacción propuesto (Esquema 2.3.25). Por ejemplo, el cambio tan acusado en la selectividad de las reacciones de los alenos terminales con un centro terciario en la posición alílica **29q,r**, frente a la reactividad de los alenos terminales con un centro cuaternario **29l-p** podría justificarse con el mecanismo propuesto y el efecto Thorpe–Ingold de los sustituyentes sobre la posición alílica (Esquema 2.3.28). Debido a este efecto, en los sustratos **29l-p** el carbono terminal del aleno se encontraría a una distancia menor del indol que en los alenos **29q,r**, lo que podría suponer que, mientras para los primeros el ataque del indol a dicha posición (*vía b*) estaría favorecido, en los 3-alenilmetilindoles **29q,r** este ataque sería más complicado (Esquema 2.3.28). En

este caso, el indol preferiría atacar al otro carbono activado del aleno (vía *a*), que se encontraría más cerca, conduciendo a la formación exclusiva de los dihidrocarbazoles **36**, tal y como se ha observado experimentalmente. Sin embargo, en los 3-alenilmetilindoles con un centro cuaternario en la posición alílica **29l–p** el ataque del indol a cualquiera de los dos carbonos activados del aleno sería, en principio, posible (vía *a* y *b*).



Esquema 2.3.28

### 2.3.5. CONCLUSIONES

En este apartado se ha estudiado la reacción de cicloisomerización de 3-alenilmetilindoles catalizada por complejos de oro. Es destacable que estos alenos no habían sido sintetizados hasta el momento, por lo que este trabajo ha supuesto la revisión y estudio en profundidad de distintas rutas sintéticas para la obtención de alenos a partir de alquinos descritas por otros autores. Finalmente, la preparación de los 3-alenilmetilindoles se consiguió, en la mayor parte de los casos, mediante el método de Myers partiendo de los respectivos alcoholes propargílicos, o mediante la isomerización de alquinos con un protón ácido en la posición propargílica. Con estas metodologías, se prepararon un gran número de 3-alenilmetilindoles con distintos sustituyentes sobre la posición alílica y la posición terminal del aleno.

Por otra parte, la reacción catalizada por complejos de Au(I) de los 3-alenilmetilindoles sintetizados condujo a la formación de dihidrocarbazoles altamente sustituidos a través de la funcionalización formal del enlace C2–H del indol con el aleno. Mediante el estudio de la reacción podemos concluir que la regioselectividad del proceso está influenciada, principalmente, por la naturaleza de los sustituyentes sobre las posiciones alílica y terminal del 3-alenilmetilindol de partida, aunque las condiciones de reacción empleadas (sistema catalítico y disolvente) también tienen un efecto no despreciable. Además, en base a evidencias experimentales se ha propuesto un posible mecanismo con diferentes caminos de reacción que explicaría los resultados observados.

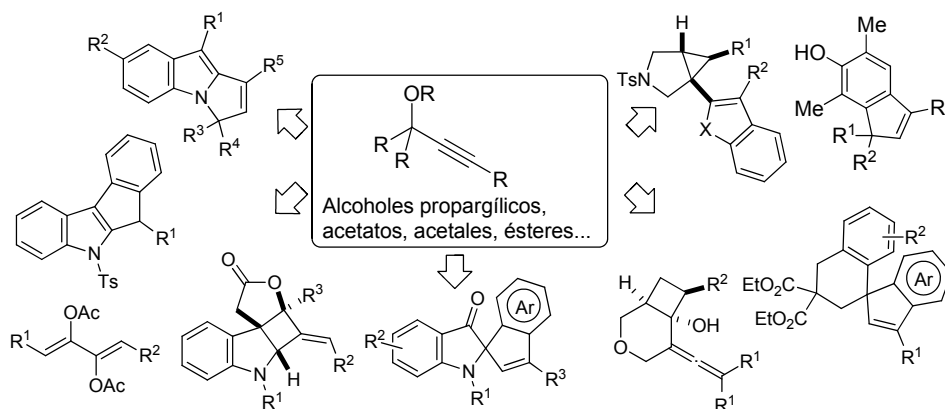


## Capítulo 3

# Reacciones de 4-Indol-3-ilbut-2-inoles Catalizadas por Complejos de Oro y por Ácidos de Brønsted

### 3.0. INTRODUCCIÓN

Uno de los principales retos en Síntesis Orgánica es la obtención de compuestos estructuralmente complejos mediante transformaciones directas sobre precursores sencillos. En este sentido, los alcoholes propargílicos y sus derivados se han convertido en sustratos de partida muy atractivos debido a que pueden ser transformados en distintas estructuras acíclicas, carbocíclicas o heterocíclicas de forma fácil y directa (Esquema 3.1).<sup>127</sup>

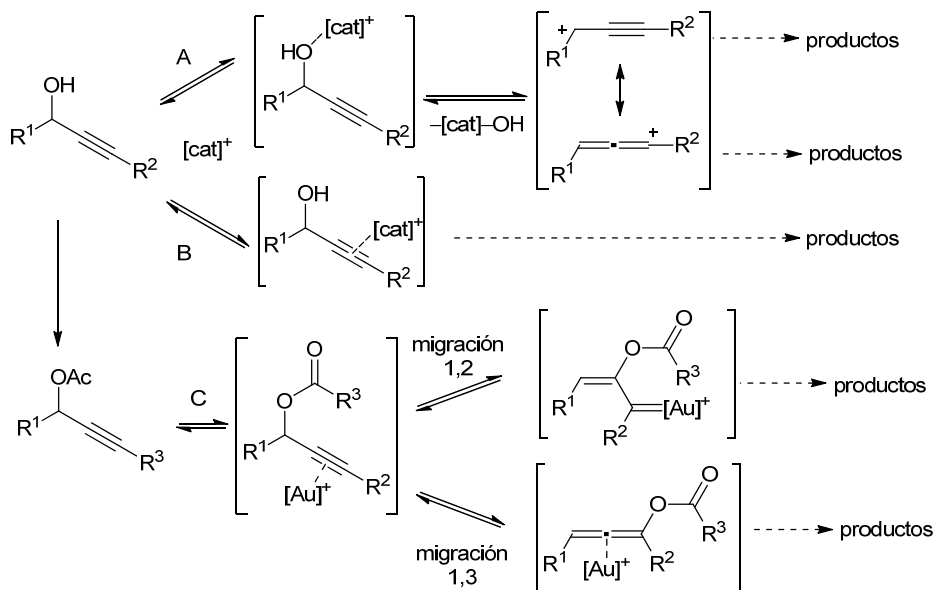


**Esquema 3.1**

Los alcoholes propargílicos combinan en su estructura dos funcionalidades, un triple enlace y un alcohol, por lo que pueden derivatizarse fácilmente, bien a través del grupo hidroxilo, o bien a través del alquino. Así, como se planteó en el primer capítulo, mediante la activación del grupo hidroxilo con catalizadores oxofílicos, estos alcoholes pueden sufrir ataques nucleofílicos directos que dan lugar a diferentes productos (Esquema 3.2.A). Asimismo, el triple enlace de los alcoholes propargílicos y sus derivados también puede ser activado por catalizadores carbofílicos, como los complejos de oro, provocando reacciones muy variadas

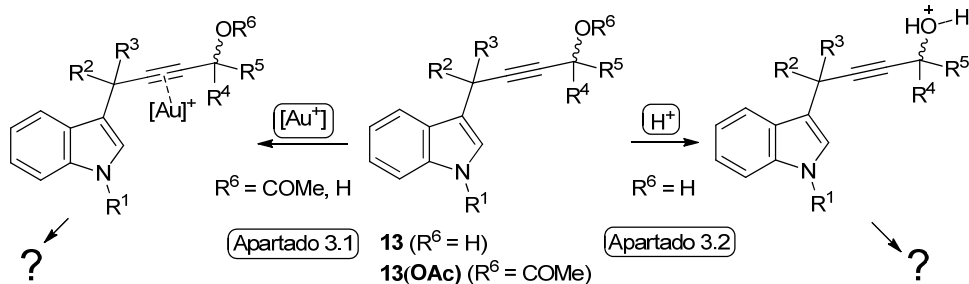
<sup>127</sup> a) Y. Zhu, L. Sun, P. Lu, Y. Wang, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1911–1925; b) B. J. Ayers, P. W. H. Chan, *Synlett* **2015**, 1305–1339; c) Ver referencias 45 y 100b.

(Esquema 3.2.B). En concreto, es conocido que los carboxilatos propargílicos pueden experimentar migraciones 1,2 ó 1,3 del grupo carboxilato en presencia de catalizadores de oro dando lugar a distintas transformaciones (Esquema 3.2.C).



Esquema 3.2

Debido a las posibilidades sintéticas que ofrece el empleo de alcoholes propargílicos y sus derivados como sustratos de partida, en este capítulo nos propusimos estudiar la reactividad de alcoholes o acetatos propargílicos que presentan un resto indólico sobre la otra posición propargílica (Esquema 3.3). En la primera parte del capítulo evaluaremos la evolución de estos sustratos en presencia de catalizadores de oro (apartado 3.1) y, en la segunda parte, en presencia de catalizadores ácidos de Brønsted (apartado 3.2).



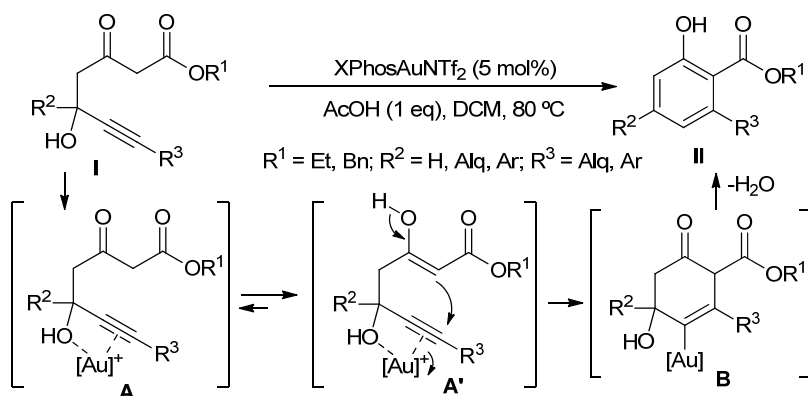
Esquema 3.3

### 3.1. REACCIONES DE 4-INDOL-3-ILBUT-2-INOLES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

#### 3.1.1. ANTECEDENTES: REACCIONES DE ALCOHOLES Y ACETATOS PROPARGÍLICOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE ORO

Dado que la reactividad de alcoholes y acetatos propargílicos en presencia de catalizadores de oro es muy amplia, en este apartado se han intentado resumir algunas reacciones representativas y relacionadas con el trabajo experimental desarrollado a continuación.

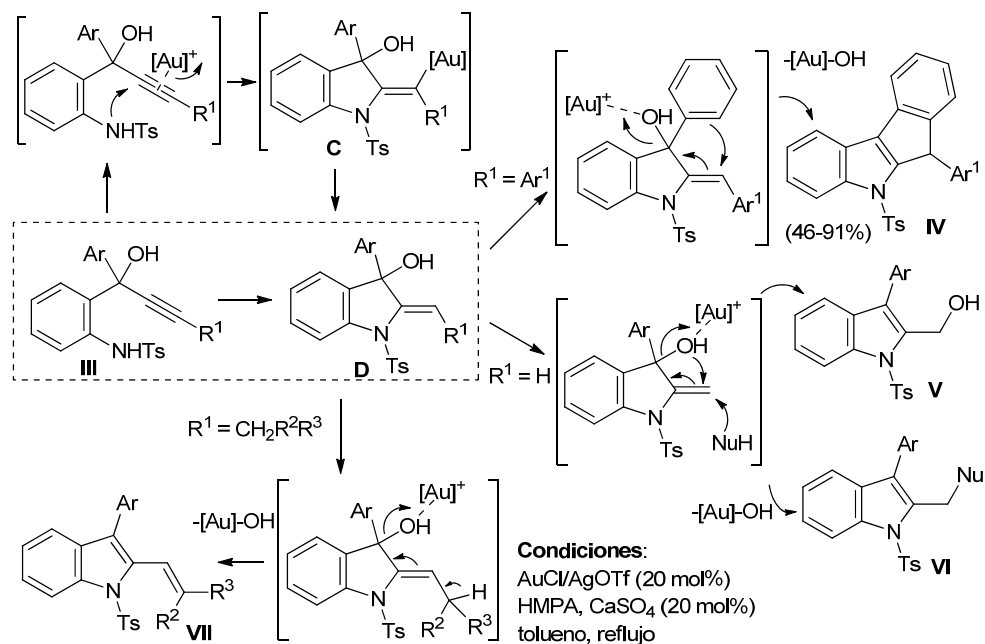
Empleando alcoholes propargílicos como sustratos de partida, se han diseñado distintas transformaciones catalizadas por especies de oro que implican el ataque intramolecular de un nucleófilo presente en la molécula sobre el triple enlace activado. Por ejemplo, la reacción de los alcoholes propargílicos **I** en presencia de cantidades catalíticas de XPhosAuNTf<sub>2</sub> y de AcOH se iniciaría mediante la alquilación intramolecular del triple enlace activado por el oro a través del intermedio enólico **A'** generándose **B** (Esquema 3.1.1).<sup>128</sup> La posterior rearomatización con pérdida de agua seguida de una etapa de protodesmetalación daría lugar al fenol **II**. La presencia de AcOH en la reacción parece necesaria para promover los equilibrios ceto-enólicos así como para facilitar la deshidratación y protodesmetalación finales.



Esquema 3.1.1

<sup>128</sup> W. T. Teo, W. Rao, C. J. Huan Ng, S. W. Y. Koh, P. W. H. Chan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1248–1251.

Los mismos autores describieron la reacción de hidroaminación intramolecular de los aminofenilpropinoles **III** en presencia de especies de oro.<sup>129</sup> En este caso, la activación del triple enlace por el complejo de oro provocaría el ataque intramolecular del grupo amino dando lugar al intermedio **C** (Esquema 3.1.2). Su protodesmetalación conduciría a la formación de la especie **D** que podría sufrir diferentes transformaciones *in-situ* gracias a la activación del grupo hidroxilo por el catalizador de oro. Así, cuando R<sup>1</sup> es un grupo aromático se obtuvieron los indenil indoles fusionados **IV**, que procederían de una alquilación Friedel–Crafts intramolecular. Sin embargo, cuando R<sup>1</sup> = H la especie **D** experimenta una isomerización alílica del grupo hidroxilo dando lugar al indolilmetanol **V**. En presencia de un nucleófilo se obtendría los productos **VI** a través de un ataque S<sub>N</sub><sup>2</sup>. Por último, una deshidratación sobre **D** cuando R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>R<sup>2</sup> conduciría a la formación del 2-vinilindol **VII**. Además, el intermedio **D** se pudo aislar en algunos casos, lo que apoyaría los mecanismos propuestos.

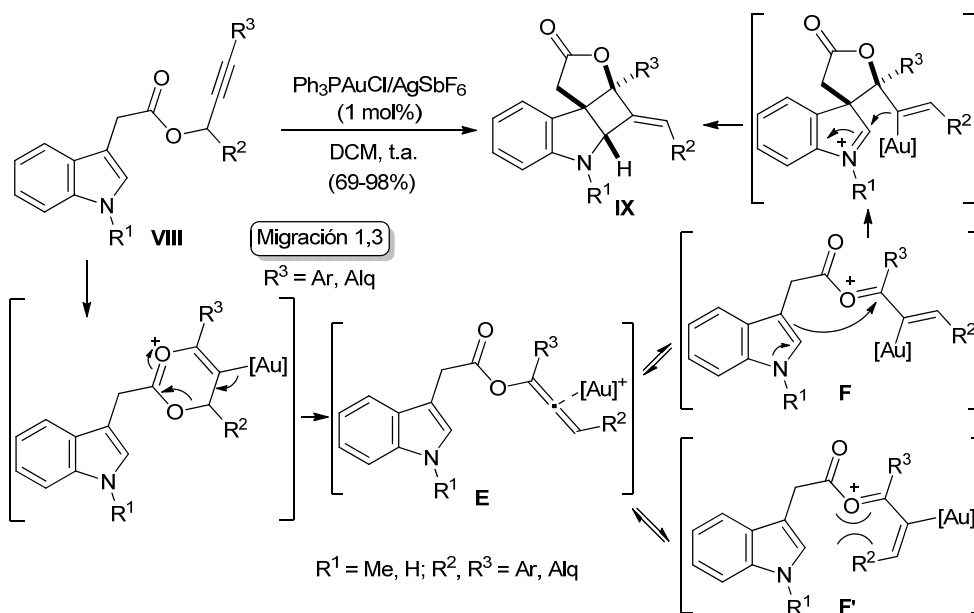


Esquema 3.1.2

Por otra parte, las reacciones que emplean carboxilatos propargílicos como sustratos de partida suelen iniciarse a través de migraciones 1,2 ó 1,3 del grupo

<sup>129</sup> P. Kothandaraman, W. Rao, S. J. Foo, P. W. H. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4619–4623.

carboxilato (Ver Esquema A.6). Mientras que los alquinoles terminales o con un sustituyente aceptor de carga evolucionan selectivamente mediante migraciones 1,2, los alcoholes propargílicos internos sufren generalmente migraciones 1,3 obteniéndose alenos, los cuales pueden ser reactivados por el oro en el propio medio de reacción. Este es el caso de la reacción descrita por Zhang y col. que emplea los carboxilatos **VIII** como sustratos de partida para la obtención de los ciclobutanos tetracíclicos **IX** con un doble enlace *E* exocíclico (Esquema 3.1.3).<sup>130</sup> En esta reacción, tras la migración 1,3 del carboxilato, la reactivación del aleno por el oro daría lugar al intermedio **F** o **F'**, menos favorecido termodinámicamente debido a efectos estéricos. Por lo tanto, el equilibrio **F**–**E**–**F'** estaría desplazado hacia **F**, sobre el que tendría lugar el ataque del indol al catión oxonio. Por último, la captura del catión iminio por parte del alquenal oro conduciría al producto **IX**.



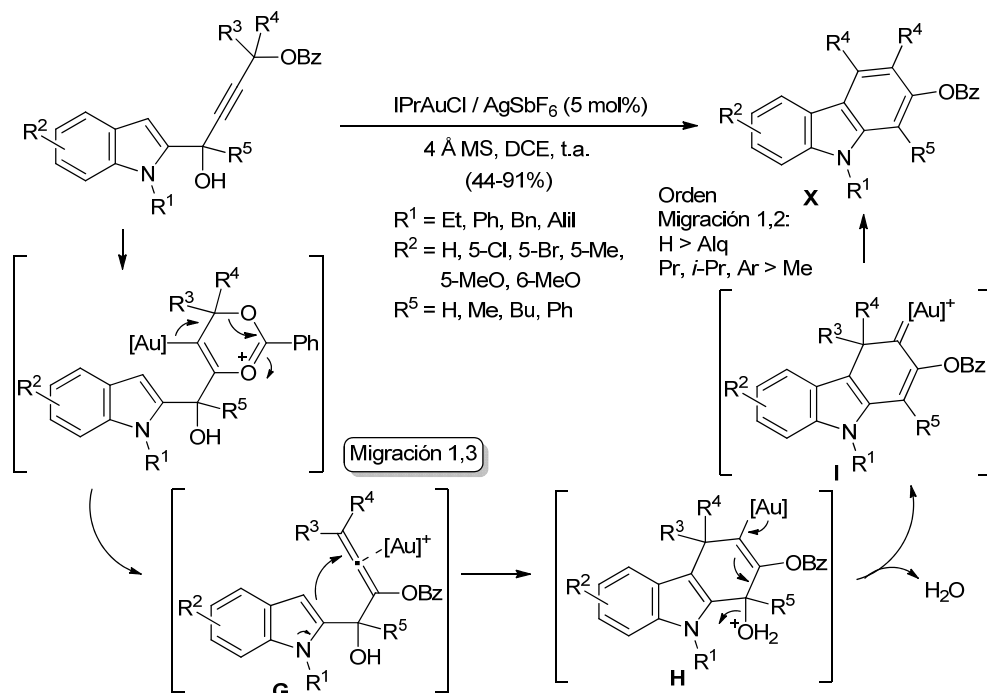
Esquema 3.1.3

Por otra parte, empleando benzoatos propargílicos con un grupo indol y un grupo hidroxilo en la otra posición propargílica se obtuvieron los carbazoles **X**.<sup>131</sup> La reacción se iniciaría de forma análoga al caso anterior, a través de una migración 1,3 del grupo carboxilato sobre el triple enlace activado por el oro

<sup>130</sup> L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804–16805.

<sup>131</sup> Y. Qiu, J. Zhou, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14589–14593

generándose el aleno **G** (Esquema 3.1.4). A continuación, tendría lugar el ataque nucleofílico del indol por C3 sobre el aleno activado formándose la especie viniloro **H**. La protonación del grupo hidroxilo y la salida de agua conduciría a la formación del intermedio **I** sobre el que se produciría una migración selectiva 1,2 de R<sup>4</sup>. Este proceso, a partir del intermedio **G**, es similar a las reacciones explicadas anteriormente de 1-indolil-2,3-alenoles en presencia de catalizadores de oro o platino (ver capítulo 2.3.1.2).



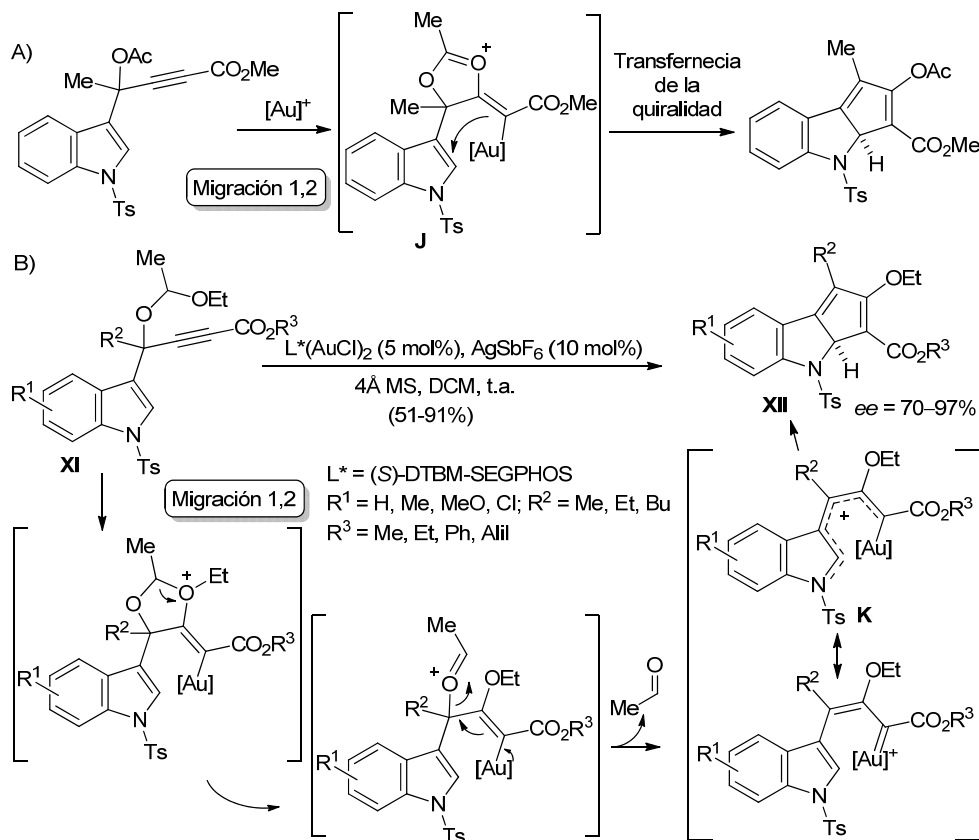
Esquema 3.1.4

Asimismo, Toste y col. estudiaron las reacciones de acetatos y acetales propargílicos que poseen un grupo indol sobre la misma posición propargílica (Esquema 3.1.5).<sup>132, 133</sup> Estos sustratos, evolucionan hasta ciclopenta[*b*]indoles sustituidos mediante una migración 1,2 del acetato y una ciclación posterior con el indol. Para los acetatos propargílicos el proceso transcurre con transferencia de la

<sup>132</sup> W. Zi, H. Wu, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3225–3228.

<sup>133</sup> Para ver reacción de los acetatos de 1(*1H*-indol-3-ilo)but-2-ino-1-ilo catalizada por platino en vez de por oro: B. A. B. Prasad, F. K. Yoshimoto, R. Sharpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12468–12469.

quiralidad, por lo que se propone que la ciclación se produce de forma concertada a través del intermedio quiral **J** (Esquema 3.1.5.A).<sup>134</sup> Sin embargo, en el caso de los acetales propargílicos **XI**, la reacción se puede llevar a cabo de forma enantioselectiva empleando catalizadores de oro quirales (Esquema 3.1.5.B). En este caso, los autores explican el control estereoquímico del proceso a través del intermedio plano y aquiral **K**, que evolucionaría mediante una reacción imino-Nazarov hasta el ciclopenta[*b*]indol **XII**.



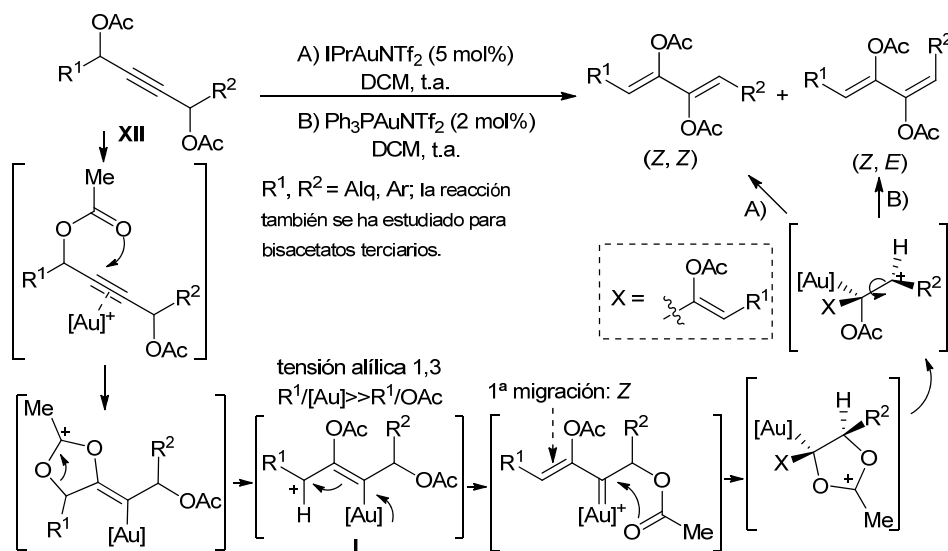
Esquema 3.1.5

Por su parte Nevado y col., con la idea de desencadenar nuevas transformaciones posteriores a la migración del acetato, introdujeron un segundo grupo acetato en la otra posición propargílica.<sup>135</sup> Así, en presencia de catalizadores

<sup>134</sup> a) X. D. Shi, D. J. Gorin, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802–5803; b) O. N. Faza, C. S. López, R. Álvarez, A. R. de Lera, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2434–2437.

<sup>135</sup> X. Huang, T. de Haro, C. Nevado, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5904–5908.

de oro, los diacetatos **XII** evolucionaron hasta 1,3-dienos mediante una migración 1,2 de ambos grupos acetato (Esquema 3.1.6). Para sustratos asimétricos, los autores indican que el acetato que primero migra se correspondería con el acetato situado en la posición propargílica con grupos más estabilizantes pero menos voluminosos que los presentes en la otra posición. Por otra parte, la estereoquímica del doble enlace generado en la primera migración es siempre *Z* (ver intermedio **L**). Sin embargo, el control de la configuración del otro doble enlace dependería principalmente de factores electrónicos de los sustituyentes aunque, en general, el empleo del catalizador IPrAuNTf<sub>2</sub> favorece la obtención de la olefina *Z*, mientras que el Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> conduce a la obtención de la olefina *E* de forma mayoritaria.



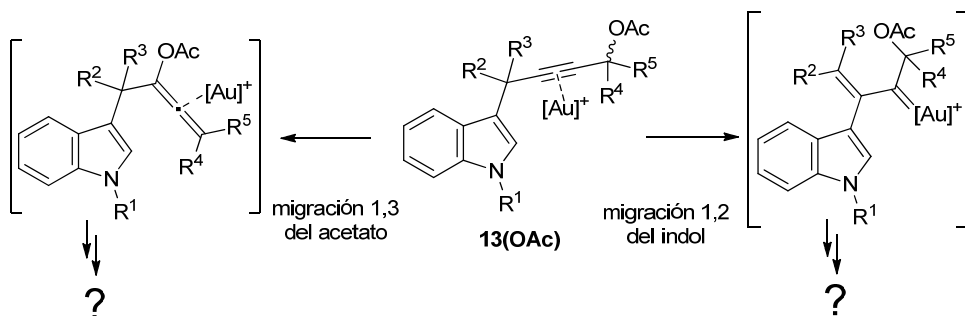
Esquema 3.1.6

### 3.1.2. OBJETIVO

El objetivo inicial que nos planteamos en este apartado fue el estudio de la reacción de los acetatos derivados de los alcoholes propargílicos **13** en presencia de catalizadores de oro. Estos sustratos que poseen un alquino con un grupo indol en una de las posiciones propargílicas y un grupo acetato en la otra posición propargílica presentan gran interés ya que, dados los antecedentes y resultados previos, tanto el grupo acetato como el grupo indol podrían sufrir una migración tras la activación del triple enlace por el oro. De esta forma, bien mediante la



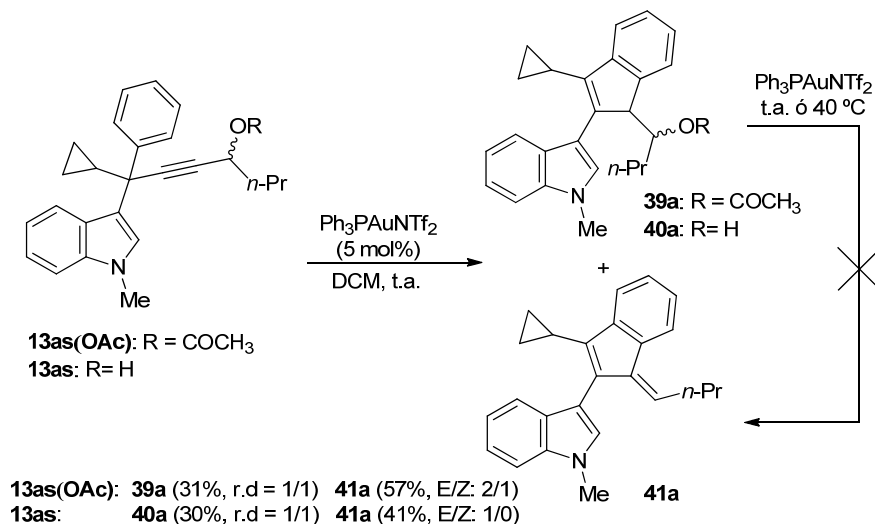
migración inicial 1,2 del indol, o bien a través de la migración 1,3 del acetato esperable al tratarse de un alquino interno, se podrían desencadenar distintas transformaciones en cascada (Esquema 3.1.7).



Esquema 3.1.7

### 3.1.3. RESULTADOS PRELIMINARES Y OPTIMIZACIÓN

Para abordar el objetivo propuesto comenzamos evaluando la reacción del acetato derivado del alcohol **13as** con cantidades catalíticas de  $Ph_3PAuNTf_2$  en DCM y a temperatura ambiente (Esquema 3.1.8).<sup>136</sup>



Esquema 3.1.8

<sup>136</sup> El acetato **13as(OAc)** se obtuvo a partir del alcohol **13as** por tratamiento con  $Ac_2O$ ,  $NEt_3$  y DMAP en DCM.

Bajo estas condiciones se obtuvo una mezcla de productos formada por el alquilindeno **39a** y el metilenindeno **41a** en una relación  $\sim 1/2.1$ . El producto **39a** se aisló con un rendimiento del 31% y podría proceder de la migración 1,2 de indol seguida de la ciclación iso-Nazarov descrita previamente (ver capítulo 2.1). Por otra parte, el nuevo producto, el 2-indol-3-ilbenzofulveno **41a**, se obtuvo como mezcla 2/1 de isómeros geométricos y con un rendimiento del 57%. La estructura de ambos compuestos, **39a** y **41a**, indica que la migración del indol ocurre de forma selectiva sin competencia de la migración del grupo acetato. Por otra parte, partiendo del 4-indol-3-ilbut-2-inol **13as**, en vez de su derivado acetilado, se obtuvo el alcohol **40a** con un rendimiento del 30%, mientras que el benzofulveno **41a** se obtuvo con un rendimiento del 41% y como un único isómero geométrico, *E*.<sup>137</sup> Aunque *a priori* podría pensarse que el benzofulveno **41a** procede de una simple reacción de eliminación del acetato **39a** o del alcohol **40a**, descartamos esta posibilidad al comprobar que ni **39a** ni **40a** evolucionaron hasta **41a** bajo las condiciones de reacción o incluso a reflujo.

Los benzofulvenos o 1-metilenindenos son compuestos muy interesantes con distintas aplicaciones en la química organometálica (precursores de ligandos indenilo), en ciencia de los materiales y en química médica.<sup>138</sup> Por ello, se han diseñado diferentes estrategias para acceder a este tipo de estructuras.<sup>139</sup> Debido al interés por el desarrollo de nuevas rutas para la generación de benzofulvenos funcionalizados, decidimos profundizar en el estudio de esta reacción con el objetivo de mejorar la selectividad hacia el derivado benzofulveno y poder obtener estos productos con buenos rendimientos.

Para evaluar las condiciones del proceso elegimos como sustrato modelo el indolilbutinol **13as** (Tabla 3.1.1). Después del experimento inicial con  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  (entrada 1), comprobamos que al adicionar un ácido o una base en el medio de reacción no se producía ninguna variación en la selectividad (entradas 2–3). El

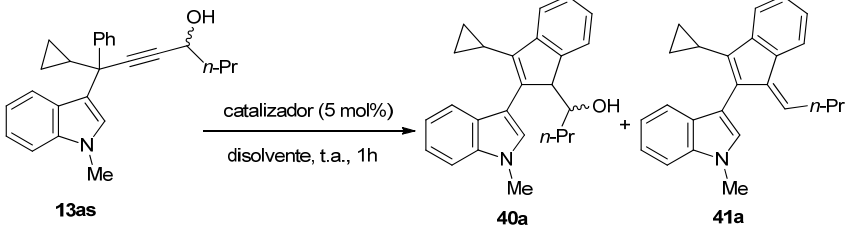
<sup>137</sup> La configuración del doble enlace fue determinada mediante análisis de  $^1\text{H}$  RMN y NOESY.

<sup>138</sup> a) T. Nakano, K. Takewaki, T. Yade, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9182–9183; b) A. Cappelli, G. P. Mohr, M. Anzini, S. Vomero, A. Donati, M. Casolaro, R. Mendichi, G. Giorgi, F. Makovec, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9473–9476; c) H. G. Alt, A. Köppl, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1205–1222; d) S. V. Kovalenko, S. Peabody, M. Manoharan, R. J. Clark, I. V. Alabugin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2457–2460.

<sup>139</sup> a) C. S. Bryan, M. Lautens, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2754–2757; b) S. Ye, X. Yang, J. Wu, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2950–2952; c) K. Tsuchikama, M. Kasagawa, K. Endo, T. Shibata, *Synlett* **2010**, 97–100; d) R. K. Chinnagolla, M. Jeganmohan, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 417–423.

resultado de la reacción tampoco cambió al preformar la especie activa de oro mediante el empleo de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  y la sal de plata  $\text{AgNTf}_2$  (entrada 4).

**Tabla 3.1.1:** Efecto de las condiciones de reacción en la reactividad de **13as**.<sup>a</sup>



entrada	Sistema Catalítico	Disolvente	Relación <b>40a/41a</b> <sup>b</sup>
1	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	DCM	1/2
2	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2/\text{PTSA}$ (0.5 eq)	DCM	1/2
3	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (3 eq)	DCM	1/2
4	$\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2$	DCM	1/2
5	XPhosAuNTf <sub>2</sub>	DCM	2/1
6	$\text{Et}_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2$	DCM	1.5/1
7	$\text{IPrAuCl}/\text{AgNTf}_2$	DCM	1/3
8	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2$	DCM	1/3.5
9	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2$	tolueno	1/2
10	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2$	THF	1/3
11	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2$	DME	1/2
12	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2$	$\text{MeNO}_2$	1/3
13	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$	DCM	1/3
13	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgBF}_4$	DCM	1/3
14	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgOTs}$	DCM	1/3
15	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$	DCM	1/3
16	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2$	DCM <sup>c</sup>	1/7 (75%) <sup>d</sup>

<sup>a</sup>El alcohol **40a** se obtuvo en todos los casos como mezcla 1/1 de distereoisómeros. El benzofulveno **41a** se obtuvo selectivamente como isómero *E* salvo en las entradas 7, 10 y 11, en las que se obtuvo como mezclas de isómeros geométricos. <sup>b</sup>Determinado mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Temperatura = -78 °C. <sup>d</sup>Entre paréntesis rendimiento aislado.

Por otra parte, cuando se utilizaron como catalizadores complejos de Au(I) con ligandos más básicos como XPhos o Et<sub>3</sub>P la selectividad hacia el benzofulveno **41a** fue menor (entradas 5–6). Sin embargo, el empleo de IPr como ligando condujo a un aumento en la proporción **41a/40a** aunque, en este caso, el benzofulveno **41a** se obtuvo como mezcla de isómeros *Z/E* (entrada 7). Finalmente, un ligando más  $\pi$ -ácido, como el fosfito, condujo a un aumento en la selectividad hacia el benzofulveno **41a**, el cual que se obtuvo nuevamente como un único isómero geométrico *E* (entrada 8).

Una vez elegido el trifenilfosfito como el mejor ligando para favorecer la formación del benzofulveno **41a**, estudiamos la selectividad del proceso empleando distintos disolventes. Sin embargo, ninguno de los disolventes que fueron testados condujo a un mejor resultado que el obtenido con DCM (entradas 8–12). A continuación, pasamos a valorar el efecto del contranión del sistema catalítico sobre la selectividad de la reacción. Utilizando distintas sales de plata no se observaron variaciones significativas en las proporciones de **40a/41a** obtenidas, lo que indicaría que el contranión del complejo de Au(I) no tiene un efecto apreciable en la selectividad (entradas 8,13–15).

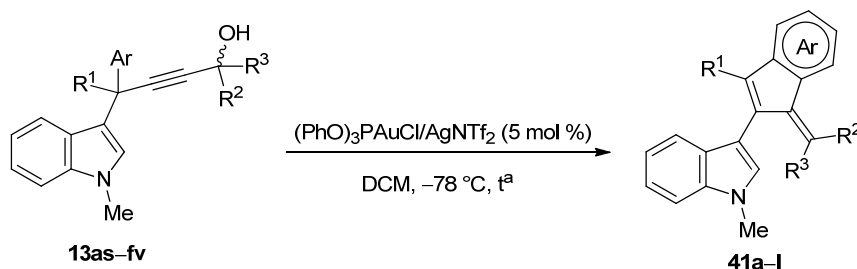
Finalmente, con el sistema catalítico optimizado, (PhO)<sub>3</sub>PAuCl/AgNTf<sub>2</sub> en DCM, llevamos a cabo la reacción a –78 °C. A esta temperatura se consiguió mejorar la proporción de benzofulveno **41a** hasta 7/1, y pudimos aislar el producto de interés con un rendimiento del 75% (entrada 16).

### 3.1.4. SÍNTESIS DE 2-INDOL-3-ILBENZOFULVENOS

Después de optimizar las condiciones del proceso para obtener selectivamente el derivado 2-indol-3-ilbenzofulveno pasamos a evaluar el alcance de la reacción. En primer lugar comprobamos el efecto en la reactividad de los sustituyentes situados sobre el carbono adyacente al grupo hidroxilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> (Tabla 3.1.2, entradas 1–6). De esta forma, al partir del alcohol propargílico primario **13au** se obtuvo el 1-metilenindeno **41b** de forma mayoritaria, y con un rendimiento del 77% (entrada 2). Un comportamiento similar se observó al emplear un alcohol bencílico como **13ap** el cual, condujo a la formación del benzofulveno **41c** con un rendimiento excelente y como un único isómero geométrico (*E*), cuya estructura fue confirmada mediante

difracción de rayos X (entrada 3).<sup>140</sup> Del mismo modo, el alquino **13av** que posee un grupo metilo en la posición adyacente al grupo hidroxilo, evolucionó de forma preferente hacia la formación del benzofulveno **41d** que se aisló con un rendimiento del 84% y con completa estereoselectividad (entrada 4).

**Tabla 3.1.2:** Reacción catalizada por complejos de Au(I) de los 4-indol-3-ilbut-2-inoles **13as–fv**. Síntesis de los 4-indol-3-ilbenzofulvenos **41a–l**.



	<b>13</b>	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<b>41/40<sup>b</sup></b>	<b>41</b>	Rto. (%) <sup>c</sup>
1	<b>13as</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	7/1	<b>41a</b>	75
2	<b>13au</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	H	H	9/1	<b>41b</b>	77
3	<b>13ap</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	>10/1	<b>41c</b>	80
4	<b>13av</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Me	H	6/1	<b>41d</b>	84
5	<b>13aj</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	Me	Me	1/1.5	<b>41e</b>	32
6	<b>13ai</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1/7	<b>41f</b>	8
7	<b>13bu</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> -Pr	H	H	2/1	<b>41g</b>	45
8	<b>13bp</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> -Pr	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	3/1	<b>41h</b>	51
9	<b>13ev</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> -Pr	Me	H	7/1	<b>41i</b>	78
10	<b>13iu</b>	Ph	Me	H	H	3/1	<b>41j</b>	35
11	<b>13ju</b>	2-Th	Me	H	H	– <sup>d</sup>	<b>41k</b>	30 <sup>e</sup>
12	<b>13fv</b>	Ph	<i>i</i> -Pr	Me	H	1.5/1	<b>41l<sup>f</sup></b>	50

<sup>a</sup>Los tiempos de reacción variaron entre 15 minutos y 1 h. <sup>b</sup>Determinado mediante análisis por <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Rendimiento aislado después de columna cromatográfica. También se aisló **40** en los siguientes casos: entrada 5 (**40e**, 54%), entrada 6 (**40f**, 70%), entrada 10 (**40j**, 18%), entrada 12 (**40l**, 31%) <sup>d</sup>No determinada. <sup>e</sup>Descomposición parcial del producto después de columna cromatográfica. <sup>f</sup>Obtenido como mezcla 5/1 de isómeros *E/Z*.

<sup>140</sup> Los parámetros estructurales de **41e** fueron depositados en “The Cambridge Crystallographic Data Centre” bajo el código CCDC-869753.

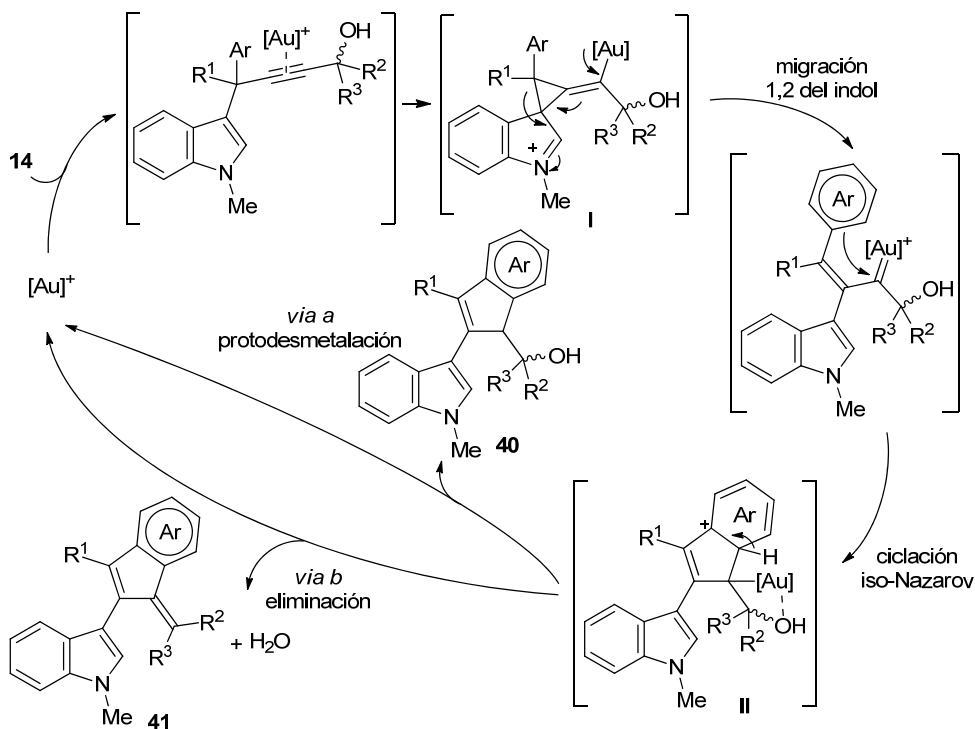
Sin embargo, con los alquinoles terciarios **13aj** y **13ai** la formación de los correspondientes 1-*terc*-hidroxialquilidenos **40e** y **40f** resultó mayoritaria (entradas 5–6). De hecho, en el caso del alquinol **13ai** que posee dos sustituyentes aromáticos sobre la posición propargílica adyacente al grupo hidroxilo, el benzofulveno **41f** sólo se pudo aislar con rendimiento del 8% (entrada 6). Las selectividades obtenidas (entradas 1–6) pueden resultar sorprendentes dado que *a priori* se podría pensar que los alcoholes terciarios (entradas 5–6) conducirían a una mayor proporción de benzofulveno que aquellos menos sustituidos, secundarios y primarios (entradas 1–4).

Una vez evaluado el efecto de los sustituyentes sobre la posición propargílica que soporta el grupo hidroxilo, ampliamos el alcance del proceso variando los sustituyentes sobre la posición propargílica adyacente al indol (entradas 7–12). Así, los alcoholes primario **13bu** y secundario **13bp**, que poseen un grupo 4-metoxifenilo en vez de un grupo fenilo sobre la posición propargílica, evolucionaron preferentemente hasta los correspondientes benzofulvenos **41g** y **41h**, aunque con selectividades y rendimientos moderados (entradas 7–8). Asimismo, el indolilbutinol **13ev** con un resto 4-clorofenilo en la posición propargílica, dio lugar al isómero *E* del benzofulveno **41i** con una selectividad elevada y un rendimiento excelente (entrada 9). Sin embargo, al cambiar el sustituyente alifático en la posición propargílica de ciclopropilo a otros grupos alquílicos como metilo o *i*-propilo se produjo un descenso en la selectividad observada por lo que los benzofulvenos **41j–l** sólo pudieron aislarse con rendimientos moderados (entradas 10–12). La presencia de un grupo 2-tienilo sobre la posición propargílica en **13ju** permitió la preparación del derivado metilenciclopenta[*b*]tiofeno **41k**, aunque este producto es sensible al medio ácido y el rendimiento tras la purificación por columna fue bajo (entrada 11).

### 3.1.5. PROPUESTA MECANÍSTICA

El mecanismo propuesto para justificar la formación de los hidroxialquilidenos **40** y de los metilenindenos **41** se muestra en el Esquema 3.1.9. De acuerdo con lo explicado en el capítulo 2.1, la coordinación inicial del catalizador de oro al triple enlace del alquinol **13** provocaría el ataque intramolecular del indol al alquino

activado generando el intermedio alquilidenciclopropano **I**. A continuación, la migración 1,2 del indol a través de la apertura del anillo de ciclopropano y la ciclación iso-Nazarov conducirían a la formación del intermedio **II** como ya se había descrito previamente. En este punto, la protodesmetalación habitual daría lugar al alcohol **40** regenerándose la especie catalítica de oro. Sin embargo, para explicar la formación del 2-indol-3-ilbenzofulveno **41** proponemos una posible interacción entre el oro y el átomo de oxígeno que induciría un proceso de eliminación de agua. Esta etapa, que podría ser concertada o por pasos, implicaría la regeneración del catalizador de oro y la formación del derivado de benzofulveno **41**.



Esquema 3.1.9

A partir de los resultados experimentales obtenidos, podemos afirmar que la selectividad del proceso (*via a vs via b*) depende de la naturaleza del ligando del complejo de oro, de la temperatura de reacción, de la naturaleza del grupo alquilo ( $R^1$ ) sobre la posición propargílica y sobre todo del impedimento estérico sobre el grupo hidroxilo. Así, con alcoholes primarios o secundarios la coordinación del grupo hidroxilo con el centro metálico estaría favorecida comparada con los alcoholes terciarios más impedidos estéricamente. Esto se traduciría en una mayor

selectividad de la eliminación en el primer caso, lo que concuerda con los resultados experimentales. Estos hechos también apoyan que la formación de los benzofulvenos **41** no se deba a una eliminación de agua sobre los alcoholes **40**, la cual debería estar más favorecida en alcoholes con mayor sustitución.

### 3.1.6 CONCLUSIONES

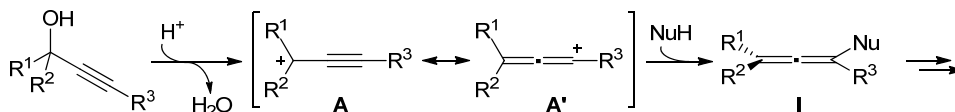
Para finalizar, podemos concluir que hemos diseñado una transformación intramolecular, catalizada por complejos de oro, sobre 4-indolil-3-ilbut-2-inoles que conduce a la formación de nuevos benzofulvenos con un sustituyente indol-3-ilo en la posición C2. Las condiciones de la reacción han sido optimizadas, comprobando que tanto el ligando del complejo de oro como la temperatura son factores clave en la selectividad de la reacción. A continuación se ha sintetizado una familia de derivados de benzofulveno cuyos rendimientos varían entre moderados y buenos en función de los sustituyentes sobre las posiciones propargílicas del alquínol de partida. Por último, hemos propuesto un mecanismo de reacción que implica un proceso en cascada con una secuencia: migración 1,2 de indol/ciclación auro-iso-Nazarov/eliminación para explicar la formación de los 2-indol-3-ilbenzofulvenos.



### 3.2. REACCIONES DE 4-INDOL-3-ILBUT-2-INOLES CATALIZADAS POR ÁCIDOS DE BRØNSTED

#### 3.2.1. ANTECEDENTES: REACCIONES S<sub>N</sub>' DE ALCOHOLES PROPARGÍLICOS CATALIZADAS POR ÁCIDOS DE BRØNSTED

En el capítulo 1 planteamos las reacciones entre alcoholes propargílicos y nucleófilos en presencia de catalizadores ácidos como una ruta de acceso a compuestos propargilados. Estos productos se podrían explicar mediante la forma resonante **A** por el ataque Friedel–Crafts del nucleófilo sobre la posición propargílica (ataque S<sub>N</sub>). Sin embargo, estas reacciones entre alcoholes propargílicos y nucleófilos también pueden conducir a la formación de los productos con estructura de aleno **I** si tenemos en cuenta la forma resonante **A'** (ataque S<sub>N</sub>', Esquema 3.2.1).



Esquema 3.2.1

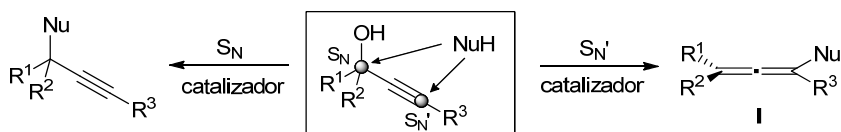
Además, en estas transformaciones es habitual que el catalizador empleado no sólo promueva la salida de agua que permite la obtención de los alenos **I**, sino que también suele mediar en transformaciones posteriores sobre los alenos generados que conducen a productos de mayor complejidad.

A continuación, se realizará una breve revisión de las reacciones más relevantes entre alcoholes propargílicos y nucleófilos en presencia de ácidos de Brønsted o de Lewis iniciadas por la formación de alenos **I**. Esta revisión se dividirá en reacciones intermoleculares que emplean nucleófilos externos, y reacciones intramoleculares, en las que el nucleófilo se encuentra en la misma molécula que el alcohol propargílico.

##### 3.2.1.1 Reacciones intermoleculares

Mientras que en las reacciones intramoleculares la regioselectividad del proceso suele estar controlada por las restricciones estructurales impuestas por el propio

sustrato, en las reacciones intermoleculares la competencia  $S_N$  vs  $S_N'$  es siempre posible (Esquema 3.2.2). En estos casos, la regioselectividad del proceso depende fundamentalmente de los sustituyentes sobre el alcohol propargílico, pero también está influenciada por el nucleófilo empleado y por las condiciones de reacción.



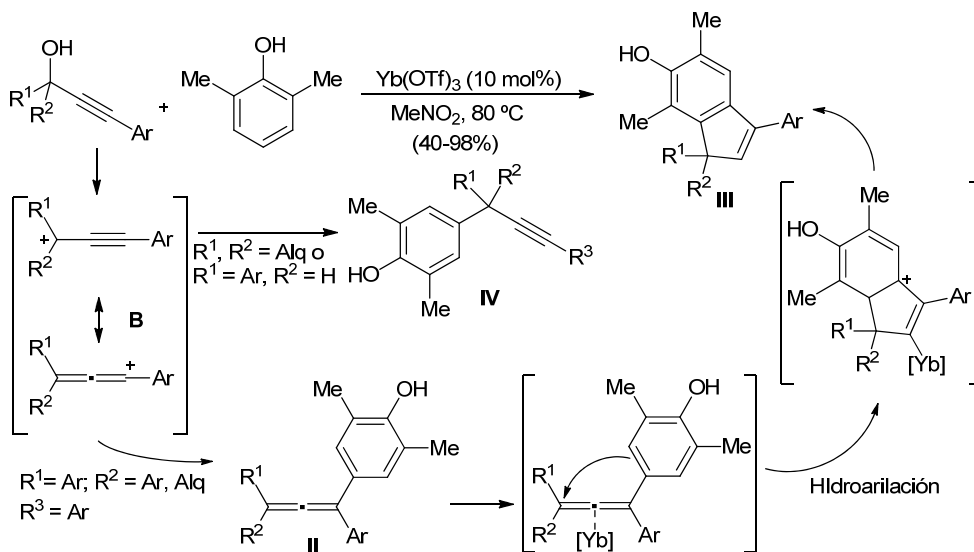
Esquema 3.2.2

En este apartado, y debido a su relación con la discusión de resultados, nos centraremos únicamente en transformaciones intermoleculares que emplean arenos ricos, entre los que se encuentra el indol, como nucleófilos. Sin embargo, debemos mencionar que otros nucleófilos como enoles, enaminas, alquenos, haluros o nucleófilos heteroatómicos, también han sido utilizados en estas reacciones.

#### Arenos ricos como nucleófilos

El empleo de arenos ricos en este tipo de transformaciones permite la obtención de alenil derivados que pueden sufrir transformaciones intramoleculares posteriores en las que participa el areno introducido. Por ejemplo, la reacción entre alcoholes propargílicos y fenoles catalizada por  $Yb(OTf)_3$  conduce a la formación de 6-indenoles **III** a través de la formación del aleno **II**, y una hidroarilación intramolecular posterior (Esquema 3.2.3).<sup>141</sup> La transformación se iniciaría por la activación del alcohol mediante la coordinación del  $Yb(III)$  con el grupo hidroxilo, provocando su salida y la formación del carbocatión **B**. El ataque  $S_N'$  del fenol sobre **B** daría lugar al aleno **II** que se puede aislar al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente. Sin embargo, a 80 °C el alenil derivado **II** evoluciona hasta el 6-indenol **III** gracias a la reactivación del aleno por el  $Yb(III)$  que induciría el ataque del anillo aromático. Por último, una etapa de rearomatización y una protodesmetalación conducirían al producto final.

<sup>141</sup> X. Zhang, W. T. Teo, P. W. H. Chan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4990–4993.



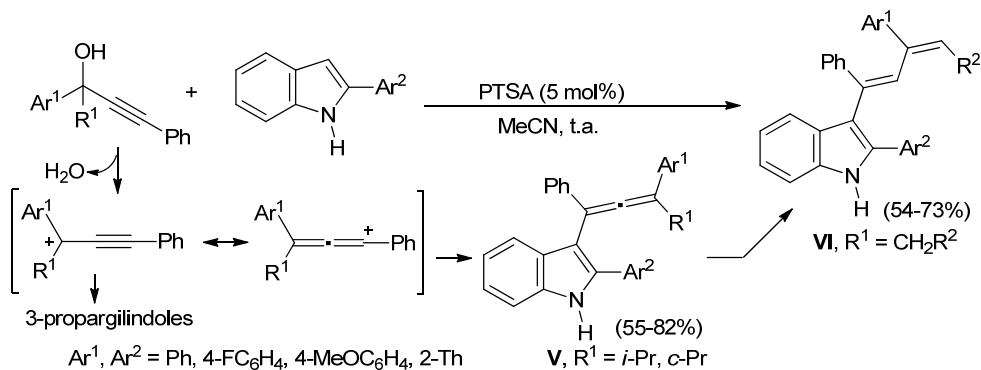
Esquema 3.2.3

Los mejores rendimientos se obtuvieron al partir de alquinoles con sustituyentes aromáticos tanto en las posiciones propargílicas como en la terminal. Sin embargo, el empleo de alcoholes secundarios o con dos sustituyentes alquílicos sobre la posición propargílica conduce a los productos propargilados **IV** derivados del ataque S<sub>N</sub>. Los autores atribuyen la regioselectividad observada (S<sub>N</sub> vs S<sub>N</sub>') a los efectos estéricos de los sustituyentes sobre el alquinoles. Así, un mayor impedimento en la posición propargílica favorecería la obtención del aleno **II**. Sin embargo, al disminuir este impedimento, como en el caso de los alcoholes secundarios, se generan preferentemente los productos **IV**.

Los indoles también se han empleado como nucleófilos en transformaciones iniciadas por la formación de alenos. De hecho, nuestro grupo ya había observado la formación de los alenilindoles **V** y de los dienos isómeros **VI** en reacciones entre 2-fenilindoles y alcoholes propargílicos catalizada por PTSA (Esquema 3.2.4).<sup>142</sup> Es destacable que la obtención de estos productos con buenos rendimientos sólo se consigue si se parte de indoles con sustituyentes aromáticos en el C2 y alcoholes propargílicos con sustituyentes aromáticos tanto en la posición propargílica como terminal. Recordemos que bajo las mismas condiciones, PTSA / MeCN, pero empleando indoles y alquinoles menos impedidos, se pueden obtener un gran

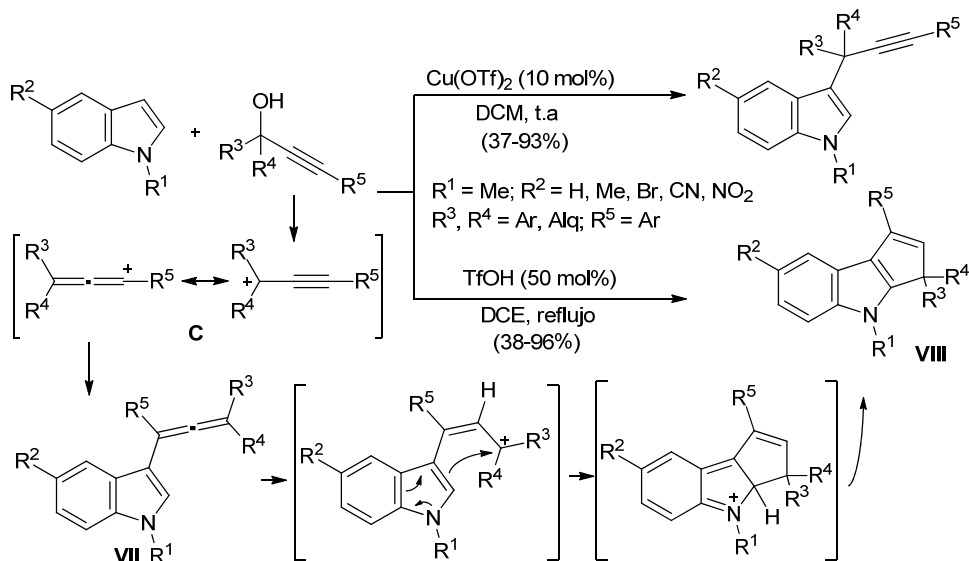
<sup>142</sup> M. Gohain, D. Miguel, A. Martínez, R. Sanz, *Synlett* **2009**, 1985–1989.

número de 3-propargilindoles derivados del ataque S<sub>N</sub> del indol (ver capítulo 1). Por lo tanto, la regioselectividad de la reacción estaría de nuevo fuertemente influenciada por los impedimentos estéricos en los reactivos de partida.



Esquema 3.2.4

Posteriormente, Wang y col. consiguieron controlar la regioselectividad (S<sub>N</sub> vs S<sub>N</sub>') de la reacción entre indoles y alcoholes propargílicos mediante las condiciones de reacción (Esquema 3.2.5).<sup>60</sup>

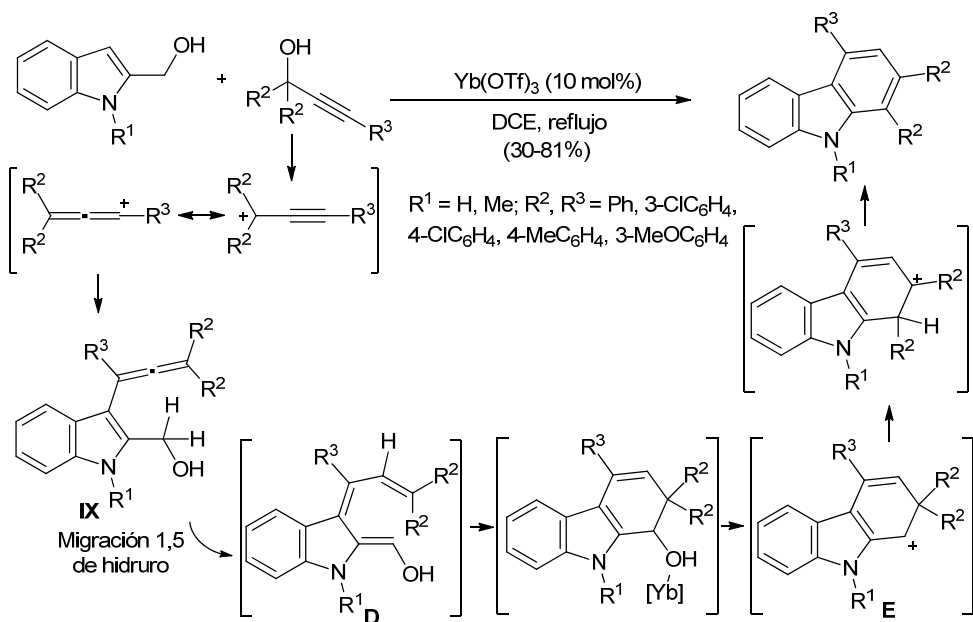


Esquema 3.2.5

Así, el empleo de Cu(OTf)<sub>2</sub> como catalizador en DCM favorece la formación de los correspondientes 3-propargilindoles, mientras que los mismos sustratos en presencia de TFOH, en DCE y a reflujo, evolucionan preferentemente hasta los

3,4-dihidrociclopenta[*b*]indoles **VIII**. La obtención de estos últimos productos se explicaría mediante la formación del alenilindol **VII** por ataque  $S_N'$  sobre **C**. A continuación, la protonación de **VII** daría lugar a un catión alílico que sufriría una ciclación intramolecular en la que participaría el indol. Una etapa final de desprotonación conduciría al compuesto **VIII**.

Por otro lado, la reacción del 2-indolil metanol con alcoholes propargílicos catalizada por  $Yb(OTf)_3$  condujo a la formación de carbazoles (Esquema 3.2.6).<sup>143</sup> En este caso, tras la formación del alenilindol **IX** tendría lugar una migración 1,5 de hidruro favorecida por la presencia del grupo hidroximetilo en el C2 del indol. A continuación se produciría una ciclación electrocíclica sobre el intermedio **D** seguida de la pérdida del grupo hidroxilo obteniéndose el carbocatión **E**. Una migración 1,2 y la rearomatización final conducirían al carbazol 1,2,4-trisustituido obtenido.

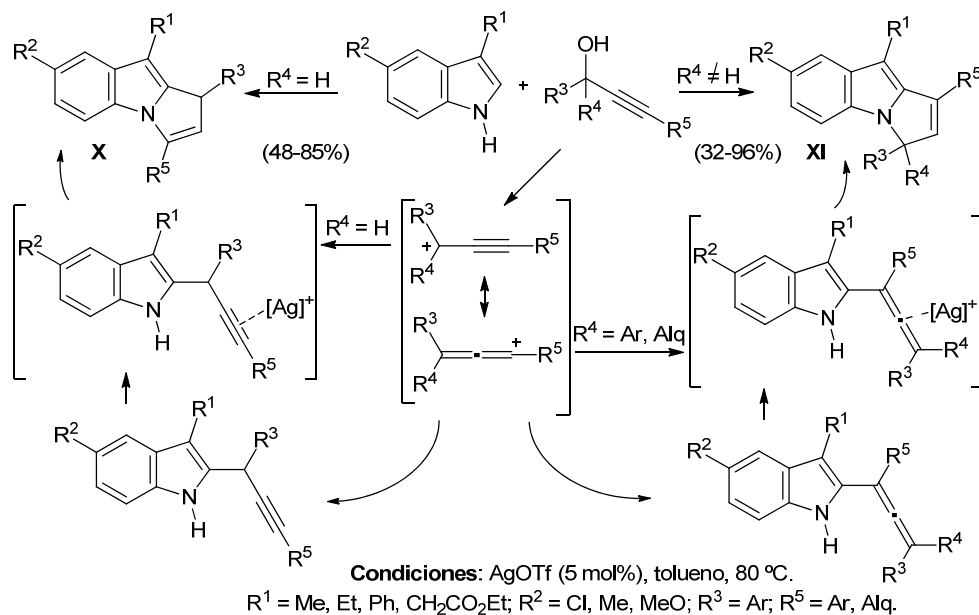


Esquema 3.2.6

Por su parte, Zhang y col. diseñaron la síntesis de los triciclos **X** o **XI** mediante la reacción de indoles sustituidos en C3 y alcoholes propargílicos empleando

<sup>143</sup> S. Wang, Z. Chai, Y. Wei, X. Zhu, S. Zhou, S. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3592–3595.

AgOTf como catalizador.<sup>144</sup> La reacción depende de los sustituyentes sobre el alquínol de partida. Así, alcoholes propargílicos secundarios dan lugar a los productos **X** a través de la propargilación del indol por C2 y posterior ciclación 5-*endo*-dig (Esquema 3.2.7). Sin embargo, cuando se parte de alcoholes propargílicos terciarios la alenilación del indol es preferente sobre la propargilación, lo que daría lugar a los compuestos **XI** tras una ciclación 5-*endo*-trig. Por lo tanto, la sal de plata es capaz, primero, de activar al alcohol propargílico permitiendo la reacción Friedel–Crafts inicial y, en el segundo paso de la reacción, de promover el ataque nucleofílico del NH del indol sobre el triple enlace o el aleno.



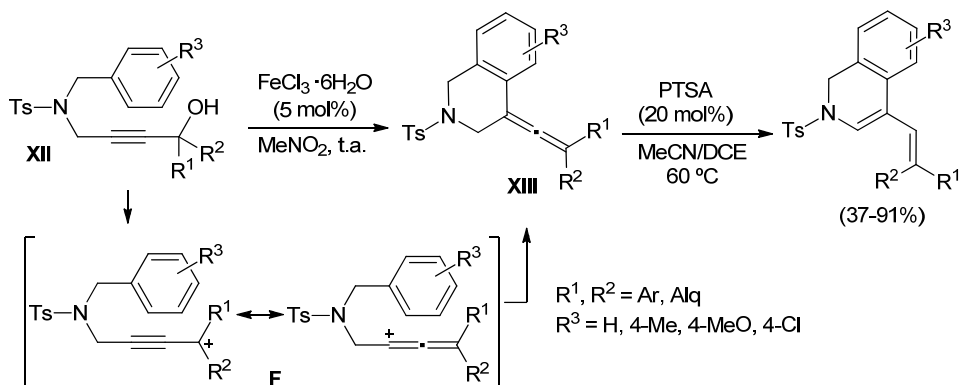
Esquema 3.2.7

### 3.2.1.2. Reacciones intramoleculares

Distintos grupos han diseñado rutas sintéticas para la obtención de (carbo)heterociclos iniciadas por reacciones de alenilación intramolecular sobre alcoholes propargílicos que contienen en su estructura un grupo que se puede comportar como nucleófilo. Por ejemplo, los alcoholes propargílicos **XII**, que contienen un grupo aromático estratégicamente colocado en la molécula, evolucionan hasta las tetrahydroisoquinolinas **XIII** en reacciones catalizadas por

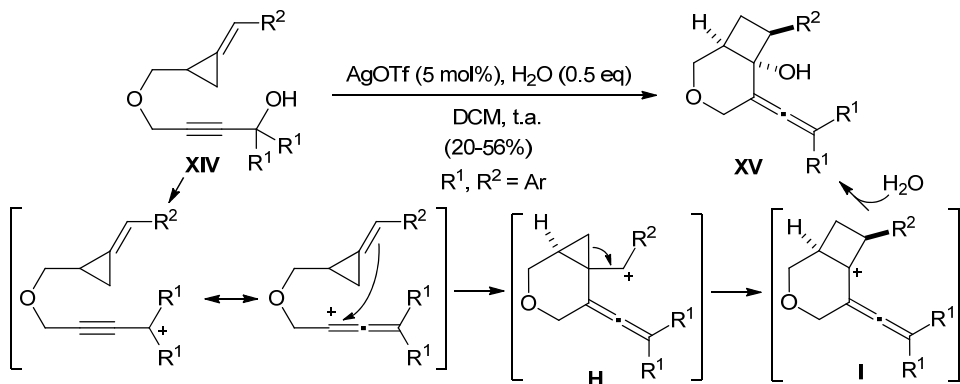
<sup>144</sup> L. Hao, Y. Pan, T. Wang, M. Lin, L. Chen, Z.-P. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3215–3222.

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .<sup>145</sup> La reacción se explicaría mediante la pérdida del grupo hidroxilo del alcohol propargílico, debido a la presencia del ácido de Lewis en el medio, obteniéndose el carbocatión **F** (Esquema 3.2.8). El posterior ataque  $\text{S}_\text{N}'$  intramolecular del anillo aromático sobre **F** daría lugar a la tetrahidroisoquinolina **XIII** que se puede isomerizar hasta dihidroisoquinolina mediante calentamiento con PTSA en MeCN/DCE.



Esquema 3.2.8

Las olefinas también pueden comportarse como nucleófilos en este tipo de transformaciones. Así, los alcoholes propargílicos **XIV**, que contienen un resto arilmetilenciclopropano en su estructura, evolucionan hasta los alenilciclobutanoles **XV** de forma diastereoselectiva en reacciones catalizadas por AgOTf en presencia de agua (Esquema 3.2.9).<sup>146</sup>



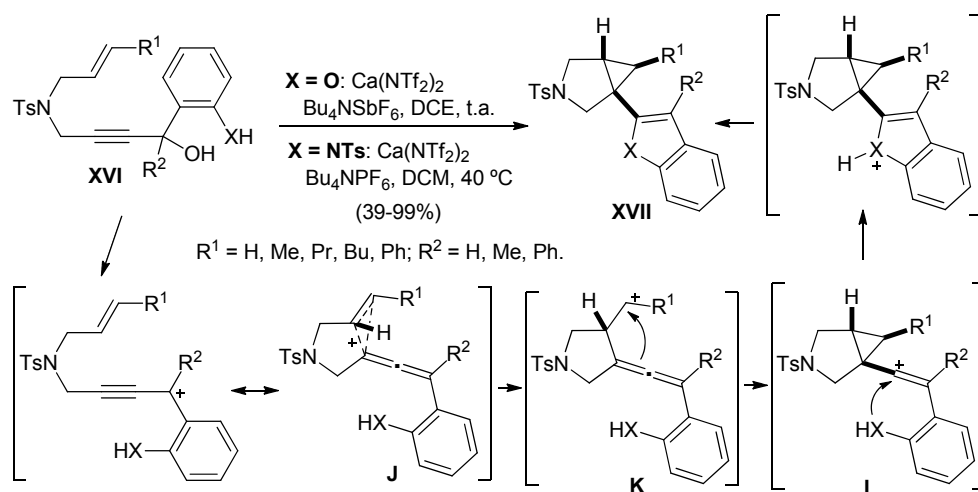
Esquema 3.2.9

<sup>145</sup> W. Huang, Q. Shen, J. Wang, X. Zhou, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1586–1589.

<sup>146</sup> L.-F. Yao, Y. Wei, M. Shin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9466–9469.

La reacción se iniciaría a través de la formación del carbocatión habitual que mediante el ataque intramolecular  $S_N'$  de la olefina generaría el catión intermedio **H**. A continuación, una migración 1,2 del resto alquilo sobre el carbocatión en **H** provocaría la expansión del anillo de ciclopropano obteniéndose el intermedio **I**. Finalmente, **I** evolucionaría hasta el alenilciclobutanol **XV** por ataque nucleofílico del agua presente en el medio.

Por su parte, Niggemann y col. han puesto a punto una estrategia para la síntesis diastereoselectiva de los derivados de ciclopropano **XVII** a partir de los alcoholes propargílicos **XVI** que contienen una olefina y un grupo fenol o anilina en su estructura.<sup>147</sup> En esta reacción, catalizada por  $Ca(NTf_2)_2$ , el ataque nucleofílico  $S_N'$  de la olefina sobre **J** generaría un homoalenil catión **K** que evolucionaría hasta la especie vinilcatiónica **L** (Esquema 3.2.10). Finalmente, el ataque nucleofílico del átomo de O o de N, del fenol o de la anilina respectivamente, daría lugar a los productos **XVII**. El estudio de la reacción mediante cálculos teóricos reveló que la formación de los dos enlaces C–C y del enlace C–O ocurre de forma concertada al no encontrarse mínimos de energía para las especies intermedias. Por ello, parece que la diastereoselectividad del proceso se debería únicamente a la orientación de los sustituyentes en el intermedio **J**.

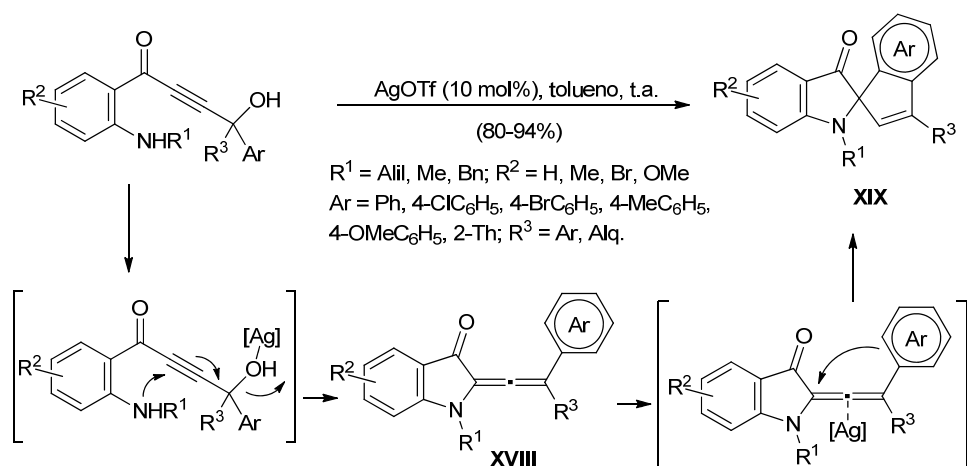


Esquema 3.2.10

<sup>147</sup> T. Haven, G. Kubik, S. Haubenreisser, M. Niggemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4016–4019.



Por último, la presencia de un heteroátomo estratégicamente colocado en la misma molécula que el alcohol propargílico también puede provocar este tipo de transformaciones en medio ácido. Este sería el caso de la reacción estudiada por Chan y col. en la que, a partir de alcoholes propargílicos que contienen un resto anilina en la estructura, es posible acceder a las espiro[indeno-1,2'-indolin]-3'-onas **XIX**.<sup>148</sup> La reacción se iniciaría mediante la activación del grupo hidroxilo por el catalizador de plata provocando el ataque  $S_N'$  del átomo de nitrógeno y generando el aleno **XVIII** (Esquema 3.2.11). A continuación, la coordinación del catalizador de plata al aleno promovería una hidroarilación intramolecular que, seguida de una rearomatización y protodesmetalación, daría lugar al producto **XIX**.



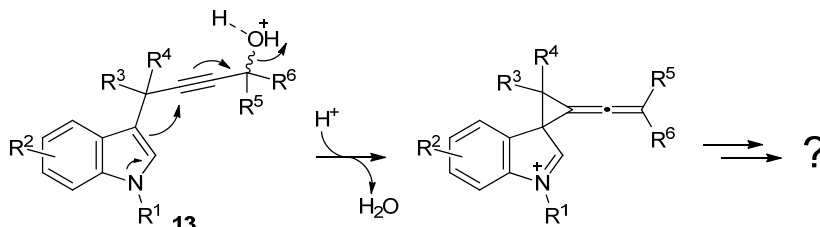
Esquema 3.2.11

### 3.2.2. OBJETIVO

Teniendo en cuenta las transformaciones explicadas anteriormente, en este apartado nos propusimos estudiar la reacción bajo catálisis ácida de los mismos 4-indol-3-ilbut-2-inoles **13** que se han empleado en el apartado anterior en reacciones catalizadas por complejos de Au(I). En estos sustratos **13**, un catalizador ácido podría provocar la salida de agua y así inducir el ataque intramolecular del indol sobre el alquino “activado” tras la pérdida de agua

<sup>148</sup> a) S. R. Mothe, P. Kothandaraman, S. J. L. Lauw, S. M. W. Chin, P. W. H. Chan, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6133–6137; b) S. R. Mothe, M. L. Novianti, B. J. Ayers, P. W. H. Chan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4110–4113.

(Esquema 3.2.12). De esta forma se accedería a intermedios espiránicos que podrían experimentar distintas evoluciones.

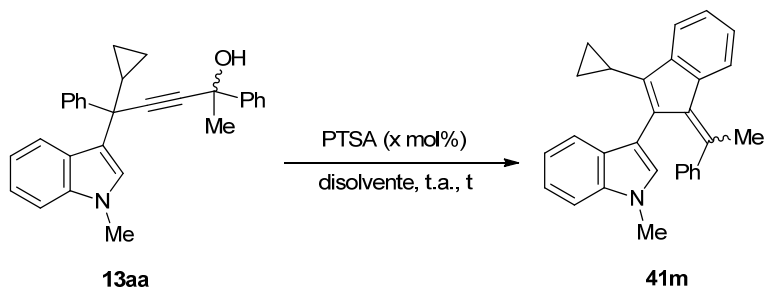


Esquema 3.2.12

### 3.2.3. RESULTADOS PRELIMINARES Y OPTIMIZACIÓN

Nuestro estudio comenzó comprobando la viabilidad de la transformación propuesta sobre el 4-indol-3-ilbut-2-inol **13aa**, que posee sustituyentes Me y Ph sobre la posición propargílica adyacente al grupo hidroxilo (Tabla 3.2.1).

**Tabla 3.2.1:** Efecto de las condiciones en la reacción del 4-indol-3-ilbut-2-inol **13aa** en medio ácido.



entrada	x	Disolvente	t(h)	Conversión (%) <sup>a</sup>
1	5	MeCN	6	58
2	10	MeCN	16	77
3	20	MeCN	16	100
4	10	TFE	2	100 (93%) <sup>b</sup>
5	0	TFE	6 (80 °C)	0

<sup>a</sup>Determinada mediante análisis del <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. El producto **41m** se obtuvo como una mezcla ~1.2/1 de diastereoisómeros *Z/E* en todos los casos. <sup>b</sup>Rendimiento aislado entre paréntesis.

Bajo nuestras condiciones estándar para reacciones de sustitución nucleofílica directa (5 mol% PTSA/MeCN) se observó que el alquino **13aa** evolucionaba hasta

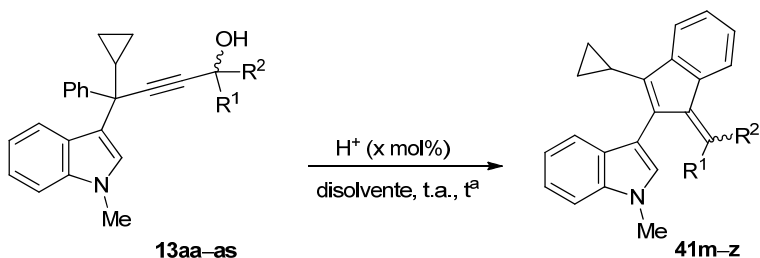
el 2-indol-3-ilbenzofulveno **41m** análogo a los obtenidos previamente en la reacción catalizada por Au(I). En estas condiciones la conversión fue del 58% en 6 horas (entrada 1). Para lograr conversión completa fue preciso una mayor carga de catalizador y un tiempo de reacción más largo (entrada 2–3). Sin embargo, empleando trifluoroetanol (TFE) como disolvente, el tiempo necesario para alcanzar la conversión completa se redujo considerablemente (entrada 4). Además, debido a que el producto **41m** precipita en el propio medio de reacción, éste se pudo aislar fácilmente mediante filtración con un rendimiento del 93% y como una mezcla 1.2/1 de diastereoisómeros *Z/E*.

Analizando los resultados obtenidos, llama la atención el cambio observado en las velocidades de reacción cuando se emplea MeCN o TFE como disolventes. Esta diferencia podría deberse a que en TFE el producto de reacción **41m** precipita, aunque, por otra parte, se conoce que disolventes alcohólicos con sustituyentes flúor como el TFE, son muy apropiados para este tipo de transformaciones ya que son capaces de activar alcoholes gracias a la formación de enlaces por puente de hidrógeno.<sup>149</sup> Por ello, también nos planteamos la posibilidad de que el TFE catalizara el proceso, sin embargo, la reacción en ausencia de catalizador no evolucionó incluso a reflujo (Tabla 3.2.1, entrada 5).

#### 3.2.4. SÍNTESIS DE 2-INDOL-3-ILBENZOFULVENOS

Para examinar el alcance de esta transformación llevamos a cabo la reacción sobre una serie de 3-propargilindoles **13** con diferentes sustituyentes en la posición propargílica adyacente al grupo hidroxilo (Tabla 3.2.2). La reacción es general para una amplia variedad de alquinoles que poseen grupos hidroxilo terciarios (entradas 1–12) o secundarios (entradas 13–17). En los sustratos en los que los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son distintos se obtuvieron mezclas variables de los isómeros *Z* y *E*, aunque normalmente la formación del isómero *E* está favorecida. Por otra parte, en la mayoría de los casos, los 2-indol-3-ilbenzofulvenos **41** precipitaron en el medio de reacción por lo que fueron aislados por simple filtración. Además, los dos isómeros geométricos se pudieron separar por cromatografía en columna en la mayoría de los casos.

<sup>149</sup> P. Trillo, A. Baeza, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7344–7353.

**Tabla 3.2.2:** Síntesis de los 4-indol-3-ilbenzofulvenos **41m–z**.


	<b>13</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	H <sup>+</sup> (x mol%) <sup>b</sup>	Disolv.	<b>41</b>	Z/E <sup>c</sup>	Rto. (%) <sup>d</sup>
1	<b>13aa</b>	Ph	Me	PTSA (10)	TFE	<b>41m</b>	1.2/1	98
2	<b>13ab</b>	Ph	<i>c</i> -Pr	PTSA (10)	TFE	<b>41n</b>	1/3.5	96
3	<b>13ac</b>	Ph	<i>i</i> -Pr	PTSA (10)	TFE	<b>41o</b>	1/3.4	88
4	<b>13ad</b>	Ph	<i>t</i> -Bu	DNBSA (20)	TFE	– <sup>e</sup>	–	–
5	<b>13ae</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	PTSA (10)	TFE	<b>41p</b>	1/2	95
6	<b>13af</b>	2-Th	Me	PTSA (10)	TFE	<b>41q</b>	1.3/1	93
7	<b>13ag</b>	Ph	Ph	PTSA (10)	MeCN	<b>41r</b>	–	98
8	<b>13ah</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	PTSA (10)	MeCN	<b>41s</b>	–	88
9	<b>13ai</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	DNBSA (30)	MeCN	<b>41f</b>	–	93
10	<b>13aj</b>	Me	Me	PTSA (30)	MeCN	<b>41e</b>	–	67
11	<b>13ak</b>	Et	Et	PTSA (30)	MeCN	<b>41t</b>	–	69
12	<b>13al</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		PTSA (30)	MeCN	<b>41u</b>	–	93
13	<b>13am</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	DNBSA (20)	MeCN	<b>41v</b>	1/1	95
14	<b>13an</b>	2-Th	H	DNBSA (10)	TFE	<b>41w</b>	1/1.7	75
15	<b>13ao</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	DNBSA (50)	TFE	<b>41x</b>	1/1.5	75
16	<b>13aq</b>	(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH=CH	H	PTSA (10)	TFE	<b>41y</b>	1/2	85
17	<b>13ar</b>	<i>c</i> -Pr	H	DNBSA (20)	MeCN	<b>41z</b>	1/2.4	94
18	<b>13as</b>	<i>n</i> -Pr	H	DNBSA (20)	MeCN	– <sup>e</sup>	–	–

<sup>a</sup>Los tiempos de reacción variaron entre 30 minutos y 2 h excepto en los siguientes casos: entrada 9 (4 h), entradas 10–11 (6 h), entrada 12 (4 h), entrada 15 (4 h). <sup>b</sup>DNBSA = ácido 2,4-dinitrobenzenosulfónico. <sup>c</sup>Determinado mediante análisis de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. En general, los isómeros geométricos *Z* y *E* se pudieron separar mediante columna cromatográfica. <sup>d</sup>Rendimiento aislado después de filtración o columna cromatográfica. <sup>e</sup>No se observó evolución incluso a reflujo.

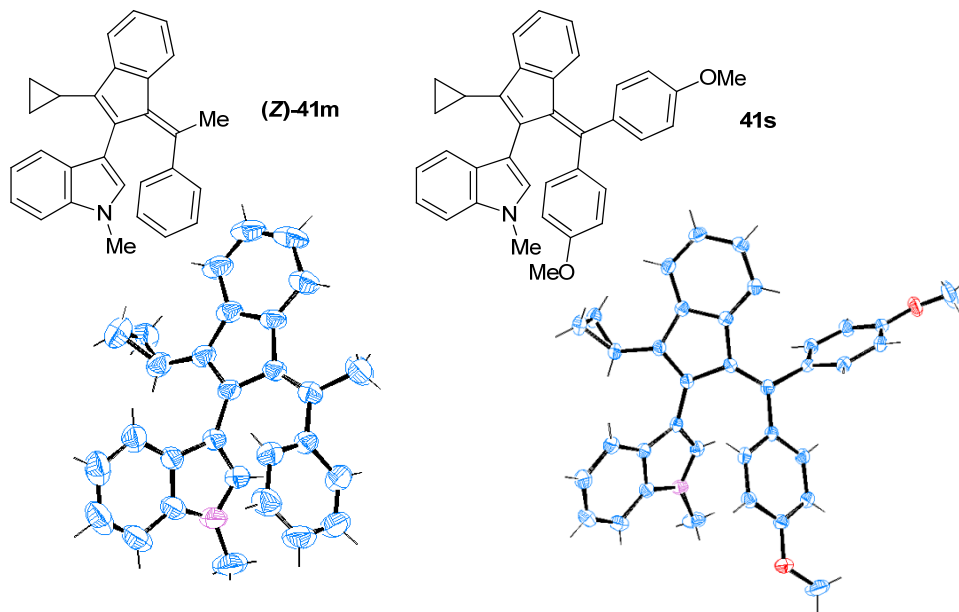
La reacción transcurrió con excelentes rendimientos con sustratos que presentan un sustituyente alquílico tal como Me, *c*-Pr o *i*-Pr, y un sustituyente aromático como Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> o 2-Th sobre la posición propargílica adyacente al grupo hidroxilo (entradas 1–3, 4–6). Sin embargo, en presencia de un grupo *t*-Bu sobre dicha posición (entrada 4) no se observó evolución incluso empleando un ácido de Brønsted más fuerte, DNBSA (ácido 2,4-dinitrobencenosulfónico). Este resultado podría justificarse en base al impedimento estérico del grupo *t*-Bu, el cual podría desfavorecer la interacción del grupo hidroxilo con el ácido.

Por su parte, las reacciones de los 3-propargilindoles **13ag–ai**, con dos sustituyentes aromáticos en la posición adyacente al grupo hidroxilo, condujeron a la formación de los correspondientes benzofulvenos con muy buenos resultados (entradas 7–9). En estos casos, las reacciones se llevaron a cabo empleando MeCN como disolvente debido a la baja solubilidad de los indolilbutinolos de partida **13ag–ai** en TFE. Por otra parte, la reacción con el sustrato **13ai** precisó del empleo de un 30 mol% de DNBSA para alcanzar conversión completa (entrada 9). En este caso, la presencia de los dos grupos electrón atractores sobre los anillos aromáticos desfavorecería la salida de agua debido a la menor estabilización del intermedio carbocatiónico. De forma análoga, las reacciones con sustratos que presentan dos sustituyentes alquílicos en la posición adyacente al grupo hidroxilo precisaron de cargas adicionales de catalizador y mayores tiempos de reacción (entradas 10–12). Aún así, los correspondientes benzofulvenos **41e,t–u** se aislaron con rendimientos entre moderados y buenos. En estos casos las reacciones evolucionaron de forma muy parecida al emplear MeCN o TFE como disolvente, no observándose la precipitación de los correspondientes benzofulvenos en ninguno de los casos.

Por último, el proceso transcurrió con buenos rendimientos al partir de 3-propargilindoles con grupos hidroxilos secundarios como los mostrados en las entradas 13–17. La reacción funcionó cuando R<sup>1</sup> era un grupo aromático, electrónicamente rico o pobre (entradas 13–15), un grupo alqueno (entrada 16) o un grupo *c*-Pr (entrada 17). En estos casos, las condiciones de reacción fueron de nuevo elegidas en función de la solubilidad de los sustratos de partida (MeCN o TFE) y de la activación del grupo hidroxilo (PTSA o DNBSA). Sin embargo, en la reacción del alquino **13as** con un sustituyente R<sup>1</sup> = *n*-Pr, no se observó evolución

bajo ninguna de las condiciones ensayadas, debido, probablemente, a la menor estabilización ejercida por el sustituyente alquílico.

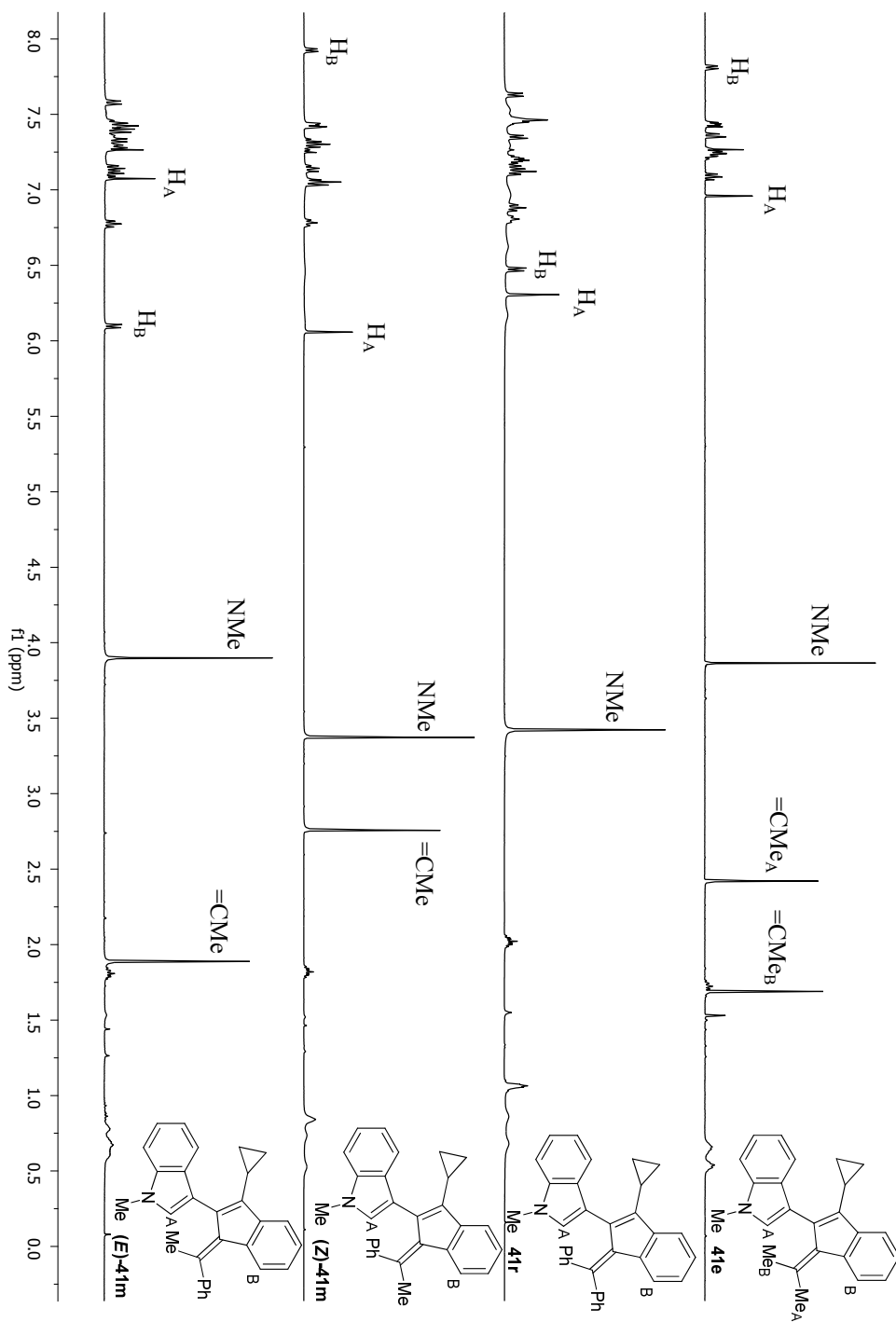
La estructura de los 2-indol-3-ilbenzofulvenos **41** ha sido confirmada mediante difracción de rayos X de los compuestos (**Z**)-**41m** y **41s** (Esquema 3.2.13).<sup>150</sup>



Esquema 3.2.13

La asignación de las configuraciones *Z* y *E* se ha realizado, en la mayoría de los casos, en base a los desplazamientos químicos de ciertas señales en los espectros de <sup>1</sup>H RMN. En el Esquema 3.2.14 se muestra, a modo de ejemplo, los espectros de <sup>1</sup>H RMN de los compuestos **41e**, **41r**, (**Z**)-**41m** y (**E**)-**41m**. En estos espectros se observa cómo en aquellos compuestos en los que hay un grupo aromático como sustituyente *Z* del doble enlace (**41r** y (**Z**)-**41m**), las señales correspondientes al NMe y al H<sub>A</sub> aparecen a desplazamientos químicos inferiores en comparación con los compuestos en los que no hay un grupo aromático en dicha posición (**41e** y (**E**)-**41m**).

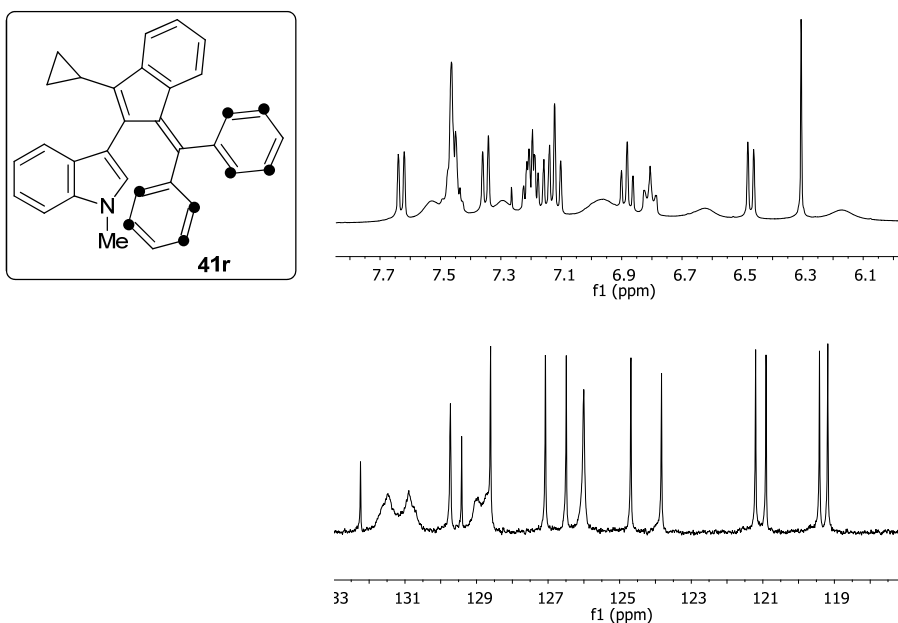
<sup>150</sup> Los parámetros estructurales de (**Z**)-**41m** y **41s** han sido depositados en “The Cambridge Crystallographic Data Centre” bajo los códigos CCDC-1012589 y CCDC-1012589, respectivamente.



**Esquema 3.2.14:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los 2-indol-3-ilbenzofulvenos **41e**, **41r**, **(Z)-41m** y **(E)-41m** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 25 °C).

A su vez, la señal correspondiente al H<sub>B</sub> se desplaza a campos mayores cuando el sustituyente aromático se encuentra en la posición *E* del doble enlace (Esquema 3.2.14, **41r** y (*E*)-**41m**). Estos desplazamientos en las señales se pueden justificar si los protones mencionados se encuentran en la zona de apantallamiento de los anillos aromáticos situados sobre el doble enlace.

Por otra parte, cabe mencionar que en los espectros de <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN de los compuestos **41f,m-s**, que poseen sustituyentes aromáticos sobre el doble enlace, se observa el ensanchamiento de algunas señales en la región aromática. Estos ensanchamientos podrían deberse a la alta congestión estérica cuando los sustituyentes sobre el doble enlace, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>, son aromáticos, lo que dificultaría el libre giro en los enlaces sencillos C-R<sup>1</sup> o C-R<sup>2</sup>. En el Esquema 3.2.15 se muestran, como ejemplo, los espectros de <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN del benzofulveno **41r**. En ellos, se observa el ensanchamiento de las señales de los H y C situados en las posiciones *orto*- y *meta*- de los dos grupos fenilo situados sobre el doble enlace.

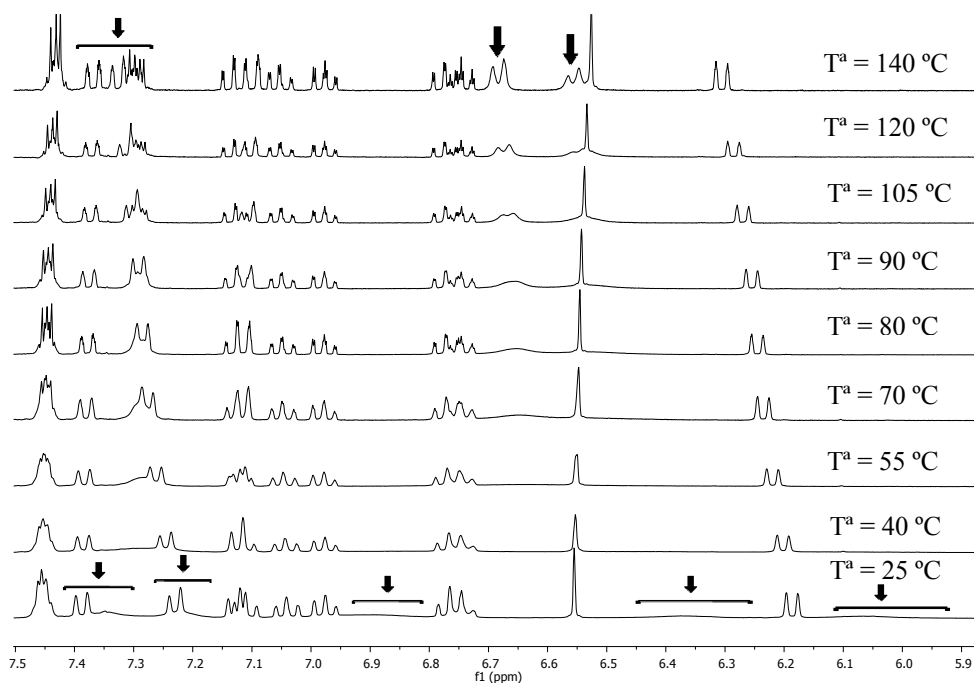


**Esquema 3.2.15:** Espectros de <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN del 2-indol-3-ilbenzofulveno **41r** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 25 °C).

Con el objetivo de simplificar el espectro de **41r** decidimos llevar a cabo el análisis de <sup>1</sup>H RMN aumentando la temperatura de adquisición (Esquema 3.2.16).



De esta forma, observamos cómo las señales anchas correspondientes a los átomos de H sobre las posiciones *orto*- y *meta*-, convergen en señales definidas al aumentar la libertad de giro de los enlaces.

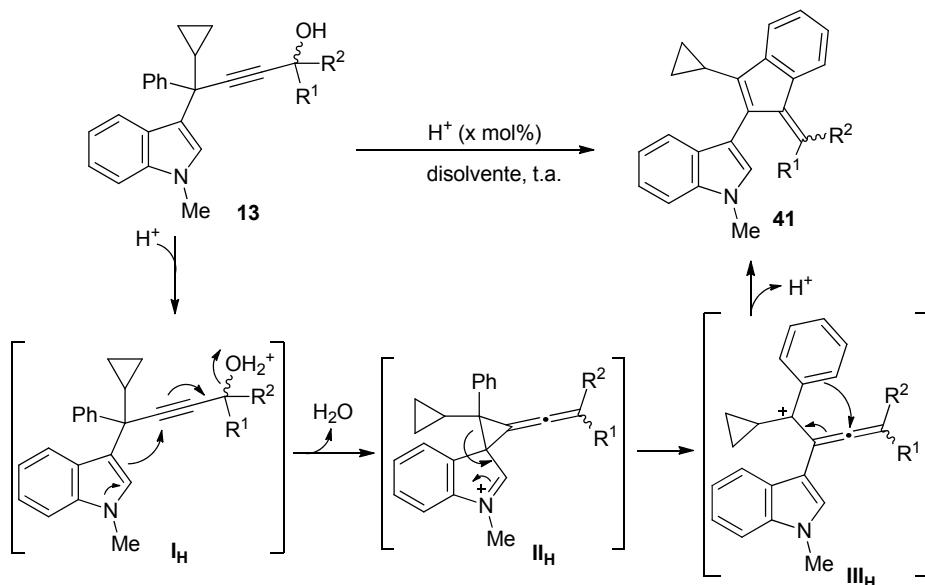


**Esquema 3.2.16:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN del 2-indol-3-ilbenzofulveno **41r** a distintas temperaturas (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

### 3.2.5. MECANISMO Y ESTUDIO MEDIANTE CÁLCULOS TEÓRICOS

El mecanismo propuesto para explicar la reacción catalizada por ácido de los indolilbutinolos **13** se muestra en el Esquema 3.2.17. En primer lugar, el medio ácido provocaría la protonación del grupo hidroxilo promoviendo el ataque intramolecular del indol sobre el triple enlace con la salida de una molécula de agua. El intermedio espiránico  $\text{II}_\text{H}$  así generado podría evolucionar hasta el alenilcarbocación  $\text{III}_\text{H}$  mediante apertura del ciclopropano. Estos dos pasos suponen la migración formal 1,2 del indol. A continuación una ciclación tipo

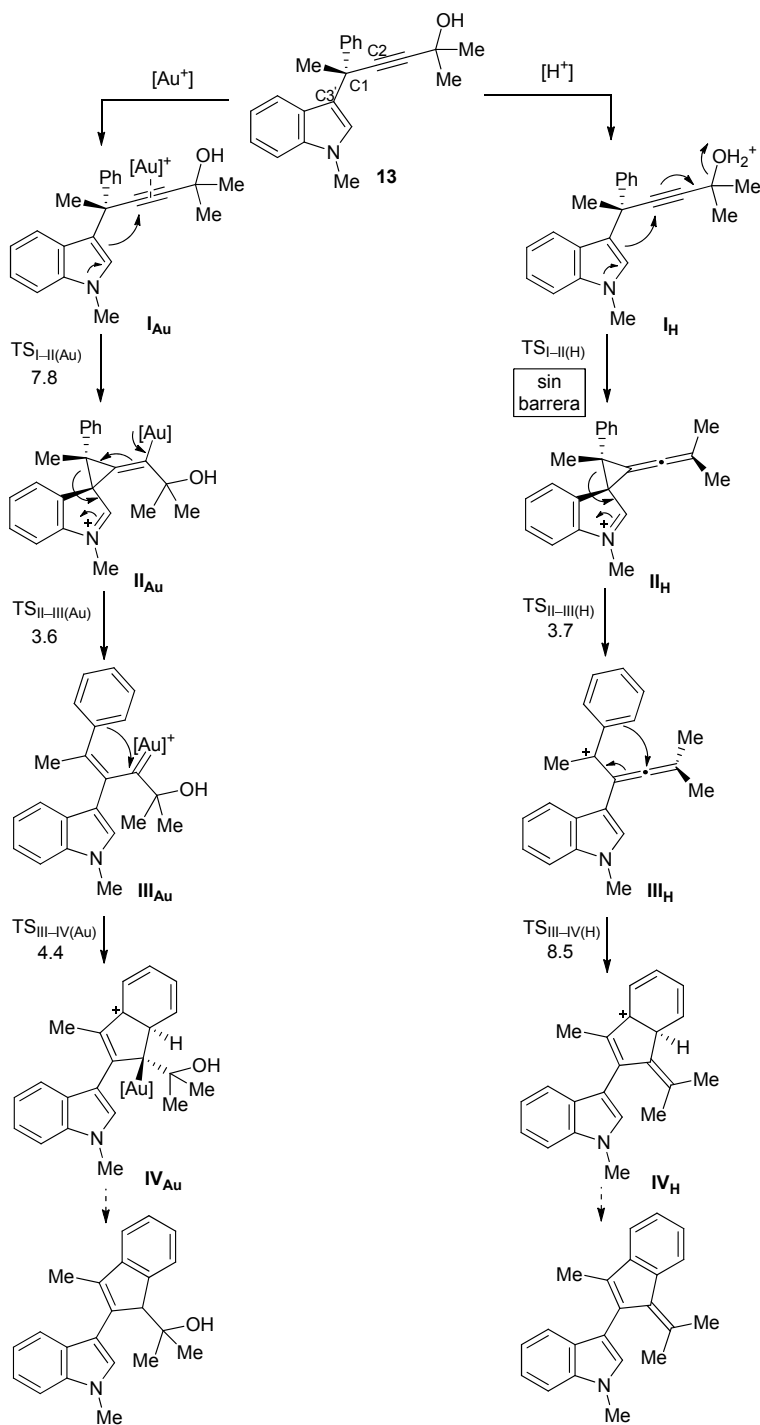
Nazarov, seguida de una etapa de rearomatización por pérdida de un protón, conducirían a la formación del benzofulveno **41**.<sup>151</sup>



Esquema 3.2.17

El mecanismo de esta reacción en cascada ha sido avalado mediante cálculos teóricos (DFT, M06/def2-SVP(PCM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) realizados en colaboración con la profesora Olalla Nieto de la Universidad de Vigo. Los cálculos realizados demuestran que la reacción es energéticamente muy favorable, ya que una vez que el alcohol ha sido protonado todos los pasos conforman una cascada descendente en la que la etapa determinante de la reacción es la ciclación tipo Nazarov (Esquema 3.2.18). Además, es destacable que en la formación del intermedio alquilidenciclopropano **II<sub>H</sub>**, la salida de agua está concertada con el ataque nucleofílico del indol, por lo que este paso podría describirse como un ataque intramolecular S<sub>N</sub>2' del C3 del indol sobre el alquino protonado **I<sub>H</sub>**.

<sup>151</sup> Para ver reacciones tipo Nazarov a partir de  $\alpha$ -alenil bencil alcoholes: a) P. Cordier, C. Aubert, M. Malacria, E. Lacôte, V. Gandon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8757–8760; b) M. Sai, S. Matsubara, *Synlett* **2014**, 2067–2071.



Valores de energía libre de Gibbs relativos a I en kcal/mol se indican sobre las estructuras.

**Esquema 3.2.18**

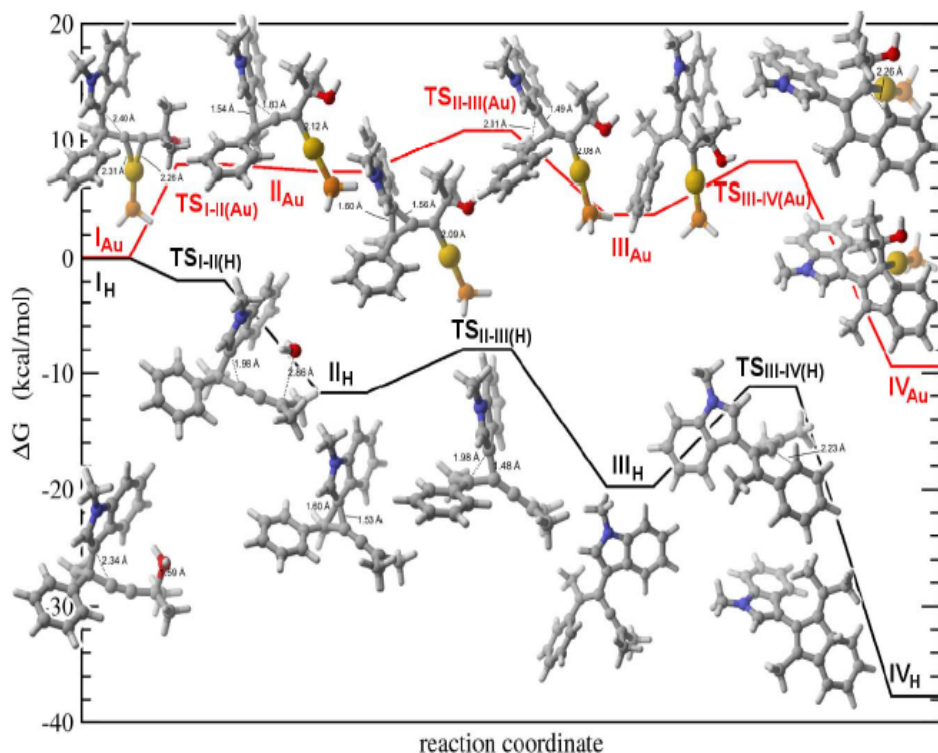
Además, se han realizado los cálculos correspondientes a la reacción del mismo sustrato en presencia del catalizador  $[\text{Ph}_3\text{PAu}]^+$ , lo que nos ha permitido comparar los perfiles energéticos de las reacciones catalizadas con ácido y con Au(I). Ambas reacciones en cascada implican una secuencia de pasos similar: formación del intermedio alquilidenciclopropano  $\text{II}_\text{H}$  o  $\text{II}_\text{Au}$ , apertura del anillo de ciclopropano y ciclación electrocíclica. Del estudio de las energías implicadas en cada paso podemos destacar los siguientes puntos:

-En la reacción catalizada por ácido, la formación del intermedio ciclopropano  $\text{II}_\text{H}$  a partir del alcohol protonado  $\text{I}_\text{H}$  está energéticamente muy favorecida debido a la estabilidad que proporciona la salida de agua. En este caso, no se ha encontrado barrera de activación ( $\text{TS}_{\text{I-H}}$ ). Sin embargo, para la reacción con Au(I), el ataque del indol sobre el triple enlace activado por el oro implicaría un estado de transición de asociado a una barrera de 7.8 kcal/mol.

-A continuación, la apertura del correspondiente intermedio ciclopropano,  $\text{II}_\text{H}$  o  $\text{II}_\text{Au}$ , precisa de energías de 3.7 y 3.6 kcal/mol para las reacciones catalizadas por ácido o por Au(I), respectivamente. Este paso estaría favorecido en ambos casos por la mayor longitud del enlace C3'-C1 respecto al enlace C3'-C2 en los intermedios  $\text{II}_\text{H}$  y  $\text{II}_\text{Au}$  (diferencia de 0.07 Å en  $\text{II}_\text{H}$  y 0.04 Å en  $\text{II}_\text{Au}$ ).

-Por último, la ciclación auro-Nazarov a partir de  $\text{III}_\text{Au}$  transcurre a través de un estado de transición con una barrera de tan sólo 4.4 kcal/mol, mientras que la respectiva ciclación Nazarov a partir del bencil alenil catión  $\text{III}_\text{H}$  supone una energía de activación mayor, de 8.5 kcal/mol.

Analizando el perfil energético completo de ambas reacciones se esperaría que la reacción con ácido fuera más favorable que la respectiva reacción con Au(I), ya que el perfil a partir del alcohol protonado  $\text{I}_\text{H}$  es completamente descendente, mientras que en la reacción con Au(I) únicamente el producto final posee una energía menor que  $\text{I}_\text{Au}$  (Esquema 3.2.19).

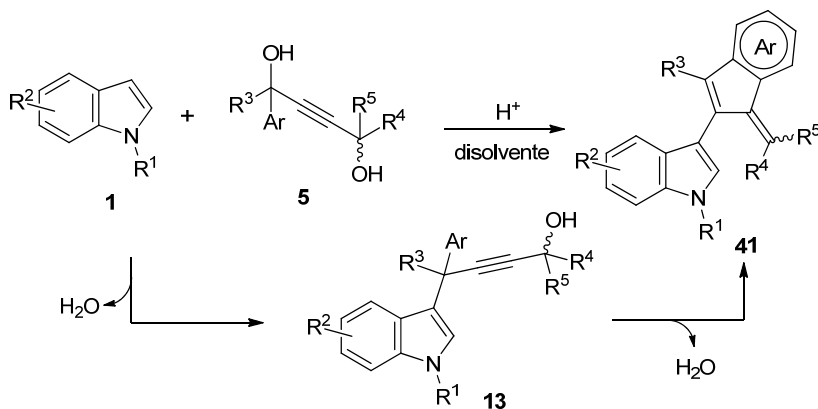


**Esquema 3.2.19:** Perfil energético (kcal/mol) para la reacción catalizada por ácido (negro) y por oro (rojo) calculado con M06/def2-SVP(PCM, MeCN). Todas las energías son relativas al alcohol, bien protonado  $I_H$  o bien coordinado con el complejo de oro  $I_{Au}$ .

### 3.2.6. REACCIÓN DE INDOLES Y 1,4-DIOLES ACETILÉNICOS CATALIZADA POR ÁCIDOS DE BRØNSTED

En este punto, y basándonos en nuestra experiencia previa en reacciones de sustitución nucleofílica directa sobre alcoholes propargílicos y, en concreto, sobre 1,4-dioles acetilénicos (ver capítulo 1.4, Tabla 1.10), pensamos que la transformación descrita previamente se podría llevar a cabo de forma directa mediante la reacción entre indoles y dioles adecuadamente activados (Esquema 3.2.20). De este modo, el proceso se iniciaría a través de una reacción de sustitución nucleofílica directa del indol sobre una de las posiciones propargílicas del diol **5**. A continuación, la protonación del segundo grupo hidroxilo y salida de agua podría desencadenar la reacción en cascada

(migración 1,2 del indol/ciclación Nazarov) que conduciría a la formación del 2-indol-3-ilbenzofulveno **41**.



Esquema 3.2.20

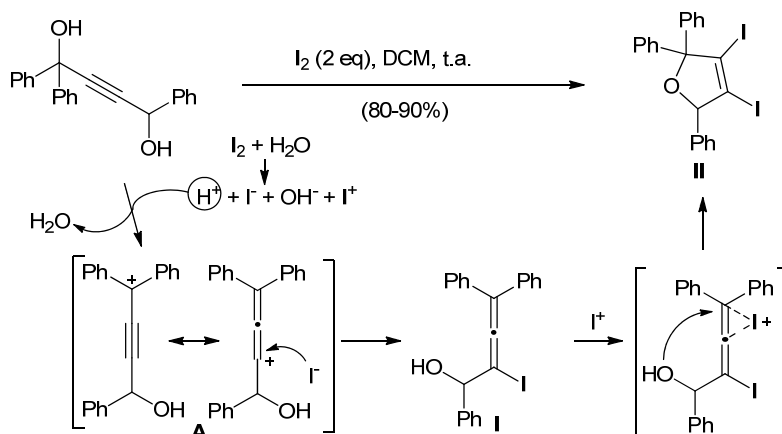
### 3.2.6.1 Antecedentes

Aunque los 1,4-dioles acetilénicos **5** necesarios para esta transformación son sustratos que se pueden obtener fácilmente, se han descrito pocas aplicaciones sintéticas que empleen estos compuestos. A continuación se muestran algunos ejemplos de reacciones descritas por otros grupos que emplean estos dioles como sustratos de partida.

Liang y col. describieron la reacción de 1,4-propargildioles en presencia de I<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, la cual se iniciaría por la salida de agua y ataque nucleofílico S<sub>N</sub><sup>1</sup> del anión yoduro al carbocatión **A** generándose el alenil alcohol **I**.<sup>152</sup> A continuación, el aleno en **I** podría ser activado por el I<sup>+</sup> presente en el medio, desencadenando el ataque del otro grupo hidroxilo y obteniéndose el furano diiodado **II** (Esquema 3.2.21).<sup>153</sup>

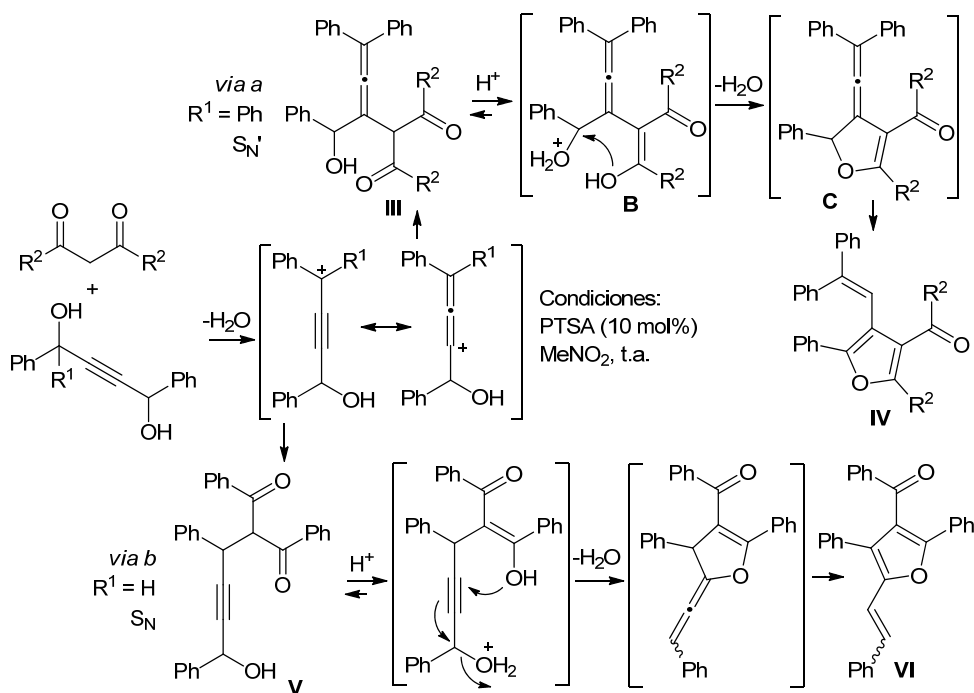
<sup>152</sup> a) K.-G. Ji, H.-T. Zhu, F. Yang, X.-Z. Shu, S.-C. Zhao, X.-Y. Liu, A. Shaukat, Y.-M. Liang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6151–6154; b) K.-G. Ji, H.-T. Zhu, F. Yang, X.-F. Xia, A. Shaukat, Y.-F. Yang, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5670–5678.

<sup>153</sup> Para ver reacciones de obtención de furanos a partir de alenoles en medio ácido: M. Laux, A. H. Röder, N. Krause, *Tetrahedron* **2000**, *41*, 9613–9616.



Esquema 3.2.21

Por otra parte, la reacción de los mismos dioles en presencia de compuestos dicarbonílicos y en medio ácido, condujo a la obtención de los furanos tetrasustituídos **IV** o **VI** (Esquema 3.2.22).<sup>154</sup>

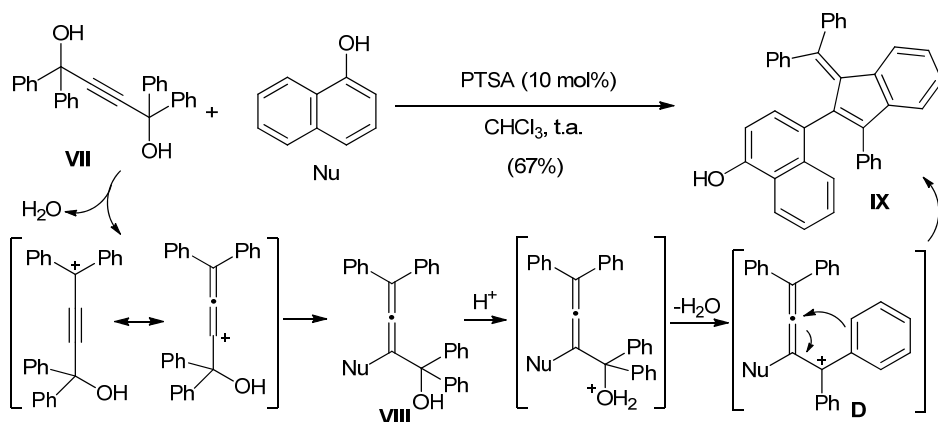


Esquema 3.2.22

<sup>154</sup>S. R. Mothe, S. J. L. Lauw, P. Kothandaraman, P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6937–6947.

Así, cuando se parte de 1,4-propargil dioles que poseen un centro cuaternario y un centro terciario en las posiciones propargílicas, el ataque  $S_N'$  del nucleófilo se produce de forma preferente al ataque  $S_N$ , obteniéndose el aleno **III** (Esquema 3.2.22, *via a*). La posterior tautomerización a la forma enólica y protonación del grupo hidroxilo conduciría a la formación del intermedio **B**. Por último, el ataque nucleofílico del oxígeno enólico, con salida de agua, daría lugar al dihidrofurano **C**, el cual evolucionaría hasta el producto **IV** tras una rearomatización. Sin embargo, el empleo 1,4-propargil dioles con centros terciarios sobre las dos posiciones propargílicas condujo a la formación de los furanos **VI** (*via b*). En este caso la reacción se iniciaría mediante el ataque  $S_N$  del nucleófilo y obtención del producto propargilado **V**. La protonación del grupo hidroxilo en este intermedio y la tautomerización del enol permitirían un posterior ataque  $S_N'$  con salida de agua que daría lugar, tras rearomatización, al furano tetrasustituido **VI**.

Otro ejemplo es la reacción descrita por Coelho y col., entre el diol **VII**, que posee cuatro sustituyentes aromáticos sobre las posiciones propargílicas, y el 1-naftol.<sup>155</sup> En este caso, tras la formación del derivado alénico **VIII**, se produciría la protonación del grupo hidroxilo y la salida de agua obteniéndose el intermedio catiónico **D**. El benzofulveno **IX** se generaría mediante una reacción Nazarov sobre este intermedio **D** (Esquema 3.2.23).



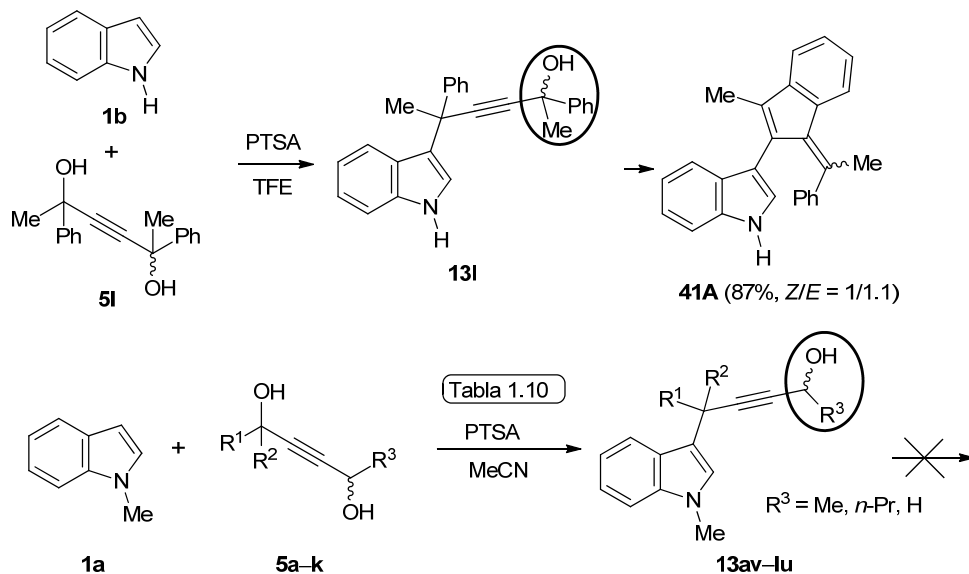
Esquema 3.2.23

<sup>155</sup> C. M. Sousa, J. Berthet, S. Delbaere, P. J. Coelho, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5781–5786.



### 3.2.6.2. Reacción de 1,4-dioles acetilénicos simétricos con indoles

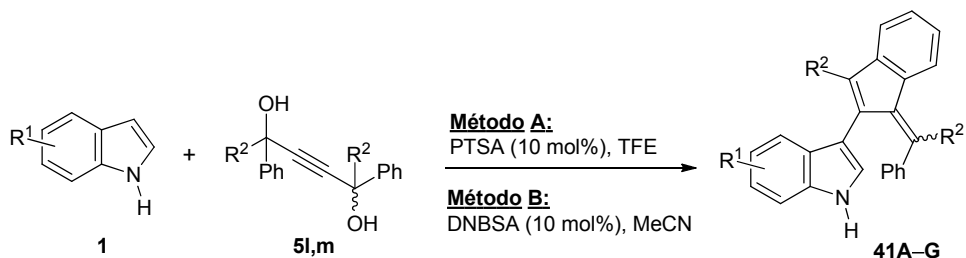
Con el objetivo de evaluar la reactividad de los 1,4-dioles acetilénicos **5** utilizando indol como nucleófilo, decidimos enfrentar el 1*H*-indol **1b** con el diol simétrico **5I** (Esquema 3.2.24). Esta reacción, bajo catálisis con PTSA en TFE, condujo a la formación del benzofulveno **41A** como mezcla ~1/1.1 de isómeros *Z/E* y con un rendimiento del 87%. Si comparamos este resultado con el obtenido para los dioles empleados en el capítulo 1.4 (ver Tabla 1.10) observamos que, mientras que los 3-propargilindoles **13av-lu** se aislaron sin observarse la formación de los correspondientes benzofulvenos, el 3-propargilindol **13I** evoluciona hasta el benzofulveno **41A** en el medio ácido de reacción. Esta diferencia en la reactividad se justificaría en base a la diferente activación del segundo grupo hidroxilo presente en el diol de partida. Así, mientras el diol **5I** posee dos grupos hidroxilos suficientemente estabilizados, los dioles **5a-k** poseen un único grupo hidroxilo activado cuya sustitución por el indol conduce a la formación de los 3-propargilindoles **13av-lu**, mientras que la activación del segundo grupo hidroxilo no es suficiente para desencadenar el siguiente paso de la transformación (Esquema 3.2.24).



Esquema 3.2.24

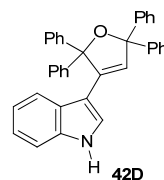
A continuación, comprobamos que la reacción con el diol **5l** también era efectiva al adicionar otros indoles como 2-metilindol **1f** o 5-bromoindol **1g** (Tabla 3.2.3, entradas 2–3).

**Tabla 3.2.3:** Síntesis de los 2-indol-3-ilbenzofulvenos **41A–G**.<sup>a</sup>



entrada	<b>1</b>	R <sup>1</sup>	<b>5</b>	R <sup>2</sup>	Método	<b>41</b>	Rto. (%)
1	<b>1b</b>	H	<b>5l</b>	Me	A	<b>41A</b> <sup>b</sup>	87
2	<b>1f</b>	2-Me	<b>5l</b>	Me	A	<b>41B</b> <sup>b</sup>	75
3	<b>1g</b>	5-Br	<b>5l</b>	Me	A	<b>41C</b> <sup>b</sup>	66
4	<b>1b</b>	H	<b>5m</b>	Ph	A <sup>c</sup>	<b>41D</b>	53 <sup>d</sup>
5	<b>1b</b>	H	<b>5m</b>	Ph	B	<b>41D</b>	90
6	<b>1a</b>	1-Me	<b>5m</b>	Ph	B	<b>41E</b>	85
7	<b>1h</b>	5-CO <sub>2</sub> Me	<b>5m</b>	Ph	B	<b>41F</b>	86
8	<b>1i</b>	6-NO <sub>2</sub>	<b>5m</b>	Ph	B	<b>41G</b>	75

<sup>a</sup>Tiempo de reacción = 1–2 h, excepto en la entrada 3 que precisó de 4 h para alcanzar conversión completa. Los benzofulvenos **41** se aislaron mediante filtración o columna cromatográfica. <sup>b</sup>La relación *Z/E* de los benzofulvenos fue ~1/1 para los benzofulvenos **41A** y **41C**, y ~1/2.4 para el benzofulveno **41B** (determinado mediante <sup>1</sup>H RMN). <sup>c</sup>Se llevó a cabo en MeCN debido a la insolubilidad de **5m** en TFE. <sup>d</sup>También se aisló un 22% del furano **42D**.



Sin embargo, la reacción del diol **5m**, que posee sustituyentes Ph sobre las posiciones propargílicas, con 1*H*-indol **1b** condujo a la formación de una mezcla 2/1 del benzofulveno **41D** y del furano **42D** los cuales se aislaron con rendimientos del 53 y 22%, respectivamente (entrada 4).<sup>156</sup> Sorprendentemente, al llevar a cabo la misma reacción empleando DNBSA como catalizador, no tuvo lugar la formación del subproducto **42D**, lo que permitió aislar el benzofulveno **41D** con un

<sup>156</sup> La formación del furano **42D** se explicará en el apartado 3.2.6.4.

rendimiento del 90% (entrada 5). Bajo las mismas condiciones, la reacción del diol **5m** con otros indoles **1a,h-i** condujo a la formación totalmente selectiva de los correspondientes benzofulvenos **41E-G** con excelentes rendimientos (entrada 6-8).<sup>157</sup>

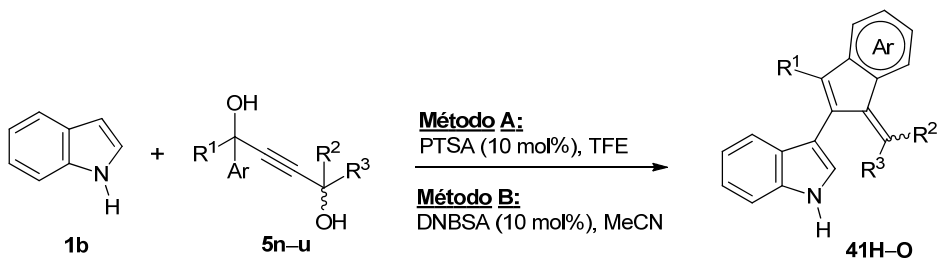
### 3.2.6.3. Reacción de 1,4-dioles acetilénicos no simétricos con indoles

El siguiente paso fue evaluar el alcance de la reacción al emplear dioles no simétricos. Pensamos que partiendo de los dioles **5n-u** cuyos grupos hidroxilo tienen distinto grado de activación, la reacción podría ser regioselectiva debido al ataque inicial del indol sobre la posición propargílica más activada (Tabla 3.2.4). En primer lugar, llevamos a cabo la reacción con dioles con dos centros propargílicos cuaternarios (entradas 1-3). Así, las reacciones del indol **1b** con **5n** y **5o** condujeron a la formación de los benzofulvenos **41H** y **41I**, respectivamente (entradas 1-2). La total regioselectividad observada prueba que, en ambos dioles, una posición propargílica está más activada que la otra frente al ataque del indol (**5n**, *c*-Pr vs Me; **5o**, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> vs Ph). Sin embargo, la reacción del diol **5p** dio lugar a una mezcla de benzofulvenos **41J** y **41'J** procedentes del ataque inicial del indol a la posición propargílica adyacente al grupo fenilo o a la posición adyacente al grupo 4-clorofenilo (entrada 3).

Por otro lado, los dioles **5q-u**, en los que la diferencia entre la activación de los grupos hidroxilos es elevada (terciario vs secundario; terciario bencílico vs terciario), dieron lugar a la formación regioselectiva de los benzofulvenos esperados con rendimientos entre moderados y buenos (entradas 4-8). En estos casos fue preciso añadir mayor cantidad de ácido para conseguir conversión completa debido, probablemente, a la menor estabilización ejercida por los sustituyentes R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, lo cual también justificaría el descenso observado en los rendimientos.

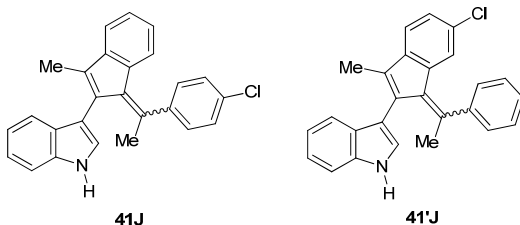
<sup>157</sup> La estructura de **41E** se confirmó mediante difracción de rayos X. Los parámetros estructurales de **41E** fueron depositados en "The Cambridge Crystallographic Data Centre" bajo el código CCDC-1012588.

**Tabla 3.2.4:** Síntesis de los 2-indol-3-ilbenzofulvenos **41H–O**.



entrada	<b>5</b>	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Método	<b>41b<sup>a</sup></b>	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>5n</b>	Ph	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Ph	Me	A	<b>41H</b>	90
2	<b>5o</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	Ph	Me	A	<b>41I</b>	95
3	<b>5p</b>	Ph	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	A	<b>41J</b>	65 <sup>d</sup>
4	<b>5q</b>	Ph	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Ph	H	B <sup>c</sup>	<b>41K</b>	44
5	<b>5r</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	Ph	H	B <sup>c</sup>	<b>41L</b>	42
6	<b>5s</b>	Ph	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Me	Me	B <sup>c</sup>	<b>41M</b>	63
7	<b>5t</b>	Ph	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		B <sup>c</sup>	<b>41N</b>	70
8	<b>5u</b>	Ph	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		B <sup>c</sup>	<b>41O</b>	58

<sup>a</sup>La relación *Z/E* de los benzofulvenos en los que R<sup>1</sup> ≠ R<sup>3</sup> fue ~1/1 en todos los casos (determinado mediante <sup>1</sup>H RMN). <sup>b</sup>Tiempo de reacción = 1–2 h (entradas 1–3), 4–6 h (entradas 4–8). Los benzofulvenos **41** se aislaron mediante filtración o columna cromatográfica. <sup>c</sup>Fue precisa la adición sucesiva de una carga de DNBSA (10 mol%) (entradas 4–5) o dos cargas (entradas 6–8). <sup>d</sup>Se obtuvieron los benzofulvenos **41J** y **41'J** con una relación 1.2/1. Llevando a cabo la reacción en MeCN se obtuvieron con una relación 2.8/1.

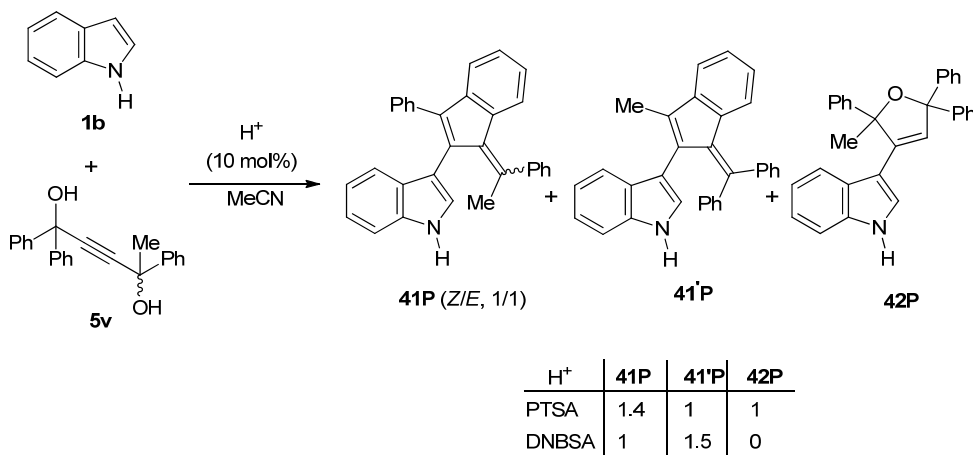


### 3.2.6.4. Empleo de 1,4-dioles acetilénicos con dos sustituyentes aromáticos sobre una de las posiciones parargílicas

Como acabamos de describir, la reacción del indol **1b** con el diol **5m**, con cuatro sustituyentes Ph, empleando PTSA como catalizador en MeCN, dio lugar a una mezcla 2/1 del benzofulveno esperado **41D** y del furano **42D**. Sin embargo, la misma reacción en presencia de DNBSA condujo a la formación totalmente

selectiva del benzofulveno **41D** con elevado rendimiento (ver Tabla 3.2.3, entrada 4 vs 5).

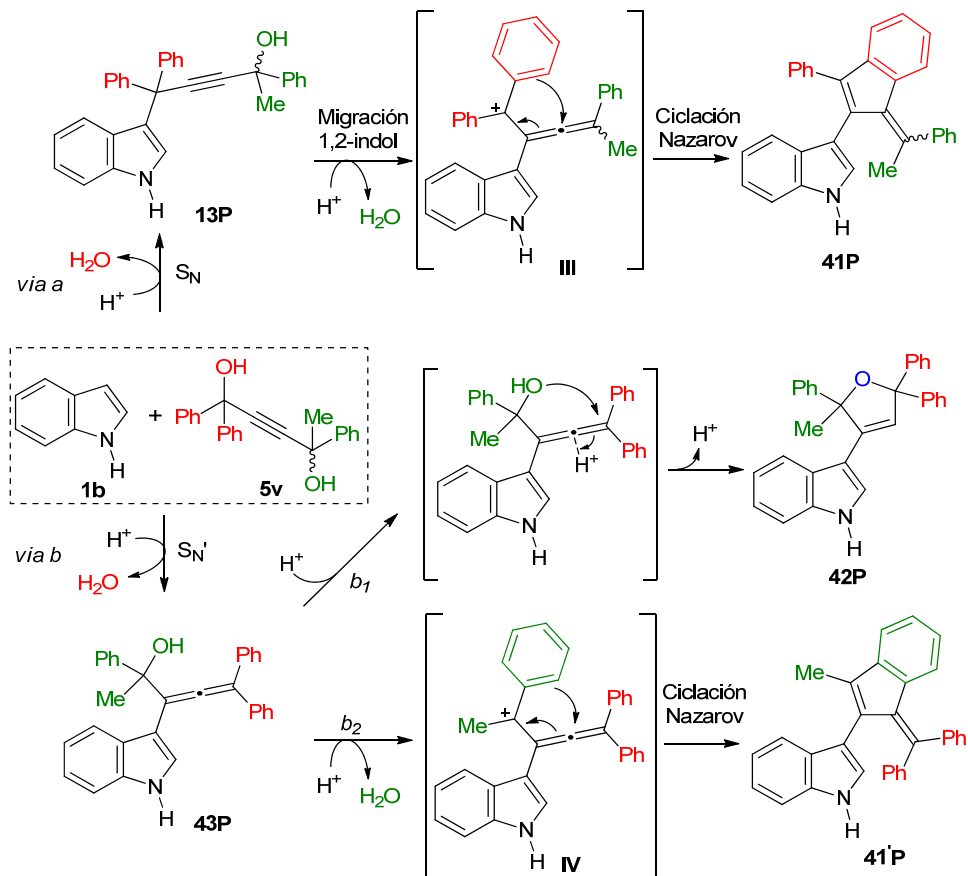
Con el objetivo de explicar esta diferencia en la reactividad, decidimos llevar a cabo la reacción con el diol **5v** que posee sustituyentes Ph/Ph y Ph/Me en las posiciones propargílicas. Bajo catálisis con PTSA, la reacción de **5v** con el indol **1b** dio lugar a una mezcla de tres productos: el benzofulveno esperado **41P**, el benzofulveno **41'P** y el furano **42P** (proporción 1.4/1/1). Sin embargo, de nuevo, al llevar a cabo la reacción con DNBSA como catalizador, no se observó la formación del furano **42P** y sólo se obtuvieron los benzofulvenos **41P** y **41'P** en una proporción ~1/1.5 (Esquema 3.2.25).



Esquema 3.2.25

Para explicar los resultados obtenidos planteamos el mecanismo recogido en el Esquema 3.2.26. Como ya se ha explicado, el benzofulveno esperado **41P** procedería del ataque del indol sobre la posición propargílica más activada que conduciría a la formación del 3-propargilindol **13P** (*via a*). A continuación, se produciría la migración 1,2 del indol seguida de una ciclación Nazarov. Por otro lado, la formación del furano **42P** se podría explicar a través de un ataque S<sub>N</sub>' del indol sobre el diol **5v** que conduciría a la formación del alenilindol **43P** (*via b*). Este intermedio podría evolucionar a través del ataque del grupo hidroxilo sobre el aleno activado por el catalizador ácido dando lugar al furano **42P** (*via b*<sub>1</sub>). Sin

embargo, el  $\alpha$ -alenilalcohol **43P** también podría generar el alenilcarbocation **IV** que evolucionaría hasta **41'P** a través de una ciclación Nazarov (*via b<sub>2</sub>*).<sup>158</sup>



Esquema 3.2.26

Teniendo en cuenta esta propuesta mecanística podemos explicar la diferencia observada en el resultado de la reacción al utilizar PTSA o DNBSA como catalizador. Cuando empleamos el primero, se obtuvieron los tres productos **41P**, **41'P** y **42P**, lo cual parece indicar que los tres caminos, *a*, *b<sub>1</sub>* y *b<sub>2</sub>* tienen lugar. Sin embargo, en presencia de DNBSA no se observó la formación del furano **42P** (*via b<sub>1</sub>*), debido probablemente a la mayor acidez del DNBSA respecto al PTSA, que provocaría la rápida formación del  $\alpha$ -alenilcación **IV** (*via b<sub>2</sub>*) sin posibilidad de que se produzca el ataque del oxígeno sobre el aleno (*via b<sub>1</sub>*).

<sup>158</sup> La competencia  $S_N$  vs  $S_N'$  ya había sido observada en reacciones previas de sustitución nucleofílica directa de indoles sobre alcoholes propargílicos con dos sustituyentes aromáticos en la posición propargílica (Ver capítulo 1).

Considerando el mecanismo planteado, es reseñable que los tres productos formados, **41**, **41'** y **42**, procederían de los ataques  $S_N$  o  $S_N'$  del indol sobre el grupo hidroxilo más activado, el adyacente al los dos fenilos.

### 3.2.7. CONCLUSIONES

Para finalizar este apartado se puede concluir que hemos puesto a punto una metodología para la obtención de 2-indol-3-ilbenzofulvenos mediante una reacción catalizada por ácidos de Brønsted partiendo de sustratos de partida de gran simplicidad como son 1,4-dioles acetilénicos e indoles. La transformación implica un secuencia tándem iniciada por la sustitución regioselectiva del grupo hidroxilo más activado del diol por el indol para generar el correspondiente 4-indol-3-ilbut-2-inol intermedio. A continuación, la protonación del grupo hidroxilo en este intermedio desencadenaría el ataque  $S_N2'$  del indol, la migración 1,2 del indol y una ciclación tipo Nazarov para dar lugar al benzofulveno final.

Nuestro estudio comenzó evaluando el proceso al partir de 4-indol-3-ilbut-2-inoles previamente sintetizados. Los cálculos DFT realizados para esta transformación revelaron que la exotermia en la salida de agua así como el bajo requerimiento energético de la ciclación Nazarov son factores clave en la transformación. Por otra parte, también se ha llevado a cabo la comparativa de los perfiles energéticos de las reacciones de 4-indol-3-ilbut-2-inoles catalizadas por Au(I) y por ácido.

Teniendo en cuenta los resultados experimentales, podemos concluir que las reacciones de 4-indol-3-ilbut-2-inoles catalizadas por Au(I) o por ácido se complementan desde el punto de vista sintético ya que, mientras la primera funciona mejor al partir de alcoholes primarios o secundarios, la transformación con ácido es más efectiva al emplear alcoholes con una mayor estabilización (terciarios y secundarios estabilizados). De esta forma, en el presente capítulo se ha sintetizado una amplia familia de 2-indol-3-ilbenzofulvenos con elevados rendimientos.





# VI. CONCLUSIONS

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES  
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE  
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL  
PART



---

- We have prepared a variety of 3-propargylindoles through Brønsted or Lewis acid catalyzed direct nucleophilic substitution reactions between indoles and propargylic alcohols. In addition, we have realized the synthesis of 3-propargylindoles possessing an additional hydroxyl group at the other propargylic position, 4-indol-3-ylbut-2-ynols, from terminal 3-propargylindoles or by direct nucleophilic substitution of acetylenic 1,4-diols with indoles. We found that the last transformation is regioselective by substitution of the more activated hydroxyl group with indole. Then, we have shown that 3-propargylindoles and 4-indol-3-ylbut-2-ynols are valuable starting materials for novel transformations catalyzed by gold(I) complexes or Brønsted acids:

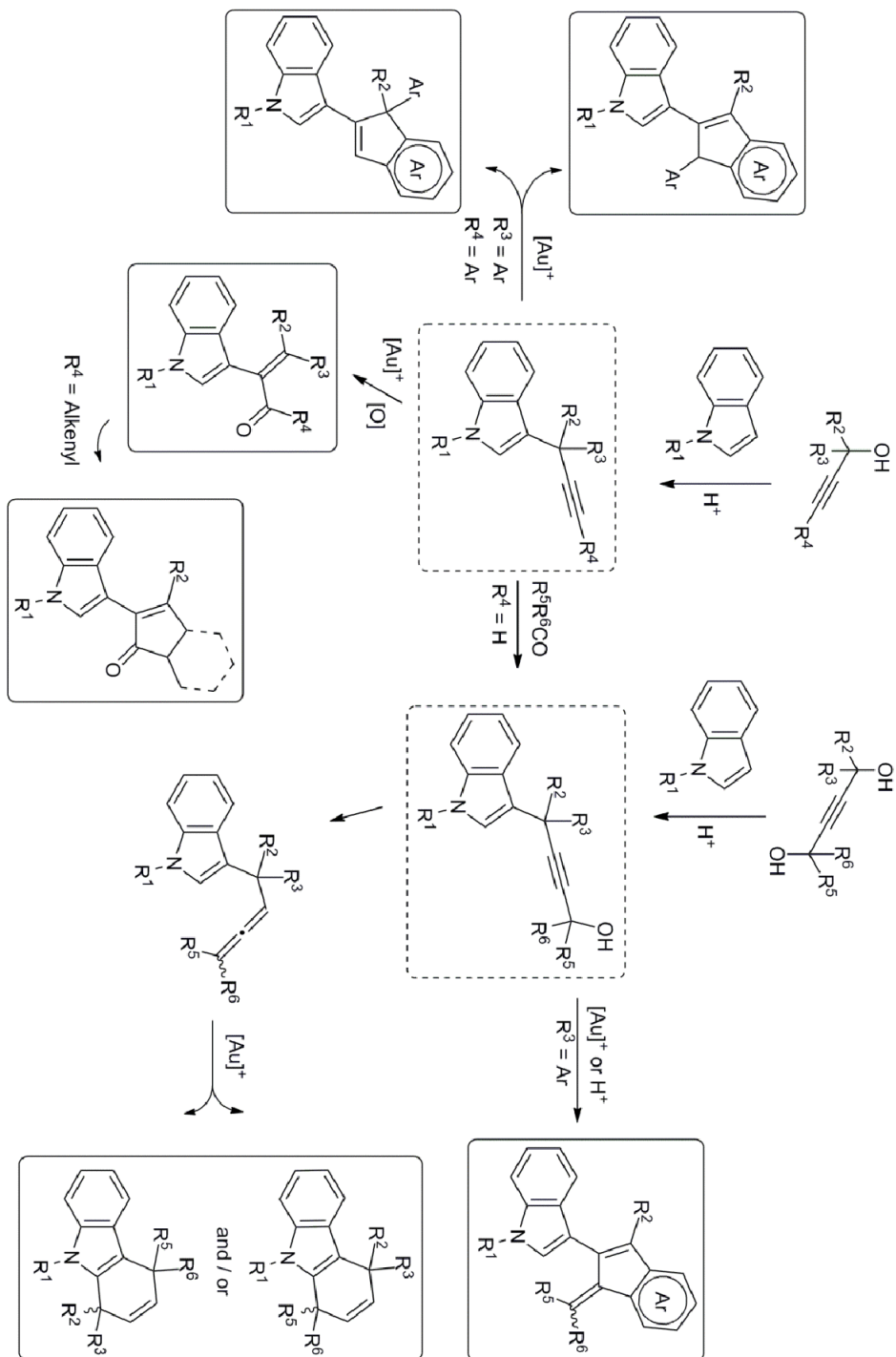
- We have switched the selectivity of our previously described gold-catalyzed tandem reaction, 1,2-indole migration followed by *aura-iso-Nazarov* cyclization, of 3-propargylindoles bearing (hetero)aromatic substituents at both propargylic and terminal positions by a proper choice of the reaction conditions. Thus, 3-(inden-2-yl)indoles derived from an *aura-Nazarov* cyclization, instead of an *aura-iso-Nazarov* one, could be obtained in moderate to good yields from a selection of 3-propargylindoles. The two competitive pathways are influenced by the ligand of the catalyst, the solvent used and mainly, by the electronic and steric properties of the aryl substituents at both propargylic and terminal positions of the alkyne moiety.

- We have developed a gold-catalyzed oxidation of terminal 3-propargylindoles to obtain  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes with an indol-3-yl substituent at the  $\alpha$ -position. Reaction takes place through a 1,2-indole migration / oxidation sequence to afford the corresponding aldehydes in good yields. On the other hand, starting from internal 3-propargylindoles their gold-catalyzed oxidations gave rise to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones but, in this case, through an initial oxidation of the alkyne moiety and a subsequent 1,2-indole migration. It is noteworthy that, in most cases, the oxidation is totally regioselective, which is not usual in gold-catalyzed oxidations of internal alkynes. Moreover, when an alkenyl group is present at the terminal position of the starting 3-propargylindole, formation of 2-(indol-3-yl)cyclopent-2-enones takes place through a tandem alkyne oxidation / 1,2-indole migration / *Nazarov* cyclization sequence.

- We have prepared a variety of allenylmethylindoles whose synthesis has not been previously developed. In order to achieve this aim we have used either Myers conditions, starting from 4-indol-3-ylbut-2-ynols, or by base promoted isomerization of 3-propargylindoles possessing a benzyl group at the terminal position. Then, we have shown that 3-allenylmethylindoles are useful starting materials for accessing 4,9-dihydro-1*H*-carbazoles by a gold(I)-catalyzed formal C2–H bond activation of the indole unit with the allene. The nature of the substituents at the allylic, as well as the terminal position of the allene moiety, has a crucial effect on the regioselectivity of the cyclization, which is also influenced by the catalyst and the solvent employed. Moreover, some evidence of the contribution of different reaction routes is provided, which led us to propose a plausible multi-pathway mechanism consistent with all the results described.

- We have developed a gold-catalyzed intramolecular transformation of 4-indol-3-ylbut-2-ynols to give new and interesting benzofulvene derivatives with an indol-3-yl substituent at the C–2 position in moderate to good yields. The transformation seems to involve a 1,2-indole migration / *aura*-*iso*-Nazarov cyclization / elimination sequence. From the obtained experimental results, we propose that some type of interaction between gold and oxygen atoms could induce an elimination process that finally leads to the loss of water.

- We have described a new Brønsted acid reaction of 4-indol-3-ylbut-2-ynols that gives rise to 2-indol-3-ylbenzofulvenes in high yields. We have proved that simple Brønsted acids are useful catalysts for emulating the previously reported gold-catalyzed 1,2-indole migration of 3-propargylindoles, being the first example of a metal-free promoted migration of a carbon-centered moiety in such propargylic substrates. DFT calculations support a mechanism consisting of a concerted nucleophilic attack of the indole nucleus with loss of water, followed by the 1,2-migration and subsequent Nazarov cyclization. Although the mechanism is very similar to that experienced by the substrate under gold activation, replacement of gold by a Brønsted acid leads to a more favorable catalytic process. Besides, taking into account our previous study about the nucleophilic substitution reactions of indoles with propargylic alcohols, we have also accomplished the direct synthesis of benzofulvenes from indoles and acetylenic 1,4-diols.



# V. EXPERIMENTAL PART

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES  
BIBLIOGRÁFICOS
- III. DISCUSIÓN DE  
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL  
PART



## 0. GENERAL INFORMATION

All reactions involving air sensitive compounds were carried out under a N<sub>2</sub> atmosphere (99.99%). All glassware was oven-dried (120 °C), evacuated and purged with nitrogen.

### STARTING REAGENTS

All common reagents were obtained from commercial suppliers and used without any further purification.

#### 1. SOLVENTS

Solvents were obtained from commercial suppliers and dried by standard methods. Hexane and ethyl acetate were purchased as extra-pure-grade reagents and used as received.

#### 2. CHROMATOGRAPHY

TLC was performed on aluminum-backed plates coated with silica gel 60 with F254 indicator; the chromatograms were visualized under ultraviolet light and/or by staining with a Ce/Mo reagent and subsequent heating. R<sub>f</sub> values are reported on silica gel. Flash column chromatography was carried out on silica gel 60, 230–240 mesh. Deactivated silica gel was obtained by stirring with an aqueous K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> solution for 3 h and subsequent filtration and drying at 140 °C for 3 days.

#### 3. INSTRUMENTAL TECHNIQUES

**Nuclear Magnetic Resonance:** NMR spectra were measured on Varian Mercury-Plus 300 MHz and Varian Inova-400 MHz spectrometers. <sup>1</sup>H NMR: splitting pattern abbreviations are: s, singlet; bs, broad singlet; d, doublet; ad, apparent doublet; t, triplet; at, apparent triplet; q, quartet; sep, septet; dd, double doublet; ddd, double doublet of doublets; dt, doublet of triplets; td, triplet of doublets; tdd, triplet of doublet of doublets; m, multiplet; the chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 75.4 MHz or 100.6 MHz using broadband proton decoupling and chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peaks as reference (CDCl<sub>3</sub>: δ 77.16; (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: δ 39.52; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>: 128.06; (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO: 29.84; CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 54.00) and the multiplicities were determined by DEPT experiments.

**Mass spectrometry:** High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Micromass Autospec spectrometer using EI at 70eV. GC-MS and low resolution mass spectra (LRMS) measurements were recorded on an Agilent 6890N/5973 Network GC System, equipped with a HP-5MS column.

**X Ray Diffraction:** Single Crystal X Ray Driffractometer Bruker.

**Melting points:** Measured on a Gallenkamp apparatus using open capillary tubes and are uncorrected.

For the analytical data of compounds **2–5**, **6't**, **8e–h**, **11**, **18a**, **24s**, **30a–b**, **31**, **33** see Supplementary Information.



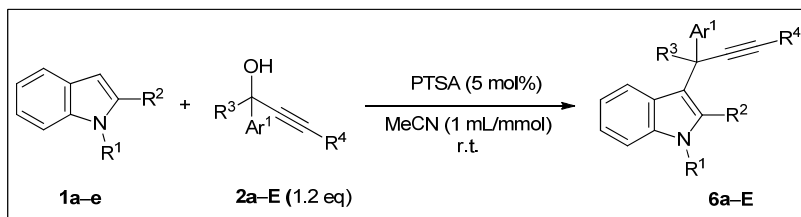


# 1. SYNTHESIS OF 3-PROPARGYLINDOLES AND 4-INDOL-3-YLBUT-2-YNOLS

## 1.1. SYNTHESIS OF 3-PROPARGYLINDOLES 6,7

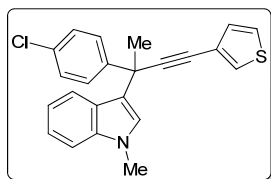
### 1.1.1. Synthesis of internal 3-propargylindoles 6

#### A. Synthesis of 3-propargylindoles 6a–E



PTSA (5 mol%, 0.1 mmol, 19 mg) was added to a mixture of the corresponding alkyne **2** (1.2 eq, 2.4 mmol) and indole derivative **1** (1 eq, 2 mmol) in analytical-grade MeCN (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature until the starting indole **1** had been consumed, as determined by GC-MS and/or TLC. The crude reaction mixture was neutralized by the addition of 1 M NaOH (5 mL). The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) and the combined organic layers were dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: mixtures of hexane/Et<sub>2</sub>O or hexane/EtOAc) to afford the corresponding 3-alkylated indoles **6a–E**. Analytical data for compounds **6a–d,i–n,w,y,E** have been previously described by us.<sup>56</sup>

#### 3-[1-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-3-thiophen-3-yl-prop-2-ynyl]-1-methyl-1H-indole (**6e**)



Yield = 89%. Pale brown solid; M.p. = 50–52 °C.

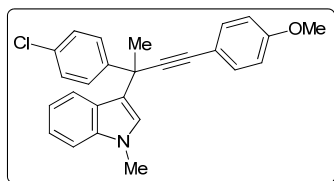
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.13 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.01–7.09 (m, 2H), 7.14–7.17 (m, 1H), 7.22–7.36 (m, 5H), 7.42–7.45 (m, 1H), 7.49–7.51 (m, 1H), 7.56–7.61 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 31.1 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 39.6 (C), 78.4 (C), 94.1 (C), 109.4 (CH), 119.1 (CH), 119.6 (C), 121.1 (CH), 121.8 (CH), 122.6 (C), 125.1 (CH), 126.0 (C), 126.3 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 130.2 (CH), 132.3 (C), 137.9 (C), 145.0 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 377 [(M+2)<sup>+</sup>, 17], 375 (M<sup>+</sup>, 41), 362 (37), 360 (100), 340 (23), 264 (12).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClNS, 375.0848; found, 375.0850.

#### 3-[1-(4-Chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-methylprop-2-ynyl]-1-methyl-1H-indole (**6f**)



Yield = 72%. Pale yellow solid; M.p. = 58–60 °C.

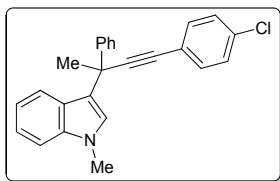
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.08 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.80–6.86 (m, 2H), 6.97–7.03 (m, 1H), 7.03–7.07 (m, 1H), 7.17–7.24 (m, 1H), 7.24–7.34 (m, 3H), 7.35–7.42 (m, 2H), 7.45–7.51 (m, 1H), 7.52–7.59 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.2 ( $\text{CH}_3$ ), 32.8 ( $\text{CH}_3$ ), 39.5 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 83.1 (C), 93.0 (C), 109.4 (CH), 113.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 115.8 (C), 119.0 (CH), 119.8 (C), 121.1 (CH), 121.8 (CH), 126.0 (C), 126.2 (CH), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.1 (C), 133.1 ( $2 \times \text{CH}$ ) 137.9 (C), 145.3 (C), 159.3 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 401 [ $(\text{M}+2)^+$ , 24], 399 ( $\text{M}^+$ , 66), 386 (36), 384 (100), 364 (28), 288 (10).

HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClNO}$ , 399.1390; found, 399.1382.

### 3-[4-(4-Chlorophenyl)-2-phenylbut-3-yn-2-yl]-1-methyl-1H-indole (6g)



Yield = 80%. White solid; M.p. = 122–124 °C.

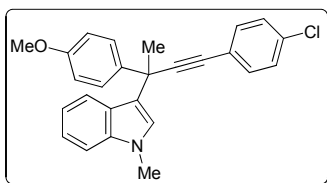
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.13 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.96–7.07 (m, 2H), 7.17–7.46 (m, 9H), 7.47–7.55 (m, 1H), 7.58–7.66 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.1 ( $\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $\text{CH}_3$ ), 40.00 (C), 82.0 (C), 96.3 (C), 109.4 (CH), 119.0 (CH), 120.0 (C), 121.2 (CH), 121.8 (CH), 122.5 (C), 126.2 (C), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 126.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 133.0 ( $2 \times \text{CH}$ ) 133.7 (C), 137.9 (C), 146.1 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 371 [ $(\text{M}+2)^+$ , 19], 369 ( $\text{M}^+$ , 53), 356 (36), 354 (100), 292 (10), 241 (12).

HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}$ , 369.1284; found, 369.1280.

### 3-[3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1-methylprop-2-ynyl]-1-methyl-1H-indole (6h)



Yield = 74%. Pale orange solid; M.p. = 60–62 °C.

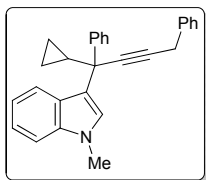
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.10 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.83–6.90 (m, 2H), 6.97–7.06 (m, 2H), 7.17–7.34 (m, 4H), 7.34–7.42 (m, 2H), 7.48–7.56 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.2 ( $\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $\text{CH}_3$ ), 39.3 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 81.7 (C), 96.5 (C), 109.4 (CH), 113.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 119.0 (CH), 120.3 (C), 121.3 (CH), 121.7 (CH), 122.5 (C), 126.1 (C), 126.3 (CH), 127.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 133.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 133.7 (C), 137.9 (C), 138.3 (C), 158.2 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 401 [ $(\text{M}+2)^+$ , 29], 399 ( $\text{M}^+$ , 81), 386 (36), 384 (100), 340 (11).

HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClNO}$ , 399.1390; found, 399.1390.

### 3-(1-Cyclopropyl-1,4-diphenylbut-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (6o)



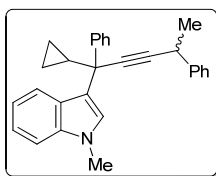
Yield = 82%. White solid;  $R_f$  = 0.25 (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 20:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.53–0.66 (m, 1H), 0.66–0.78 (m, 1H), 0.81–0.90 (m, 2H), 1.69 (tt,  $J$  = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.94–7.02 (m, 1H), 7.19–7.45 (m, 12H), 7.62–7.85 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.2 ( $\text{CH}_2$ ), 3.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 (CH), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_3$ ), 45.6 (C), 82.1 (C), 83.1 (C), 109.4 (CH), 119.0 (CH), 120.6 (C), 121.7 (CH), 121.8 (CH), 126.5 (C), 126.67 (CH), 126.73 (CH), 127.3 (CH), 127.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.28 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.29 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 137.8 (C), 138.2 (C), 146.7 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 375 ( $\text{M}^+$ , 42), 347 (100), 234 (51), 157 (50), 144 (50).

### 3-(1-Cyclopropyl-1,4-diphenylpent-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (6p)



Yield = 82%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. Yellow solid;  $R_f$  = 0.19 (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 20:1).

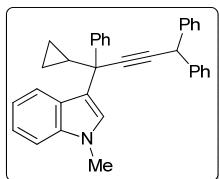
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.52–0.64 (m, 2H, both isomers), 0.64–0.75 (m, 2H, both isomers), 0.78–0.88 (m, 4H, both isomers), 1.53 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) 1.54 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.60–1.71 (m, 2H, both isomers), 3.79–3.91 (m, 2H, both isomers),

3.82 (s, 6H, both isomers), 6.90–7.00 (m, 2H, both isomers), 7.17–7.39 (m, 20H, both isomers), 7.39–7.46 (m, 4H, both isomers), 7.58–7.68 (m, 4H, both isomers) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.2 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 3.5 (CH<sub>2</sub>), 3.6 (CH<sub>2</sub>), 21.22 (CH), 21.25 (CH), 24.8 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 31.97 (CH<sub>3</sub>), 32.02 (CH<sub>3</sub>), 32.7 (CH, both isomers), 45.5 (C, both isomers), 109.3 (CH, both isomers), 118.9 (CH, both isomers), 120.7 (C, both isomers), 121.74 (CH, both isomers), 121.75 (CH), 121.8 (CH), 126.57 (C), 126.59 (C), 126.63 (CH, both isomers), 126.77 (CH), 126.79 (CH), 127.29 (CH, both isomers), 127.31 (2 × CH), 127.33 (2 × CH), 127.5 (2 × CH, both isomers), 128.3 (2 × CH, both isomers), 128.76 (2 × CH), 128.78 (2 × CH), 138.2 (C, both isomers), 144.2 (C), 144.3 (C), 146.9 (C, both isomers) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 389 (M<sup>+</sup>, 35), 361 (100), 284 (40), 144 (45).

### 3-(1-Cyclopropyl-1,4,4-triphenylbut-2-yn-1-yl)-1-methyl-1*H*-indole (6q)



Yield = 83%. White foam; *R<sub>f</sub>* = 0.25 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 10:1).

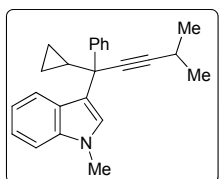
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.54–0.64 (m, 1H), 0.64–0.71 (m, 1H), 0.71–0.89 (m, 2H), 1.63–1.76 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 6.90–7.01 (m, 1H), 7.17–7.46 (m, 17H), 7.60–7.69 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.4 (CH<sub>2</sub>), 3.6 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 43.4 (CH), 45.7 (C), 85.2 (C), 85.9 (C), 109.3 (CH), 119.0 (CH), 120.5 (C), 121.7 (2 × CH), 126.5 (C), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.04 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 128.27 (2 × CH), 128.32 (CH), 128.81 (4 × CH), 128.85 (CH), 138.1 (C), 142.56 (C), 142.65 (C), 146.6 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 451 (M<sup>+</sup>, 60), 423 (100), 410 (30), 284 (48), 157 (46), 144 (50).

HRMS calcd for C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N, 451.2300; found, 451.2304.

### 3-(1-Cyclopropyl-4-methyl-1-phenylpent-2-yn-1-yl)-1-methyl-1*H*-indole (6r)



Yield = 84%. White solid; *R<sub>f</sub>* = 0.28 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 20:1).

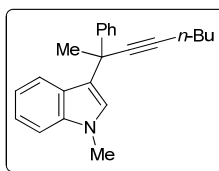
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.45–0.58 (m, 1H), 0.60–0.70 (m, 1H), 0.75–0.84 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 5H), 1.60 (tt, *J* = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 2.56–2.69 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 6.91–7.00 (m, 1H), 7.16–7.40 (m, 7H), 7.56–7.63 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.0 (CH<sub>2</sub>), 3.4 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH), 21.1 (CH), 23.2 (2 × CH<sub>3</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 45.1 (C), 79.5 (C), 90.6 (C), 109.3 (CH), 118.8 (CH), 120.9 (C), 121.7 (CH), 121.8 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (C), 127.2 (CH), 127.5 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 138.1 (C), 147.2 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 327 (M<sup>+</sup>, 53), 299 (100), 286 (73), 157 (41), 144 (49).

HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N, 327.1987; found, 327.1983.

### 1-Methyl-3-(2-phenyloct-3-yn-2-yl)-1*H*-indole (6s)



Yield = 69%. Yellow oil; *R<sub>f</sub>* = 0.21 (hexane/EtOAc, 30:1).

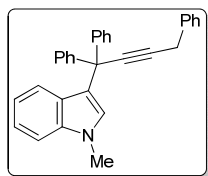
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40–1.62 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.29–7.05 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.16–7.26 (m, 2H), 7.26–7.35 (m, 3H), 7.46 (ad, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54–7.64 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>3</sub>), 32.6 (CH<sub>3</sub>), 39.2 (C), 83.1 (C), 85.6 (C), 109.4 (CH), 118.9 (CH), 121.3 (C), 121.75 (CH), 121.82 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 127.0 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 138.2 (C), 147.4 (C) ppm. In this compound some overlapping carbon signals are observed (1C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 315 (M<sup>+</sup>, 42), 300 (100), 258 (24).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N, 315.1987; found, 315.1989.

**1-Methyl-3-(1,1,4-triphenylbut-2-yn-1-yl)-1H-indole (6t)**



Yield = 34%. Yellow solid;  $R_f$  = 0.22 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 15:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.70 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.00–7.11 (m, 1H), 7.19–7.48 (m, 14H), 7.48–7.63 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.3 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 49.6 (C), 82.1 (C), 87.5 (C), 109.4 (CH), 119.2 (CH), 120.6 (C), 120.0 (CH), 122.5 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (2 × CH), 128.3 (4 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 129.0 (4 × CH), 129.2 (C),

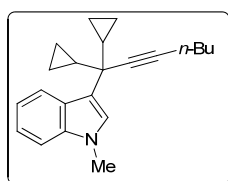
129.4 (CH), 137.7 (C), 138.3 (C), 145.7 (2 × C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 411 (M<sup>+</sup>, 18), 320 (100).

HRMS calcd for C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>N, 411.1987; found, 411.1982.

(\*) For the analytical data of **6t** see Supplementary Information.

**3-(1,1-Dicyclopropylhept-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (6u)**



Yield = 73%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.18 (hexane/EtOAc, 20:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.35–0.44 (m, 2H), 0.46–0.58 (m, 4H), 0.63–0.71 (m, 2H), 0.92 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.38–1.56 (m, 6H), 2.19 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 7.07–7.15 (m, 2H), 7.19–7.26 (m, 1H), 7.26–7.39 (m, 1H), 7.99–8.05 (m, 1H) ppm.

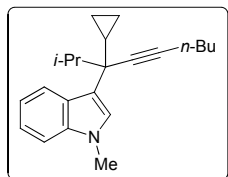
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.5 (2 × CH<sub>2</sub>), 2.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 42.1 (C), 78.3 (C), 83.6 (C),

109.6 (CH), 118.8 (CH), 121.0 (C), 121.5 (CH), 122.1 (CH), 126.6 (CH), 126.8 (C), 138.1 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 305 (M<sup>+</sup>, 40), 277 (52), 264 (100), 234 (37), 220 (86).

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N, 305.2144; found, 305.2145.

**3-(3-Cyclopropyl-2-methylnon-4-yn-3-yl)-1-methyl-1H-indole (6v)**



(\*) T<sup>a</sup> = 80 °C, 10 h. Yield = 35%. Colourless oil;  $R_f$  = 0.20 (hexane/EtOAc, 20:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.24–0.42 (m, 2H), 0.63–0.76 (m, 1H), 0.86–1.02 (m, 1H), 1.01 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.06 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.42–1.74 (m, 5H), 2.37 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 2.59–2.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.11–7.23 (m, 2H), 7.23–7.45 (m, 2H), 7.92–8.88 (m, 1H) ppm.

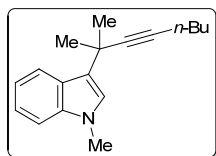
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.6 (CH<sub>2</sub>), 4.8 (CH<sub>3</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>3</sub>), 37.7 (CH), 46.8 (C), 79.1 (C), 84.3 (C),

109.6 (CH), 118.5 (CH), 120.6 (C), 121.3 (CH), 121.6 (CH), 126.1 (C), 127.8 (CH), 138.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 307 (M<sup>+</sup>, 4), 264 (100).

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N, 307.2300; found, 307.2298.

**1-Methyl-3-(2-methyloct-3-yn-2-yl)-1H-indole (6x)**



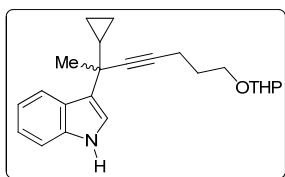
Conditions: Sc(OTf)<sub>3</sub> (10 mol%), DCE (4 mL/mmol), 80 °C, 4 h. Yield = 19%. Colourless oil;  $R_f$  = 0.22 (hexane/EtOAc, 20:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.01 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.16–1.68 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 2.31 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.15–7.24 (m, 1H), 7.24–7.42 (m, 3H), 7.99–8.06 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.8 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (C), 31.2 (2 × CH<sub>3</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 80.1 (C), 87.5 (C), 109.4 (CH), 118.5 (CH), 121.2 (CH), 121.4 (CH), 121.8 (C), 124.7 (CH), 125.9 (C), 137.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 253 (M<sup>+</sup>, 30), 238 (100).

HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N, 253.1830; found, 253.1834.

**3-(2-Cyclopropyl-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hept-3-yn-2-yl)-1H-indole (6z)**


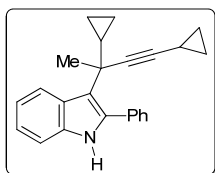
Yield = 52%. Brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.45–0.57 (m, 2H), 0.61–0.72 (m, 2H), 1.27–1.41 (m, 1H), 1.46–1.70 (m, 4H), 1.72–1.93 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.45–3.60 (m, 2H), 3.83–3.99 (m, 2H), 4.57–4.67 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11–7.26 (m, 2H), 7.27–7.34 (m, 1H), 8.01 (ad, 1H), 8.04–8.15 (bs, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.9 (CH<sub>2</sub>), 3.1 (CH<sub>2</sub>), 15.6 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (C), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 81.3 (C), 82.8 (C), 98.9 (CH), 111.4 (CH), 118.9 (CH), 120.7 (CH), 121.1 (CH), 121.6 (CH), 122.4 (C), 125.6 (C), 137.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 351 (M<sup>+</sup>, 40), 194 (77), 143 (73), 130 (100), 85 (82).

**HRMS** calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>, 351.2198; found, 351.2198.

**3-(2,4-Dicyclopropylbut-3-yn-2-yl)-2-phenyl-1H-indole (6A)**


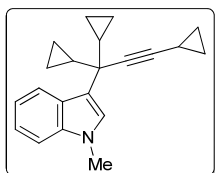
Yield = 87%. Yellow solid; M.p. = 117–119 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.03–0.11 (m, 1H), 0.28–0.35 (m, 1H), 0.46–0.57 (m, 4H), 0.59–0.66 (m, 2H), 1.03–1.11 (m, 1H), 1.11–1.19 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 7.12–7.18 (m, 1H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.36–7.43 (m, 3H), 7.47–7.53 (m, 2H), 7.77–7.84 (bs, 1H), 8.16 (ad, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –0.8 (CH), 2.4 (CH<sub>2</sub>), 3.8 (CH<sub>2</sub>), 7.6 (2 × CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH), 31.0 (CH<sub>3</sub>), 37.2 (C), 78.3 (C), 86.0 (C), 110.8 (CH), 118.1 (C), 119.3 (CH), 122.0 (CH), 122.4 (CH), 127.7 (C), 127.7 (2 × CH), 128.4 (CH), 131.1 (2 × CH), 134.1 (C), 135.7 (C), 136.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 325 (M<sup>+</sup>, 50), 310 (100), 297 (80).

**HRMS** calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N, 325.1830; found, 325.1833.

**1-Methyl-3-(1,1,3-tricyclopropylprop-2-yn-1-yl)-1H-indole (6B)**


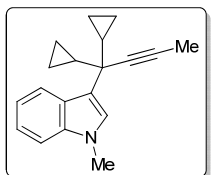
Yield = 89%. White solid; M.p. = 57–59 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.43–0.54 (m, 2H), 0.54–0.66 (m, 4H), 0.66–0.86 (m, 6H), 1.25–1.37 (m, 1H), 1.45–1.58 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.14–7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.26–7.42 (m, 2H), 8.10 (ad, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = –0.7 (CH), 1.5 (2 × CH<sub>2</sub>), 1.9 (2 × CH<sub>2</sub>), 8.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 20.4 (2 × CH), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 41.9 (C), 73.6 (C), 86.7 (C), 109.6 (CH), 118.8 (CH), 120.7 (C), 121.5 (CH), 122.0 (CH), 126.5 (CH), 126.8 (C), 138.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 289 (M<sup>+</sup>, 50), 261 (48), 248 (100), 232 (52), 218 (43).

**HRMS** calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N, 289.1830; found, 289.1843.

**3-(1,1-Dicyclopropylbut-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (6C)**


Yield = 91%. White solid; M.p. = 72–74 °C.

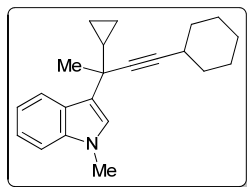
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.35–0.57 (m, 2H), 0.57–0.71 (m, 4H), 0.73–0.83 (m, 2H), 1.53 (tt, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.17–7.27 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.28–7.45 (m, 2H), 8.13 (ad, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.5 (2 × CH<sub>2</sub>), 2.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 3.1 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (2 × CH), 32.4 (CH<sub>3</sub>), 41.9 (C), 77.7 (C), 78.6 (C), 109.6 (CH), 118.8 (CH), 120.7 (C), 121.5 (CH), 122.0 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (C), 138.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 263 (M<sup>+</sup>, 64), 235 (86), 222 (100), 206 (62).

**HRMS** calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N, 263.1674; found, 263.1671.

**3-(4-Cyclohexyl-2-cyclopropylbut-3-yn-2-yl)-1-methyl-1H-indole (6D)**



Yield = 55%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.18 (hexane/EtOAc, 80:1).

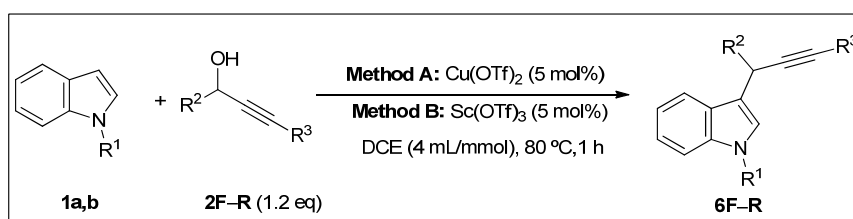
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.40–0.52 (m, 2H), 0.56–0.68 (m, 2H), 1.23–1.38 (m, 4H), 1.40–1.55 (m, 4H), 1.66–1.83 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.36–2.44 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.08–7.15 (m, 1H), 7.19–7.25 (m, 1H), 7.25–7.33 (m, 1H), 7.98 (ad,  $J$  = 8.1 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.5 ( $\text{CH}_2$ ), 2.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.7 (CH), 24.7 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 (CH), 30.0 ( $\text{CH}_3$ ), 32.4 ( $\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 36.3 (C), 82.3 (C), 86.4 (C), 109.6 (CH), 118.7 (CH), 121.6 (CH), 121.7 (CH), 121.7 (C), 125.7 (CH), 126.4 (C), 138.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 305 ( $\text{M}^+$ , 50), 290 (100), 277 (52), 264 (47), 144 (75).

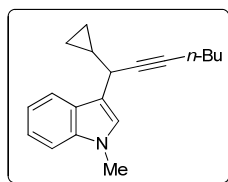
**HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}$ , 305.2144; found, 305.2143.

*B. Synthesis of 3-propargylindoles 6F–R*



$\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (5 mol%, 0.1 mmol, 36.1 mg) (**Method A**) or  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (5 mol%, 0.1 mmol, 49.2 mg) (**Method B**) was added to a mixture of the corresponding alkyne **2** (1.2 eq, 2.4 mmol) and the indole derivative **1** (1 eq, 2 mmol) in DCE (8 mL) under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at 80 °C during 1 h. The crude reaction mixture was neutralized by the addition of 1 M NaOH (5 mL). The mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) and the combined organic layers were dried with anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: mixtures of hexane/EtOAc) afforded the corresponding 3-alkylated indoles **6F–R**. Analytical data for compound **6F, J–L** has been previously described.<sup>56,61,160</sup>

**3-(1-Cyclopropylhept-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (6G)**



Method A. Yield = 47%. Green oil;  $R_f$  = 0.16 (hexane/EtOAc, 50:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.45–0.59 (m, 4H), 0.94 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.23–1.36 (m, 1H), 1.39–1.58 (m, 4H), 2.18–2.28 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.80–3.86 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.11–7.19 (m, 1H), 7.22–7.29 (m, 1H), 7.32 (ad,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (ad,  $J$  = 7.9 Hz, 1H) ppm.

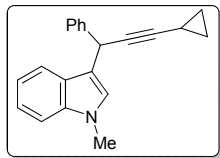
$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.7 ( $\text{CH}_2$ ), 3.7 ( $\text{CH}_2$ ), 13.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.9 (CH), 18.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 13.4 ( $\text{CH}_3$ ), 32.4 (CH), 80.0 (C), 81.7 (C), 109.5 (CH), 116.4 (C), 119.0 (CH), 120.0 (CH), 121.8 (CH), 126.5 (CH), 127.1 (C), 137.7 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 265 ( $\text{M}^+$ , 25), 199 (60), 158 (100), 144 (54).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}$ , 265.1830; found, 265.1834.

<sup>160</sup> a) J. B. Gianino, B. L. Ashfeld, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18217–18220; b) J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, K. V. Raghavendra Rao, G. G. K. S. Natrayana Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5573–5576.

**3-(3-Cyclopropyl-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (6H)**



Method B. Yield = 37%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.12 (hexane/EtOAc, 40:1).

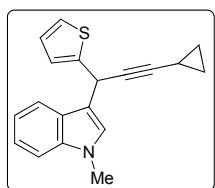
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.66–0.79 (m, 4H), 1.27–1.36 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.03–7.09 (m, 1H), 7.18–7.26 (m, 2H), 7.26–7.35 (m, 3H), 7.47 (ad,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.56 (ad,  $J$  = 8.0 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –0.51 (CH), 7.9 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_3$ ), 34.6 (CH), 76.2 (C), 86.3 (C), 109.5 (CH), 116.2 (C), 119.2 (CH), 119.9 (CH), 121.9 (CH), 126.7 (C), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 137.7 (C), 142.5 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 285 ( $\text{M}^+$ , 100), 256 (40).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}$ , 285.1517; found, 285.1515.

**3-(3-Cyclopropyl-1-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (6I)**



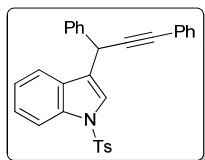
Method B. Yield = 74%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.22 (hexane/EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.61–0.70 (m, 4H), 1.19–1.27 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.38 (s, 1H), 6.82–6.85 (m, 1H), 6.93–6.95 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.99–7.05 (m, 1H), 7.06–7.09 (m, 1H), 7.13–7.19 (m, 1H), 7.21–7.25 (m, 1H), 7.55 (ad,  $J$  = 8.7 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –0.6 (CH), 7.8 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 29.9 (CH), 32.3 ( $\text{CH}_3$ ), 75.7 (C), 86.0 (C), 109.5 (CH), 115.6 (C), 119.3 (CH), 119.8 (CH), 122.0 (CH), 124.3 (CH), 124.8 (CH), 126.5 (C), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 137.6 (C), 147.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 291 ( $\text{M}^+$ , 100), 262 (33).

**3-(1,3-Diphenylprop-2-yn-1-yl)-1-tosyl-1H-indole (6L(Ts))**



An oven-dried flask containing 3-propargylindole **6L** (1 eq, 1 mmol, 0.461 g) and NaH (60%, dispersed on mineral oil, 1.2 eq, 1.2 mmol, 0.048g) under  $\text{N}_2$  atmosphere, was washed with dry hexane ( $3 \times 50$  mL) prior to addition of dry THF (5 mL). A solution of tosyl chloride (1 eq, 1 mmol, 0.200g) in THF (1.5 mL) was added and the mixtures was stirred at room temperature overnight. THF was removed under reduced pressure and partitioned

between EtOAc and 1 M HCl. The organic phase was washed with  $\text{NaHCO}_3$  ( $1 \times 4$  mL), brine ( $1 \times 4$  mL) and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using hexane–EtOAc (12:1) as eluent to afford **6L(Ts)**.<sup>161</sup>

Yield = 68%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.22 (hexane/EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.34 (s, 3H), 5.34 (s, 1H), 7.17 (at,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (ad,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.26–7.37 (m, 9H), 7.42–7.62 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 35.2 (CH), 84.4 (C), 88.9 (C), 114.1 (CH), 120.7 (CH), 123.48 (C), 123.53 (CH), 123.6 (C), 124.6 (CH), 125.2 (CH), 127.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.7 (CH), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.5 (CH), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.7 (C), 130.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 135.5 (C), 136.1 (C), 139.9 (C), 145.4 (C) ppm.

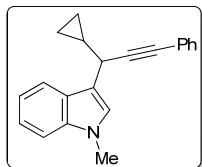
**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 461 ( $\text{M}^+$ , 24), 306 (100), 91 (40).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ , 461.1450; found, 461.1445.

<sup>161</sup> H. S. Farwaha, G. Bucher, J. A. Murphy, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8073–8081.



**3-(1-Cyclopropyl-3-phenylprop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (6M)**



Method B. Yield = 42%. Colourless oil;  $R_f = 0.16$  (hexane/EtOAc, 60:1).

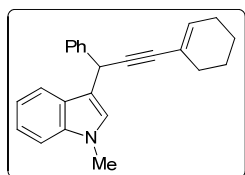
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.44\text{--}0.54$  (m, 4H), 1.27–1.37 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.93 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.03–7.08 (m, 1H), 7.11–7.24 (m, 5H), 7.32–7.37 (m, 2H), 7.76 (ad,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.0$  ( $\text{CH}_2$ ), 3.9 ( $\text{CH}_2$ ), 16.0 (CH), 32.5 (CH), 32.6 ( $\text{CH}_3$ ), 81.9 (C), 90.3 (C), 109.6 (CH), 115.4 (C), 119.2 (CH), 120.0 (CH), 122.0 (CH), 124.2 (C), 126.7 (CH), 127.1 (C), 128.0 (CH), 128.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 137.7 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 285 ( $\text{M}^+$ , 100), 244 (100), 144 (62).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}$ , 285.1517; found, 285.1520.

**3-(3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (6N)**



Method A. Yield = 46%. Colourless oil;  $R_f = 0.18$  (hexane/EtOAc, 50:1).

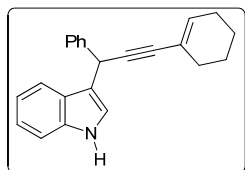
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.71\text{--}1.89$  (m, 4H), 2.23–2.33 (m, 2H), 2.36–2.46 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.58 (s, 1H), 6.30–6.39 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25–7.32 (m, 1H), 7.37–7.46 (m, 3H), 7.48–7.56 (m, 2H), 7.70–7.77 (m, 2H), 7.79–7.85 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.3$  ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_3$ ), 35.1 (CH), 85.1 (C), 87.9 (C), 109.4 (CH), 115.9 (C), 119.2 (CH), 119.9 (CH), 121.2 (C), 121.9 (CH), 126.8 (C), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 134.1 (CH), 137.8 (C) 142.3 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 325 ( $\text{M}^+$ , 100), 282 (42).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}$ , 325.1830; found, 325.1832.

**3-(3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-1H-indole (6O)**



Method A. Yield = 34%. Colourless oil;  $R_f = 0.18$  (hexane/EtOAc, 10:1).

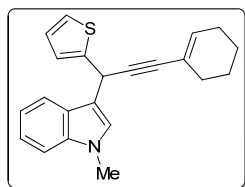
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40\text{--}1.60$  (m, 4H), 1.94–2.04 (m, 2H), 2.04–2.13 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 6.00–6.05 (m, 1H), 6.94–7.02 (m, 2H), 7.04–7.12 (m, 1H), 7.12–7.18 (m, 1H), 7.19–7.26 (m, 3H), 7.50 (ad,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.50 (ad,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.78–7.89 (bs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.3$  ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 (CH), 85.3 (C), 87.8 (C), 111.5 (CH), 117.3 (C), 119.7 (CH), 119.9 (CH), 121.1 (C), 122.3 (CH), 122.9 (CH), 126.3 (C), 127.0 (CH), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 134.4 (CH), 137.0 (C) 142.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 311 ( $\text{M}^+$ , 62), 206 (100).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}$ , 311.1674; found, 311.1671.

**3-(3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (6P)**



Method A. Yield = 86%. Black oil;  $R_f = 0.16$  (hexane/EtOAc, 30:1).

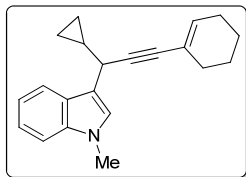
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.54\text{--}1.74$  (m, 4H), 2.06–2.16 (m, 2H), 2.16–2.27 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.65 (s, 1H), 6.13–6.21 (m, 1H), 6.91–6.99 (m, 1H), 7.05–7.11 (m, 2H), 7.11–7.17 (m, 1H), 7.17–7.21 (m, 1H), 7.22–7.30 (m, 1H), 7.30–7.37 (m, 1H), 7.69 (ad,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.3$  ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 (CH), 32.3 ( $\text{CH}_3$ ), 84.6 (C), 87.2 (C), 109.5 (CH), 115.2 (C), 119.3 (CH), 119.8 (CH), 120.9 (C), 122.0 (CH), 124.4 (CH), 124.9 (CH), 126.5 (C), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 134.6 (CH), 137.6 (C) 146.9 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 331 ( $\text{M}^+$ , 100), 288 (22).

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NS, 331.1395; found, 331.1395.

**3-(3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1-cyclopropylprop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (6Q)**



Method A. Yield = 37%. Yellow oil; R<sub>f</sub> = 0.12 (hexane/EtOAc, 100:1).

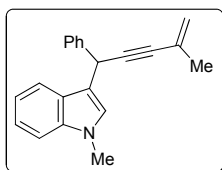
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.51–0.68 (m, 4H), 1.32–1.49 (m, 1H), 1.58–1.79 (m, 4H), 2.08–2.28 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.10–6.20 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.17–7.27 (m, 1H), 7.29–7.42 (m, 2H), 7.88 (ad, *J* = 7.9 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.8 (CH<sub>2</sub>), 3.8 (CH<sub>2</sub>), 16.0 (CH), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 83.7 (C), 87.1 (C), 109.5 (CH), 115.9 (C), 119.1 (CH), 120.0 (CH), 121.3 (C), 121.9 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (C), 133.9 (CH), 137.7 (C), ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 289 (M<sup>+</sup>, 55), 158 (78), 144(100).

HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N, 289.1830; found, 289.1829.

**1-Methyl-3-(4-methyl-1-phenylpent-4-en-2-yn-1-yl)-1H-indole (6R)**



Method A. Yield = 29%. Colourless oil; R<sub>f</sub> = 0.18 (hexane/EtOAc, 40:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.09 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.34–5.39 (m, 1H), 5.47–5.51 (bs, 1H), 5.53 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.20–7.28 (m, 1H), 7.33–7.44 (m, 3H), 7.44–7.53 (m, 2H), 7.63–7.71 (m, 2H), 7.77 (ad, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.6 (CH<sub>3</sub>), 32.4 (CH<sub>3</sub>), 35.1 (CH), 84.5 (C), 89.8 (C), 109.6 (CH), 115.5 (C), 119.3 (CH), 119.9 (CH), 121.4 (CH<sub>2</sub>), 122.0 (CH), 126.7 (C), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 128.2 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 137.8 (C), 141.9 (C) ppm. In this compound some overlapping carbon signals are observed (1C) ppm.

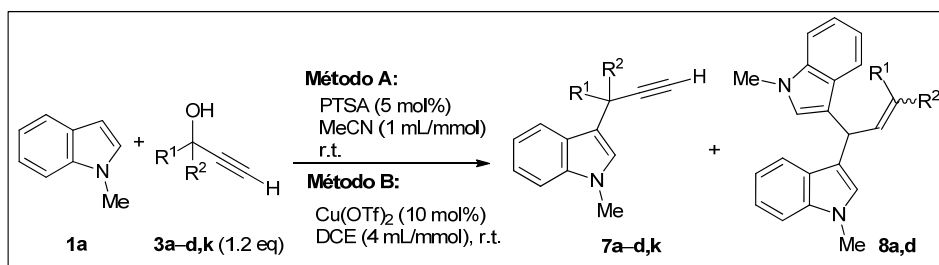
LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 285 (M<sup>+</sup>, 73), 270 (42), 235 (60), 158 (100).

HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N, 285.1517; found, 285.1523.4

## 1.1.2. Synthesis of terminal 3-propargylindoles 7

### A. Synthesis of 3-propargylindoles 7a–i,k

#### Method A and Method B

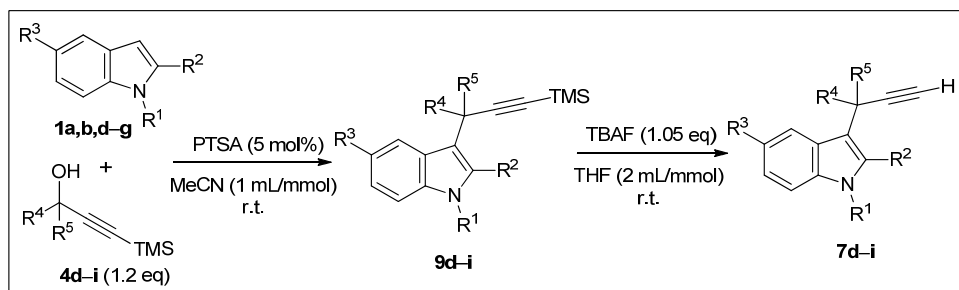


**Method A:** PTSA (5 mol%, 0.1 mmol, 19 mg) was added to a mixture of the corresponding alkynol **3** (1.2 eq, 2.4 mmol, 0.310 g) and 1-methyl-1H-indole **1a** (1 eq, 2 mmol, 0.262g) in analytical-grade MeCN (2 mL).

**Method B:** Cu(OTf)<sub>2</sub> (10 mol%, 0.2 mmol, 72.2 mg) was added to a mixture of the corresponding alkynol **3** (1,2 eq, 2.4 mmol) and 1-methyl-1H-indole **1a** (1 eq, 2 mmol, 0.262g) in DCM (8 mL) under nitrogen atmosphere.

The reaction mixture was stirred at room temperature until the starting indole **1a** had been consumed, as determined by GC-MS and/or TLC. The crude reaction mixture was neutralized by the addition of 1 M NaOH (5 mL). The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) and the combined organic layers were dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: mixtures of hexane/EtOAc) to afford the corresponding 3-alkylated indoles **7a–d,k**. Bisindol **8** was obtained as subproduct in the ratio shown in Table 1.5.

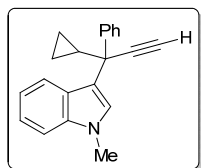
### Method C



PTSA (5 mol%, 0.1 mmol, 19 mg) was added to a mixture of the corresponding alkynol **4** (1.2 eq, 2.4 mmol) and the indole derivative **1** (1 eq, 2 mmol) in analytical grade MeCN (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature until the indole has been consumed, as determined by GC-MS and/or TLC. The crude reaction mixture was neutralized by the addition of 1 M NaOH (5 mL). The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) and the combined organic layers were dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to obtain **9**.

Then, **9** was subjected to typical Si-removal conditions in the presence of TBAF (1M, 1.05 eq, 2.1 mmol, 2.1 mL) in THF (4.2 mL). Aqueous work-up (partitioned between H<sub>2</sub>O and EtOAc) followed by silica gel column chromatography (eluent: mixtures of hexane/EtOAc) afforded the corresponding 3-alkylated indoles **7d-i**.

### 3-(1-Cyclopropyl-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (**7a**)



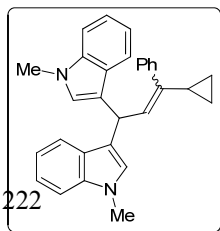
Method A. Yield = 51%. Method B. Yield = 77%. White solid; M.p. = 114–115 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.56–0.66 (m, 1H), 0.69–0.78 (m, 1H), 0.80–0.90 (m, 2H), 1.60–1.75 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.92–7.05 (m, 1H), 7.17–7.38 (m, 7H), 7.57–7.65 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.5 (CH<sub>2</sub>), 3.8 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 45.5 (C), 72.7 (CH), 84.6 (C), 109.3 (CH), 118.9 (CH), 119.3 (C), 121.2 (CH), 121.7 (CH), 126.0 (C), 126.6 (CH), 127.2 (2 × CH), 127.3 (CH), 128.1 (2 × CH), 137.8 (C), 145.2 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 285 (M<sup>+</sup>, 78), 270 (21), 257 (100), 244 (90), 202 (22), 157 (43), 144 (82).

### 3,3'-(3-Cyclopropyl-3-phenylprop-2-ene-1,1-diyl)bis(1-methyl-1H-indole) (**8a**)



Method A. Yield = 23%. Obtained as a 1.6/1 mixture of diastereoisomers.

**Mixture of isomers Z/E (1.7/1)**; Brown solid; R<sub>f</sub> = 0.16 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 10:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.56–0.61 (m, 4H, both isomers), 0.71–0.77 (m, 2H, isomer Z), 0.96–1.01 (m, 2H, isomer E), 1.76 (tt, *J* = 8.2, 5.3 Hz, 1H, isomer Z),

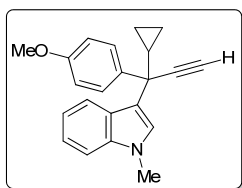
2.06–2.13 (m, 1H, isomer *E*), 3.77 (s, 6H, both isomers), 5.24 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, isomer *Z*), 6.07 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, isomer *E*), 6.08 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, isomer *Z*), 6.40 (dd,  $J = 9.8, 1.6$  Hz, 1H, isomer *E*), 6.86 (s, 2H, isomer *Z*), 6.91 (s, 2H, isomer *E*), 7.05–7.11 (m, 2H, isomer *Z*), 7.13–7.20 (m, 2H, isomer *E*), 7.25–7.47 (m, 18H, both isomers), 7.47–7.54 (m, 2H, isomer *E*), 7.74–7.81 (m, 2H, isomer *E*) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.3$  ( $2 \times \text{CH}_2$ , isomer *Z*), 6.3 ( $2 \times \text{CH}_2$ , isomer *E*), 11.3 (CH, isomer *E*), 18.2 (CH, isomer *Z*), 32.5 ( $2 \times \text{CH}_3$ , both isomers), 33.0 (CH, isomer *E*), 33.7 (CH, isomer *Z*), 109.3 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *Z*), 109.4 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *E*), 118.3 ( $2 \times \text{C}$ , isomer *E*), 118.7 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *Z*), 118.8 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *E*), 118.9 ( $2 \times \text{C}$ , isomer *Z*), 120.4 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *E*), 120.6 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *Z*), 121.6 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *Z*), 121.7 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *E*), 126.7 (CH, isomer *E*), 126.9 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *E*), 127.1 (CH, isomer *Z*), 127.2 (CH, isomer *Z*), 127.6 ( $2 \times \text{C}$ , isomer *Z*), 127.9 (C, isomer *Z*), 128.0 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *E*), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *E*), 128.37 ( $4 \times \text{CH}$ , isomer *Z*), 129.2 ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *Z*), 135.0 (CH, isomer *E*), 137.7 ( $2 \times \text{C}$ , isomer *Z*), 137.8 (C, isomer *Z*), 139.6 (C, isomer *E*), 140.5 ( $2 \times \text{C}$ , isomer *E*), 140.8 ( $2 \times \text{C}$ , isomer *E*), 142.9 (C, isomer *E*) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 416 ( $\text{M}^+$ , 80), 259 (100), 144 (58).

HRMS calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2$ , 416.2252; found, 416.2249.

### 3-(1-Cyclopropyl-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1*H*-indole (7b)



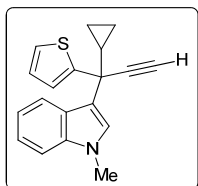
Method A. Yield = 60%. White solid;  $R_f = 0.22$  (hexane/AcOEt, 10:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.62$ – $0.79$  (m, 2H), 0.79– $0.90$  (m, 2H), 1.66– $1.75$  (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.87– $6.98$  (m, 2H), 6.99– $7.08$  (m, 1H), 7.21– $7.31$  (m, 1H), 7.31– $7.42$  (m, 3H), 7.54– $7.60$  (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.2$  ( $\text{CH}_2$ ), 3.2 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 (CH), 32.6 ( $\text{CH}_3$ ), 44.6 (C), 55.1 ( $\text{CH}_3$ ), 72.3 (CH), 85.1 (C), 109.5 (CH), 113.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 119.1 (CH), 119.8 (C), 121.5 (CH), 121.8 (CH), 126.3 (C), 127.4 (CH), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 137.6 (C), 138.2 (C), 158.7 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 315 ( $\text{M}^+$ , 65), 287 (72), 274 (100).

### 3-(1-Cyclopropyl-1-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1*H*-indole (7c)



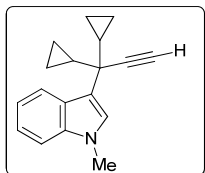
Method A. Yield = 55%. Colourless oil;  $R_f = 0.11$  (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.77$ – $0.90$  (m, 2H), 0.92– $1.03$  (m, 1H), 1.04– $1.17$  (m, 1H), 1.93– $2.04$  (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.06– $7.11$  (m, 1H), 7.16– $7.25$  (m, 1H), 7.25– $7.30$  (m, 1H), 7.32– $7.50$  (m, 4H), 7.64– $7.72$  (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.8$  ( $\text{CH}_2$ ), 3.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 (CH), 32.5 ( $\text{CH}_3$ ), 42.6 (C), 72.1 (CH), 84.2 (C), 109.6 (CH), 119.1 (C), 119.2 (CH), 121.2 (CH), 121.9 (CH), 124.5 (CH), 125.0 (CH), 126.1 (C), 126.5 (CH), 127.2 (CH), 138.1 (C), 151.3 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 291 ( $\text{M}^+$ , 92), 250 (100), 144 (20).

### 3-(1,1-Dicyclopropylprop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1*H*-indole (7d)



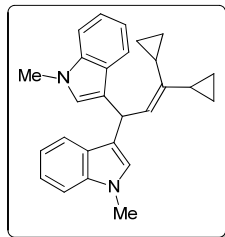
Method A, yield = 34%. Method B, yield = 55%. Method C, yield = 76%. White solid; M.p. = 60–62 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.45$ – $0.55$  (m, 2H), 0.55– $0.68$  (m, 4H), 0.72– $0.82$  (m, 2H), 1.54 (tt,  $J = 8.0, 5.6$  Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 7.15– $7.22$  (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.26– $7.34$  (m, 1H), 7.34– $7.40$  (m, 1H), 8.06– $8.12$  (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.6$  ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 2.1 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 19.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 32.5 ( $\text{CH}_3$ ), 41.9 (C), 71.4 (CH), 83.2 (C), 109.7 (CH), 119.0 (CH), 119.3 (C), 121.7 (CH), 121.8 (CH), 126.5 (C), 126.9 (CH), 138.1 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 249 ( $\text{M}^+$ , 40), 220 (100), 208 (52).

**3,3'-(3,3-Dicyclopropylprop-2-ene-1,1-diyl)bis(1-methyl-1H-indole) (8d)**



Method A. Yield = 25%. White solid; M.p. = 171–173 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.44–0.48 (m, 2H), 0.57–0.62 (m, 2H), 0.77–0.83 (m, 2H), 0.90–0.96 (m, 2H), 1.13 (tt, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 2.07 (tt, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 5.76 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 7.10–7.16 (m, 2H), 7.26–7.33 (m, 2H), 7.35–7.39 (m, 2H), 7.65–7.70 (m, 2H) ppm.

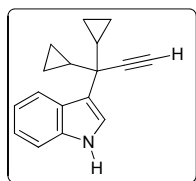
<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.4 (2 × CH<sub>2</sub>), 4.7 (2 × CH<sub>2</sub>), 12.6 (CH), 12.8 (CH), 32.1 (CH), 32.4 (2 × CH<sub>3</sub>), 109.3 (2 × CH), 118.71 (CH), 118.73 (2 × CH), 120.5 (2 × CH), 121.6 (2 × CH), 127.1 (2 × CH), 127.3 (2 × C), 127.9 (2 × C), 137.8

(2 × C), 138.7 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 380 (M<sup>+</sup>, 90), 222 (100), 144 (80).

HRMS calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>, 380.2252; found, 380.2254.

**3-(1,1-Dicyclopropylprop-2-yn-1-yl)-1H-indole (7e)**



Method C. Yield = 80%. Colourless oil; R<sub>f</sub> = 0.16 (hexane/EtOAc, 10:1).

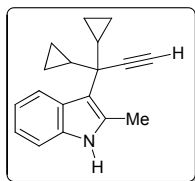
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.43–0.55 (m, 2H), 0.55–0.69 (m, 4H), 0.72–0.84 (m, 2H), 1.53 (tt, *J* = 7.9, 5.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 7.15–7.31 (m, 3H), 7.36 (ad, 1H), 7.79–7.94 (bs, 1H), 8.11 (ad, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.6 (2 × CH<sub>2</sub>), 2.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 19.8 (2 × CH), 41.9 (C), 71.5 (CH), 83.1 (C), 111.7 (CH), 119.5 (CH), 121.0 (C), 121.7 (CH), 122.1 (CH), 122.2 (CH), 126.1 (C), 137.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 235 (M<sup>+</sup>, 36), 206 (100), 194 (34).

HRMS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N, 235.1361; found, 235.1361.

**3-(1,1-Dicyclopropylprop-2-yn-1-yl)-2-methyl-1H-indole (7f)**



Method C. Yield = 78%. Brown solid; M.p. = 55–57 °C.

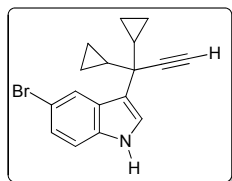
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.44–0.54 (m, 2H), 0.54–0.68 (m, 4H), 0.76–0.87 (m, 2H), 1.65 (tt, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 7.10–7.22 (m, 2H), 7.23–7.29 (m, 1H), 7.58–7.70 (bs, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 2.9 (2 × CH<sub>2</sub>), 14.9 (2 × CH), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 42.5 (C), 72.1 (CH), 84.3 (C), 110.5(CH), 113.2 (C), 119.2 (CH), 120.9 (CH), 121.7 (CH), 128.4 (C), 131.6 (C), 135.1 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 249 (M<sup>+</sup>, 23), 220 (81), 206 (100), 192 (68).

HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N, 249.1517; found, 249.1517.

**5-Bromo-3-(1,1-dicyclopropylprop-2-yn-1-yl)-1H-indole (7g)**



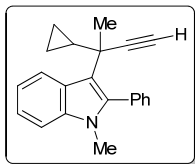
Method C. Yield = 52%. Brown oil; R<sub>f</sub> = 0.2 (hexane/EtOAc, 3:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.36–0.63 (m, 6H), 0.63–0.78(m, 2H), 1.43 (tt, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 7.23 (ad, 1H), 7.26–7.37 (m, 2H), 7.96–8.09 (bs, 1H), 8.17 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.6 (2 × CH<sub>2</sub>), 2.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 19.8 (2 × CH), 41.9 (C), 71.9 (CH), 82.7 (C), 112.9 (C), 113.0 (CH), 121.0 (C), 123.3 (CH), 124.2 (CH), 125.1 (CH), 127.9 (C), 136.0 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 315 [(M+2)<sup>+</sup>, 36], 313 (M<sup>+</sup>, 36), 286 (63), 284 (63), 205 (82), 192 (100), 178 (82).

HRMS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NBr, 313.0466; found, 313.0449.

**3-(2-Cyclopropylbut-3-yn-2-yl)-1-methyl-2-phenyl-1H-indole (7h)**


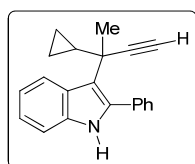
Method C. Yield = 66%. White solid; M.p. = 78–80 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.03–0.18 (m, 1H), 0.28–0.43 (m, 1H), 0.52–0.73 (m, 2H), 1.10 (tt, *J* = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 2.16 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 7.19–7.29 (m, 1H), 7.29–7.39 (m, 2H), 7.29–7.52 (m, 5H), 8.24–8.34 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.5 (CH<sub>2</sub>), 4.0 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH), 30.0 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH<sub>3</sub>), 37.4 (C), 70.6 (CH), 87.3 (C), 109.5 (CH), 116.7 (C), 119.2 (CH), 122.0 (CH), 122.3 (CH), 126.7 (C), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 131.9 (CH), 132.1 (CH), 135.0 (C), 136.6 (C), 137.2 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 299 (M<sup>+</sup>, 54), 284 (100), 258 (60).

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N, 299.1674; found, 299.1674.

**3-(2-Cyclopropylbut-3-yn-2-yl)-2-phenyl-1H-indole (7i)**


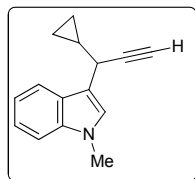
Method C. Yield = 84%. White solid; M.p. = 147–149 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.06–0.17 (m, 1H), 0.33–0.43 (m, 1H), 0.54–0.70 (m, 2H), 1.12–1.24 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 2.16 (s, 1H), 7.16–7.30 (m, 2H), 7.30–7.37 (m, 1H), 7.39–7.50 (m, 3H), 7.51–7.59 (m, 2H), 7.80–7.91 (bs, 1H), 8.21–8.30 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.6 (CH<sub>2</sub>), 4.0 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH), 30.5 (CH<sub>3</sub>), 37.2 (C), 70.8 (CH), 87.1 (C), 109.9 (CH), 117.1 (C), 119.6 (CH), 122.3 (2 × CH), 127.6 (C), 127.9 (2 × CH), 128.7 (CH), 131.2 (2 × CH), 134.3 (C), 135.8 (C), 136.0 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 285 (M<sup>+</sup>, 73), 270 (100), 257 (60), 244 (70).

HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N, 285.1517; found, 285.1516.

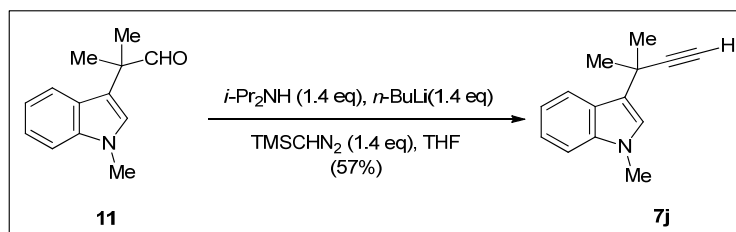
**3-(1-Cyclopropylprop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole (7k)**


Method B. Yield = 18%. Brown oil; R<sub>f</sub> = 0.10 (hexane/EtOAc, 25:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.55–0.78 (m, 4H), 1.39–1.59 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.23–7.31 (m, 1H), 7.31–7.44 (m, 2H), 7.89 (ad, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.9 (CH<sub>2</sub>), 3.9 (CH<sub>2</sub>), 15.6 (CH), 31.8 (CH), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 69.5 (CH), 84.7 (C), 109.6 (CH), 114.8 (C), 119.2 (CH), 119.8 (CH), 122.0 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (C), 137.6 (C) ppm.

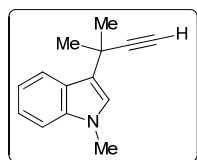
LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 209 (M<sup>+</sup>, 45), 168 (68), 144 (100).

**B. Synthesis of 3-propargylindole 7j**


For the synthesis and analytical data of **11** see Supplementary Information.

A cooled (0 °C) solution of *i*-Pr<sub>2</sub>NH (1.4 eq, 2.8 mmol, 0.39 mL) in THF (8 mL) was treated with *n*-BuLi (1.4 eq, 1.6 M. in hexane, 2.8 mmol, 1.75 mL) and stirred for 30 min. The mixture was cooled to -78 °C and (trimethylsilyl)diazomethane (1.4 eq, 2 M. in hexane, 2.8 mmol, 1.4 mL) was added. After stirring for 30 min, a solution of aldehyde **11** (1 eq, 2 mmol, 0.402g) in THF was added, and the resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C and for 3 h at room temperature. The mixture was poured over ice-water and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, hexane/ EtOAc, 50:1) to afford a colourless liquid identified as **7j** (57%).<sup>67</sup>

#### 1-Methyl-3-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-1H-indole (**7j**)



Yield = 57%. Colourless liquid; R<sub>f</sub> = 0.12 (hexane/EtOAc, 50:1).

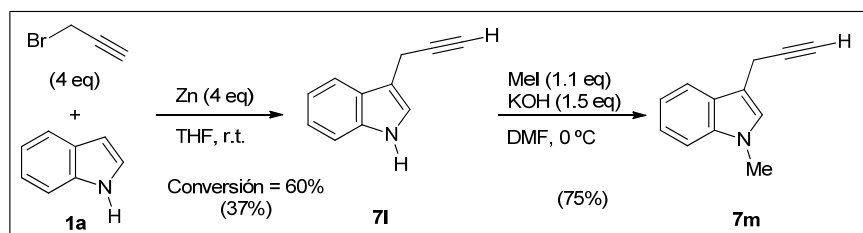
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.78 (s, 6H), 2.73 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.14–7.22 (m, 1H), 7.25–7.31 (m, 1H), 7.34 (ad, 1H), 7.97 (ad, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 30.3 (2 × CH<sub>3</sub>), 32.4 (CH<sub>3</sub>), 68.1 (CH), 91.6 (C), 109.7 (CH), 119.0 (CH), 120.6 (C), 121.2 (CH), 121.9 (CH), 125.2 (CH), 125.9 (C), 138.2 (C).

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 197 (M<sup>+</sup>, 27), 182 (100).

HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N, 197.1204; found, 197.1201.

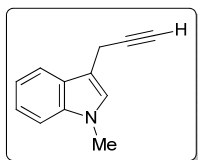
#### C. Synthesis of 3-propargylindoles **7l,m**



**Step 1:** To a solution of 1H-indole (1 eq, 5 mmol, 0.58 g) and propargyl bromide (4 eq, 20 mL, 2.4 mL) in 6 mL of THF was added zinc dust (4 eq, 20 mmol, 1.30 g.) at ambient temperature. After stirring for 12 hours, the reaction was diluted with EtOAc, filtered through a pad of celite, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of 7:1 hexane/EtOAc as eluent to afford 3-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole **7l** (37%). Data of **7l** has been previously reported.<sup>70</sup>

**Step 2:** Potassium hydroxide 85% (1 eq, 3 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of indole **7l** (1 eq, 3 mmol, 0.46 g) in DMF (20 mL). Iodomethane (1.2 eq, 3.6 mmol, 0.51 g, 0.22 mL) was then added dropwise at the same temperature, and the mixture was left stirring for 30 min at ambient temperature. The resulting suspension was then poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water and brine and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of 30:1 hexane/EtOAc as eluent to afford 1-methyl-3-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole **7m** (75%).<sup>162</sup>

<sup>162</sup> A. Tsotinis, M. Vlachou, D. P. Papahatjis, T. Calogeropoulou, S. P. Nikas, P. J. Garratt, V. Piccio, S. Vonhoff, K. Davidson, Muy-Teck Teh, D. Sugden, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3509–3519.

**1-Methyl-3-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole (7m)**


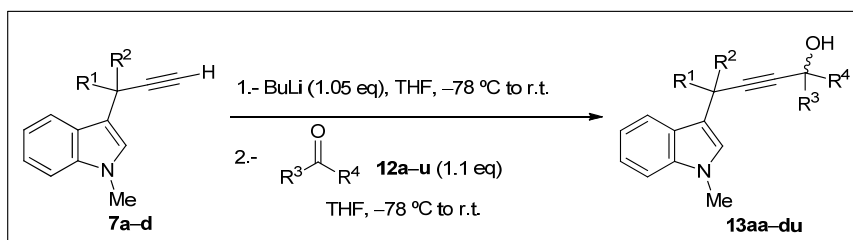
Yellow liquid;  $R_f = 0.17$  (hexane/EtOAc, 30:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.30$  (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.84 (dd,  $J = 2.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.27–7.35 (m, 1H), 7.39–7.45 (m, 2H), 7.80 (td,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, 1H) ppm.

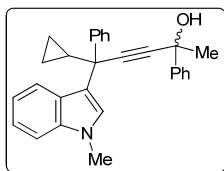
$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.8$  ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_3$ ), 69.0 (CH), 82.7 (C), 109.46 (C), 109.53 (CH), 118.98 (CH), 119.23 (CH), 122.1 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (C), 137.5 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 169 ( $\text{M}^+$ , 70), 168 (100).

HRMS calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$ , 169.0891; found, 169.0892.

**1.2. SYNTHESIS OF 4-INDOL-3-YLBUT-2-YNOLS 13**
**1.2.1. Synthesis of 4-indol-3-ylbut-2-ynols 13aa–du**


*n*-BuLi (1.05 eq, 1.6 M solution in hexane, 2.1 mmol, 1.31 mL) was added to a solution of the 3-propargylindole **7** (1 eq, 2 mmol) in dry THF (2 mL) at  $-78$  °C. The mixture was stirred from  $-78$  °C to r.t. for 15 min. and then recooled to  $-78$  °C. The corresponding ketone or aldehyde **12** (1.1 eq, 2.2 mmol) was slowly added and the resulting mixture was stirred at r.t. for 2 h. A solution of saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) were added and the separated aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 20$  mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of hexane/EtOAc as eluent to afford alkynols **13aa–du**.

**5-Cyclopropyl-5-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2,5-diphenylpent-3-yn-2-ol (13aa)**


Yield = 72%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam;  $R_f = 0.16$  (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 3:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.52$ – $0.64$  (m, 2H, both isomers), 0.64– $0.84$  (m, 6H, both isomers), 1.57– $1.71$  (m, 2H, both isomers), 1.78 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 3.82 (s, 6H, both isomers), 6.88– $6.97$  (m, 2H, both isomers), 7.13– $7.36$  (m, 20H, both isomers), 7.53– $7.66$  (m, 8H, both isomers) ppm.

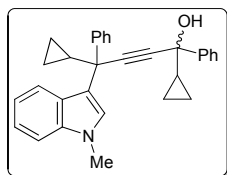
$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.3$  ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 3.6 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 21.16 (CH), 21.20 (CH), 32.6 ( $\text{CH}_3$ ), 33.4 ( $\text{CH}_3$ ), 45.4 (C, both isomers), 70.2 (C, both isomers), 86.1 (C, both isomers), 88.1 (C, both isomers), 109.4 (CH, both isomers), 119.0 (CH, both isomers), 119.9 (C, both isomers), 121.5 (CH), 121.6 (CH), 121.8 (CH, both isomers), 125.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 125.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 126.5 (C, both isomers), 126.8 (CH, both isomers), 127.4 (CH, both isomers), 127.5 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 127.8 (CH, both isomers), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.5 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 138.1 (C, both isomers), 146.0 (C, both isomers), 146.30 (C), 146.35 (C) ppm.



**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 387 [(M - H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 86], 358 (73), 346 (90), 144 (100).

**HRMS** calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>NO, 405.2093; found, 405.2099.

**1,4-Dicyclopropyl-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1,4-diphenylbut-2-yn-1-ol (13ab)**



Yield = 84%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam;  $R_f$  = 0.27 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.42–0.62 (m, 8H, both isomers), 0.62–0.80 (m, 8H, both isomers), 1.29–1.40 (m, 2H, both isomers), 1.57–1.67 (m, 2H, both isomers), 2.36 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 3.81 (s, 6H, both isomers), 6.86–6.96 (m, 2H, both isomers), 7.12–7.39 (m, 20H, both isomers), 7.48–7.58 (m, 4H, both isomers),

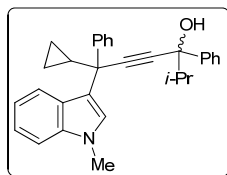
7.59–7.66 (m, 4H, both isomers) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.2 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 2.38 (CH<sub>2</sub>), 2.40 (CH<sub>2</sub>), 2.91 (CH<sub>2</sub>), 2.93 (CH<sub>2</sub>), 2.56 (CH<sub>2</sub>), 2.59 (CH<sub>2</sub>), 21.17 (CH), 21.23 (CH), 23.7 (CH), 23.8 (CH), 32.7 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 45.6 (C, both isomers), 74.9 (C, both isomers), 84.6 (C, both isomers), 87.6 (C, both isomers), 109.4 (CH, both isomers), 119.0 (CH, both isomers), 119.8 (C, both isomers), 121.5 (CH), 121.6 (CH), 121.8 (CH, both isomers), 125.8 (2 × CH), 125.4 (2 × CH), 126.4 (C, both isomers), 126.9 (CH, both isomers), 127.5 (CH, both isomers), 127.9 (2 × CH, both isomers), 128.41 (CH, both isomers), 128.43 (2 × CH, both isomers), 128.44 (2 × CH, both isomers), 138.1 (C, both isomers), 145.6 (C), 145.7 (C), 146.0 (C, both isomers) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 413 [(M - H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 100].

**HRMS** calcd for C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>NO, 431.2249; found, 431.2266.

**6-Cyclopropyl-2-methyl-6-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-3,6-diphenylhex-4-yn-3-ol (13ac)**



Yield = 95%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam;  $R_f$  = 0.33 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 2:1).

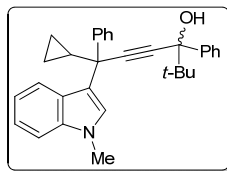
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.52–0.66 (m, 2H, both isomers), 0.67–0.90 (m, 6H, both isomers), 0.79 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 3H), 0.81 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 3H), 1.09 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 3H), 1.11 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 3H), 1.61–1.74 (m, 2H, both isomers), 2.04–2.21 (m, 2H, both isomers), 2.20–2.48 (bs, 2H, both isomers), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.89–6.99 (m, 2H, both isomers), 7.15–7.24 (m, 2H, both isomers), 7.24–7.41 (m, 18H, both isomers), 7.52–7.70 (m, 8H, both isomers) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.4 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 3.7 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>), 17.89 (CH<sub>3</sub>), 17.95 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH), 21.4 (CH), 32.6 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 40.36 (CH), 40.40 (CH), 45.7 (C, both isomers), 77.5 (C, both isomers), 85.7 (C), 85.8 (C), 88.0 (C, both isomers), 109.4 (CH, both isomers), 119.0 (CH, both isomers), 120.0 (C, both isomers), 121.6 (CH), 121.7 (CH), 121.8 (CH, both isomers), 126.5 (C, both isomers), 126.6 (2 × CH, both isomers), 126.8 (CH, both isomers), 127.42 (CH), 127.44 (CH), 127.53 (2 × CH), 127.55 (2 × CH), 127.69 (CH, both isomers), 128.04 (2 × CH), 128.06 (2 × CH), 128.36 (2 × CH), 128.38 (2 × CH), 138.1 (C, both isomers), 148.1 (C, both isomers), 146.1 (C, both isomers) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 415 [(M - H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 100], 284 (74), 172 (50).

**HRMS** calcd for C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>NO, 433.2406; found, 433.2406.

**6-Cyclopropyl-2,2-dimethyl-6-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-3,6-diphenylhex-4-yn-3-ol (13ad)**



Yield = 87%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam;  $R_f$  = 0.24 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 3:1).

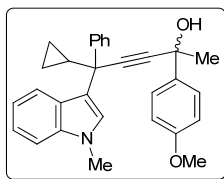
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.54–0.73 (m, 4H, both isomers), 0.73–0.87 (m, 4H, both isomers), 0.97 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 1.58–1.69 (m, 2H, both isomers), 2.17 (s, 2H, both isomers), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.84–6.93 (m, 2H, both isomers), 7.13–7.20 (m, 2H, both isomers), 7.20–7.34 (m, 18H, both isomers), 7.51–7.62 (m,

8H, both isomers) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.5 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 3.6 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 21.5 (CH), 21.6 (CH), 25.4 ( $3 \times \text{CH}_3$ , both isomers), 32.51 ( $\text{CH}_3$ ), 32.53 ( $\text{CH}_3$ ), 39.4 (C), 39.5 (C), 45.8 (C, both isomers), 79.2 (C, both isomers), 87.0 (C, both isomers), 87.7 (C), 87.8 (C), 109.4 (CH, both isomers), 118.98 (CH), 119.03 (CH), 120.01 (C), 120.05 (C), 121.6 (CH), 121.7 (CH), 121.77 (CH), 121.80 (CH), 126.49 (C), 126.52 (C), 126.8 (CH, both isomers), 127.19 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.24 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.4 (CH, both isomers), 127.47 (CH), 127.48 (CH), 127.57 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.60 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.13 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.36 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.38 ( $2 \times \text{CH}$ ), 138.20 (C, both isomers), 142.89 (C), 142.94 (C), 146.2 (C, both isomers) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 447 [(M -  $\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ , 100].

#### 5-Cyclopropyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-5-phenylpent-3-yn-2-ol (13ae)



Yield = 55%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam;  $R_f$  = 0.20 (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 2:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.51–0.60 (m, 2H, both isomers), 0.61–0.73 (m, 2H, both isomers), 0.73–0.83 (m, 4H, both isomers), 1.58–1.69 (m, 2H, both isomers), 1.75 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 3.79 (s, 6H, both isomers), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.79–6.85 (m, 4H, both isomers), 6.88–6.95 (m,

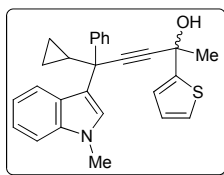
2H, both isomers), 7.14–7.20 (m, 2H, both isomers), 7.20–7.32 (m, 12H, both isomers), 7.48–7.54 (m, 4H, both isomers), 7.54–7.98 (m, 4H, both isomers) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.3 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 3.6 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 21.2 (CH, both isomers), 32.6 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 33.29 ( $\text{CH}_3$ ), 33.33 ( $\text{CH}_3$ ), 45.4 (C, both isomers), 55.2 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 69.9 (C, both isomers), 86.0 (C, both isomers), 88.3 (C, both isomers), 109.4 (CH, both isomers), 113.7 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 119.0 (C, both isomers), 120.0 (CH, both isomers), 121.5 (CH), 121.6 (CH), 121.8 (CH, both isomers), 126.5 (C, both isomers), 126.7 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 126.8 (CH, both isomers), 127.4 (CH, both isomers), 127.5 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 138.2 (C, both isomers), 138.69 (C), 138.63 (C), 146.1 (C), 159.5 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 417 [(M -  $\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ , 100], 144 (59).

HRMS calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ , 435.2198; found, 435.2199.

#### 5-Cyclopropyl-5-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-5-phenyl-2-(thiophen-2-yl)pent-3-yn-2-ol (13af)



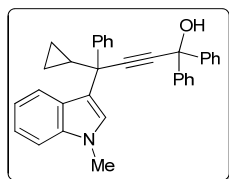
Yield = 48%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. Yellow foam;  $R_f$  = 0.2 (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 4:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.53–0.65 (m, 2H), 0.66–0.86 (m, 6H), 1.66 (tt,  $J$  = 8.1, 5.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 6H), 2.60 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 6.90–6.97 (m, 4H), 7.10–7.15 (m, 2H), 7.15–7.36 (m, 16H), 7.56–7.63 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.3 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 3.6 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 21.2 (CH, both isomers), 32.6 ( $\text{CH}_3$  both isomers), 33.32 ( $\text{CH}_3$ ), 33.35 ( $\text{CH}_3$ ), 45.4 (C, both isomers), 67.41 (C), 67.42 (C), 85.5 (C), 85.6 (C), 87.4 (C, both isomers), 109.4 (CH, both isomers), 119.0 (CH, both isomers), 119.7 (C, both isomers), 121.5 (CH, both isomers), 121.8 (CH, both isomers), 124.1 (CH, both isomers), 125.09 (CH), 125.11 (CH), 126.5 (C, both isomers), 126.8 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 127.4 (CH, both isomers), 127.5 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 138.1 (C, both isomers), 145.9 (C, both isomers), 151.3 (C, both isomers) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 393 [(M -  $\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ , 54], 352 (58), 144 (100).

**4-Cyclopropyl-4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1,1,4-triphenylbut-2-yn-1-ol (13ag)**



Yield = 81%. White solid; M.p. = 53–55 °C.

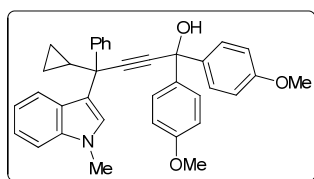
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.50–0.59 (m, 1H), 0.60–0.78 (m, 3H), 1.65 (tt, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.65–2.78 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.86–6.92 (m, 1H), 7.13–7.19 (m, 1H), 7.20–7.32 (m, 12H), 7.51–7.60 (m, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.4 (CH<sub>2</sub>), 3.6 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH), 32.6 (CH<sub>3</sub>), 45.7 (C), 74.8 (C), 87.4 (C), 89.0 (C), 109.4 (CH), 119.1 (CH), 119.7 (C), 121.6 (CH), 121.8 (CH), 126.4 (4 × CH), 126.5 (C), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (2 × CH), 127.9 (2 × CH), 128.4 (4 × CH), 128.5 (2 × CH), 138.1 (C), 145.7 (2 × C), 145.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 467 (M<sup>+</sup>, 46), 429 (61), 284 (63), 144 (76), 105 (100).

HRMS calcd for C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>NO, 467.2249; found, 467.2243.

**4-Cyclopropyl-1,1-bis(4-methoxyphenyl)-4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-4-phenylbut-2-yn-1-ol (13ah)**



Yield = 76%. White solid; M.p. = 179–181 °C.

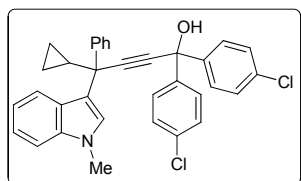
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.50–0.57 (m, 1H), 0.61–0.75 (m, 3H), 1.63 (tt, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.74–6.83 (m, 4H), 6.85–6.91 (m, 1H), 7.13–7.19 (m, 1H), 7.19–7.31 (m, 6H), 7.39–7.47 (m, 4H), 7.50–7.56 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.4 (CH<sub>2</sub>), 3.6 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 45.5 (C), 55.3 (2 × CH<sub>3</sub>), 74.1 (C), 87.9 (C), 88.5 (C), 109.4 (CH), 113.7 (4 × CH), 119.1 (CH), 119.9 (C), 121.7 (CH), 121.9 (CH), 126.6 (C), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (2 × CH), 127.77 (2 × CH), 127.79 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 138.2 (2 × C), 138.4 (C), 146.7 (C), 159.4 (2 × C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 537 (M<sup>+</sup>, 9), 243 (39), 144 (42), 135 (100).

HRMS calcd for C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>, 527.2460; found, 527.2451.

**1,1-Bis(4-chlorophenyl)-4-cyclopropyl-4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-4-phenylbut-2-yn-1-ol (13ai)**

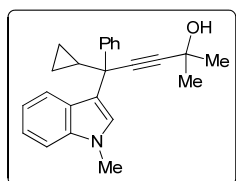


Yield = 60%. White solid; M.p. = 80–82 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.51–0.71 (m, 4H), 1.58–1.69 (m, 1H), 2.73 (bs, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.85–6.92 (m, 1H), 7.15–7.33 (m, 11H), 7.37–7.51 (m, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.7 (CH<sub>2</sub>), 4.1 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH), 33.0 (CH<sub>3</sub>), 45.9 (C), 73.9 (C), 86.4 (C), 89.9 (C), 109.4 (CH), 119.0 (CH), 119.3 (C), 121.2 (CH), 121.8 (CH), 126.2 (C), 126.8 (CH), 127.18 (2 × CH), 127.23 (CH), 127.6 (4 × CH), 128.2 (2 × CH), 128.45 (2 × CH), 128.46 (2 × CH), 133.7 (2 × C), 137.9 (C), 143.6 (2 × C), 145.2 (C) ppm.

**5-Cyclopropyl-2-methyl-5-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-5-phenylpent-3-yn-2-ol (13aj)**



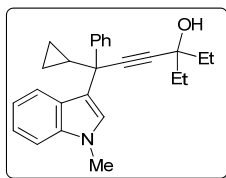
Yield = 68%. White solid; M.p. = 55–57 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.54–0.86 (m, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.60–1.70 (m, 1H), 2.19 (bs, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.93–7.01 (m, 1H), 7.18–7.37 (m, 7H), 7.56–7.62 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.5 (CH<sub>2</sub>), 3.8 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH), 31.67 (CH<sub>3</sub>), 31.71 (CH<sub>3</sub>), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 45.3 (C), 65.4 (C), 82.8 (C), 89.4 (C), 109.2 (CH), 118.7 (CH), 119.8 (C), 121.2 (CH), 121.5 (CH), 126.3 (C), 126.5 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 137.8 (C), 145.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 343 (M<sup>+</sup>, 54), 315 (100), 302 (41), 157 (41), 144 (61).

HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO, 343.1936; found, 343.1939.

**6-Cyclopropyl-3-ethyl-6-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-6-phenylhex-4-yn-3-ol (13ak)**


Yield = 64%. White solid; M.p. = 99–101 °C.

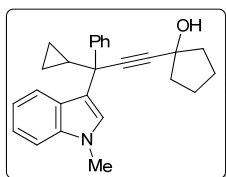
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.54–0.64 (m, 1H), 0.68–0.87 (m, 3H), 1.01–1.11 (m, 6H), 1.60–1.67 (m, 1H), 1.67–1.81 (m, 4H), 1.99 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.94–7.02 (m, 1H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.24–7.38 (m, 6H), 7.58–7.63 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.2 (CH<sub>2</sub>), 3.4 (CH<sub>2</sub>), 8.39 (CH<sub>3</sub>), 8.41 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH), 32.6 (CH<sub>3</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 45.4 (C), 72.3 (C), 85.0 (C), 87.2

(C), 109.3 (CH), 118.9 (CH), 120.2 (C), 121.5 (CH), 121.7 (CH), 126.5 (C), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 138.1 (C), 146.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 371 (M<sup>+</sup>, 44), 343 (82), 324 (88), 144 (100).

HRMS calcd for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO, 371.2249; found, 371.2259.

**1-(3-Cyclopropyl-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-phenylprop-1-yn-1-yl)cyclopentanol (13al)**


Yield = 40%. White foam; R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 2:1).

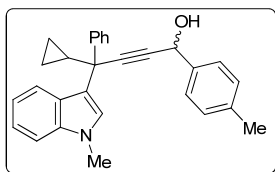
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.51–0.59 (m, 1H), 0.64–0.79 (m, 3H), 1.62 (tt, *J* = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 1.68–2.04 (m, 8H), 3.81 (s, 3H), 6.90–6.97 (m, 1H), 7.15–7.21 (m, 1H), 7.21–7.34 (m, 6H), 7.54–7.58 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.1 (CH<sub>2</sub>), 3.4 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH), 23.20 (CH<sub>2</sub>), 23.21 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>3</sub>), 42.45 (CH<sub>2</sub>), 42.50 (CH<sub>2</sub>), 45.2 (C), 74.8 (C), 83.9 (C),

88.4 (C), 109.4 (CH), 119.0 (CH), 120.2 (C), 121.5 (CH), 121.8 (CH), 126.6 (C), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 127.5 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 138.2 (C), 146.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 351 [(M – H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 94], 322 (100), 144 (49).

HRMS calcd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO, 369.2093; found, 369.2096.

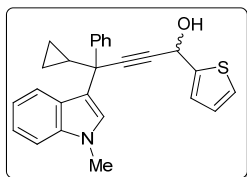
**4-Cyclopropyl-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-phenyl-1-(p-tolyl)but-2-yn-1-ol (13am)**


Yield = 77%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam; R<sub>f</sub> = 0.11 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 3:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.58–0.66 (m, 2H), 0.68–0.76 (m, 2H), 0.78–0.89 (m, 4H), 1.65–1.75 (m, 2H), 2.23–2.37 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 5.45–5.53 (m, 2H), 6.93–7.02 (m, 2H), 7.16–7.38 (m, 18H), 7.45 (ad, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.59–7.69 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.25 (CH<sub>2</sub>), 2.30 (CH<sub>2</sub>), 3.5 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 20.9 (CH, both isomers), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 32.6 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 45.5 (C, both isomers), 64.65 (CH), 64.67 (CH), 84.6 (C, both isomers), 87.7 (C, both isomers), 109.4 (CH, both isomers), 119.07 (CH), 119.09 (CH), 119.8 (C), 119.9 (C), 121.52 (CH), 121.55 (CH), 121.8 (CH, both isomers), 126.4 (C), 126.5 (C), 126.8 (CH, both isomers), 127.06 (2 × CH), 127.11 (2 × CH), 127.50 (CH), 127.53 (CH), 127.6 (2 × CH, both isomers), 128.4 (2 × CH, both isomers), 129.50 (2 × CH), 129.51 (2 × CH), 138.2 (C, both isomers), 138.27 (C), 138.31 (C), 138.58 (C), 138.61 (C), 145.87 (C), 145.90 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 407 (M<sup>+</sup>, 38), 284 (100), 260 (47).

**4-Cyclopropyl-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-phenyl-1-(thiophen-2-yl)but-2-yn-1-ol (13an)**


Yield = 52%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam; R<sub>f</sub> = 0.12 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 2:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.52–0.63 (m, 2H), 0.74–0.73 (m, 2H), 0.73–0.83 (m, 4H), 1.59–1.69 (m, 2H), 2.29–2.34 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 5.66–5.75 (m, 2H), 6.88–6.99 (m, 4H), 7.10–7.14 (m, 2H), 7.14–7.33 (m, 16H),

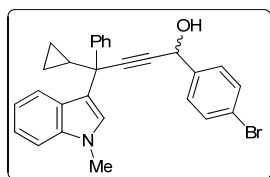
7.54–7.60 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.3 ( $\text{CH}_2$ ), 2.4 ( $\text{CH}_2$ ), 3.5 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 21.2 (CH, both isomers), 32.6 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 45.5 (C, both isomers), 60.39 (CH), 60.41 (CH), 83.7 (C, both isomers), 87.3 (C, both isomers), 109.5 (CH, both isomers), 119.5 (CH, both isomers), 119.48 (C), 119.52 (C), 121.4 (CH, both isomers), 121.9 (CH, both isomers), 125.9 (CH, both isomers), 126.2 (CH, both isomers), 126.4 (C, both isomers), 126.9 (CH, both isomers), 127.1 (CH, both isomers), 127.6 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 138.1 (C, both isomers), 145.5 (C, both isomers), 145.60 (C), 145.62 (C) ppm. In this compound some overlapping carbon signals are observed (2CH) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 397 ( $\text{M}^+$ , 100), 369 (78), 284 (100), 157 (72), 144 (92).

HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NOS}$ , 397.1500; found, 397.1507.

#### 1-(4-Bromophenyl)-4-cyclopropyl-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-phenylbut-2-yn-1-ol (13ao)



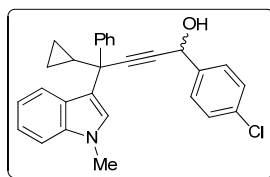
Yield = 85%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam;  $R_f$  = 0.20 (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 2:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.52–0.64 (m, 2H), 0.65–0.80 (m, 6H), 1.59–1.72 (m, 2H), 2.27–2.37 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 5.40–5.48 (m, 2H), 6.89–6.98 (m, 2H), 7.15–7.42 (m, 16H), 7.38 (s, 2H), 7.44–7.51 (m, 4H), 7.52–7.69 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.2 ( $\text{CH}_2$ , both isomers) 3.5 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 21.2 (CH, both isomers), 32.7 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 45.5 (C, both isomers), 64.2 (CH, both isomers), 83.85 (C), 83.88 (C), 88.40 (C), 88.43 (C), 109.5 (CH, both isomers), 119.5 (CH, both isomers), 119.56 (C), 119.61 (C), 121.4 (CH, both isomers), 122.0 (CH, both isomers), 122.4 (C), 122.5 (C), 126.4 (C, both isomers), 127.0 (CH, both isomers), 127.5 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.78 (CH, both isomers), 128.82 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 131.91 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.93 ( $2 \times \text{CH}$ ), 138.1 (C, both isomers), 140.4 (C, both isomers), 145.56 (C), 145.59 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 453 [ $(\text{M}+2 - \text{H}_2\text{O})^+$ , 90] 451 [ $(\text{M} - \text{H}_2\text{O})^+$ , 96], 285 (100), 185 (59).

#### 1-(4-Chlorophenyl)-4-cyclopropyl-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-phenylbut-2-yn-1-ol (13ap)



Yield = 78%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam;  $R_f$  = 0.15 (hexane/ $\text{EtOAc}$ , 4:1).

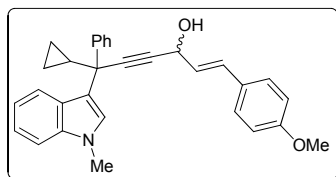
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.56–0.78 (m, 8H), 1.62–1.71 (m, 2H), 2.46 (bs, 2H), 3.80 (s, 6H), 5.43 (s, 2H), 6.90–6.97 (m, 2H), 7.17–7.36 (m, 18H), 7.41 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 4H), 7.53–7.58 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.59 ( $\text{CH}_2$ ), 2.62 ( $\text{CH}_2$ ), 3.9 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 21.5 (CH, both isomers), 32.9 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 45.7 (C, both isomers), 64.1 (CH, both isomers), 83.9 (C), 84.0 (C), 88.26 (C), 88.29 (C), 109.3 (CH, both isomers), 118.9 (CH, both isomers), 119.35 (C), 119.39 (C), 121.2 (CH, both isomers), 121.7 (CH, both isomers), 126.1 (C, both isomers), 126.7 (CH, both isomers), 127.2 ( $3 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 133.91 (C), 133.94 (C), 137.8 (C, both isomers), 139.6 (C, both isomers), 145.20 (C), 145.23 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 427 [ $(\text{M}+2)^+$ , 32], 425 ( $\text{M}^+$ , 100), 397 (52), 284 (59), 157 (65).

HRMS calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClNO}$ : 425.1546; found: 425.1546.

#### (E)-6-cyclopropyl-1-(4-methoxyphenyl)-6-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-6-phenylhex-1-en-4-yn-3-ol (13aq)



Yield = 94%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam;  $R_f$  = 0.20 (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 2:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.52–0.65 (m, 2H, both isomers), 0.66–0.75 (m, 2H, both isomers), 0.75–0.85 (m, 4H, both isomers),

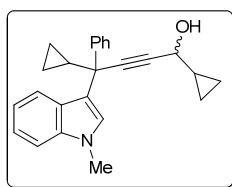
1.65 (tt,  $J = 8.0, 5.2$  Hz, 2H, both isomers), 1.95–2.11 (bs, 2H, both isomers), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.08 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H, both isomers), 6.16 (dd,  $J = 15.8, 5.5$  Hz, 2H, both isomers), 6.66 (d,  $J = 15.8$  Hz, 2H, both isomers), 6.36 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.80–6.88 (m, 4H, both isomers), 6.88–6.96 (m, 2H, both isomers), 7.13–7.35 (m, 18H, both isomers), 7.53–7.63 (m, 4H, both isomers) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.2$  ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 3.5 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 21.1 (CH, both isomers), 32.6 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 45.4 (C, both isomers), 55.2 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 63.1 (CH, both isomers), 83.7 (C, both isomers), 87.5 (both isomers), 109.5 (CH, both isomers), 114.2 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 119.1 (CH, both isomers), 119.7 (C), 119.8 (C), 121.4 (CH, both isomers), 121.8 (CH, both isomers), 126.4 (C, both isomers), 126.49 (CH, both isomers), 126.51 (CH, both isomers), 126.8 (CH, both isomers), 127.5 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 127.34 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 127.35 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 129.2 (C, both isomers), 131.6 (CH, both isomers), 138.1 (C, both isomers), 145.8 (C, both isomers), 159.8 (C, both isomers) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 447 ( $\text{M}^+$ , 37), 429 (100), 308 (94).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ , 447.2198; found, 447.2193.

#### 1,4-Dicyclopropyl-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-phenylbut-2-yn-1-ol (13ar)



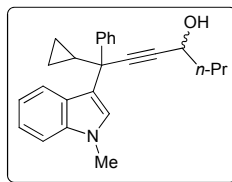
Yield = 77%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam;  $R_f = 0.28$  (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.34$ – $0.58$  (m, 10H), 0.69– $0.74$  (m, 6H), 1.17– $1.29$  (m, 2H), 1.53– $1.64$  (m, 2H), 1.71– $1.79$  (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.33 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 6.87– $6.94$  (m, 2H), 7.12– $7.31$  (m, 14H), 7.48– $7.54$  (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.1$  ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 2.2 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 3.9 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 3.4 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 17.1 (CH, both isomers), 21.0 (CH, both isomers), 32.7 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 45.4 (C, both isomers), 65.8 (C, both isomers), 83.3 (C, both isomers), 86.1 (C, both isomers), 109.4 (CH, both isomers), 119.0 (CH, both isomers), 119.9 (C, both isomers), 121.5 (CH, both isomers), 121.8 (CH, both isomers), 126.4 (C, both isomers), 126.8 (CH, both isomers), 127.4 (CH, both isomers), 127.5 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 138.1 (C, both isomers), 146.0 (C, both isomers) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 355 ( $\text{M}^+$ , 59), 327 (100), 144 (67).

#### 1-Cyclopropyl-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylhept-2-yn-4-ol (13as)



Yield = 88%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. Pale yellow foam;  $R_f = 0.15$  (hexane/ $\text{EtOAc}$ , 4:1).

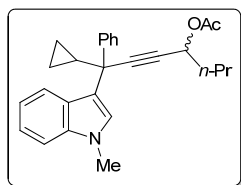
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.47$ – $0.74$  (m, 8H), 0.89– $0.96$  (m, 6H), 1.39– $1.74$  (m, 12H), 3.81 (s, 6H), 4.41 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.86– $6.93$  (m, 2H), 7.11– $7.30$  (m, 14H), 7.47– $7.53$  (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.5$  ( $\text{CH}_2$ ), 2.6 ( $\text{CH}_2$ ), 3.8 ( $\text{CH}_2$ ), 3.9 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 18.6 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 21.3 (CH), 21.4 (CH), 32.9 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 40.3 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 45.5 (C, both isomers), 62.6 (CH, both isomers), 85.5 (C, both isomers), 85.76 (C), 85.78 (C), 109.3 (CH, both isomers), 118.80 (CH), 118.81 (CH), 119.7 (C), 119.8 (C), 121.2 (CH, both isomers), 121.6 (CH, both isomers), 126.2 (C, both isomers), 126.5 (CH, both isomers), 127.10 (CH), 127.12 (CH), 127.2 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 137.8 (C, both isomers), 145.68 (C), 145.71 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 357 ( $\text{M}^+$ , 64), 329 (100), 157 (68), 144 (95).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}$ : 357.2093; found: 357.2086.

### 1-Cyclopropyl-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylhept-2-yn-4-yl acetate (**13as(OAc)**)



To a solution of alkynol **13as** (1 eq, 1 mmol, 0.357 g) in DCM (2 mL) were added successively triethylamine (4 eq, 4 mmol, 0.556 mL), 4-dimethylaminopyridine (0.2 eq, 0.2 mmol, 0.024 g) and acetic anhydride (2 eq, 2 mmol, 0.188 g). The reaction was stirred overnight, cooled to 0 °C and quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl. The resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using hexane/Et<sub>2</sub>O (3.5:1) as eluent to afford **13as(OAc)**.<sup>163</sup>

Yield = 78%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. Yellow oil; *R*<sub>f</sub> = 0.22 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 3.5:1).

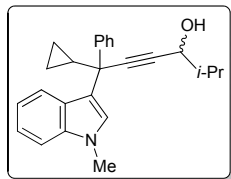
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.49–0.74 (m, 4H), 0.88–0.92 (m, 3H), 1.39–1.46 (m, 2H), 1.55–1.76 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.38–5.44 (m, 1H), 6.87–6.92 (m, 1H), 7.12–7.29 (m, 7H), 7.49–7.53 (m, 2H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.50 (CH<sub>2</sub>), 2.53 (CH<sub>2</sub>), 3.78 (CH<sub>2</sub>), 3.83 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 18.5 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 21.1 (CH, both isomers), 21.3 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 32.8 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 37.0 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 45.5 (C, both isomers), 64.38 (CH), 64.43 (CH), 82.1 (C), 82.2 (C), 86.0 (C), 86.1 (C), 109.2 (CH, both isomers), 118.7 (CH, both isomers), 119.4 (C), 119.5 (C), 121.2 (CH), 121.3 (CH), 121.5 (CH, both isomers), 126.1 (C, both isomers), 126.5 (CH, both isomers), 127.07 (CH), 127.09 (CH), 127.1 (2 × CH), 127.2 (2 × CH), 128.0 (2 × CH, both isomers), 137.7 (C, both isomers), 145.58 (C), 145.60 (C), 170.1 (C), 170.2 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 399 (58, M<sup>+</sup>), 371 (53), 157 (55), 144 (100).

HRMS calcd for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>: 399.2198; found: 399.2196.

### 6-Cyclopropyl-2-methyl-6-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-6-phenylhex-4-yn-3-ol (**13at**)



Yield = 91%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. Yellow oil; *R*<sub>f</sub> = 0.13 (hexane/EtOAc, 3:1).

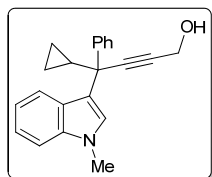
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.56–0.66 (m, 2H, both isomers), 0.66–0.75 (m, 2H, both isomers), 0.75–0.85 (m, 4H, both isomers), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.60–1.72 (m, 2H, both isomers), 1.87–2.00 (m, 2H, both isomers), 3.83 (s, 6H, both isomers), 4.19–4.32 (bs, 2H, both isomers), 6.93–7.02

(m, 2H, both isomers), 7.18–7.40 (m, 14H, both isomers), 7.57–7.66 (m, 4H, both isomers) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.2 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 3.5 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 17.3 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 18.0 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 21.1 (CH, both isomers), 32.6 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 34.4 (CH, both isomers), 45.4 (C, both isomers), 68.1 (CH, both isomers), 84.3 (C, both isomers), 86.3 (C, both isomers), 109.4 (CH, both isomers), 119.0 (CH, both isomers), 120.0 (C, both isomers), 121.5 (CH, both isomers), 121.8 (CH, both isomers), 126.4 (C, both isomers), 126.8 (CH, both isomers), 127.37 (CH), 127.40 (CH), 127.5 (2 × CH, both isomers), 128.3 (2 × CH, both isomers), 138.1 (C, both isomers), 146.08 (C), 146.10 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 357 (M<sup>+</sup>, 60), 329 (80), 284 (70), 207 (97), 144 (100).

### 4-Cyclopropyl-4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-4-phenylbut-2-yn-1-ol (**13au**)



Yield = 76%. White solid; M.p. = 54–56 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.55–0.76 (m, 4H), 1.55 (bs, 1H), 1.56–1.67 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.87–6.94 (m, 1H), 7.12–7.31 (m, 7H), 7.50–7.56 (m, 2H) ppm.

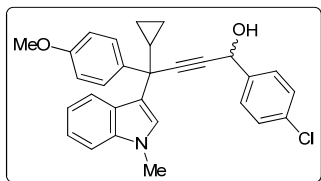
<sup>163</sup> K. Baum, J. C. Baum, T. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2993–3006

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.5 ( $\text{CH}_2$ ), 3.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_3$ ), 45.5 (C), 51.3 ( $\text{CH}_2$ ), 82.6 (C), 86.4 (C), 109.3 (CH), 118.8 (CH), 119.5 (C), 121.1 (CH), 121.6 (CH), 126.0 (C), 126.6 (CH), 127.20 (CH), 127.22 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 137.8 (C), 145.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 315 ( $\text{M}^+$ , 38), 287 (49), 274 (33), 157 (54), 144 (100), 131 (32).

HRMS calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}$ : 315.1623; found: 315.1628.

#### 1-(4-Chlorophenyl)-4-cyclopropyl-4-(4-methoxyphenyl)-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)but-2-yn-1-ol (13bp)



Yield = 66%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. Brown solid;  $M R_f$  = 0.10 (hexane/EtOAc, 10:1).

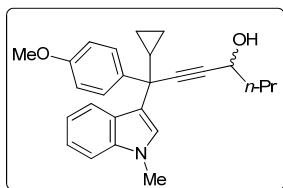
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.54–0.92 (m, 8H), 1.57–1.69 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.79 (s, 6H), 4.57 (bs, 2H), 5.43 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 6.73–6.83 (m, 4H), 6.88–6.95 (m, 2H), 7.05–7.10 (m, 2H), 7.13–7.49 (m, 18H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.6 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 3.8 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 21.6 (CH, both isomers), 32.9 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 45.0 (C, both isomers), 55.3 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 64.1 (CH, both isomers), 83.65 (C), 83.67 (C), 88.6 (C), 88.7 (C), 109.4 (CH, both isomers), 113.4 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 118.9 (CH, both isomers), 119.6 (C, both isomers), 121.3 (CH, both isomers), 121.7 (CH, both isomers), 126.1 (C, both isomers), 127.1 (CH, both isomers), 128.16 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.20 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.3 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.65 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.66 ( $2 \times \text{CH}$ ), 133.9 (C), 134.0 (C), 137.3 (C), 137.4 (C), 137.8 (C, both isomers), 139.6 (C, both isomers), 158.2 (C, both isomers) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 457 [ $(\text{M}+2)^+$ , 13], 455 ( $\text{M}^+$ , 39), 427 (70), 314 (100), 157 (53).

HRMS calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$ : 455.1652; found: 455.1651.

#### 1-Cyclopropyl-1-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)hept-2-yn-4-ol (13bs)



Yield = 63%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. Brown oil;  $R_f$  = 0.18 (hexane/EtOAc, 5:1)

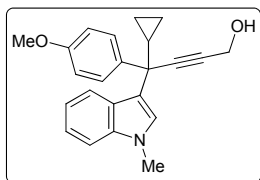
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.50–0.62 (m, 2H), 0.62–0.71 (m, 2H), 0.71–0.78 (m, 4H), 0.96 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 6H), 1.41–1.55 (m, 4H), 1.55–1.66 (m, 2H), 1.66–1.76 (m, 4H), 1.80–1.97 (bs, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 4.42 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 6.81–6.88 (m, 4H), 6.91–7.00 (m, 2H), 7.15–7.23

(m, 2H), 7.23–7.36 (m, 6H), 7.44–7.50 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.15 ( $\text{CH}_2$ ), 2.19 ( $\text{CH}_2$ ), 3.3 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 13.6 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 18.3 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 21.1 (CH, both isomers), 32.6 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 40.1 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 44.6 (C, both isomers), 55.1 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 62.5 (CH, both isomers), 85.5 (C, both isomers), 85.8 (C, both isomers), 109.4 (CH, both isomers), 113.5 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 119.0 (CH, both isomers), 120.2 (C, both isomers), 121.5 (CH, both isomers), 121.8 (CH, both isomers), 126.4 (C, both isomers), 127.29 (CH), 127.32 (CH), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 138.1 (C, both isomers), 138.16 (C), 138.18 (C), 128.6 (C, both isomers) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 315 ( $\text{M}^+$ , 55), 287 (73), 274 (100).

#### 4-Cyclopropyl-4-(4-methoxyphenyl)-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)but-2-yn-1-ol (13bu)



Yield = 64%. White solid; M.p. = 62–64 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.52–0.74 (m, 4H), 1.56–1.64 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.81 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.88–6.95 (m, 1H), 7.13–7.31 (m, 4H), 7.43 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.6 ( $\text{CH}_2$ ), 3.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 (CH), 32.9 ( $\text{CH}_3$ ), 44.9 (C), 51.6 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 82.4 (C), 87.0 (C), 109.3 (CH), 113.4 ( $2 \times$

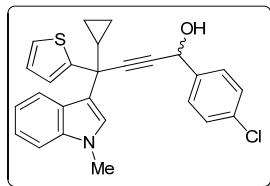


CH), 118.9 (CH), 119.8 (C), 121.3 (CH), 121.6 (CH), 126.1 (C), 127.2 (CH), 128.4 (2 × CH), 137.6 (C), 137.8 (C), 158.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 345 ( $M^+$ , 67), 317 (100), 304 (88), 157 (46), 144 (43).

**HRMS** calcd for  $C_{23}H_{23}NO_2$ : 345.1729; found: 345.1726.

**1-(4-Chlorophenyl)-4-cyclopropyl-4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-4-(thiophen-2-yl)but-2-yn-1-ol (13cp)**



Yield = 67%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White solid;  $R_f$  = 0.15 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1.5:1).

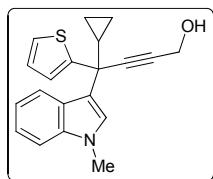
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.61–0.67 (m, 4H, both isomers), 0.67–0.74 (m, 2H, both isomers), 0.76–0.83 (m, 2H, both isomers), 1.74–1.83 (m, 2H, both isomers), 3.78 (s, 6H, both isomers), 5.46 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.88–6.91 (m, 2H, both isomers), 6.95–7.01 (m, 4H, both isomers), 7.15–7.19 (m, 4H, both isomers), 7.19–7.23 (m, 2H, both isomers), 5.28–5.34 (m, 6H, both isomers), 5.39–5.47 (m, 6H, both isomers)

ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.9 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 3.6 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 22.0 (CH, both isomers), 32.7 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 42.9 (C, both isomers), 64.1 (CH, both isomers), 82.3 (C, both isomers), 88.0 (C, both isomers), 109.7 (CH, both isomers), 119.2 (C, both isomers), 119.3 (CH, both isomers), 121.3 (CH, both isomers), 122.0 (CH, both isomers), 124.6 (CH, both isomers), 125.0 (CH, both isomers), 126.2 (C, both isomers), 126.6 (CH, both isomers), 127.1 (CH, both isomers), 128.5 (2 × CH, both isomers), 129.4 (2 × CH, both isomers), 134.4 (C, both isomers), 138.1 (C, both isomers), 139.7 (C, both isomers), 151.3 (C, both isomers) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 432 [ $(M+2)^+$ , 21], 431 ( $M^+$ , 63), 403 (100).

**4-Cyclopropyl-4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-4-(thiophen-2-yl)but-2-yn-1-ol (13cu)**



Yield = 64%. White foam;  $R_f$  = 0.20 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1:1.5).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.62–0.72 (m, 2H), 0.72–0.80 (m, 1H), 0.84–0.93 (m, 1H), 1.78–1.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.30 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 6.92–6.96 (m, 1H), 7.00–7.09 (m, 2H), 7.18–7.28 (m, 3H), 7.30–7.38 (m, 1H), 7.44–7.52 (m, 1H) ppm.

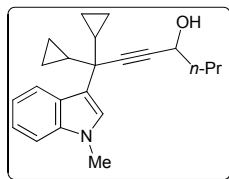
**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.9 (CH<sub>2</sub>), 3.4 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 42.7 (C), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 82.1 (C), 86.0 (C), 109.7 (CH), 119.2 (CH), 119.3 (C), 121.3 (CH),

121.9 (CH), 124.5 (CH), 124.9 (CH), 126.2 (C), 126.5 (CH), 127.2 (CH), 138.1 (C), 151.7 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 321 ( $M^+$ , 85), 293 (81), 280 (100).

**HRMS** calcd for  $C_{20}H_{19}NOS$ , 321.1187; found, 321.1187.

**1,1-Dicyclopropyl-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)hept-2-yn-4-ol (13ds)**

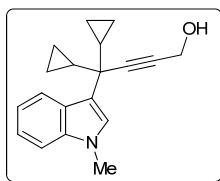


Yield = 46%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.20 (hexane/EtOAc, 6:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.41–0.54 (m, 2H), 0.54–0.63 (m, 4H), 0.66–0.79 (m, 2H), 1.00 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.42–1.59 (m, 4H), 1.66–1.76 (m, 2H), 1.96–2.13 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.42 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 7.12–7.22 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.24–7.32 (m, 1H), 7.32–7.37 (m, 1H), 8.02–8.10 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.6 (2 × CH<sub>2</sub>), 2.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (2 × CH), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (C), 62.3 (CH), 83.7 (C), 84.7 (C), 109.6 (CH), 118.9 (CH), 119.7 (C), 121.6 (CH), 121.8 (CH), 126.6 (C), 126.7 (CH), 138.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 321 ( $M^+$ , 70), 293 (100).

**4,4-Dicyclopropyl-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)but-2-yn-1-ol (13du)**


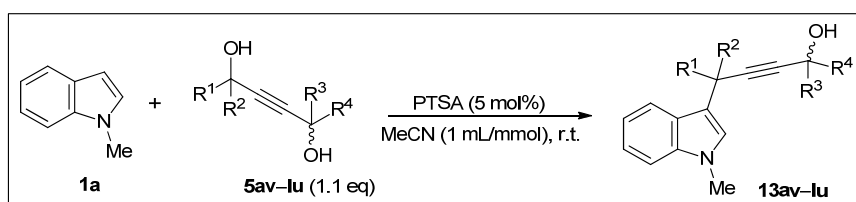
Yield = 72%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.24 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.42–0.67 (m, 6H), 0.66–0.74 (m, 2H), 1.42–1.54 (m, 2H), 1.71–1.80 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.13–7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23–7.31 (m, 1H), 7.32–7.37 (m, 1H), 8.00–8.07 (m, 1H) ppm.

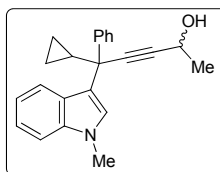
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.7 (2 × CH<sub>2</sub>), 2.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 20.1 (2 × CH), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 41.8 (C), 51.2 (CH<sub>2</sub>), 81.6 (C), 85.3 (C), 109.7 (CH), 119.0 (CH), 119.5 (C), 121.7 (CH), 121.8 (CH), 126.7 (C), 126.8 (CH), 131.0 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 279 (M<sup>+</sup>, 100), 238 (95), 220 (57), 144 (60).

HRMS calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO, 279.1623; found, 279.1618.

**1.2.2. Synthesis of 4-indol-3-ylbut-2-ynols 13av–lu**


PTSA (5 mol%, 0.1 mmol, 19 mg) was added to a mixture of the corresponding diol **5** (1.2 eq, 2.4 mmol) and indole derivative **1a** (1 eq, 2 mmol, 0.162 g) in analytical-grade MeCN (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature until the starting indole **1a** had been consumed, as determined by GC-MS and/or TLC. The crude reaction mixture was neutralized by the addition of 1 M NaOH (5 mL). The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) and the combined organic layers were dried with anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: mixtures of hexane/Et<sub>2</sub>O or hexane/EtOAc) to afford the corresponding 3-alkylated indoles **13av–lu**.

**5-Cyclopropyl-5-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-5-phenylpent-3-yn-2-ol (13av)**


Yield = 69%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam;  $R_f$  = 0.13 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1.5:1).

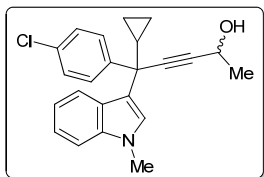
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.51–0.79 (m, 8H), 1.47 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H), 1.56–1.67 (m, 2H), 1.84 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.55 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 6.89–6.96 (m, 2H), 7.14–7.33 (m, 14H), 7.51–7.57 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.50 (CH<sub>2</sub>), 2.54 (CH<sub>2</sub>), 3.80 (CH<sub>2</sub>), 3.82 (CH<sub>2</sub>), 21.30 (CH), 21.32 (CH), 24.8 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 32.9 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 45.4 (C, both isomers), 58.7 (CH, both isomers), 84.8 (C, both isomers), 86.6 (C, both isomers), 109.3 (CH, both isomers), 118.8 (CH), 118.9 (CH), 119.7 (C, both isomers), 121.2 (CH, both isomers), 121.6 (CH, both isomers), 126.2 (C, both isomers), 126.6 (CH, both isomers), 127.11 (CH), 127.13 (CH), 127.2 (2 × CH, both isomers), 128.1 (2 × CH, both isomers), 137.8 (C, both isomers), 145.6 (C), 145.7 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 329 (M<sup>+</sup>, 68), 301 (100), 288 (48), 157 (67), 144 (92).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO: 329.1780; found: 329.1778.

**5-(4-Chlorophenyl)-5-cyclopropyl-5-(1-methyl-1H-indol-3-yl)pent-3-yn-2-ol (13ev)**



Yield = 73%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White solid; M.p. = 59–61 °C.

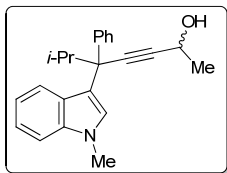
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.51–0.76 (m, 8H), 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.51–1.62 (m, 2H), 1.83 (bs, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.54 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.90–6.98 (m, 2H), 7.15–7.32 (m, 12H), 7.42–7.49 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.45 (CH<sub>2</sub>), 2.49 (CH<sub>2</sub>), 3.84 (CH<sub>2</sub>), 3.86 (CH<sub>2</sub>), 21.25 (CH), 21.27 (CH), 24.7 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 32.9 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 45.1 (C, both isomers), 58.6 (CH, both isomers), 84.3 (C, both isomers), 86.9 (C, both isomers), 109.4 (CH, both isomers), 118.97 (CH), 118.99 (CH), 119.2 (C, both isomers), 121.0 (CH, both isomers), 121.8 (CH, both isomers), 126.0 (C, both isomers), 127.12 (CH), 127.13 (CH), 128.2 (2 × CH, both isomers), 128.7 (2 × CH, both isomers), 132.3 (C, both isomers), 137.8 (C, both isomers), 144.32 (C), 144.34 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 365 [(M+2)<sup>+</sup>, 17], 363 (M<sup>+</sup>, 52), 335 (77), 322 (39), 157 (70), 144 (100).

HRMScaled for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClNO: 363.1390; found: 363.1388.

**6-Methyl-5-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-5-phenylhept-3-yn-2-ol (13fv)**



Yield = 66%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. White foam; *R<sub>f</sub>* = 0.14 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1.5:1).

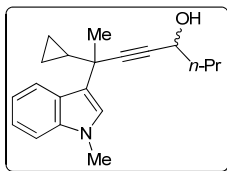
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 2.02 (bs, 2H), 2.84 (sept, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 4.73 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.98–7.03 (m, 2H), 7.12–7.20 (m, 6H), 7.24–7.29 (m, 6H), 7.61–7.64 (m, 4H), 7.66–7.71 (m, 2H). The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.0 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 20.2 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 24.9 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 32.9 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 35.95 (CH), 35.97 (CH), 50.0 (C, both isomers), 58.9 (CH, both isomers), 86.2 (C, both isomers), 88.1 (C, both isomers), 109.2 (CH, both isomers), 118.6 (C, both isomers), 118.8 (CH, both isomers), 121.46 (CH, both isomers), 121.48 (CH, both isomers), 126.2 (CH, both isomers), 126.6 (C, both isomers), 126.7 (CH, both isomers), 127.3 (2 × CH, both isomers), 127.9 (2 × CH, both isomers), 137.5 (C, both isomers), 144.4 (C, both isomers) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 331 (M<sup>+</sup>, 9), 289 (75), 288 (100), 245 (55), 244 (39).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO: 331.1936; found: 331.1931.

**7-Cyclopropyl-7-(1-methyl-1H-indol-3-yl)oct-5-yn-4-ol (13gs)**

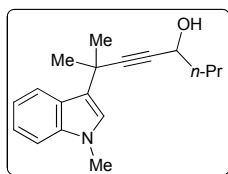


Yield = 50%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. Yellow oil; *R<sub>f</sub>* = 0.26 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.46–0.55 (m, 4H), 0.55–0.65 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.28–1.38 (m, 2H), 1.41–1.58 (m, 4H), 1.63–1.73 (m, 4H), 1.76 (s, 6H), 3.77 (s, 6H), 4.40 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.10–7.17 (m, 2H), 7.20–7.28 (m, 2H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.92–7.98 (m, 2H) ppm.

The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.6 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 2.7 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 13.6 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 18.3 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 20.6 (CH, both isomers), 29.3 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 32.5 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 36.2 (C, both isomers), 40.2 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 62.5 (CH, both isomers), 83.2 (C, both isomers), 87.7 (C, both isomers), 109.7 (CH, both isomers), 118.9 (CH, both isomers), 120.6 (C, both isomers), 121.4 (CH, both isomers), 121.8 (CH, both isomers), 125.8 (CH, both isomers), 126.3 (C, both isomers), 138.1 (C, both isomers) ppm.

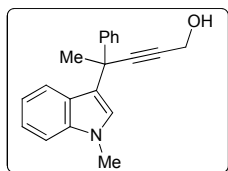
**7-Methyl-7-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)oct-5-yn-4-ol (13hs)**


Yield = 18%. Brown oil;  $R_f$  = 0.12 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 3:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.98 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.45–1.58 (m, 2H), 1.67–1.72 (m, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.84–1.92 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.45 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.11–7.20 (m, 1H), 7.23–7.37 (m, 2H), 7.96 (ad,  $J$  = 8.8 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.6 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (C), 30.5 (2 × CH<sub>3</sub>), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 62.5 (CH), 81.2 (C), 92.3 (C), 109.7 (CH), 118.9 (CH), 121.1 (C), 121.2 (CH), 121.8 (CH), 125.0 (CH), 126.0 (C), 138.1 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 269 (M<sup>+</sup>, 37), 254 (100), 183 (32).

**4-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-4-phenylpent-2-yn-1-ol (13iu)**


Yield = 44%. Brown foam;  $R_f$  = 0.19 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1:1).

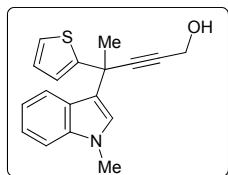
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.02 (bs, 1H), 2.07 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.97–7.07 (m, 2H), 7.18–7.43 (m, 6H), 7.56–7.62 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 31.1 (CH<sub>3</sub>), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 39.4 (C), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 80.9 (C), 91.1 (C), 109.4 (CH), 118.9 (CH), 119.9 (C), 121.1 (CH), 121.7 (CH), 125.9 (C), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 137.8 (C),

145.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 289 (M<sup>+</sup>, 61), 274 (100), 258 (58), 83 (22).

HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO: 289.1467; found: 289.1478.

**4-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-4-(thiophen-2-yl)pent-2-yn-1-ol (13ju)**


Yield = 68%. Brown foam;  $R_f$  = 0.23 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1:1.5).

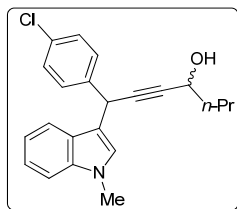
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.65 (bs, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.90 (dd,  $J$  = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.02–7.06 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J$  = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.17–7.23 (m, 1H), 7.27–7.31 (m, 1H), 7.53–7.57 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 31.8 (CH<sub>3</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 36.7 (C), 51.2 (CH<sub>2</sub>), 80.3 (C), 90.6 (C), 109.5 (CH), 119.0 (CH), 119.7 (C), 120.9 (CH), 121.7 (CH),

124.1 (CH), 124.2 (CH), 125.6 (C), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 137.7 (C), 151.7 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 295 (M<sup>+</sup>, 57), 280 (100), 264 (71).

HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NOS: 295.1031; found: 295.1034.

**1-(4-Chlorophenyl)-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)hept-2-yn-4-ol (13ks)**


(\*) T<sup>a</sup> = 80 °C, 2.5 h. Yield = 37%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. Yellow oil;  $R_f$  = 0.18 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1:1)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.97 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 6H, both isomers), 1.45–1.57 (m, 4H, both isomers), 1.69–1.79 (m, 4H, both isomers), 1.92–2.06 (bs, 2H, both isomers), 3.76 (s, 6H, both isomers), 4.48 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.48 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H, both isomers), 6.95 (s, 2H, both isomers), 7.05–7.13 (m, 2H, both isomers), 7.21–7.38 (m, 8H, both isomers), 7.38–7.45 (m, 4H, both isomers),

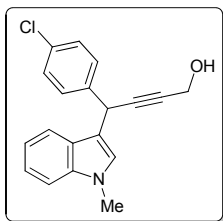
7.48–7.56 (m, 2H, both isomers) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.6 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 18.3 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 32.6 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 34.0 (CH, both isomers), 40.0 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 62.5 (CH, both isomers), 84.6 (C, both isomers), 85.4 (C, both isomers), 109.7 (CH, both isomers), 114.9 (C, both isomers), 119.5 (CH, both isomers), 119.7 (CH, both isomers),

122.2 (CH, both isomers), 126.5 (C, both isomers), 127.5 (CH, both isomers), 128.9 (2 × CH, both isomers), 129.5 (2 × CH, both isomers), 132.9 (C, both isomers), 137.8 (C, both isomers), 140.3 (C, both isomers) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 353 [(M+2)<sup>+</sup>, 6.6], 351 (M<sup>+</sup>, 22), 280 (75), 254 (100).

**4-(4-Chlorophenyl)-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)but-2-yn-1-ol (13ku)**



(\* ) T<sup>a</sup> = 80 °C, 4 h. Yield = 27%. White foam; R<sub>f</sub> = 0.19 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1:1).

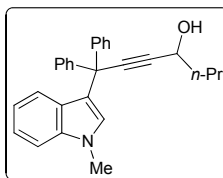
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.76 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 6.36–4.44 (bs, 1H), 5.27 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.05–7.13 (m, 1H), 7.21–7.27 (m, 1H), 7.27–7.36 (m, 3H), 7.39–7.44 (m, 2H), 7.46–7.52 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 32.6 (CH<sub>3</sub>), 34.1 (CH), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 81.6 (C), 86.4 (C), 109.7 (CH), 114.6 (C), 119.5 (CH), 119.7 (CH), 122.3 (CH), 126.5 (C), 127.6 (CH), 129.0 (2 × CH), 129.5 (2 × CH), 133.0 (C), 137.8 (C), 140.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 311 [(M+2)<sup>+</sup>, 31], 309 (M<sup>+</sup>, 100), 278(64).

**HRMS** calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NOCl, 309.0920; found, 309.0916.

**1-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1,1-diphenylhept-2-yn-4-ol (13ls)**



Yield = 31%. Orange solid; R<sub>f</sub> = 0.12 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 2:1).

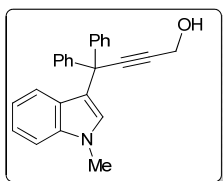
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.45–1.57 (m, 2H), 1.69–1.87 (m, 2H), 1.85–2.06 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.01–7.10 (m, 1H), 7.22–7.39 (m, 8H), 7.41–7.54 (m, 5H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.5 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 49.3 (C), 62.6 (CH), 85.7 (C), 89.8 (C), 109.5 (CH), 119.2 (CH), 120.0 (C), 122.0 (CH), 122.1 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 129.4 (C), 138.2 (C), 145.2 (2 × C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 393 (M<sup>+</sup>, 50), 320 (100).

**HRMS** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO, 399.2093; found, 399.2084.

**4-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-4,4-diphenylbut-2-yn-1-ol (13lu)**



Yield = 27%. Yellow foam; R<sub>f</sub> = 0.13 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.65–1.82 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.98–7.09 (m, 1H), 7.17–7.43 (m, 10H), 7.43–7.53 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 32.5 (CH<sub>3</sub>), 49.4 (C), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 82.7 (C), 90.7 (C), 109.6 (CH), 119.4 (CH), 119.9 (C), 122.06 (CH), 122.09 (CH), 126.8 (C), 127.1 (2 × CH), 128.3 (4 × CH), 128.9 (4 × CH), 129.5 (CH), 138.2 (C), 145.0 (2 × C) ppm.

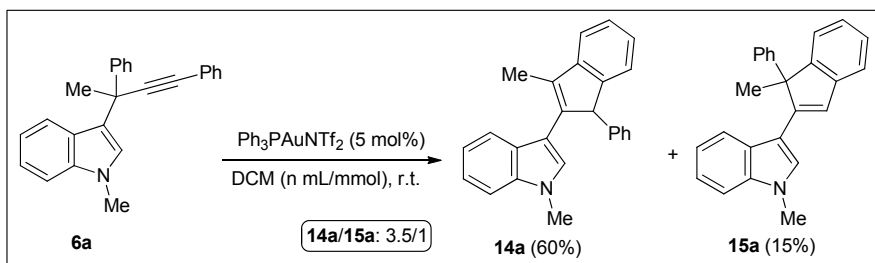
**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 351 (M<sup>+</sup>, 30), 320 (100).

**HRMS** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO, 351.1623; found, 351.1626.

## 2. GOLD-CATALYZED REACTIONS OF 3-PROPARGYLINDOLES AND 3-ALLENYLMETHYLINDOLES

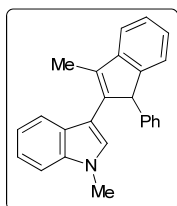
### 2.1. GOLD-CATALYZED REACTIONS OF 3-PROPARGYLINDOLES

#### 2.1.1. Previous conditions



To a stirred mixture of  $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$  (5 mol%, 0.025 mmol, 12.4 mg) and  $\text{AgSbF}_6$  (5 mol%, 0.025 mmol, 8.6 mg) in analytical grade DCM (1 mL), 3-propargylindole **6a** (0.5 mmol, 0.1675 g) was added at rt. The resulting reaction mixture was stirred at rt until complete conversion to the corresponding 3-(inden-2-yl)indoles **14a** and **15a** in the ratio shown in Tables 2.1.2 and 2.1.3 (monitored by GC-MS and/or TLC). After removing of the solvent, purification and isolation of **14a** and **15a** (3.5/1) was performed by silica gel column chromatography (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 50:1).<sup>43</sup>

#### 1-Methyl-3-(3-methyl-1-phenyl-1H-inden-2-yl)-1H-indole (14a)



Yield = 60%. White solid; M.p. = 186–188 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.32 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.10–7.28 (m, 10H), 7.36 (atd,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.40–7.45 (m, 1H), 7.62–7.72 (m, 1H) ppm.

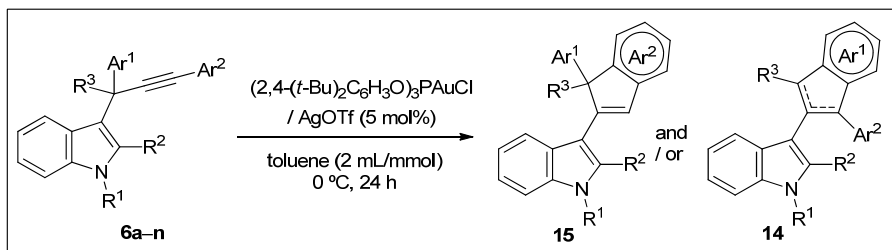
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.7 (CH<sub>3</sub>), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 58.9 (CH), 109.4 (CH), 111.3 (C), 118.7 (CH), 119.4 (CH), 120.9 (CH), 121.7 (CH), 123.6 (CH), 124.9 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 127.5 (C), 128.0 (CH), 128.4 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 134.5 (C),

136.8 (C), 139.4 (C), 140.7 (C), 146.6 (C), 148.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 335 ( $\text{M}^+$ , 100), 320 (77), 304 (16).

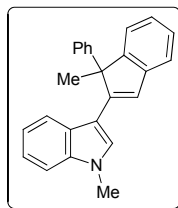
HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}$ , 335.1674; found, 335.1684.

#### 2.1.2. New conditions



To a stirred mixture of [(2,4-(*t*-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>P]AuCl (5 mol%, 0.025 mmol, 21.9 mg) and AgOTf (5 mol%, 0.025 mmol, 6.4 mg) in analytical grade toluene (2 mL/mmol), the corresponding 3-propargylindole **6** (1 mmol, 1 eq) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C until complete conversion (monitored by GC-MS and/or TLC). After filtration through a short pad of celite (elution with hexane/AcOEt 5:1) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et<sub>2</sub>O or hexane/AcOEt) to afford 3-(inden-2-yl)indoles **14** and/or **15** in the ratio reported in Tables 2.1.2 and 2.1.3. Compounds **14i–k** have been reported in our previous work.<sup>43</sup>

### 1-Methyl-3-(1-methyl-1-phenyl-1H-inden-2-yl)-1H-indole (15a)



Yield = 60%. White solid (90 mg, 60%); M.p. = 138–140 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.80 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 7.05–7.08 (m, 2H), 7.19–7.35 (m, 9H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (ad, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.09–8.13 (m, 1H) ppm.

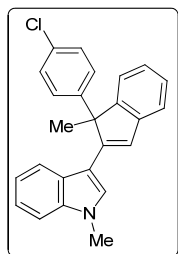
<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.7 (CH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 58.3 (C), 109.6 (CH), 110.2 (C), 120.4 (CH), 120.6 (CH), 121.1 (CH), 122.3 (2 × CH), 123.1 (CH), 124.7 (CH), 126.3 (2 × CH), 126.5 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (C), 128.3 (C), 128.7 (2 × CH), 137.2 (C), 143.2 (C), 143.8 (C), 150.9 (C), 154.6 (C) ppm.

IR (KBr): ν 2964, 1465, 1455, 1372, 1332, 699 cm<sup>-1</sup>.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 335 (M<sup>+</sup>, 100), 320 (79), 304 (12).

HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N, 335.1674; found, 335.1680.

### 3-[1-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-1H-inden-2-yl]-1H-indole (15b)



Yield = 67%. Yellow foam; *R*<sub>f</sub> = 0.26 (hexane/ AcOEt, 5:1).

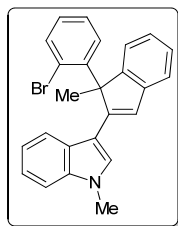
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.80 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 7.05 (ad, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.09 (adt, *J* = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 7.21–7.30 (m, 6H), 7.32–7.35 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (ad, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.12 (ad, *J* = 6.7 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 23.7 = (CH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 57.9 (C), 109.7 (CH), 110.0 (C), 120.5 (CH), 120.7 (CH), 121.1 (CH), 122.2 (CH), 122.5 (CH), 123.3 (CH), 124.8 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (2 × CH), 128.1 (CH), 128.9 (2 × CH), 132.3 (C), 137.2 (C), 142.7 (C), 143.1 (C), 150.4 (C), 154.0 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 371 [(M+2)<sup>+</sup>, 15], 369 (M<sup>+</sup>, 45), 354 (100), 334 (32).

HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClN, 369.1284; found, 369.1281.

### 3-[1-(2-Bromophenyl)-1-methyl-1H-inden-2-yl]-1H-indole (15c)



Yield = 86%. White solid; M.p. = 164–166 °C.

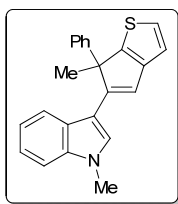
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.87 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 7.03 (ad, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.18–7.25 (m, 2H), 7.30–7.40 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.52–7.56 (m, 3H), 8.02 (ad, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.20–8.22 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.2 (CH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>3</sub>), 59.7 (C), 109.5 (CH), 110.8 (C), 120.3 (CH), 120.9 (CH), 121.2 (CH), 121.4 (CH), 122.3 (CH), 124.1 (CH), 124.5 (CH), 124.7 (C), 126.8 (CH), 127.2 (CH + C), 127.3 (CH), 128.6 (CH), 129.9 (CH), 135.3

(CH), 137.2 (C), 142.5 (C), 145.1 (C), 149.3 (C), 151.7 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 415 [(M+2)<sup>+</sup>, 98], 413 (M<sup>+</sup>, 100), 334 (36), 319 (48).

HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>BrN, 413.0779; found, 413.0770.

**1-Methyl-3-(6-methyl-6-phenyl-6H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-1H-indole (15d)**

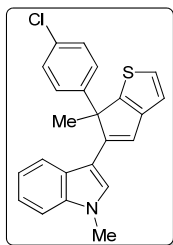
Yield = 62%. White solid; M.p. = 130–132 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.83 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 7.03 (ad, *J* = 4.9, 1H), 7.18–7.37 (m, 10H), 8.00 (ad, *J* = 7.8, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.8 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 56.9 (CH), 109.5 (CH), 110.8 (C), 119.3 (CH), 119.5 (CH), 120.1 (CH), 120.9 (CH), 122.2 (CH), 126.3 (2 × CH), 126.8 (CH), 126.8 (C), 127.0 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (2 × CH), 137.0 (C), 143.5 (C), 145.9 (C), 153.6 (C), 154.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 341 (M<sup>+</sup>, 100), 327 (15), 326 (55), 310 (8), 364 (10).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NS, 341.1238; found, 341.1241.

**3-(6-Chlorophenyl)-6-methyl-6H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-1-methyl-1H-indole (15e)**

Yield = 71%. White solid; M.p. = 155 °C decomposition.

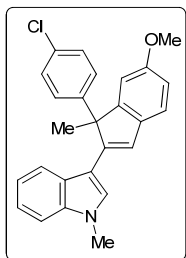
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.90 (s, 3H), 3.66 (s), 6.47 (s, 1H), 7.10 (ad, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.29–7.38 (m, 9H), 8.07–8.11 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.7 (CH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>3</sub>), 56.3 (C), 109.6 (CH), 110.6 (C), 119.4 (CH), 119.7 (CH), 120.2 (CH), 120.9 (CH), 122.4 (CH), 126.7 (C), 126.8 (CH), 127.7 (2 × CH), 128.0 (CH), 128.9 (2 × CH), 132.5 (C), 137.0 (C), 142.3 (C), 146.0 (C), 153.2 (C), 154.3 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 377 [(M+2)<sup>+</sup>, 39], 375 (M<sup>+</sup>, 100), 362 (33), 360 (82), 324

(15), 264 (17).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClNS, 375.0848; found, 375.0846.

**3-(1-(4-Chlorophenyl)-6-methoxy-1-methyl-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (15f)**

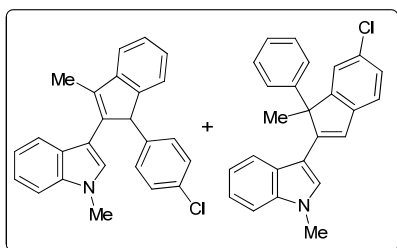
Yield = 60%. White solid; M.p. = 172–174 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.78 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.63 (ad, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (add, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.20–7.35 (m, 9H), 8.08 (ad, *J* = 7.8 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 23.8 (CH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 57.9 (C), 109.3 (C), 109.6 (CH), 110.1 (C), 111.8 (CH), 120.3 (CH), 121.0 (CH), 121.0 (CH), 122.3 (CH), 122.9 (CH), 126.9 (C), 127.5 (CH), 127.2 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 132.2 (C), 136.0 (C), 137.1 (C), 142.7 (C), 148.4 (C), 155.9 (C), 157.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 401 [(M+2)<sup>+</sup>, 36], 399 (M<sup>+</sup>, 100), 386 (17), 384 (42).

HRMS calcd for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClNO, 399.1390; found, 399.1397.

**3-(6-Chloro-1-methyl-1-phenyl-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (15g) / 3-(1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (14g)**

Isolated as a 1/1 mixture of **15g** and **14g**. White oil; R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 8:1).

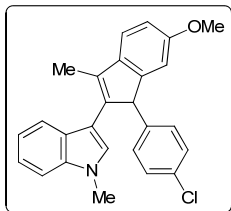
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.83 (s, **14g**, **15g**), 2.33 (s, **14g**, **14g**), 3.61 (s, **14g**, **15g**), 3.73 (s, **14g**, **14g**), 4.98 (s, 1H, **14g**), 6.45 (s, 1H, **15g**), 6.77 (s, 1H, **14g**), 7.03–7.07 (m, **14g**), 7.13–7.45 (m, 20H), 7.67–7.70 (m, 1H), 8.10–8.13 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.7 (CH<sub>3</sub>, **14g**), 23.6 (CH<sub>3</sub>, **15g**), 32.95 (CH<sub>3</sub>), 33.03 (CH<sub>3</sub>), 58.0 (CH, **14g**), 57.9 (C, **15g**), 109.5 (CH, **14g**), 109.7 (CH, **15g**), 109.9 (C, **15g**),



111.0 (C, **14g**), 118.9 (CH), 119.6 (CH), 120.5 (CH), 120.7 (CH), 121.0 (CH), 121.4 (CH), 121.8 (CH), 122.1 (CH), 122.4 (CH), 122.9 (CH), 123.5 (CH), 125.0 (CH), 126.3 (2 × CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (C), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 129.7 (2 × CH), 130.2 (C), 131.1 (C), 132.1 (C), 134.7 (C), 136.8 (C), 137.2 (C), 139.1 (C), 139.4 (C) 141.7 (C), 143.0 (C), 146.5 (C), 147.9 (C), 151.5 (C), 156.2 (C) ppm.

**3-[1-(4-Chlorophenyl)-5-methoxy-3-methyl-1H-inden-2-yl]-1-methyl-1H-indole (**14h**)**



Yellow solid; M.p. = 69 °C decomposition.

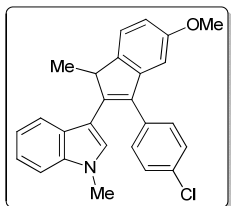
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.26 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.90 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.78 (ad, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (add, *J* = 2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.01 (ad, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (ad, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10–7.16 (m, 1H), 7.21–7.30 (m, 3H), 7.63 (ad, *J* = 8.1 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.7 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 58.0 (CH), 109.4 (CH), 110.4 (CH), 111.1 (C), 112.2 (CH), 119.2 (CH), 119.4 (CH), 120.7 (CH), 121.7 (CH), 127.5 (C), 127.8 (CH), 128.7 (2 × CH), 129.7 (2 × CH), 132.1 (C), 134.4 (C), 136.8 (C), 137.0 (C), 139.5 (C), 139.6 (C), 149.6 (C), 158.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 401 [(M+2)<sup>+</sup>, 32], 399 (M<sup>+</sup>, 100), 384 (29).

**HRMS** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClNO, 399.1390; found, 399.1397.

**3-[3-(4-Chlorophenyl)-6-methoxy-1-methyl-1H-inden-2-yl]-1-methyl-1H-indole (**14'h**)**



Yellow solid; M.p. = 197–199 °C.

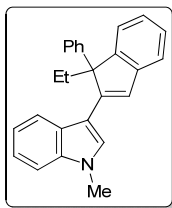
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.3 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.15 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.77–6.84 (m, 3H), 7.03 (add, *J* = 1.0, 7.0, 8.0 Hz, 1H), 7.21 (add, *J* = 1.0, 7.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24–7.45 (m, 7H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 17.5 (CH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 46.0 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 105.3 (CH), 109.4 (CH), 110.1 (CH), 110.5 (C), 119.9 (CH), 120.9 (CH), 121.9 (CH), 123.3 (CH), 126.8 (C), 128.9 (2 × CH), 129.4 (CH), 131.0 (2 × CH), 132.7 (C), 143.3 (C), 135.2 (C), 137.1 (C), 140.8 (C), 144.9 (C), 146.4 (C), 159.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 401 [(M+2)<sup>+</sup>, 33], 399 (M<sup>+</sup>, 100), 386 (16), 384 (47), 341 (8), 152 (8).

**HRMS** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClNO, 399.1390; found, 399.1385.

**3-(1-Ethyl-1-phenyl-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (**15i**)**



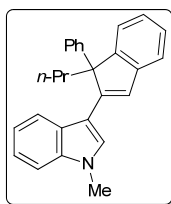
Yield = 20%. White solid; M.p. = 156–158 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.28–2.43 (m, 1H), 2.56–2.72 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.97–7.07 (m, 2H), 7.17–7.39 (m, 10H), 7.42 (s, 1H), 8.12 (add, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.9 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 62.7 (C), 109.6 (CH), 110.4 (C), 120.2 (CH), 120.3 (CH), 121.0 (CH), 122.2 (CH), 122.3 (CH), 124.6 (CH), 125.3 (CH), 126.49 (2 × CH), 126.52 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (C), 128.0 (CH), 128.7 (2 × CH), 137.1 (C), 144.4 (C), 144.7 (C), 148.0 (C), 152.4 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 349 (M<sup>+</sup>, 74), 320 (100), 304 (18).

**HRMS** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N, 349.1830; found, 349.1827.

**1-Methyl-3-(1-phenyl-1-propyl-1H-inden-2-yl)-1H-indole (15j)**

Yield = 19%. Yellow solid; M.p. = 158–160 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.48–0.60 (m, 1H) 0.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.86–0.96 (m, 1H), 2.30 (td, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 2.48 (td, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 7.01–7.04 (m, 2H), 7.15–7.40 (m, 11H), 8.07–8.10 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.8 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>2</sub>), 17.5 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>3</sub>), 62.3 (C), 109.7 (CH), 110.5 (C), 120.3 (CH), 120.4 (CH), 121.1 (CH), 122.2 (CH), 122.4 (CH), 124.7 (CH), 124.9 (CH), 126.5 (2 × CH), 126.6 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (C), 128.2 (C),

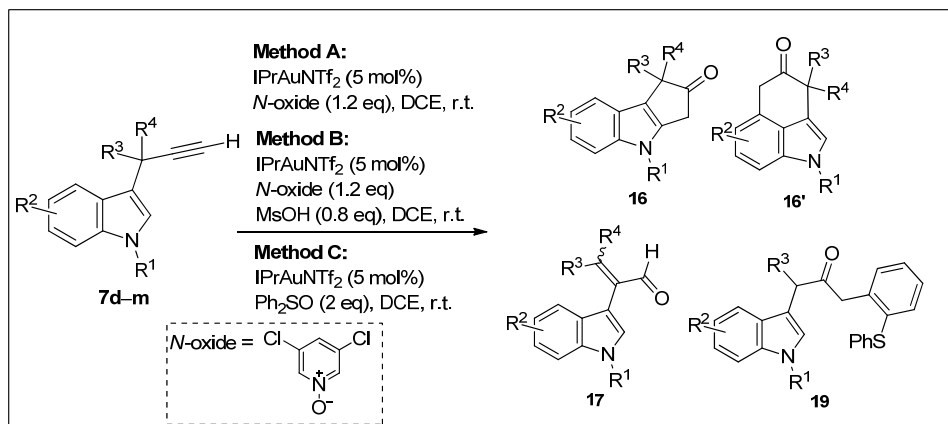
128.8 (2 × CH), 137.2 (C), 144.5 (C), 144.5 (C), 148.6 (C), 153.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 363 (M<sup>+</sup>, 100), 321 (47), 320 (100), 304 (22), 160.

**HRMS** calcd for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N, 363.1987; found, 363.1988.

## 2.2. GOLD-CATALYZED OXIDATIONS OF 3-PROPARGYLINDOLES

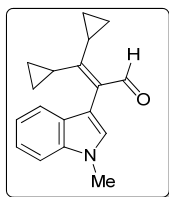
## 2.2.1. Gold-catalyzed oxidations of terminal 3-propargylindoles 7d–m



**Method A:** 3,5-Dichloropyridine *N*-oxide (1.2 eq, 0.60 mmol, 0.0977 g) was added to a solution of 3-propargylindole **7** (1.0 eq, 0.5 mmol) in DCE (4 mL/mmol) at room temperature, followed by IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 0.025 mmol, 21.6 mg). The reaction mixture was stirred until the substrate has been completely consumed (monitored by GC-MS and/or TLC). The mixture was filtered through a pad of silica gel, using a mixture 1/1 hexane/AcOEt as eluent, the solvent was removed and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using mixtures of hexane/AcOEt as eluent to afford the corresponding aldehydes **17**.

**Method B:** 3,5-Dichloropyridine *N*-oxide (1.2 eq, 0.60 mmol, 0.0977 g) was added to a solution of 3-propargylindole **7** (1.0 eq, 0.5 mmol) in DCE (4 mL/mmol) at room temperature, followed by IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 0.025 mmol, 21.6 mg) and MsOH (0.8 eq, 0.4 mmol). The reaction mixture was stirred until the substrate has been completely consumed (monitored by GC-MS and/or TLC). The mixture was neutralized with a drop of NaHCO<sub>3</sub> conc. solution and filtered through a pad of silica gel, using a mixture 1/1 hexane/AcOEt as eluent. The solvent was removed, and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using mixtures of hexane–EtOAc as eluent to afford the corresponding ketones **16** and **16'**. The characterization data of ketones **16l** and **16'l** has been previously reported.<sup>81</sup>

**Method C:** Diphenylsulfide (2 eq, 1 mmol, 0.202 g) was added to a solution of 3-propargylindole **7** (1.0 eq, 0.5 mmol) in DCE (4 mL/mmol) at room temperature, followed by IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 0.025 mmol, 21.6 mg). The reaction mixture was stirred until the substrate has been completely consumed (monitored by GC-MS and/or TLC). The mixture was filtered through a pad of silica gel, using a mixture 1/1 hexane/AcOEt as eluent, the solvent was removed and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using mixtures of hexane/AcOEt as eluent to afford the corresponding aldehydes **17** or ketones **19**.

**3,3-Dicyclopropyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)acrylaldehyde (17d)**

Method A. Yield = 95%. This reaction was also carried out on a larger scale (3 mmol): IPrAuNTf<sub>2</sub> (1 mol%). Yield = 92%.

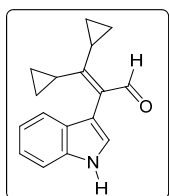
White solid; M.p. = 112–114 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.67–0.78 (m, 4H), 0.94–1.01 (m, 2H), 1.01–1.09 (m, 2H), 1.52–1.64 (m, 1H), 1.81 (tt, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.07–7.14 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.19–7.25 (m, 1H), 7.30–7.39 (m, 2H), 10.67 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.8 (2 × CH<sub>2</sub>), 8.4 (2 × CH<sub>2</sub>), 10.0 (CH), 19.1 (CH), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 108.6 (C), 109.6 (CH), 119.5 (CH), 120.5 (CH), 121.8 (CH), 128.0 (C), 130.3 (CH), 133.5 (C), 137.1 (C), 146.8 (C), 192.8 (CH) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 265 (M<sup>+</sup>, 7), 236 (100), 194 (18), 144 (15).

HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO, 265.1467; found, 265.1467.

**3,3-Dicyclopropyl-2-(1*H*-indol-3-yl)acrylaldehyde (17e)**

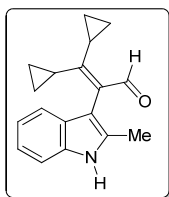
Method A. Yield = 98%. Yellow solid; M.p. = 134–136 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.66–0.78 (m, 4H), 0.96–1.08 (m, 4H), 1.55–1.66 (m, 1H), 1.77 (tt, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.13 (ad, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.14–7.20 (m, 1H), 7.33–7.39 (m, 2H), 8.38–8.50 (bs, 1H), 10.68 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.9 (2 × CH<sub>2</sub>), 8.5 (2 × CH<sub>2</sub>), 10.1 (CH), 19.0 (CH), 109.9 (C), 111.7 (CH), 119.7 (CH), 120.1 (CH), 121.9 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (C), 133.6 (C), 136.2 (C), 165.7 (C), 193.0 (CH) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 251 (M<sup>+</sup>, 9), 222 (100), 180 (27).

HRMS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO, 251.1310; found, 251.1308.

**3,3-Dicyclopropyl-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)acrylaldehyde (17f)**

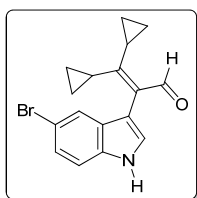
Method A. Yield = 89%. Yellow oil; R<sub>f</sub> = 0.20 (hexane/AcOEt, 3:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.59–0.69 (m, 2H), 0.69–0.81 (m, 2H), 0.90–1.04 (m, 4H), 1.58–1.66 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 7.00–7.07 (m, 2H), 7.07–7.14 (m, 1H), 7.15–7.19 (m, 1H), 8.25–8.37 (bs, 1H), 10.66 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.8 (CH<sub>2</sub>), 6.0 (CH<sub>2</sub>), 7.8 (CH<sub>2</sub>), 8.0 (CH<sub>2</sub>), 10.2 (CH), 12.2 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH), 107.7 (C), 110.8 (CH), 119.1 (CH), 119.5 (CH), 121.1 (CH), 128.7 (C), 133.7 (C), 134.5 (C), 135.9 (C), 167.0 (C), 192.8 (CH) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 265 (M<sup>+</sup>, 17), 236 (100).

HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO, 265.1467; found, 265.1466.

**2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-yl)-3,3-dicyclopropylacrylaldehyde (17g)**

Method A. Yield = 96%. White solid; M.p. = 120–121 °C.

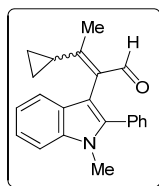
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.61–0.82 (m, 4H), 0.88–1.06 (m, 4H), 1.50–1.69 (m, 2H), 6.93 (ad, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.08 (ad, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (add, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ad, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67–8.84 (bs, 1H), 10.67 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.9 (2 × CH<sub>2</sub>), 8.7 (2 × CH<sub>2</sub>), 10.2 (CH), 19.0 (CH), 109.6 (C), 113.1 (C), 113.2 (CH), 122.6 (CH), 124.8 (CH), 127.1 (CH), 129.1 (C), 133.0 (C), 134.9 (C), 166.7 (C), 193.0 (CH) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 331 (M<sup>+</sup> + 2, 0.4), 329 (M<sup>+</sup>, 0.4), 300 (100), 302 (100).

HRMS calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NOBr, 329.015; found, 329.0414.

**3-Cyclopropyl-2-(1-methyl-2-phenyl-1*H*-indol-3-yl)but-2-enal (17h)**



Method A. Yield = 96%. Obtained and isolated as a mixture 1.2/1 of diastereoisomers *Z/E*. White solid;  $R_f$  = 0.19 (hexane/AcOEt, 6:1).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.46–0.60 (m, 2H, both isomers), 0.64–0.74 (m, 2H, both isomers), 0.76–0.86 (m, 2H, both isomers), 0.86–0.98 (m, 2H, both isomers), 1.34 (s, 3H, isomer *Z*), 1.80 (tt,  $J$  = 8.4, 5.2 Hz, 1H, isomer *E*), 1.87 (s, 3H, isomer *E*), 2.68 (tt,  $J$  = 8.4, 5.2 Hz, 1H, isomer *Z*), 3.69 (s, 3H, isomer *Z*), 3.70 (s, 3H, isomer *E*), 7.10–7.18 (m, 2H,

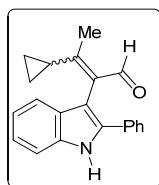
both isomers), 7.23–7.33 (m, 6H, both isomers), 7.33–7.46 (m, 10H, both isomers), 10.08 (s, 1H, isomer *E*), 10.39 (s, 1H, isomer *Z*) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.6 ( $\text{CH}_2$ ), 6.7 ( $\text{CH}_2$ ), 7.0 ( $\text{CH}_2$ ), 7.2 ( $\text{CH}_2$ ), 11.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.5 (CH), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 (CH), 31.0 ( $\text{CH}_3$ , both isomers), 109.3 (C, both isomers), 109.87 (CH), 109.95 (CH), 119.8 (CH), 120.0 (CH), 120.06 (CH), 120.10 (CH), 122.18 (CH), 122.21 (CH), 127.8 (C, both isomers), 128.3 (CH, both isomers), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 130.4 (2  $\times$  CH), 130.6 (2  $\times$  CH), 131.4 (C), 132.35 (C), 132.39 (C), 132.6 (C), 137.9 (C, both isomers), 139.6 (C), 140.0 (C), 163.2 (C), 163.5 (C), 191.1 (CH), 191.8 (CH) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 315 ( $\text{M}^+$ , 20), 286 (100), 207 (25).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}$ , 315.1623; found, 315.1629.

**3-Cyclopropyl-2-(2-phenyl-1*H*-indol-3-yl)but-2-enal (17i)**



Method A. Yield = 90%. Obtained and isolated as a mixture 1.2/1 of diastereoisomers *Z/E*. White solid;  $R_f$  = 0.17 (hexane/AcOEt, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.43–0.56 (m, 1H), 0.62–0.74 (m, 2H, both isomers), 0.80–0.94 (m, 3H, both isomers), 0.94–1.07 (m, 2H, both isomers), 1.39 (s, 3H, isomer *Z*), 1.81 (tt,  $J$  = 8.2, 5.3 Hz, 1H, isomer *E*), 2.00 (s, 3H, isomer *E*), 2.89 (tt,  $J$  = 8.3, 5.2 Hz, 1H, isomer *Z*), 7.08–7.23 (m, 4H, both isomers), 7.26–7.42 (m, 10H, both isomers), 7.44–7.64

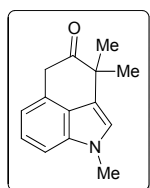
(m, 4H, both isomers), 8.50–8.60 (bs, 1H), 8.50–8.60 (bs, 1H), 10.16 (s, 1H, isomer *E*), 10.47 (s, 1H, isomer *Z*) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.7 ( $\text{CH}_2$ ), 6.8 ( $\text{CH}_2$ ), 7.2 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 11.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 (CH), 16.5 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 (CH), 108.5 (C), 109.3 (C), 111.48 (CH), 111.54 (CH), 119.6 (CH), 119.9 (CH), 120.1 (CH), 120.2 (CH), 122.5 (CH), 122.6 (CH), 126.9 (CH, both isomers), 127.2 (2  $\times$  CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 128.96 (2  $\times$  CH), 129.04 (2  $\times$  CH), 129.2 (C), 129.6 (C), 131.5 (C), 132.6 (C), 133.2 (C), 133.3 (C), 135.7 (C), 136.3 (C), 136.5 (C, both isomers), 163.8 (C), 164.2 (C), 191.3 (CH), 192.0 (CH) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 301 ( $\text{M}^+$ , 25), 272 (100), 230 (30), 193 (30).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}$ , 301.1467; found, 301.1467.

**1,3,3-Trimethyl-3,5-dihydrobenzo[*cd*]indol-4-(1*H*)-one (16'j)**



Method B. Yield = 68 %.

Yellow oil;  $R_f$  = 0.10 (hexane/AcOEt, 10:1).

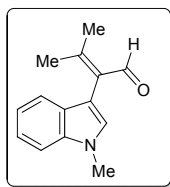
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.50 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 8.86 (s, 1H), 6.82–8.88 (m, 1H), 7.14–7.30 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.3 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 32.8 ( $\text{CH}_3$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 45.7 (C), 107.3 (CH), 115.7 (CH), 121.0 (C), 122.3 (CH), 123.5 (CH), 125.4 (C), 127.6 (C), 134.9 (C),

212.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 213 ( $\text{M}^+$ , 50), 198 (23), 185 (100), 170 (54).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ , 213.1154; found, 213.1155.

**3-Methyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)but-2-enal (17j)**

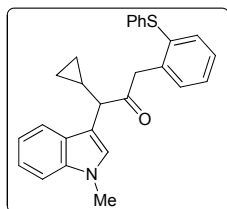
Method C. Yield = 75%. White solid;  $R_f$  = 0.18 (hexane/AcOEt, 3:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.96 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.08–7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.20–7.31 (m, 2H), 7.32–7.37 (m, 1H), 10.37 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_3$ ), 32.8 ( $\text{CH}_3$ ), 109.1 (C), 109.7 (CH), 119.7 (CH), 120.2 (CH), 121.9 (CH), 128.0 (C), 129.3 (CH), 131.6 (C), 137.1 (C), 157.9 (C), 191.8 (CH) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 213 ( $\text{M}^+$ , 100), 184 (80), 168 (42).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ , 213.1154; found, 213.1153.

**1-Cyclopropyl-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-(2-(phenylthio)phenyl)propan-2-one (19k)**

Method C. Yield = 61%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.13 (hexane/AcOEt, 15:1).

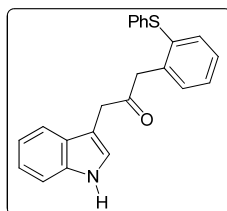
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.03–0.18 (m, 2H), 0.38–0.54 (m, 2H), 1.34–1.45 (m, 1H), 3.20 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.83 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 3.92 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.97–7.06 (m, 4H), 7.06–7.21 (m, 6H), 7.25 (ad,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.45 (ad,  $J$  = 7.7 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.9 ( $\text{CH}_2$ ), 4.4 ( $\text{CH}_2$ ), 12.8 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_3$ ), 45.8 ( $\text{CH}_2$ ), 55.0 (CH), 109.6 (C), 111.9 (CH), 119.6 (2  $\times$  CH), 122.1 (CH), 126.5

(CH), 127.7 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (2  $\times$  CH), 129.4 (2  $\times$  CH), 131.9 (CH), 134.2 (C), 134.9 (CH), 137.4 (C), 137.5 (C), 138.1 (C), 208.5 (C) ppm. In this compound some overlapping carbon signals are observed (1C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 411 ( $\text{M}^+$ , 11), 184 (100), 168 (27).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NOS}$ , 411.1657; found, 411.1653.

**1-(1*H*-Indol-3-yl)-3-(2-(phenylthio)phenyl)propan-2-one (19l)**

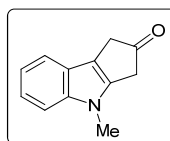
Method C. Yield = 59%. This compound is contaminated with  $\text{Ph}_2\text{SO}$ . Colourless oil;  $R_f$  = 0.20 (hexane/AcOEt, 4:1).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.85 (s, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.05–7.14 (m, 3H), 7.14–7.31 (m, 7H), 7.36 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.38–7.54 (m, 3H), 8.12–8.22 (bs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 ( $\text{CH}_2$ ), 108.7 (C), 111.5 (CH), 119.1 (CH), 120.1 (CH), 122.5 (CH), 123.8 (CH), 126.7 (CH), 127.7 (C), 128.5

(CH), 128.8 (CH), 129.5 (2  $\times$  CH), 131.5 (2  $\times$  CH), 131.9 (CH), 134.3 (C), 134.9 (CH), 136.6 (C), 137.1 (C), 138.0 (C), 206.7 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 357 ( $\text{M}^+$ , 33), 197 (22), 130 (100).

**4-Methyl-3,4-dihydrocyclopenta[*b*]indol-2(1*H*)-one (16m)**

Method B. Yield = 60%. White solid; M.p. = 123–125 °C.

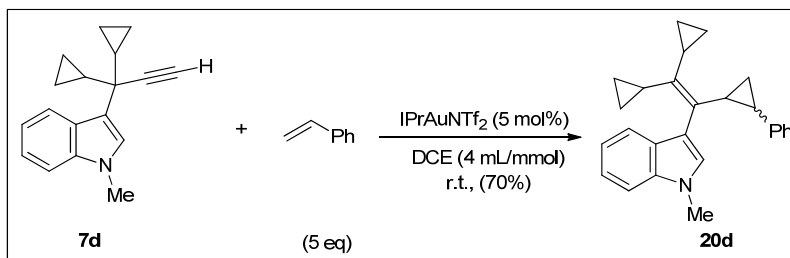
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.52 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 7.16 (at,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.22–7.29 (m, 1H), 7.35 (ad,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (ad,  $J$  = 7.5 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.1 ( $\text{CH}_3$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 109.9 (CH), 111.8 (C), 119.3 (CH), 120.1 (CH), 121.8 (CH), 124.8 (C), 139.4 (C), 139.6 (C), 214.6 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 185 ( $\text{M}^+$ , 52), 157 (100).

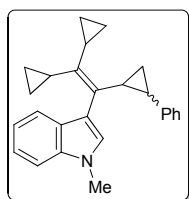
**HRMS** calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ , 185.0841; found, 185.0845.

2.2.1.1. Gold-catalyzed reaction of terminal 3-propargylindole **7d** with styrene



Styrene (5 eq, 2.5 mmol, 0.29 mL) was added to a solution of 3-propargylindole **7d** (1.0 eq, 0.5 mmol) in DCE (2 mL) at room temperature, followed by IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 0.025 mmol, 21.6 mg). The reaction mixture was stirred until the substrate has been completely consumed (monitored by GC-MS and/or TLC). The mixture was filtered through a pad of silica gel, using a mixture 1/1 hexane/AcOEt as eluent, the solvent was removed and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture 40:1 of hexane/AcOEt as eluent to afford **20d** as a mixture 1/1 of isomers.

**3-(2,2-Dicyclopropyl-1-(2-phenylcyclopropyl)vinyl)-1-methyl-1H-indole (20d)**



Yield = 70%. Isolated as a mixture 1.3/1 of isomers. White oil;  $R_f = 0.18$  (hexane/AcOEt, 40:1).

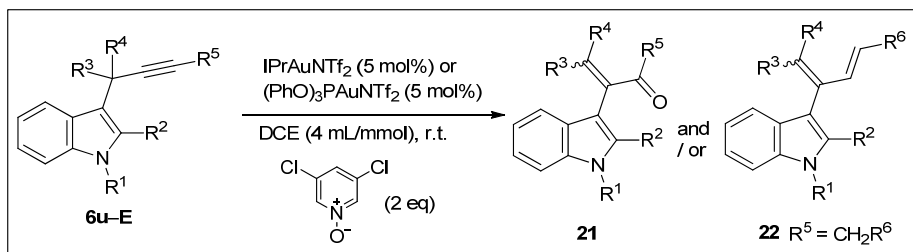
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.02-0.11$  (m, 2H), 0.16–0.29 (m, 2H), 0.30–0.39 (m, 1H), 0.39–0.48 (m, 2H), 0.56–0.72 (m, 6H), 0.72–0.85 (m, 3H), 0.92–1.02 (m, 2H), 1.04–1.15 (m, 2H), 1.18–1.24 (m, 1H), 1.24–1.33 (m, 1H), 1.35–1.49 (m, 1H), 1.52–1.62 (m, 1H), 1.71–1.78 (m, 1H), 2.28–2.27 (m, 1H), 2.35–2.44 (m, 1H), 2.55–2.63 (m, 1H), 3.67 (m, 3H), 3.80 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.94–7.01 (m,

2H), 7.04–7.10 (m, 3H), 7.10–7.18 (m, 5H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.22–7.30 (m, 4H), 7.33 (ad,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.46 (ad,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.52 (ad,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm.

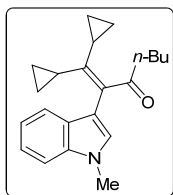
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.3$  (CH<sub>2</sub>), 5.5 (CH<sub>2</sub>), 5.6 (CH<sub>2</sub>), 5.6 (CH<sub>2</sub>), 5.8 (CH<sub>2</sub>), 6.0 (CH<sub>2</sub>), 6.3 (CH<sub>2</sub>), 7.2 (CH<sub>2</sub>), 11.7 (CH), 13.6 (CH), 14.06 (CH<sub>2</sub>), 14.11 (CH<sub>2</sub>), 15.5 (CH), 16.1 (CH), 23.7 (CH), 24.7 (CH), 25.6 (CH), 28.1 (CH), 32.5 (CH<sub>3</sub>), 32.6 (CH<sub>3</sub>), 109.0 (CH), 109.2 (CH), 113.6 (C), 117.0 (C), 118.8 (CH), 119.2 (CH), 120.8 (CH), 121.1 (CH), 121.3 (CH), 121.6 (CH), 125.36 (CH), 125.45 (CH), 125.9 (2 × CH), 127.55 (C), 127.61 (2 × CH), 128.1 (CH), 128.6 (2 × CH), 128.7 (C), 128.8 (2 × CH), 128.9 (CH), 129.2 (C), 131.6 (C), 136.6 (C), 136.9 (C), 139.0 (C), 140.8 (C), 141.0 (C), 144.3 (C) ppm

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 253 (M<sup>+</sup>, 25), 249 (100), 220 (53), 157 (57).

## 2.2.2. Gold-catalyzed oxidations of internal 3-propargylindoles 6u-E



3,5-dichloropyridine *N*-oxide (1.2 eq, 0.60 mmol, 0.0977 g) was added to a solution of 3-propargylindole **6** (1.0 eq, 0.5 mmol) in DCE (2 mL) at room temperature, followed by IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 0.025 mmol, 21.6 mg) or (PhO)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 0.025 mmol, 19.6 mg). The reaction mixture was stirred until the substrate has been completely consumed (monitored by GC-MS and/or TLC). The mixture was filtered through a pad of silica gel, using a mixture 1/1 hexane/AcOEt as eluent, the solvent was removed and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using mixtures of hexane/AcOEt as eluent to afford the corresponding ketones **21** and dienes **22** in the ratio reported in Table 2.2.4.

1,1-Dicyclopropyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)hept-1-en-3-one (**21u**)

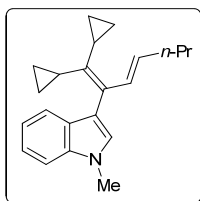
IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%): yield = 32 %. (PhO)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%): yield = 42%. Colourless oil; *R*<sub>f</sub> = 0.20 (hexane/AcOEt, 10:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.45–0.57 (m, 4H), 0.65–0.76 (m, 4H), 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.12–1.29 (m, 2H), 1.39–1.59 (m, 4H), 2.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.10–7.17 (m, 1H), 7.22–7.30 (m, 1H), 7.31 (ad, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (ad, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 6.5 (2 × CH<sub>2</sub>), 12.7 (CH), 13.7 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 109.5 (CH), 111.9 (C), 119.8 (CH), 120.7 (CH), 122.0 (CH), 128.1 (C), 128.9 (CH), 134.7 (C), 137.2 (C), 144.8 (C), 209.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 321 (M<sup>+</sup>, 4), 236 (100).

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO, 321.2093; found, 321.2091.

*(E)*-3-(1,1-Dicyclopropylhepta-1,3-dien-2-yl)-1-methyl-1*H*-indole (**22u**)

IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%): yield = 58 %. (PhO)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%): yield = 19%.

Yellow solid; M.p. = 48–50 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.30–0.41 (m, 2H), 0.51–0.60 (m, 2H), 0.60–0.68 (m, 2H), 0.78–0.85 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.31–1.48 (m, 4H), 2.01–2.16 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.37 (td, *J* = 15.2, 7.0, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 15.2, 1H), 7.10–7.14 (m, 1H), 7.21–7.29 (m, 1H), 7.36 (ad, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (ad, *J* = 8.1 Hz, 1H) ppm.

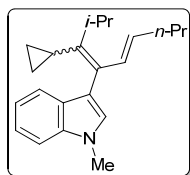
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 6.2 (2 × CH<sub>2</sub>), 11.5 (CH), 13.6 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>3</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 109.1 (CH), 115.1 (C), 118.9 (CH), 121.3 (CH), 121.4 (CH), 128.8 (C), 129.1 (CH), 130.9 (C), 131.3 (CH), 132.2 (CH), 137.1 (C), 138.6 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 305 (M<sup>+</sup>, 25), 262 (100), 236 (35).

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N, 305.2144; found, 305.2139.



**3-((5E)-3-Cyclopropyl-2-methylnona-3,5-dien-4-yl)-1-methyl-1H-indole (22v)**



IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%). Yield = 40%. Obtained and isolated as a mixture 1/1.8 of diastereoisomers *Z/E*. Colourless oil; R<sub>f</sub> = 0.25 (hexane/AcOEt, 50:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.00–0.04 (m, 2H, isomer *Z*), 0.13–0.21 (m, 2H, isomer *Z*), 0.56–0.62 (m, 2H, isomer *E*), 0.71–0.79 (m, 2H, isomer *E*), 0.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, isomer *E*), 0.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, isomer *Z*), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, isomer *E*), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, isomer *Z*), 1.15–1.28 (m, 4H, both isomers), 1.33–1.42 (m, 2H,

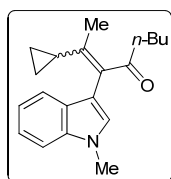
both isomers), 1.87–1.98 (m, 4H, both isomers), 2.48–2.61 (m, 1H, isomer *E*), 2.76–2.85 (m, 1H, isomer *Z*), 3.71 (s, 3H, isomer *E*), 3.72 (s, 3H, isomer *Z*), 5.02 (td, *J* = 15.4, 7.0, 1H, isomer *E*), 5.24 (td, *J* = 15.2, 7.0, 1H, isomer *Z*), 6.65 (ad, *J* = 15.3, 1H, isomer *E*), 6.70 (s, 1H, isomer *E*), 6.77 (s, 1H, isomer *Z*), 6.92–7.04 (m, 3H, both isomers), 7.09–7.18 (m, 2H, both isomers), 7.20–7.27 (m, 2H, both isomers), 7.27–7.35 (m, 2H, both isomers).

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.2 (2 × CH<sub>2</sub>, isomer *E*), 6.3 (2 × CH<sub>2</sub>, isomer *Z*), 10.3 (CH, isomer *E*), 13.4 (CH, isomer *Z*), 13.6 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 22.1 (CH<sub>3</sub>, isomer *Z*), 22.3 (CH<sub>3</sub>, isomer *E*), 22.4 (CH<sub>2</sub>, isomer *E*), 22.5 (CH<sub>2</sub>, isomer *Z*), 29.8 (CH, isomer *Z*), 32.6 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 33.4 (CH, isomer *E*), 35.2 (CH<sub>2</sub>, isomer *E*), 35.3 (CH<sub>2</sub>, isomer *Z*), 109.1 (CH, both isomers), 115.1 (C, both isomers), 118.9 (CH, isomer *Z*), 119.0 (CH, isomer *E*), 120.9 (CH, isomer *E*), 121.2 (CH, isomer *Z*), 121.3 (CH, isomer *Z*), 121.5 (CH, isomer *E*), 127.7 (CH, isomer *E*), 128.1 (C, isomer *Z*), 129.0 (CH, isomer *Z*), 129.1 (C, isomer *Z*), 129.6 (CH, isomer *Z*), 130.3 (C, isomer *E*), 131.5 (CH, isomer *E*), 132.6 (CH, both isomers), 137.0 (C, isomer *Z*), 137.1 (C, isomer *E*), 144.3 (C, isomer *E*), 145.3 (C, both isomers) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 307 (M<sup>+</sup>, 2), 264 (100).

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO, 307.2300; found, 307.2299.

**2-Cyclopropyl-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)oct-2-en-4-one (21w)**



IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%). Yield = 92%. Obtained and isolated as a mixture 1/1.2 of diastereoisomers *Z/E*. Colourless oil; R<sub>f</sub> = 0.18 (hexane/AcOEt, 10:1).

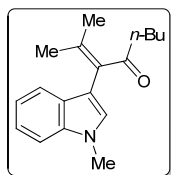
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.51–0.61 (m, 2H, both isomers), 0.68–0.85 (m, 6H, both isomers), 0.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, isomer *E*), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, isomer *Z*), 1.09–1.22 (m, 4H, both isomers), 1.36 (s, 3H, isomer *Z*), 1.41–1.65 (m, 4H, both isomers), 1.62–1.71 (m, 1H, isomer *E*), 1.65 (s, 3H, isomer *E*), 2.21–2.30 (m, 1H, isomer *Z*), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, isomer *E*), 2.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, isomer *Z*), 3.80 (s, 3H, isomer *Z*), 3.81 (s, 3H, isomer *E*), 6.89 (s, 1H, isomer *Z*), 6.96 (s, 1H, isomer *E*), 7.11–7.18 (m, 2H, both isomers), 7.23–7.30 (m, 2H, both isomers), 7.32–7.37 (m, 2H, both isomers), 7.45 (ad, 1H, *J* = 8.1 Hz, isomer *Z*), 7.55 (ad, 1H, *J* = 8.2 Hz, isomer *E*) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.5 (2 × CH<sub>2</sub>, isomer *E*), 5.7 (2 × CH<sub>2</sub>, isomer *Z*), 13.4 (CH<sub>3</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 15.1 (CH, isomer *Z*), 16.3 (CH, isomer *E*), 22.1 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 26.2 (CH<sub>2</sub>, isomer *Z*), 26.3 (CH<sub>2</sub>, isomer *E*), 32.7 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 41.6 (CH<sub>2</sub>, isomer *E*), 41.9 (CH<sub>2</sub>, isomer *Z*), 109.5 (CH), 109.6 (CH), 112.1 (C), 112.5 (C), 119.78 (CH), 119.84 (CH), 120.3 (CH), 120.6 (CH), 122.1 (CH, both isomers), 128.1 (C, both isomers), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 131.3 (C), 132.1 (C), 137.3 (C, both isomers), 145.1 (C), 146.1 (C), 207.6 (C), 208.5 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 295 (M<sup>+</sup>, 5), 210 (100).

HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO, 295.1936; found, 295.1927.

**2-Methyl-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)oct-2-en-4-one (21x)**



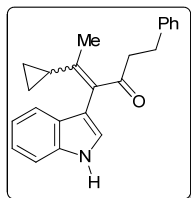
IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%). Yield = 35%. Colourless oil; R<sub>f</sub> = 0.18 (hexane/AcOEt, 10:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.11–1.22 (m, 2H), 1.42–1.52 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.12–7.20 (m, 1H), 7.23–7.32 (m, 1H), 7.36 (ad, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (ad, *J* = 7.9 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.7 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_3$ ), 41.6 ( $\text{CH}_3$ ), 109.6 (CH), 112.1 (C), 119.9 (CH), 120.3 (CH), 122.2 (CH), 128.1 (C), 128.5 (CH), 131.6 (C), 137.2 (C), 141.7 (C), 208.2 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 269 ( $\text{M}^+$ , 47), 184 (100).

### 5-Cyclopropyl-4-(1H-indol-3-yl)-1-phenylhex-4-en-3-one (21y)



$\text{IPrAuNTf}_2$  (5 mol%). Yield = 89%. Obtained and isolated as a mixture 1/1.7 of diastereoisomers *Z/E*. Colourless oil;  $R_f$  = 0.20 (hexane/AcOEt, 5:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.51–0.61 (m, 2H, both isomers), 0.69–0.80 (m, 6H, both isomers), 1.34 (s, 3H, isomer *Z*), 1.60–1.68 (m, 1H, isomer *E*), 1.65 (s, 3H, isomer *E*), 2.29–2.38 (m, 1H, isomer *Z*), 2.60 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, isomer *E*), 2.69 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, isomer *Z*), 2.81 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, isomer *E*), 2.85 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, isomer *Z*),

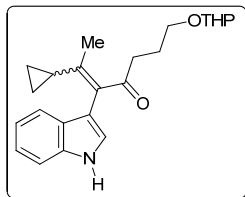
6.93 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, isomer *Z*), 6.98 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, isomer *E*), 6.96–7.05 (m, 2H, both isomers), 7.08–7.31 (m, 12H, both isomers), 7.37–7.46 (m, 2H, both isomers), 7.44 (ad,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, isomer *Z*), 7.54 (ad,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, isomer *E*), 8.19–8.28 (bs, 1H, isomer *Z*), 8.19–8.28 (bs, 1H, isomer *E*) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.8 ( $2 \times \text{CH}_2$ , isomer *E*), 6.0 ( $2 \times \text{CH}_2$ , isomer *Z*), 13.5 ( $\text{CH}_3$ , isomer *E*), 14.5 ( $\text{CH}_3$ , isomer *Z*), 15.2 (CH, isomer *Z*), 16.6 (CH, isomer *E*), 30.3 ( $\text{CH}_2$ , isomer *Z*), 30.4 ( $\text{CH}_2$ , isomer *E*), 43.4 ( $\text{CH}_2$ , isomer *E*), 43.7 ( $\text{CH}_2$ , isomer *Z*), 111.6 (CH), 111.7 (CH), 113.5 (C), 113.8 (C), 120.0 (CH), 120.3 (CH, both isomers), 120.4 (CH), 122.6 (CH, both isomers), 124.0 (CH), 124.4 (CH), 126.1 (CH, both isomers), 127.5 (C), 128.0 (C), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.8 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 130.7 (C), 131.5 (C), 136.5 (C, both isomers), 141.8 (C), 141.9 (C), 147.8 (C), 148.9 (C), 205.8 (C), 206.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 329 ( $\text{M}^+$ , 4), 196 (100).

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}$ , 329.1780; found, 329.1775.

### 2-Cyclopropyl-3-(1H-indol-3-yl)-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hept-2-en-4-one (21z)



$\text{IPrAuNTf}_2$  (5 mol%). Yield = 60%. Obtained and isolated as a mixture 1/1 of diastereoisomers *Z/E*. Colourless oil;  $R_f$  = 0.20 (hexane/AcOEt, 1:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.49–0.64 (m, 2H, both isomers), 0.66–0.85 (m, 6H, both isomers), 1.15–1.72 (m, 13H, both isomers), 1.35 (s, 3H, isomer *Z*), 1.69 (s, 3H, isomer *E*), 1.72–1.88 (m, 4H, both isomers), 2.29–2.51 (m, 5H, both isomers), 3.21–3.32 (m, 2H), 3.32–3.44 (m, 2H), 3.51–3.63 (m, 2H), 3.63–3.74 (m, 2H), 4.39–4.46 (m, 2H, both isomers), 7.05 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  =

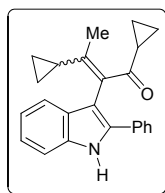
2.5 Hz, 1H), 7.14–7.19 (m, 2H, both isomers), 7.19–7.26 (m, 2H, both isomers), 7.36–7.45 (m, 2H, both isomers), 7.47 (ad,  $J$  = 8.1 Hz, 1H) ppm. 7.56 (ad,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.26–8.36 (bs, 1H), 8.26–8.36 (bs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.7 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 5.8 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.2 (CH), 16.4 (CH), 19.3 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 24.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 30.4 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8 ( $\text{CH}_2$ ), 62.2 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 62.6 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 98.8 (CH, both isomers), 111.57 (CH), 111.64 (CH), 113.5 (C), 113.9 (C), 120.0 (CH, both isomers), 120.2 (CH), 120.3 (CH), 122.5 (CH, both isomers), 124.0 (CH), 124.4 (CH), 127.6 (C), 128.0 (C), 130.9 (C), 131.7 (C), 136.5 (C, both isomers), 146.9 (C), 147.9 (C), 206.6 (C), 207.6 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 367 ( $\text{M}^+$ , 4), 196 (100).

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ , 367.2147; found, 367.2146.

**1,3-Dicyclopropyl-2-(2-phenyl-1*H*-indol-3-yl)but-2-en-1-one (21A)**



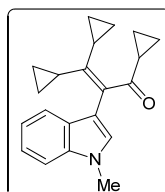
$\text{IPrAuNTf}_2$  (5 mol%). Yield = 90%. Obtained and isolated as a mixture 1/2.2 of diastereoisomers *Z/E*. Yellow solid;  $R_f = 0.14$  (hexane/AcOEt, 10:1).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.31\text{--}0.51$  (m, 6H, both isomers),  $0.51\text{--}0.61$  (m, 4H, both isomers),  $0.68\text{--}1.05$  (m, 6H, both isomers),  $1.30$  (s, 3H, isomer *Z*),  $1.62\text{--}1.74$  (m, 2H, isomer *E*),  $1.79$  (s, 3H, isomer *E*),  $1.82\text{--}1.92$  (m, 1H, isomer *Z*),  $2.68\text{--}2.77$  (m, 1H, isomer *Z*),  $7.14\text{--}7.21$  (m, 2H, both isomers),  $7.21\text{--}7.33$  (m, 5H, both isomers),  $7.36\text{--}7.46$  (m, 6H, both isomers),  $7.49$  (ad, 1H,  $J = 8.1$  Hz, isomer *Z*),  $7.61$  (ad, 2H,  $J = 8.3$  Hz, isomer *Z*),  $7.64$  (ad, 2H,  $J = 7.9$  Hz, isomer *E*) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.8$  ( $\text{CH}_2$ , isomer *E*),  $5.9$  ( $\text{CH}_2$ , isomer *E*),  $6.3$  ( $\text{CH}_2$ , isomer *Z*),  $6.4$  ( $\text{CH}_2$ , isomer *Z*),  $10.1$  ( $\text{CH}_2$ , isomer *E*),  $10.7$  ( $\text{CH}_2$ , isomer *Z*),  $11.5$  ( $\text{CH}_2$ , isomer *E*),  $11.7$  ( $\text{CH}_2$ , isomer *Z*),  $13.8$  ( $\text{CH}_3$ , isomer *E*),  $15.1$  ( $\text{CH}_3$ , isomer *Z*),  $15.6$  (CH, isomer *Z*),  $17.1$  (CH, isomer *E*),  $20.4$  (CH, isomer *E*),  $20.9$  (CH, isomer *Z*),  $111.3$  (CH, isomer *E*),  $111.4$  (CH, isomer *Z*),  $111.5$  (C, isomer *E*),  $112.1$  (C, isomer *Z*),  $120.2$  (CH, isomer *Z*),  $120.3$  (CH, isomer *E*),  $120.4$  (CH, isomer *Z*),  $120.7$  (CH, isomer *E*),  $122.8$  (CH, both isomers),  $127.2$  ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *Z*),  $127.5$  ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *E*),  $128.0$  (CH, both isomers),  $129.0$  ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *E*),  $129.1$  ( $2 \times \text{CH}$ , isomer *Z*),  $129.7$  (C, isomer *Z*),  $130.1$  (C, isomer *E*),  $131.2$  (C, isomer *E*),  $132.0$  (C, isomer *Z*),  $133.0$  (C, both isomers),  $135.8$  (C, isomer *Z*),  $136.4$  (C, isomer *E*),  $136.5$  (C, both isomers),  $151.1$  (C, isomer *Z*),  $151.4$  (C, isomer *E*),  $204.4$  (C, isomer *E*),  $205.5$  (C, isomer *Z*) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 341 ( $\text{M}^+$ , 6), 272 (100).  
**HRMS** calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}$ , 341.1780; found, 341.1783.

**1,3,3-Tricyclopropyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)prop-2-en-1-one (21B)**



$\text{IPrAuNTf}_2$  (5 mol%). Yield = 92%. Colourless oil;  $R_f = 0.20$  (hexane/AcOEt, 7:1).

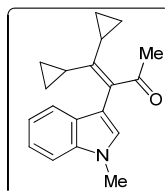
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.50\text{--}0.63$  (m, 4H),  $0.69\text{--}0.85$  (m, 6H),  $1.07\text{--}1.19$  (m, 2H),  $1.48$  (tt,  $J = 8.5, 5.8$  Hz, 1H),  $1.61$  (tt,  $J = 8.5, 5.6$  Hz, 1H),  $2.02$  (tt,  $J = 7.9, 4.6$  Hz, 1H),  $3.81$  (s, 3H),  $7.03$  (s, 1H),  $7.11\text{--}7.20$  (m, 1H),  $7.22\text{--}7.30$  (m, 1H),  $7.35$  (ad,  $J = 8.4$  Hz, 1H),  $7.58$  (ad,  $J = 8.3$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.0$  ( $2 \times \text{CH}_2$ ),  $6.6$  ( $2 \times \text{CH}_2$ ),  $12.2$  ( $2 \times \text{CH}_2$ ),  $12.5$  (CH),  $16.0$  (CH),  $21.6$  (CH),  $32.6$  ( $\text{CH}_3$ ),  $109.4$  (CH),  $111.7$  (C),  $119.6$  (CH),  $120.7$  (CH),  $121.9$  (CH),  $128.0$  (C),  $129.4$  (CH),  $135.0$  (C),  $137.1$  (C),  $145.7$  (C),  $208.6$  (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 305 ( $\text{M}^+$ , 6), 236 (100).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$ , 305.1780; found, 305.1778.

**4,4-Dicyclopropyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)but-3-en-2-one (21C)**



$\text{IPrAuNTf}_2$  (5 mol%). Yield = 82%. Colourless oil;  $R_f = 0.16$  (hexane/AcOEt, 7:1).

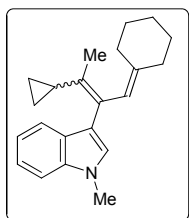
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.45\text{--}0.58$  (m, 4H),  $0.65\text{--}0.81$  (m, 4H),  $1.41\text{--}1.58$  (m, 2H),  $2.17$  (s, 3H),  $3.79$  (s, 3H),  $6.98$  (s, 1H),  $7.10\text{--}7.17$  (m, 1H),  $7.21\text{--}7.29$  (m, 1H),  $7.33$  (ad,  $J = 8.2$  Hz, 1H),  $7.50$  (ad,  $J = 8.1$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.1$  ( $2 \times \text{CH}_2$ ),  $6.6$  ( $2 \times \text{CH}_2$ ),  $12.5$  (CH),  $15.7$  (CH),  $30.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $32.6$  ( $\text{CH}_3$ ),  $109.5$  (CH),  $111.6$  (C),  $119.7$  (CH),  $120.4$  (CH),  $122.0$  (CH),  $127.8$  (C),  $129.0$  (CH),  $134.8$  (C),  $137.8$  (C),  $145.8$  (C),  $206.7$  (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 279 ( $\text{M}^+$ , 7), 236 (100), 194 (17), 144 (13).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$ , 279.1623; found, 279.1621.

## 3-(1-Cyclohexylidene-3-cyclopropylbut-2-en-2-yl)-1-methyl-1H-indole (22D)



$\text{IPrAuNTf}_2$  (5 mol%). Yield = 71 %. Obtained and isolated as a mixture 1/1.1 of diastereoisomers *Z/E*. Yellow oil;  $R_f = 0.25$  (hexane/AcOEt, 8:1).

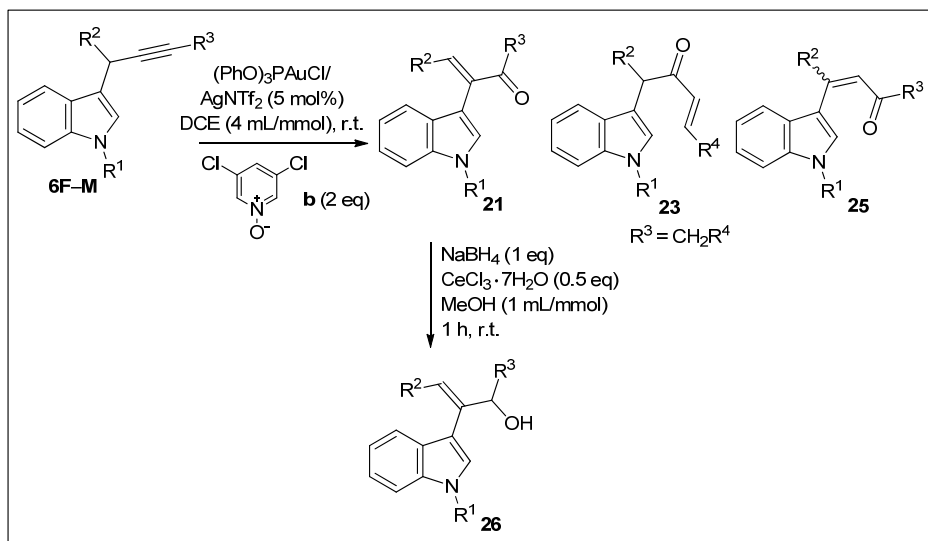
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.38\text{--}0.46$  (m, 2H), 0.51–0.61 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.33–1.43 (m, 5H), 1.40 (s, 3H), 1.43–1.54 (m, 9H), 1.75 (tt,  $J = 8.5, 5.4$  Hz, 1H), 1.86–1.99 (m, 3H), 2.04–2.15 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.98–7.04 (m, 2H), 7.09–7.16 (m, 2H), 7.19–7.24 (m, 2H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.57–7.61 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.4$  ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 4.6 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 (CH), 15.7 (CH), 26.66 ( $\text{CH}_2$ ), 26.67 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 36.75 ( $\text{CH}_2$ ), 36.82 ( $\text{CH}_2$ ), 109.2 (CH), 109.3 (CH), 117.0 (C), 117.6 (C), 118.99 (CH), 119.04 (CH), 121.3 (CH), 121.48 (CH), 121.50 (CH), 121.63 (CH), 121.64 (CH), 124.5 (CH), 125.7 (C), 125.8 (C), 128.0 (C), 128.1 (CH), 128.3 (C), 128.7 (CH), 133.9 (C), 134.1 (C), 137.0 ( $2 \times \text{C}$ ), 140.6 (C), 141.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 305 ( $\text{M}^+$ , 100), 210 (47).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}$ , 305.2144; found, 305.2151.

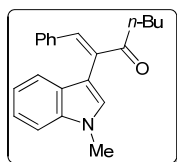
## 2.2.3. Gold-catalyzed oxidations of 3-propargylindoles with aromatic substituents at propargylic position 6F–M



3,5-dichloropyridine *N*-oxide (1.2 eq, 0.60 mmol, 0.0977 g) was added to a solution of 3-propargylindole **6** (1.0 eq, 0.5 mmol) in DCE (2 mL) at room temperature, followed by  $(\text{PhO})_3\text{PAuNTf}_2$  (5 mol %, obtained from mixing  $(\text{PhO})_3\text{PAuCl}$  (5 mol%, 0.025 mmol, 13.5 mg) and  $\text{AgNTf}_2$  (5 mol%, 0.025 mmol, 9.7 mg) in DCE (1 mL/mmol) for 30 min). The reaction mixture was stirred until the substrate has been completely consumed (monitored by GC-MS and/or TLC). The mixture was filtered through a pad of silica gel, using a mixture 1/1 hexane/AcOEt as eluent, the solvent was removed and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using mixtures of hexane/AcOEt as eluent to afford the corresponding ketones **21**. The minor products **23** and **25**, if formed in significant amount, was also isolated in the yields reported below.

**Reduction:** To a solution of ketone **21** (1 eq, 0.15 mmol) in MeOH (1 mL/mmol) at  $-0\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0.5 eq, 0.07 mmol, 26.4 mg) and  $\text{NaBH}_4$  (1 eq, 0.15 mmol, 5.5 mg). After stirring the mixture for 1 h the reaction was quenched by the addition of water. The mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , the organic phase was dried over anhydrous  $\text{NaSO}_4$  and the solvent removed under vacuum. The resulting crude residue was purified by column chromatography using mixtures of hexane/AcOEt as eluent to obtain the corresponding alcohols **26**. It is worth noting that, under this conditions, ketones **25** were not reduced to the corresponding alcohols.

**(E)-2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylhept-1-en-3-one (21F)**



Yield = 38%. Slightly contaminated with other isomers. Pale brown oil;  $R_f = 0.16$  (hexane/AcOEt, 10:1).

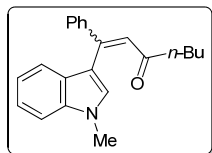
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.73$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.15 (sext,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.65 (quint,  $J = 7.4$ , 2H), 2.53 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.75–6.81 (m, 2H), 6.95–7.02 (m, 2H), 7.09–7.13 (m, 2H), 7.16–7.21 (m, 2H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 13.5$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_3$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 109.7 (CH), 110.5 (C), 120.3 (CH), 120.6 (CH), 122.3 (CH), 127.6 (C), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 130.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 134.2 (C), 136.5 (C), 137.5 (CH), 202.2 (C) ppm. In this compound some overlapping carbon signals are observed (1C).

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 317 ( $\text{M}^+$ , 57), 232 (100).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$ , 317.1780; found, 317.1787.

**1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylhept-1-en-3-one (25F)**



Yield = 15%. Isolated as a mixture  $\sim 1.2/1$  of isomers *Z/E*. Yellow oil;  $R_f = 0.14$  (hexane/AcOEt, 10:1).

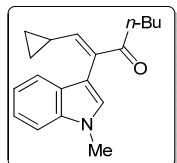
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.81$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, min), 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, maj), 1.12–1.42 (m, 4H, both isomers), 1.51–1.71 (m, 4H, both isomers), 2.47–2.65 (m, 4H, both isomers), 3.56 (s, 3H, maj), 3.83 (s, 3H, min), 5.95 (s, 1H, maj), 7.17–7.57 (m, 17H, both isomers), 7.66 (s, 1H), 7.73–7.81 (m, 1H), 7.81–7.88 (m, 1H), 8.15 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 13.7$  ( $\text{CH}_3$ , min), 13.8 ( $\text{CH}_3$ , maj), 22.0 ( $\text{CH}_2$ , min), 22.3 ( $\text{CH}_2$ , maj), 26.2 ( $\text{CH}_2$ , min), 26.8 ( $\text{CH}_2$ , maj), 33.0 ( $\text{CH}_3$ , min), 33.1 ( $\text{CH}_3$ , maj), 39.2 ( $\text{CH}_2$ , maj), 42.6 ( $\text{CH}_2$ , min), 109.88 (CH, maj), 109.92 (CH, min), 111.09 (C), 111.15 (C), 118.88 (CH, min), 118.95 (CH, maj), 120.6 (CH, min), 121.2 (CH, maj), 122.8 (CH, min), 123.1 (CH, maj), 123.3 (CH, min), 127.5 (CH, maj), 127.8 (CH, min), 128.0 (CH, maj), 128.9 (C), 129.1 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 129.2 (C), 129.96 ( $4 \times \text{CH}$ , maj), 130.44 (CH, min), 130.7 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 131.6 (CH, maj), 135.9 (C), 136.8 (C), 137.2 (C), 138.2 (C), 139.7 (C), 140.0 (C), 201.2 (C), 209.2 (C) ppm

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 317 ( $\text{M}^+$ , 95), 260 (100), 232 (80).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$ , 317.1780; found, 317.1779.

**(E)-1-Cyclopropyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)hept-1-en-3-one (21G)**



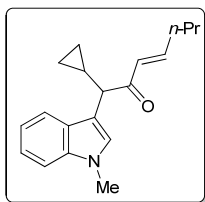
Yield = 52%. Colourless oil;  $R_f = 0.19$  (hexane/AcOEt, 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.67$ – $0.77$  (m, 2H), 0.84 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.84– $0.94$  (m, 2H), 1.26 (sext,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.46– $1.64$  (m, 3H), 2.57 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.34 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.10– $7.19$  (m, 1H), 7.23– $7.30$  (m, 1H), 7.37 (ad,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.49 (ad,  $J = 7.4$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.9$  ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 13.3 ( $\text{CH}_3$ ), 13.8 (CH), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_3$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 109.6 (CH), 110.0 (C), 119.7 (CH), 120.5 (CH), 122.0 (CH), 128.3 (C), 129.3 (CH), 133.1 (C), 137.1 (C), 149.9 (CH), 202.4 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 281 ( $\text{M}^+$ , 7), 196 (100).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ , 281.1780; found, 281.1770.

**(E)-1-Cyclopropyl-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)hept-3-en-2-one (23G)**

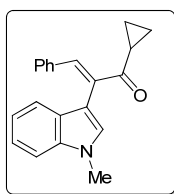
Yield = 10%. Colourless oil;  $R_f$  = 0.19 (hexane/AcOEt, 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.19–0.32 (m, 2H), 0.53–0.69 (m, 2H), 0.85 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.33–1.50 (m, 3H), 2.04–2.12 (m, 2H), 3.35 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.21 (dt,  $J$  = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dt,  $J$  = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.08–7.14 (m, 1H), 7.20–7.26 (m, 1H), 7.31 (ad,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (ad,  $J$  = 8.8 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.0 ( $\text{CH}_2$ ), 4.1 ( $\text{CH}_2$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ), 13.4 ( $\text{CH}$ ), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_3$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 54.3 ( $\text{CH}$ ), 109.6 ( $\text{CH}$ ), 112.4 (C), 119.5 ( $\text{CH}$ ), 119.6 ( $\text{CH}$ ), 122.1 ( $\text{CH}$ ), 127.6 ( $\text{CH}$ ), 127.8 (C), 128.7 ( $\text{CH}$ ), 137.5 (C), 147.7 ( $\text{CH}$ ), 200.6 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 281 ( $\text{M}^+$ , 6), 184 (100).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ , 281.1780; found, 281.1776.

**(E)-1-Cyclopropyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (21H)**

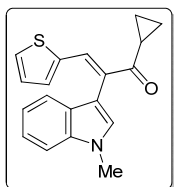
Yield = 75%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.16 (hexane/AcOEt, 10:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.76–0.86 (m, 2H), 1.12–1.21 (m, 2H), 2.22 (tt,  $J$  = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 7.02–7.09 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.10–7.19 (m, 3H), 7.21–7.35 (m, 4H), 7.40 (ad,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.2 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}$ ), 32.9 ( $\text{CH}_3$ ), 109.7 ( $\text{CH}$ ), 110.5 (C), 120.0 ( $\text{CH}$ ), 120.8 ( $\text{CH}$ ), 122.3 ( $\text{CH}$ ), 127.5 (C), 128.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.0 ( $\text{CH}$ ), 129.1 ( $\text{CH}$ ), 130.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 133.9 (C), 136.2 (C), 137.6 (C), 137.8 ( $\text{CH}$ ), 204.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 301 ( $\text{M}^+$ , 72), 232 (100).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}$ , 301.1467; found, 301.1465.

**(E)-1-Cyclopropyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one (21I)**

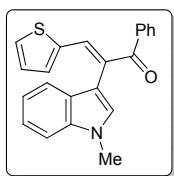
Yield = 72%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.12 (hexane/AcOEt, 15:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.73–0.81 (m, 2H), 1.08–1.18 (m, 2H), 2.13–2.24 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 6.89–6.96 (m, 1H), 7.08–7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.24–7.31 (m, 2H), 7.33 (ad,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.39–7.49 (m, 2H), 8.13 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.0 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 18.0 (C), 32.9 ( $\text{CH}_3$ ), 109.7 ( $\text{CH}$ ), 109.9 (C), 120.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 122.5 ( $\text{CH}$ ), 126.7 ( $\text{CH}$ ), 127.7 (C), 129.3 ( $\text{CH}$ ), 130.2 (C), 130.7 ( $\text{CH}$ ), 133.0 ( $\text{CH}$ ), 134.3 ( $\text{CH}$ ), 138.1 (C), 139.9 (C), 202.3 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 307 ( $\text{M}^+$ , 100), 238 (95).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOS}$ , 307.1031; found, 307.1035.

**(E)-2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenyl-3-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one (21J)**

Yield = 66%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.14 (hexane/AcOEt, 10:1).

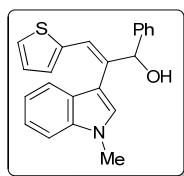
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.88 (s, 3H), 6.89–6.96 (m, 1H), 7.07–7.16 (m, 1H), 7.16–7.22 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.27–7.35 (m, 1H), 7.39–7.47 (m, 2H), 7.47–7.53 (m, 2H), 7.53–7.61 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.89–7.97 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 32.9 ( $\text{CH}_3$ ), 109.0 (C), 109.8 ( $\text{CH}$ ), 120.0 ( $\text{CH}$ ), 120.4 ( $\text{CH}$ ), 122.2 ( $\text{CH}$ ), 126.7 ( $\text{CH}$ ), 127.0 (C), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.8 ( $\text{CH}$ ), 128.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.4 ( $\text{CH}$ ), 131.0 (C), 132.1 ( $\text{CH}$ ), 133.1 ( $\text{CH}$ ), 136.0 ( $\text{CH}$ ), 137.7 (C), 139.2 (C), 139.4 (C), 198.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 343 ( $\text{M}^+$ , 90), 238 (100).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOS}$ , 343.1031; found, 343.1029.

**(E)-2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenyl-3-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-ol (26J)**



White solid; M.p. = 47–49 °C.

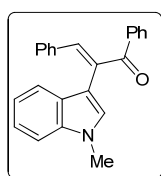
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 1.73–1.81 (bs, 1H), 2.81 (s, 3H), 5.39–5.47 (bs, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.43–6.51 (m, 1H), 6.51–6.57 (m, 1H), 6.78–6.87 (m, 1H), 6.92–7.00 (m, 1H), 7.00–7.23 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.30–7.44 (m, 2H), ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 31.8 (CH<sub>3</sub>), 79.1 (CH), 109.8 (CH), 111.7 (C), 120.4 (CH), 121.0 (CH), 122.4 (CH), 123.6 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 127.6 (2 × CH), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (2 × CH), 128.8 (CH), 135.8 (C), 138.0 (C), 141.5(C), 143.8(C) ppm. In this compound some overlapping carbon signals are observed (1C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 345 (M<sup>+</sup>, 22), 329 (81), 238 (100).

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NOS, 345.1187; found, 345.1196.

**(E)-2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1,3-diphenylprop-2-en-1-one (21K)**



Yield = 65%. Slightly contaminated with other isomers. Yellow oil; R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane/AcOEt, 10:1).

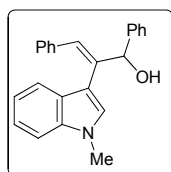
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.63 (s, 3H), 6.80–6.85 (m, 1H), 6.97–7.09 (m, 6H), 7.11 (s, 1H) ppm. 7.12–7.21 (m, 3H), 7.26–7.33 (m, 2H), 7.36–7.42 (m, 1H), 7.79–7.87 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 32.9 (CH<sub>3</sub>), 109.7 (CH), 110.0 (C), 119.9 (CH), 121.2 (CH), 122.1 (CH), 126.2 (C), 128.5 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 128.7 (CH), 130.0 (CH), 130.2 (2 × CH), 130.3 (2 × CH), 132.7 (CH), 134.1 (C), 136.3 (C), 137.5 (C), 137.7 (CH), 138.5 (C), 199.3 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 337 (M<sup>+</sup>, 74), 232 (100).

HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO, 337.1467; found, 337.1466.

**(E)-2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1,3-diphenylprop-2-en-1-ol (26K)**



Colourless oil; R<sub>f</sub> = 0.18 (hexane/AcOEt, 5:1).

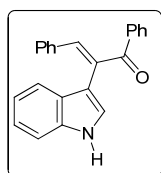
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.25 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.64 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.88–6.96 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.03–7.16 (m, 6H), 7.16–7.22 (m, 1H), 7.25–7.41 (m, 4H), 7.46–7.54 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 32.7 (CH<sub>3</sub>), 79.4 (CH), 109.3 (CH), 111.0 (C), 119.7 (CH), 121.1 (CH), 122.1 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (2 × CH), 127.4 (C), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 129.0 (CH), 129.4 (2 × CH), 136.5 (C), 137.3 (C), 137.5 (C), 143.0 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 339 (M<sup>+</sup>, 25), 232 (100).

HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO, 339.1623; found, 339.1623.

**(E)-2-(1H-Indol-3-yl)-1,3-diphenylprop-2-en-1-one (21L)**



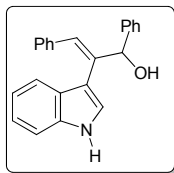
Yield = 40%. Slightly contaminated with other isomers. Yellow foam; R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane/AcOEt, 5:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.93–7.03 (m, 1H), 7.08–7.24 (m, 5H), 7.24–7.41 (m, 5H), 7.41–7.51 (m, 2H), 7.51–7.61 (m, 1H), 7.92–8.01 (m, 2H), 8.40–8.58 (bs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 111.4 (C), 111.7 (CH), 120.2 (CH), 120.6 (CH), 122.4 (CH), 125.6 (CH), 125.7 (C), 128.5 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.9 (CH), 130.3 (4 × CH), 132.7 (CH), 134.1 (C), 136.1 (C), 136.6 (C), 138.6 (C), 139.3 (CH), 199.6 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 323 (M<sup>+</sup>, 72), 218 (100).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NO, 323.1310; found, 323.1306.

**(E)-2-(1H-Indol-3-yl)-1,3-diphenylprop-2-en-1-ol (26L)**

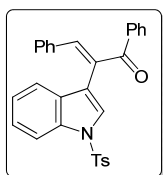
White solid; M.p. = 46–48 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.87–6.99 (m, 1H), 6.99–7.19 (m, 8H), 7.23–7.39 (m, 4H), 7.41–7.51 (m, 2H), 8.01–8.18 (bs, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 32.7 (CH<sub>3</sub>), 79.4 (CH), 109.4 (CH), 111.1 (C), 119.7 (CH), 121.2 (CH), 122.1 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (2 × CH), 127.4 (C), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 129.0 (CH), 129.4 (2 × CH), 136.6 (C), 137.4 (C), 137.6 (C), 143.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 325 (M<sup>+</sup>, 33), 218(100).

**HRMS** calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO, 325.1467; found, 325.1461.

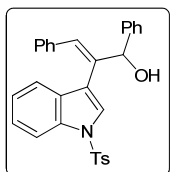
**(E)-1,3-Diphenyl-2-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)prop-2-en-1-one (21L(Ts))**

Yield = 55%. Slightly contaminated with other isomers. White foam; R<sub>f</sub> = 0.11 (hexane/AcOEt, 10:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.37 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.19–7.45 (m, 9H), 7.45–7.57 (m, 6H), 7.57–7.63 (m, 2H), 7.83–7.91 (m, 2H), 7.96 (ad, *J* = 8.3 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.4 (CH<sub>3</sub>), 113.9 (CH), 117.2 (C), 119.4 (CH), 124.0 (CH), 125.6 (CH), 127.3 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.8 (CH), 129.6 (2 × CH), 129.7 (2 × CH), 130.0 (2 × CH), 131.4 (2 × CH), 132.5 (CH), 134.7 (CH), 135.2 (C), 137.7 (C), 138.8 (C), 141.4 (C), 145.8 (C), 197.2 (C) ppm. In this compound some overlapping carbon signals are observed (1CH, 1C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 477 (M<sup>+</sup>, 72), 372 (100).

**(E)-1,3-Diphenyl-2-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)prop-2-en-1-ol (26L(Ts))**

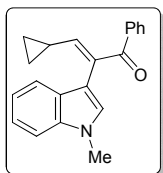
Colourless oil; R<sub>f</sub> = 0.12 (hexane/AcOEt, 5:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.20 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 5.61 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.91–7.01 (m, 3H), 7.16 (ad, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20–7.43 (m, 10H), 7.47 (ad, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58–7.65 (m, 1H), 7.89–7.96 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.4 (CH<sub>3</sub>), 79.0 (CH), 113.9 (CH), 116.2 (CH), 118.5 (C), 119.5 (CH), 123.6 (CH), 124.3 (CH), 125.1 (CH), 127.2 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 129.5 (2 × CH), 130.1 (2 × CH), 131.2 (C), 134.7 (C), 135.4 (C), 139.1 (C), 141.8 (C), 145.2 (C), 145.9 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 479 (M<sup>+</sup>, 55), 372 (100).

**HRMS** calcd for C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S, 479.1555; found, 479.1552.

**(E)-3-Cyclopropyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one (21M)**

Yield = 67%. Colourless oil; R<sub>f</sub> = 0.15 (hexane/AcOEt, 10:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.62–0.72 (m, 2H), 0.91–1.02 (m, 2H), 1.75–1.89 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.93 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.14–7.22 (m, 1H), 7.24–7.31 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.34–7.46 (m, 3H), 7.46–7.55 (m, 1H), 7.67 (ad, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78–7.86 (m, 2H).

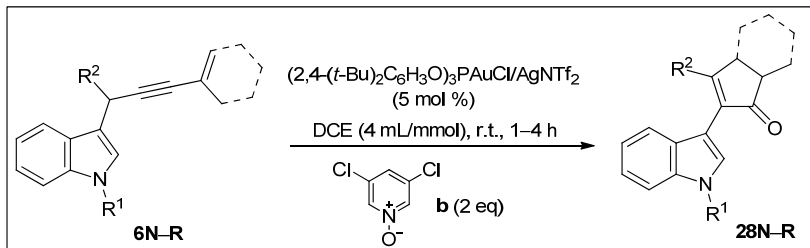
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.9 (2 × CH<sub>2</sub>), 13.6 (CH), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 109.7 (CH), 109.9 (C), 119.7 (CH), 120.7 (CH), 121.9 (CH), 127.7 (C), 128.4 (2 × CH), 129.7 (CH), 130.0 (2 × CH), 131.9 (CH), 132.8 (C), 137.0 (C), 139.3 (C), 151.1 (CH), 197.9 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 301 (M<sup>+</sup>, 10), 196 (100).

**HRMS** calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO, 301.1467; found, 301.1479.

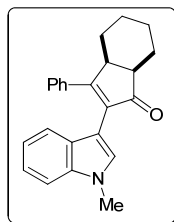


### 2.2.4. Synthesis of 2-(1*H*-indol-3-yl)hexahydro-1*H*-inden-1-ones **28N-Q** and 2-(1*H*-indol-3-yl)pent-2-enone **28R**



3,5-dichloropyridine *N*-oxide (1.2 eq, 0.60 mmol, 0.0977 g) was added to a solution of 3-propargylindole **6** (1.0 eq, 0.5 mmol) in DCE (2 mL) at room temperature, followed by (*t*-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (5 mol %, obtained from mixing (*t*-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>PAuCl (5 mol %, 0.025 mmol, 21.9 mg) and AgNTf<sub>2</sub> (0.025 mmol, 5 mol %, 9.7 mg) in DCE (1 mL/mmol) for 30 min). The reaction mixture was stirred until the substrate has been completely consumed (monitored by GC-MS and/or TLC). The mixture was filtered through a pad of silica gel, using a mixture 1/1 hexane/AcOEt as eluent, the solvent was removed and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using mixtures of hexane/AcOEt as eluent to afford the corresponding ketones **28N-R**.

#### 2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-phenyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-inden-1-one (**28N**)



Yield = 61%. White solid; M.p. = 190–192 °C.

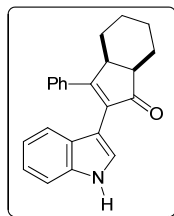
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.06–1.15 (m, 1H), 1.22–1.34 (m, 2H), 1.45–1.59 (m, 2H), 1.68–1.79 (m, 1H), 1.96–2.06 (m, 1H), 2.13–2.22 (m, 1H), 2.70–2.77 (m, 1H), 3.40–3.47 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.57 (ad, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.66–6.75 (m, 1H), 7.01–7.07 (m, 1H), 7.12–7.23 (m, 4H), 7.35–7.40 (m, 2H), 7.44 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.5 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 41.3 (CH), 46.5 (CH), 106.0 (C), 109.3 (CH), 119.4 (CH), 121.6 (2 × CH), 125.9 (C), 128.4 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 129.3 (CH), 130.7 (CH), 131.6 (C), 136.8 (C), 137.4 (C), 168.4 (C), 210.2 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 341 (M<sup>+</sup>, 100), 298 (30).

HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO, 341.1780; found, 341.1782.

#### 2-(1*H*-Indol-3-yl)-3-phenyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-inden-1-one (**28O**)



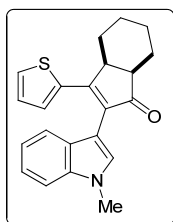
Yield = 67%. White solid; M.p. = 190–192 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.06–1.46 (m, 3H), 1.49–1.72 (m, 2H), 1.74–1.93 (m, 1H), 2.00–2.19 (m, 1H), 2.21–2.87 (m, 1H), 2.79–2.90 (m, 1H), 3.47–3.61 (m, 1H), 6.73 (ad, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.77–6.88 (m, 1H), 7.03–7.13 (m, 1H), 7.21–7.40 (m, 4H), 7.40–7.50 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.49–7.62 (bs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.5 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH), 46.5 (CH), 107.6 (C), 111.4 (CH), 119.8 (CH), 121.4 (CH), 122.1 (CH), 125.6 (C), 126.1 (CH), 128.5 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 129.4 (CH), 131.8 (C), 136.56 (C), 136.60 (C), 169.5 (C), 210.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 317 (M<sup>+</sup>, 100), 284 (20), 218 (18).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO, 327.1623; found, 317.1624.

**2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-1-one (28P)**

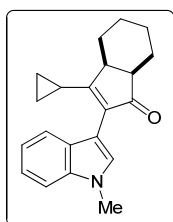
Yield = 78%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.20 (hexane/AcOEt, 5:1).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.19–1.35 (m, 2H), 1.35–1.52 (m, 1H), 1.60–1.83 (m, 3H), 2.36–2.47 (m, 1H), 2.47–2.58 (m, 1H), 2.79–2.92 (m, 1H), 3.44–3.55 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.96–7.01 (m, 1H), 7.01–7.05 (m, 1H), 7.05–7.10 (m, 1H), 7.20–7.27 (m, 1H), 7.31–7.41 (m, 4H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_3$ ), 42.1 ( $\text{CH}$ ), 47.0 ( $\text{CH}$ ), 105.8 (C), 109.7 (CH), 119.6 (CH), 121.3 (CH), 121.9 (CH), 126.3 (C), 127.5 (CH), 128.9 (C), 129.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.4 (CH), 137.7 (C), 138.8 (C), 163.5 (C), 209.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 347 ( $\text{M}^+$ , 100), 304 (15).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NOS}$ , 347.1344; found, 347.1341.

**3-Cyclopropyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-1-one (28Q)**

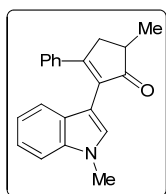
(\*) PTSA (0.7 eq) was added to the reaction. Yield = 49%. Colourless oil;  $R_f$  = 0.11 (hexane/AcOEt, 10:1).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.86–1.15 (m, 6H), 1.52–1.69 (m, 4H), 2.06–2.17 (m, 2H), 2.25–2.34 (m, 1H), 2.55–2.63 (m, 1H), 2.63–2.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.09–7.15 (m, 1H), 7.20–7.25 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.33 (ad,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (ad,  $J$  = 7.9 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.7 ( $\text{CH}_2$ ), 8.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 (CH), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_3$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8 (CH), 47.2 (CH), 106.2 (C), 109.6 (CH), 119.5 (CH), 121.1 (CH), 121.9 (CH), 127.63 (C), 129.8 (CH), 132.4 (C), 137.3 (C), 178.1 (C), 209.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 305 ( $\text{M}^+$ , 100), 276 (46), 194 (33).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$ , 305.1780; found, 305.1775.

**5-Methyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-phenylcyclopent-2-enone (28R)**

(\*) PTSA (0.7 eq) was added to the reaction. Yield = 63%. Yellow solid; M.p. = 154–156 °C.

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.37 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 2.67–2.78 (m, 2H), 3.36 (dd,  $J$  = 18.3, 7.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.68 (ad,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.77–6.83 (m, 1H), 7.09–7.16 (m, 1H), 7.19–7.34 (m, 4H), 7.47–7.53 (m, 3H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $\text{CH}_3$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 (CH), 106.0 (C), 109.5 (CH), 119.5 (CH), 121.7 (CH), 121.8 (CH), 125.9 (C), 128.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.8 (CH), 130.9 (CH), 132.2 (C), 137.4 ( $2 \times \text{C}$ ), 162.9 (C), 211.9 (C) ppm.

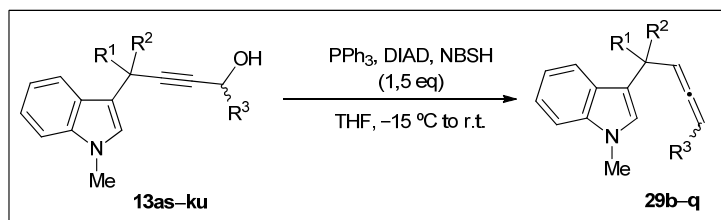
**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 341 ( $\text{M}^+$ , 100), 298 (30).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}$ , 301.1467; found, 301.1469.

### 2.3. 3-ALLENYLMETHYLINDOLES: SYNTHESIS AND GOLD-CATALYZED REACTIONS

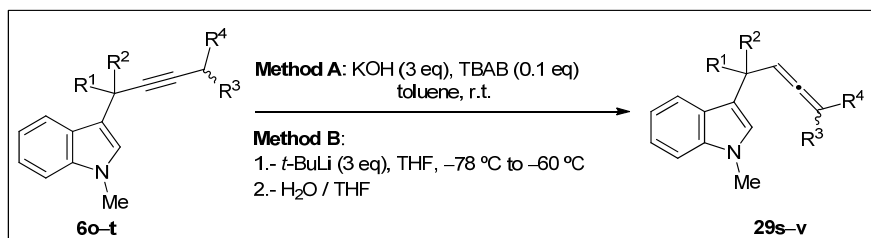
#### 2.3.1. Synthesis of 3-allenylmethylindoles **29b–w**

##### A. Myers methodology<sup>117</sup>



DEAD (1.5 eq, 40 w% in toluene, 3.75 mmol, 1.63 mL) was added to a solution of PPh<sub>3</sub> (1.5 eq, 3.75 mmol, 0.98 g) in THF (12 mL) at -15 °C. After 10 min, a solution of propargylic alcohol **13** (1 eq, 2.5 mmol,) in THF (7 mL) was added followed by the addition of a solution of NBSH<sup>115</sup> (1.5eq, 3.75 mmol, 0.81 g) in THF (8 mL). After 1 h at -15 °C, the solution was warmed to room temperature, the diluted in Et<sub>2</sub>O (50 mL) and washed with water (40 mL) and brine (40 mL). The organic phase was dried over anhydrous NaSO<sub>4</sub> and the solvent removed under vacuum. The resulting crude residue was purified by column chromatography (eluent: mixtures of hexane/Et<sub>2</sub>O or hexane/EtOAc) to obtain the corresponding allenylmethylindoles **29b–q** in the yields reported below.

##### B. Isomerization of 3-propargylindoles **6o–t**



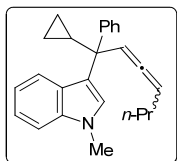
**Method A:** The starting allenylmethylindoles **29s–t** were obtained from the corresponding alkyne derivatives by isomerization with KOH.<sup>118</sup> A mixture of alkyne **6** (1 eq, 2 mmol), TBAB (0.1 eq, 0.2 mmol, 0.064 g), KOH (3 eq, 6 mmol, 0.336 g) in 15 mL of toluene was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O, the organic phase was dried over anhydrous NaSO<sub>4</sub> and the solvent removed under vacuum. The resulting crude residue was purified by column chromatography using hexane/Et<sub>2</sub>O (40:1) as eluent to obtain the corresponding allenylmethylindoles **27s–t** in the yields reported below.

**Method B:** Allenylmethylindoles **29u–v** were synthesized using the following base promoted procedure: To a solution of the appropriate alkyne **6** (1 eq, 2 mmol) in THF (1 mL/mmol) at -78 °C was added dropwise *t*-BuLi (3 eq, 6 mmol, 3.5 mL of 1.7 M solution in pentane). After stirring the mixture for 1 h, the temperature was allowed to increase to -65 °C (for 1h). At this temperature the

reaction was quenched by the addition of 2 mL of THF/water (1:1) and was allowed to reach room temperature. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O, the organic phase was dried over anhydrous NaSO<sub>4</sub> and the solvent removed under vacuum. The resulting crude residue was purified by column chromatography using hexane/Et<sub>2</sub>O (40:1) as eluent to obtain the corresponding allenylmethylindoles **29u–v** in the yields reported below.

(\* For the synthesis of 3-allenylmethylindole **29w** see Supplementary Information.

### 3-(1-Cyclopropyl-1-phenylhepta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29b)



Yield = 80%. Isolated as a ~1:1 mixture of diastereoisomers. Colourless oil;  $R_f$  = 0.30 (hexane/AcOEt, 20:1).

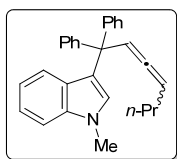
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.12–0.37 (m, 4H), 0.45–0.65 (m, 4H), 0.85 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.91 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.20–1.46 (m, 4H), 1.67–1.80 (m, 2H), 1.81–2.08 (m, 4H), 3.81 (s, 6H), 5.09–5.19 (m, 2H), 5.72–5.79 (m, 1H), 5.80–5.86 (m, 1H), 6.85–6.93 (m, 2H), 6.94–7.05 (m, 2H), 7.11–7.35 (m, 12H), 7.37–7.47 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.79 (CH<sub>2</sub>), 1.82 (CH<sub>2</sub>), 2.0 (CH<sub>2</sub>), 2.1 (CH<sub>2</sub>), 13.80 (CH<sub>3</sub>), 13.85 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (CH), 20.5 (CH), 22.68 (CH<sub>2</sub>), 22.71 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 47.9 (C, both isomers), 93.3 (CH), 93.4 (CH), 98.3 (CH), 98.7 (CH), 109.1 (CH), 109.2 (CH), 118.4 (CH), 118.5 (CH), 120.9 (C, both isomers), 121.1 (CH), 121.2 (CH), 121.8 (CH), 121.9 (CH), 126.1 (CH, both isomers), 126.8 (C), 127.0 (C), 127.4 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.8 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 137.70 (C), 137.73 (C), 144.8 (C), 145.5 (C), 203.7 (C), 203.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 341 (M<sup>+</sup>, 61), 260 (100).

HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N, 341.2144; found, 341.2147.

### 3-(1,1-Diphenylhepta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29c)



Yield = 70%. Colourless oil;  $R_f$  = 0.16 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 20:1).

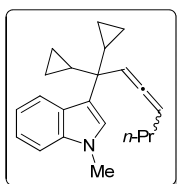
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.73 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.03–1.25 (m, 2H), 1.72–1.96 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.01 (dt,  $J$  = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 6.18 (ddd,  $J$  = 6.4, 3.0, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.92–6.99 (m, 1H), 7.17–7.36 (m, 13H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.6 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 54.4 (C), 94.0 (CH), 99.7 (CH), 109.2 (CH), 118.6 (CH), 121.3 (CH), 121.4 (C), 122.9 (CH), 126.2 (2 × CH), 127.4 (C), 127.62 (2 × CH), 127.65 (2 × CH), 129.49 (CH), 129.52 (2 × CH), 129.6 (2 × CH), 137.8 (C), 146.3 (C), 146.6 (C), 204.1 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 377 (M<sup>+</sup>, 28), 334 (34), 296 (100).

HRMS calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N, 377.2144; found, 377.2136.

### 3-(1,1-Dicyclopropylhepta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29d)



Yield = 65%. Colourless liquid;  $R_f$  = 0.17 (hexane/AcOEt, 100:1).

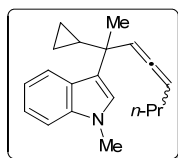
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.26–0.52 (m, 8H), 0.91 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.23–1.49 (m, 4H), 1.91–2.13 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.11–5.25 (m, 2H), 7.02–7.10 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.14–7.23 (m, 1H), 7.24–7.30 (m, 1H), 7.88–7.95 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.2 (CH<sub>2</sub>), 1.3 (CH<sub>2</sub>), 1.9 (CH<sub>2</sub>), 2.0 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH), 19.4 (CH), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 42.2 (C), 92.6 (CH), 96.4 (CH), 109.2 (CH), 118.3 (CH), 119.5 (C), 121.0 (CH), 122.2 (CH), 127.6 (C), 127.7 (CH), 137.4 (C), 204.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 305 (M<sup>+</sup>, 64), 276 (35), 248 (69), 234 (42), 224 (100), 144 (64).

HRMS calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N, 305.2144; found, 305.2143.

**3-(2-Cyclopropylocta-3,4-dien-2-yl)-1-methyl-1H-indole (29e)**



Yield = 70%. Isolated as a ~1:1 mixture of diastereoisomers. Yellow liquid;  $R_f$  = 0.38 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 50:1).

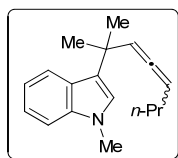
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.30–0.54 (m, 8H), 0.91 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H), 1.27–1.50 (m, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.93–2.09 (m, 4H), 3.74 (s, 6H), 5.15–5.27 (m, 4H), 6.98 (s, 1 H), 6.99 (s, 1H), 7.01–7.09 (m, 2H), 7.15–7.23 (m, 2H), 7.24–7.30 (m, 2H), 7.77–7.87 (m, 2H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.39 (CH<sub>2</sub>), 1.43 (CH<sub>2</sub>), 1.68 (CH<sub>2</sub>), 1.74 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 21.6 (CH, both isomers), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 38.4 (C, both isomers), 92.98 (CH), 93.0 (CH), 98.0 (CH), 98.3 (CH), 109.3 (CH, both isomers), 118.39 (CH), 118.43 (CH), 121.2 (CH, both isomers), 121.7 (CH, both isomers), 122.7 (C), 122.8 (C), 125.8 (CH), 125.9 (CH), 126.9 (C, both isomers), 137.8 (C, both isomers), 203.2 (C, both isomers) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 279 (M<sup>+</sup>, 32), 222 (28), 198 (100).

HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N, 279.1987; found, 279.1985.

**1-Methyl-3-(2-methylocta-3,4-dien-2-yl)-1H-indole (29f)**



Yield = 69%. Colourless oil;  $R_f$  = 0.24 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 80:1).

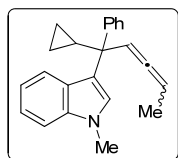
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.93 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.38–1.55 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.99–2.12 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.27 (aq,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 5.45 (dt,  $J$  = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.06–7.15 (m, 1H), 7.18–7.26 (m, 1H), 7.27–7.34 (m, 1H), 7.78–7.86 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.9 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 35.3 (C), 93.5 (CH), 102.1 (CH), 109.4 (CH), 118.4 (CH), 121.3 (CH), 121.5 (CH), 123.5 (C), 124.9 (CH), 126.5 (C), 137.8 (C), 201.7 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 253 (M<sup>+</sup>, 29), 172 (100).

HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N, 253.1830; found, 253.1829.

**3-(1-Cyclopropyl-1-phenylpenta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29g)**



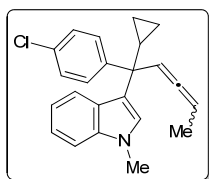
Yield = 74%. Isolated as a ~1:1 mixture of diastereoisomers. Colourless oil;  $R_f$  = 0.53 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 20:1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 0.14–0.36 (m, 4H), 0.47–0.62 (m, 4H), 1.57 (dd,  $J$  = 7.0, 3.2 Hz, 3H), 1.61–1.77 (m, 2H), 1.66 (dd,  $J$  = 7.0, 3.2 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.06–5.17 (m, 2H), 5.72 (td,  $J$  = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 5.78 (td,  $J$  = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 6.83–6.91 (m, 2H), 6.97–7.05 (m, 2H), 7.09–7.34 (m, 12H), 7.34–7.46 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.67 (CH<sub>2</sub>), 1.74 (CH<sub>2</sub>), 1.9 (CH<sub>2</sub>), 2.0 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH), 20.5 (CH), 32.8 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 47.9 (C, both isomers), 88.0 (CH), 88.1 (CH), 98.0 (CH), 98.2 (CH), 109.1 (CH), 109.2 (CH), 118.46 (CH), 118.50 (CH), 120.7 (C), 121.1 (C), 121.16 (CH), 121.22 (CH), 121.8 (CH), 122.0 (CH), 126.08 (CH), 126.13 (CH), 126.7 (C), 127.0 (C), 127.4 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.8 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 137.66 (C), 137.72 (C), 144.7 (C), 145.4 (C), 204.6 (C), 204.8 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 313 (M<sup>+</sup>, 59), 270 (31), 260 (100).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N, 313.1830; found, 313.1830.

**3-(1-(4-Chlorophenyl)-1-cyclopropylpenta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29h)**

Yield = 89%. Isolated as a ~1:1 mixture of diastereoisomers. Colourless oil;  $R_f$  = 0.36 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 30:1).

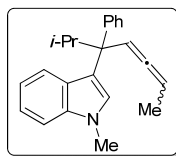
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 0.13–0.25 (m, 3H), 0.26–0.34 (m, 1H), 0.46–0.62 (m, 4H), 1.55 (dd,  $J$  = 7.0, 3.2 Hz, 3H), 1.59–1.71 (m, 2H), 1.63 (dd,  $J$  = 7.0, 3.2 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.04–5.16 (m, 2H), 5.59–5.65 (m, 1H), 5.66–5.72 (m, 1H), 6.86–6.93 (m, 2H), 6.94–7.04 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.13–7.23 (m, 6H),

7.26–7.36 (m, 6H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.7 (CH<sub>2</sub>), 1.8 (CH<sub>2</sub>), 1.9 (CH<sub>2</sub>), 2.0 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH), 20.6 (CH), 32.9 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 47.6 (C, both isomers), 88.27 (CH), 88.35 (CH), 97.4 (CH), 97.7 (CH), 109.27 (CH), 109.32 (CH), 118.6 (CH), 118.7 (CH), 120.3 (C), 120.6 (C), 121.3 (CH), 121.4 (CH), 121.7 (CH), 121.8 (CH), 126.5 (C), 126.8 (C), 127.5 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 130.3 (2 × CH), 130.6 (2 × CH), 131.8 (C), 131.9 (C), 137.7 (C), 137.84 (C), 143.5 (C), 144.1 (C), 204.7 (C), 204.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 349 [(M+2)<sup>+</sup>, 19], 348 [(M+1)<sup>+</sup>, 17], 347 (M<sup>+</sup>, 57), 294 (100).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NCl, 347.1441; found, 347.1455.

**1-Methyl-3-(2-methyl-3-phenylhepta-4,5-dien-3-yl)-1H-indole (29i)**

Yield = 78%. Isolated as a ~1:1 mixture of diastereoisomers. Yellow oil;  $R_f$  = 0.24 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 30:1).

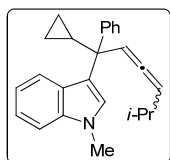
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.91 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.56 (dd,  $J$  = 7.0, 3.3 Hz, 3H), 1.60 (dd,  $J$  = 7.0, 3.3 Hz, 3H), 2.76–2.96 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.01–5.15 (m, 2H),

5.59–5.67 (m, 2H), 6.84–6.92 (m, 2H), 6.98–7.32 (m, 14H), 7.37–7.47 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.2 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 19.19 (CH<sub>3</sub>), 19.21 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 34.0 (CH), 34.6 (CH), 52.4 (C), 52.5 (C), 88.0 (CH), 88.1 (CH), 98.2 (CH), 98.5 (CH), 108.97 (CH), 109.02 (CH), 118.2 (CH), 118.3 (CH), 119.8 (C), 120.0 (C), 121.08 (CH), 121.09 (CH), 122.6 (CH), 122.9 (CH), 125.75 (CH), 121.79 (CH), 127.2 (2 × CH), 127.3 (2 × CH + C), 127.5 (C), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 129.2 (2 × CH), 129.5 (2 × CH), 137.50 (C), 137.51 (C), 143.9 (C), 144.3 (C), 204.0 (C), 204.3 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 315 (M<sup>+</sup>, 17), 272 (100).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N, 315.1987; found, 315.1988.

**3-(1-Cyclopropyl-5-methyl-1-phenylhexa-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29j)**

Yield = 65%. Isolated as a ~1:1 mixture of diastereoisomers. Colourless oil;  $R_f$  = 0.41 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 50:1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.02–0.14 (m, 1H), 0.12–0.33 (m, 3H), 0.40–0.62 (m, 4H), 0.86 (dd,  $J$  = 6.7, 1.0 Hz, 3H), 0.90 (dd,  $J$  = 6.7, 1.0 Hz, 3H), 0.97 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H), 1.66–1.79 (m, 2H), 2.12–2.34 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 5.13 (tdd,  $J$  = 6.2, 3.3, 1.0 Hz, 1H), 5.77 (ddd,  $J$  = 6.2, 2.9, 1.0 Hz, 1H), 5.91 (ddd,  $J$  = 6.2, 2.9, 1.0 Hz, 1H), 6.80–6.95 (m,

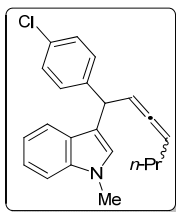
4H), 7.08–7.30 (m, 12H), 7.32–7.44 (m, 4H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.2 (CH<sub>2</sub>), 1.8 (CH<sub>2</sub>), 2.0 (CH<sub>2</sub>), 2.3 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH), 20.2 (CH), 22.4 (2 × CH<sub>3</sub>), 22.78 (CH<sub>3</sub>), 22.81 (CH<sub>3</sub>), 28.47 (CH), 28.51 (CH), 32.9 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 48.0 (C, both isomers), 99.9 (CH), 100.3 (CH), 100.9 (CH), 101.1 (CH), 109.1 (CH), 109.2 (CH), 118.46 (CH), 118.49 (CH), 120.7 (C), 121.1 (CH), 121.2 (CH), 121.3 (C), 121.7 (CH), 121.9 (CH), 126.07 (CH), 126.12 (CH), 126.7 (C), 127.0 (C), 127.4 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.6 (CH), 128.1 (CH), 128.9 (2 × CH), 129.3 (2 × CH), 137.65 (C), 137.71 (C), 144.4 (C), 144.5 (C), 201.9 (C), 202.1 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 341 (M<sup>+</sup>, 31), 298 (77), 260 (100).

HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N, 341.2144; found, 341.2146.

**3-(1-(4-Chlorophenyl)hepta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29k)**



Yield = 47%. Isolated as a ~1:1 mixture of diastereoisomers;  $R_f$  = 0.28 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 30:1).

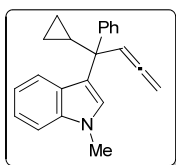
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.89 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 6H), 1.26–1.46 (m, 4H), 1.85–2.08 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.94–5.02 (m, 2H), 5.12–5.22 (m, 2H), 5.62–5.70 (m, 2H), 6.84–6.89 (m, 2H), 7.03–7.12 (m, 2H), 7.21–7.36 (m, 12H), 7.41–7.48 (m, 2H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.68 (CH<sub>3</sub>), 13.71 (CH<sub>3</sub>), 22.48 (CH<sub>2</sub>), 22.54 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 32.8 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 42.9 (CH), 43.0 (CH), 92.9 (CH), 93.0 (CH), 94.5 (CH), 94.6 (CH), 109.3 (CH, both isomers), 117.1 (C), 117.2 (C), 118.93 (CH), 118.95 (CH), 119.86 (CH), 119.88 (CH), 121.79 (CH), 121.81 (CH), 127.17 (CH), 127.22 (CH), 128.4 (2 × CH, both isomers), 129.7 (2 × CH, both isomers), 130.0 (C, both isomers), 131.9 (C, both isomers), 137.5 (C, both isomers), 142.6 (C, both isomers), 204.17 (C), 204.22 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 337 [(M+2)<sup>+</sup>, 17], 336 [(M+1)<sup>+</sup>, 14], 335 (M<sup>+</sup>, 52), 254 (100).

**HRMS** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NCl, 335.1441; found, 335.1451.

**3-(1-Cyclopropyl-1-phenylbuta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29l)**



Yield = 51%. Colourless oil;  $R_f$  = 0.29 (hexane/AcOEt, 50:1).

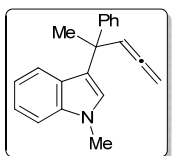
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.13–0.32 (m, 2H), 0.49–0.65 (m, 2H), 1.69–1.82 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.71–4.85 (m, 2H), 5.88 (at,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 6.84–6.94 (m, 1H), 6.97–7.02 (m, 1H), 7.14–7.34 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 7.38–7.45 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.8 (CH<sub>2</sub>), 1.9 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 47.5 (C), 77.3 (CH<sub>2</sub>), 98.4 (CH), 109.2 (CH), 118.6 (CH), 120.6 (C), 121.3 (CH), 121.7 (CH), 126.3 (CH), 126.8 (C), 127.5 (2 × CH), 128.0 (CH), 129.0 (2 × CH), 137.7 (C), 144.6 (C), 208.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 299 (M<sup>+</sup>, 81), 284 (54), 270 (88), 260 (100), 144 (48).

**HRMS** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N, 299.1674; found, 299.1672.

**1-Methyl-3-(2-phenylpenta-3,4-dien-2-yl)-1H-indole (29m)**



Yield = 52%. White solid;  $R_f$  = 0.18 (hexane/AcOEt, 50:1).

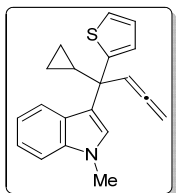
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 1.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.81–4.93 (m, 2H), 5.94 (at,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96–7.00 (s, 1H), 7.06–7.13 (m, 1H), 7.15–7.34 (m, 5H), 7.38–7.44 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.4 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 43.0 (C), 77.8 (CH<sub>2</sub>), 100.0 (CH), 109.4 (CH), 118.7 (CH), 121.47 (CH), 121.49 (CH), 122.2 (C), 126.1 (CH), 126.2 (C), 126.6 (CH), 127.2 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 137.9 (C), 148.2 (C), 207.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 273 (M<sup>+</sup>, 65), 258 (100), 234 (64).

**HRMS** calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N, 273.1517; found, 273.1516.

**3-(1-Cyclopropyl-1-(thiophen-2-yl)buta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29n)**



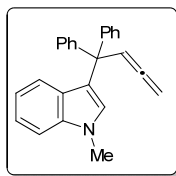
Yield = 75%. White solid;  $R_f$  = 0.18 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 30:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.32–0.47 (m, 2H), 0.53–0.65 (m, 2H), 1.74–1.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.72–4.81 (m, 2H), 5.76–5.83 (m, 1H), 6.89–6.93 (m, 2H), 6.94–6.99 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.15–7.20 (m, 2H), 7.24–7.31 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.5 (CH<sub>2</sub>), 2.6 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 45.7 (C), 77.9 (CH<sub>2</sub>), 98.3 (CH), 109.3 (CH), 118.8 (CH), 120.1 (C), 121.4 (CH), 121.8 (CH), 123.8 (CH), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 126.9 (C), 127.8 (CH), 137.6 (C), 151.5 (C), 208.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 305 (M<sup>+</sup>, 100), 266 (86).

**HRMS** calcd for C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N, 305.1238; found, 305.1233.

**3-(1,1-Diphenylbuta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29o)**

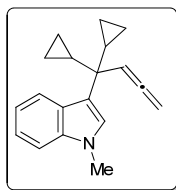
Yield = 46%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.31 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 30:1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 3.69 (s, 3H), 4.66 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 6.24 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.93–7.02 (m, 1H), 7.16–7.38 (m, 13H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 32.8 (CH<sub>3</sub>), 54.0 (C), 78.1 (CH<sub>2</sub>), 99.5 (CH), 109.2 (CH), 118.7 (CH), 121.0 (C), 121.4 (CH), 122.7 (CH), 126.4 (2 × CH<sub>2</sub>), 127.3 (C), 127.7 (4 × CH), 129.5 (4 × CH), 129.6 (CH), 137.8 (C), 146.1 (2 × C), 208.5 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 335 (M<sup>+</sup>, 68), 296 (100).

HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N, 335.1674; found, 335.1676.

**3-(1,1-Dicyclopropylbuta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29p)**

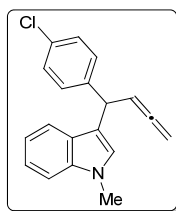
Yield = 60%. White solid; M.p. = 56–58 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 0.26–0.33 (m, 2H), 0.36–0.48 (m, 6H), 1.23–1.34 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.78 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 5.19 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01–7.07 (m, 1H), 7.14–7.20 (m, 1H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.83–7.87 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.3 (2 × CH<sub>2</sub>), 2.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 19.3 (2 × CH), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 42.1 (C), 76.5 (CH<sub>2</sub>), 96.1 (CH), 109.3 (CH), 118.5 (CH), 119.2 (C), 121.1 (CH), 122.2 (CH), 127.7 (C), 127.8 (CH), 137.4 (C), 208.8 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 263 (M<sup>+</sup>, 54), 234 (100), 224 (64), 220 (66), 144 (54).

HRMS calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N, 263.1674; found, 263.1674.

**3-(1-(4-Chlorophenyl)buta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29q)**

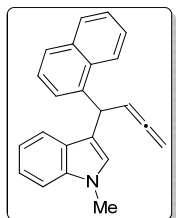
Yield = 47%. Yellow oil;  $R_f$  = 0.27 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 20:1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 3.76 (s, 3H), 4.70–4.78 (m, 2H), 4.94–5.00 (m, 1H), 5.59–5.70 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.01–7.08 (m, 1H), 7.17–7.34 (m, 6H), 7.37–7.44 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 32.8 (CH<sub>3</sub>), 42.4 (CH), 76.8 (CH<sub>2</sub>), 94.0 (CH), 109.4 (CH), 116.8 (C), 119.1 (CH), 119.8 (CH), 121.9 (CH), 127.0 (C), 127.2 (CH), 128.5 (2 × CH), 129.7 (2 × CH), 132.1 (C), 137.5 (C), 142.2 (C), 208.5 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 295 [(M+2)<sup>+</sup>, 28], 293 (M<sup>+</sup>, 52), 256 (35), 254 (100).

HRMS calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN, 293.0971; found, 293.0973.

**1-Methyl-3-(1-(naphthalen-1-yl)buta-2,3-dien-1-yl)-1H-indole (29r)**

Yellow oil;  $R_f$  = 0.32 (hexane/AcOEt, 8:1).

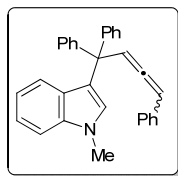
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 3.77 (s, 3H), 4.82–4.91 (m, 2H), 5.23–5.33 (m, 1H), 5.83–5.93 (m, 1H), 6.89 (bs, 1H), 7.09–7.19 (m, 1H), 7.23–7.43 (m, 2H), 7.46–7.67 (m, 4H), 7.80–7.98 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 32.7 (CH<sub>3</sub>), 43.2 (CH), 76.6 (CH<sub>2</sub>), 94.1 (CH), 109.3 (CH), 117.3 (C), 119.0 (CH), 120.0 (CH), 121.7 (CH), 125.5 (CH), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 127.1.6 (CH), 127.28 (C), 127.32 (CH), 127.2 (CH), 127.9 (2 × CH), 132.5 (C), 133.6 (C), 137.5 (C), 141.2 (C), 208.6 (C) ppm.

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N, 309.1517; found, 309.1520.



**1-Methyl-3-(1,1,4-triphenylbuta-2,3-dien-1-yl)-1H-indole (29s)**



Yield = 59%. Pale yellow solid;  $R_f$  = 0.22 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 20:1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 3.69 (s, 3H), 6.14 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 6.91–6.99 (m, 1H), 7.16–7.41 (m, 18H) ppm.

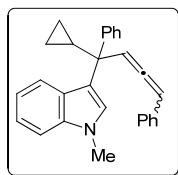
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 32.8 (CH<sub>3</sub>), 54.9 (C), 97.7 (CH), 104.2 (CH), 109.3 (CH), 118.8 (CH), 121.0 (C), 121.5 (CH), 122.6 (CH), 126.4 (2 × CH), 126.8 (CH), 127.0 (2 × CH), 127.2 (C), 127.7 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 129.4 (2 × CH),

129.5 (CH), 129.7 (2 × CH), 134.6 (C), 137.9 (C), 145.8 (C), 146.3 (C), 205.5 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 411 (M<sup>+</sup>, 78), 296 (100).

HRMS calcd for C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>N, 411.1987; found, 411.1986.

**3-(1-Cyclopropyl-1,4-diphenylbuta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29t)**



Yield = 60%. Isolated as a ~1:1 mixture of diastereoisomers. White solid;  $R_f$  = 0.22 (hexane/AcOEt, 20:1).

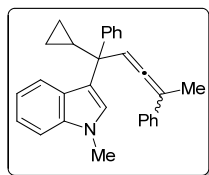
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.09–0.35 (m, 4H), 0.41–0.52 (m, 1H), 0.52–0.65 (m, 3H), 1.75–1.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.27 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 6.33 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 6.37 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 6.43 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 6.87–7.05 (m, 4H), 7.16–7.40 (m, 22H), 7.41–7.47 (m, 2H), 7.48–7.54 (m, 2H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.6 (CH<sub>2</sub>), 1.8 (CH<sub>2</sub>), 1.9 (CH<sub>2</sub>), 2.0 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH), 19.8 (CH), 32.90 (CH<sub>3</sub>), 32.93 (CH<sub>3</sub>), 48.7 (C), 48.8 (C), 97.1 (CH), 97.2 (CH), 103.76 (CH), 103.82 (CH), 109.3 (CH, both isomers), 118.68 (CH), 118.71 (CH), 120.3 (C), 120.6 (C), 121.3 (CH, both isomers), 121.6 (CH), 121.7 (CH), 126.36 (CH), 126.39 (CH), 126.68 (C), 126.75 (3 × CH + C), 126.8 (2 × CH), 127.56 (2 × CH), 127.63 (2 × CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 129.08 (2 × CH), 129.13 (2 × CH), 135.07 (C), 135.13 (C), 135.5 (C, both isomers), 137.7 (C), 137.8 (C), 144.1 (C), 144.2 (C), 205.0 (C), 205.3 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 375 (M<sup>+</sup>, 63), 347 (74), 260 (100).

HRMS calcd for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N, 375.1987; found, 375.1974.

**3-(1-Cyclopropyl-1,4-diphenylpenta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29u)**



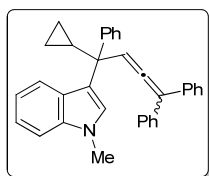
Yield = 47%. Isolated as a ~1:1 mixture of diastereoisomers. White foam;  $R_f$  = 0.22 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 40:1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.08–0.31 (m, 4H), 0.39–0.59 (m, 4H), 1.67–1.82 (m, 2H), 2.00 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 3H), 2.13 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.13–6.24 (m, 2H), 6.80–6.99 (m, 4H), 7.10–7.42 (m, 24H), 7.43–7.49 (m, 2H) ppm. The signals of both isomers are overlapped.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.6 (CH<sub>2</sub>), 1.7 (CH<sub>2</sub>), 1.9 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 17.2 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH), 20.0 (CH), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 48.8 (C), 49.0 (C), 101.45 (CH), 101.50 (CH), 102.9 (C), 103.0 (C), 109.2 (CH), 109.3 (CH), 118.5 (CH), 118.6 (CH), 120.3 (C), 121.16 (C), 121.19 (CH), 121.3 (CH), 121.7 (CH), 121.8 (CH), 125.6 (2 × CH), 125.7 (2 × CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (C), 126.9 (C), 127.5 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (2 × CH, both isomers), 128.8 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 137.6 (C, both isomers), 137.7 (C, both isomers), 144.1 (C), 145.2 (C), 204.1 (C), 204.2 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 389 (M<sup>+</sup>, 62), 260 (100).

HRMS calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N, 389.2144; found, 389.2148.

**3-(1-Cyclopropyl-1,4,4-triphenylbuta-2,3-dien-1-yl)-1-methyl-1H-indole (29v)**

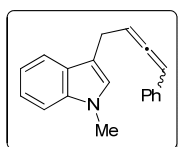
Yield = 50% (451 mg). White foam;  $R_f$  = 0.19 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 40:1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.07–0.18 (m, 1H), 0.19–0.29 (m, 1H), 0.42–0.62 (m, 2H), 1.76–1.88 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.73–6.81 (m, 1H), 6.83–6.90 (m, 1H), 7.07–7.15 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.17–7.46 (m, 16H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.0 (CH<sub>2</sub>), 2.2 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 49.2 (C), 102.6 (CH), 109.2 (CH), 112.0 (C), 118.6 (CH), 120.4 (C), 121.3 (CH), 121.8 (CH), 126.3 (CH), 126.8 (C), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (2 × CH), 128.1 (CH), 128.3 (2 × CH), 128.4 (4 × CH), 128.5 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 137.2 (C), 137.3 (C), 137.7 (C), 144.6 (C), 205.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 451 (M<sup>+</sup>, 81), 308 (51), 260 (100).

HRMS calcd for C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N, 451.2300; found, 451.2302.

**1-Methyl-3-(4-phenylbuta-2,3-dien-1-yl)-1H-indole (29w)**

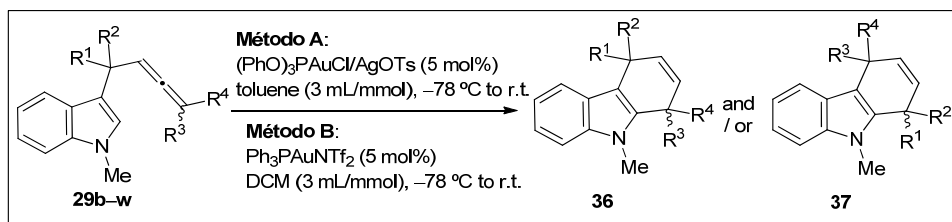
Yellow oil;  $R_f$  = 0.28 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 20:1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 3.68 (dd,  $J$  = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.85 (dt,  $J$  = 6.4, 7.2 Hz, 1H), 6.27 (dt,  $J$  = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.14–7.21 (m, 1H), 7.22–7.43 (m, 7H), 7.66–7.72 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.5 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 94.6 (CH), 95.0 (CH), 109.3 (CH), 113.2 (C), 118.9 (CH), 119.3 (CH), 121.8 (CH), 126.6 (CH), 126.86 (CH), 129.92 (2 × CH), 127.8 (C), 128.7 (2 × CH), 135.0 (C), 137.2 (C), 205.5 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 259 (M<sup>+</sup>, 36), 144 (100).

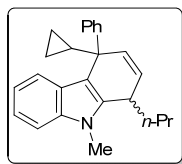
HRMS calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N, 259.1361; found, 259.1363.

**2.3.2. Gold-catalyzed reactions of 3-allenylmethylindoles 29b–w**

**Method A:** A mixture of (PhO)<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%, 0.025 mmol, 14 mg) and AgOTf (5 mol%, 0.025 mmol, 7 mg) in dry toluene (1.5 mL) was stirred at room temperature for 5 min and then cooled to –78 °C. The corresponding allenylmethylindole **29** (0.5 mmol) in dry toluene (1 mL) was added and the mixture was stirred allowing it to slowly reach rt until complete consumption of starting material (as determined by TLC or GC-MS analysis). After filtration through a short pad of celite, using DCM as eluent, the solvent was removed under reduced pressure and the crude residue purified by flash chromatography on deactivated silica gel, using mixtures of hexane/diethyl ether or hexane/AcOEt as eluent, to afford the corresponding 4,9-dihydro-1H-carbazoles **36** and/or **37** in the ratio and yields reported in Table 2.3.6 and Schemes 2.3.23. The minor regioisomer, if formed in significant amount, was also isolated in the yields reported below. Both dihydrocarbazoles were obtained as a ca. 1/1 mixture of diastereomers and isolated as variable mixtures of them [notated as maj (major) and min (minor) in the NMR data].

**Method B:** PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 0.025 mmol, 18 mg) was added to a solution of the corresponding allenylmethylindole **29** (0.5 mmol) in dry DCM (1.5 mL) at -78 °C. The resulting mixture was stirred allowing it to slowly reach rt until complete consumption of starting material (as determined by TLC or GC-MS analysis). After filtration through a short pad of celite, using DCM as eluent, the solvent was removed under reduced pressure and the crude residue purified by flash chromatography on deactivated silica gel, using mixtures of hexane/diethyl ether or hexane/AcOEt as eluent, to afford the corresponding 4,9-dihydro-1*H*-carbazoles **36** and/or **37** in the ratio reported in Table 2.3.7 and Schemes 2.3.22. The minor regioisomer, if formed in significant amount, was also isolated in the yields reported below. Both dihydrocarbazoles were obtained as a ca. 1/1 mixture of diastereomers and isolated as variable mixtures of them [notated as maj (major) and min (minor) in the NMR data].

#### 4-Cyclopropyl-9-methyl-4-phenyl-1-propyl-4,9-dihydro-1*H*-carbazole (**36b**)



Method A. Yield = 78% Colourless oil; isolated as a ~1:2.3 mixture of diastereoisomers;  $R_f = 0.16$  (hexane/AcOEt, 40:1).

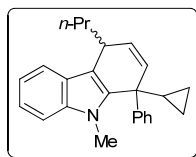
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.06$ –0.29 (m, 3H), 0.39–0.53 (m, 1H), 0.64–0.79 (m, 4H), 0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, maj), 1.05 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, min), 1.26–1.98 (m, 10H), 3.58–3.69 (m, 2H, both isomers), 3.74 (s, 3H, min), 3.77 (s, 3H, maj), 5.49 (dd,  $J = 10.1$ , 2.0 Hz, 1H, maj), 5.52 (dd,  $J = 10.0$ , 1.4 Hz, 1H, min), 5.88 (dd,  $J = 10.1$ , 3.6 Hz, 1H, maj), 6.04 (dd,  $J = 10.0$ , 4.2 Hz, 1H, min), 6.75–6.82 (m, 1H, min), 6.83–6.90 (m, 1H, maj), 6.93–6.99 (m, 1H, min), 7.01–7.36 (m, 11H), 7.49–7.65 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 1.0$  (CH<sub>2</sub>, maj), 2.5 (CH<sub>2</sub>, min), 2.6 (CH<sub>2</sub>, min), 3.0 (CH<sub>2</sub>, maj), 14.1 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 19.2 (CH, maj), 19.4 (CH<sub>2</sub>, min), 20.2 (CH, min), 20.8 (CH<sub>2</sub>, maj), 30.1 (CH<sub>3</sub>, min), 30.5 (CH<sub>3</sub>, maj), 33.26 (CH, maj), 33.34 (CH, min), 38.1 (CH<sub>2</sub>, maj), 39.9 (CH<sub>2</sub>, min), 45.8 (C, maj), 46.3 (C, min), 108.78 (CH, min), 108.82 (CH, maj), 113.0 (C, min), 114.2 (C, maj), 118.5 (CH, both isomers), 119.8 (CH, min), 120.0 (CH, maj), 120.5 (CH, min), 120.6 (CH, maj), 125.4 (C, maj), 125.6 (C, min), 125.76 (CH, min), 125.84 (CH, maj), 126.3 (CH, min), 127.5 (CH, maj), 127.80 (2 × CH, min), 127.83 (2 × CH, maj), 127.99 (2 × CH, maj), 128.04 (2 × CH, min), 130.5 (CH, maj), 132.4 (CH, min), 136.6 (C, both isomers), 137.6 (C, min), 137.8 (C, maj), 148.4 (C, maj), 148.8 (C, min) ppm.

LRMS (70 eV, EI): isomer 1:  $m/z$  (%) 341 (M<sup>+</sup>, 67), 300 (100), 257 (93); isomer 2:  $m/z$  (%) 341 (M<sup>+</sup>, 78), 300 (72), 270 (100), 257 (94).

HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N, 341.2144; found, 341.2143.

#### 1-Cyclopropyl-9-methyl-1-phenyl-4-propyl-4,9-dihydro-1*H*-carbazole (**37b**)



Method B. Yield = 63%. Colourless oil; isolated as a ~1:1.3 mixture of diastereoisomers;  $R_f = 0.25$  (hexane/AcOEt, 40:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.07$ –0.15 (m, 1H), 0.28–0.38 (m, 2H), 0.40–0.50 (m, 1H), 0.75–0.89 (m, 4H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, maj), 1.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, min), 1.30–1.44 (m, 2H), 1.50–1.82 (m, 5H), 1.92–2.12 (m, 2H), 2.15–2.27 (m, 1H), 3.32 (s, 3H, min), 3.36 (s, 3H, maj), 3.75–3.85 (m, 2H, both isomers), 5.28–5.31 (m, 1H, maj), 5.31–5.33 (m, 1H, min), 5.90 (dd,  $J = 10.0$ , 3.0 Hz, 1H, maj), 6.02 (dd,  $J = 10.0$ , 3.9 Hz, 1H, min), 7.14–7.40 (m, 14H, both isomers), 7.48–7.53 (m, 2H, both isomers), 7.70–7.77 (m, 2H, both isomers) ppm.

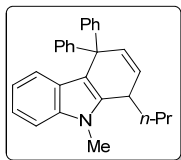
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.9$  (CH<sub>2</sub>, maj), 1.5 (CH<sub>2</sub>, min), 3.1 (CH<sub>2</sub>, min), 3.2 (CH<sub>2</sub>, maj), 14.6 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 18.6 (CH, min), 19.1 (CH<sub>2</sub>, maj), 19.4 (CH, maj), 20.3 (CH<sub>2</sub>, min), 31.4 (CH<sub>3</sub>, min), 31.5 (CH<sub>3</sub>, maj), 34.3 (CH, maj), 34.5 (CH, min), 37.8 (CH<sub>2</sub>, maj), 39.8 (CH<sub>2</sub>, min), 45.4 (C, maj), 45.6 (C, min), 108.9 (CH, both isomers), 111.5 (C, maj), 112.2 (C, min), 118.7 (CH, maj), 118.8 (CH, min), 119.1 (CH, min), 119.4 (CH, maj), 121.0 (CH, maj), 121.1 (CH, min), 125.8 (C, min), 125.9 (C, maj), 126.42 (CH, min), 126.45 (CH, maj), 127.5 (2 × CH, maj), 127.6 (2 × CH, min), 128.6 (2 × CH, min), 128.7 (2 × CH, maj), 128.9 (CH, maj), 129.0 (CH, min),

129.2 (CH, min), 129.6 (CH, maj), 137.7 (C, min), 137.8 (C, maj), 138.4 (C, min), 138.7 (C, maj), 147.4 (C, min), 147.5 (C, maj) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): isomer 1:  $m/z$  (%) 341 ( $M^+$ , 16), 298 (100), 257 (48); isomer 2:  $m/z$  (%) 341 ( $M^+$ , 17), 298 (100), 257 (49).

**HRMS** calcd for  $C_{25}H_{27}N$ , 341.2144; found, 341.2162.

#### 9-Methyl-4,4-diphenyl-1-propyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36c)



Method A. Yield = 91%. White solid; M.p. = 171–173 °C.

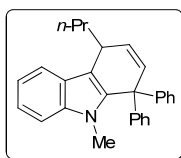
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 0.88 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.19–1.35 (m, 2H), 1.58–1.73 (m, 1H), 1.77–1.92 (m, 1H), 3.69–3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.06 (dd,  $J$  = 9.9, 4.2 Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J$  = 9.8, 1.5 Hz, 1H), 6.77–6.86 (m, 1H), 6.99–7.39 (m, 13H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100.6 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  14.0 ( $CH_3$ ), 19.3 ( $CH_2$ ), 30.1 ( $CH_3$ ), 33.3 ( $CH$ ), 37.8 ( $CH_2$ ), 52.4 (C), 108.8 (CH), 113.0 (C), 118.7 (CH), 120.4 (CH), 120.7 (CH), 125.1 (CH), 125.8 (CH), 126.0 (CH), 126.1 (C), 127.6 (2  $\times$  CH), 127.9 (2  $\times$  CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 136.6 (CH), 137.3 (C), 137.7 (C), 145.9 (C), 147.7 (C) ppm. **LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 377 ( $M^+$ , 49), 335 (28), 334 (100), 300 (37), 257 (33) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 377 ( $M^+$ , 49), 334 (100), 300 (37), 257 (33).

**HRMS** calcd for  $C_{28}H_{27}N$ , 377.2144; found, 377.2152.

#### 9-methyl-1,1-diphenyl-4-propyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (37c)



Method B. Yield = 20%. White solid; M.p. = 160–162 °C.

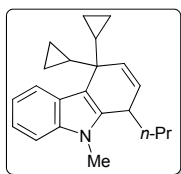
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 0.87 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.20–1.32 (m, 2H), 1.75–1.87 (m, 1H), 1.91–2.02 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.85–3.93 (m, 1H), 5.96 (dd,  $J$  = 9.8, 3.6 Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J$  = 9.8, 1.4 Hz, 1H), 7.07–7.13 (m, 1H), 7.14–7.39 (m, 12H), 7.67–7.73 (m, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100.6 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  14.2 ( $CH_3$ ), 19.4 ( $CH_2$ ), 31.7 ( $CH_3$ ), 34.2 (CH), 38.1 ( $CH_2$ ), 51.8 (C), 108.9 (CH), 112.4 (C), 118.8 (CH), 119.2 (CH), 121.3 (CH), 125.7 (C), 126.0 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 128.1 (2  $\times$  CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 129.3 (2  $\times$  CH), 135.2 (CH), 137.1 (C), 137.6 (C), 143.7 (C), 144.7 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 377 ( $M^+$ , 44), 335 (81), 334 (100), 319 (32), 257 (39).

**HRMS** calcd for  $C_{28}H_{27}N$ , 377.2144; found, 377.2138.

#### 4,4-Dicyclopropyl-9-methyl-1-propyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36d)



Method A. Yield = 57%. White solid; M.p. = 101–103 °C.

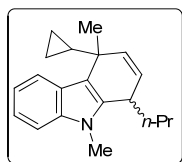
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 0.18–0.45 (m, 6H), 0.48–0.56 (m, 1H), 0.71–0.80 (m, 1H), 0.95 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.23–1.32 (m, 1H), 1.34–1.61 (m, 4H), 1.82–1.93 (m, 1H), 3.45–3.52 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.46 (dd,  $J$  = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 5.94 (dd,  $J$  = 10.2, 4.0 Hz, 1H), 7.01–7.08 (m, 1H), 7.11–7.17 (m, 1H), 7.27–7.32 (m, 1H), 7.84–7.89 (m, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100.6 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 0.6 ( $CH_2$ ), 1.3 ( $CH_2$ ), 1.5 ( $CH_2$ ), 2.2 ( $CH_2$ ), 14.1 ( $CH_3$ ), 19.3 (CH), 19.6 ( $CH_2$ ), 20.5 (CH), 30.1 ( $CH_3$ ), 33.5 (CH), 39.2 ( $CH_2$ ), 40.4 (C), 108.9 (CH), 114.1 (C), 118.5 (CH), 120.4 (CH), 121.0 (CH), 126.1 (C), 127.7 (CH), 130.1 (CH), 136.6 (C), 137.6 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 305 ( $M^+$ , 28), 264 (100), 221 (28).

**HRMS** calcd for  $C_{22}H_{27}N$ , 305.2144; found, 305.2138.

**4-Cyclopropyl-4,9-dimethyl-1-propyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36e)**



Method A. Yield = 64%. Colourless oil; isolated as a ~1:1 mixture of diastereoisomers;  $R_f = 0.26$  (hexane/Et<sub>2</sub>O, 100:1).

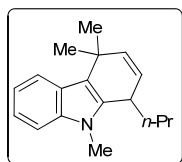
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.15\text{--}0.35$  (m, 4H), 0.38–0.55 (m, 3H), 0.59–0.68 (m, 1H), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.97 (t, 7.2 Hz, 3H), 1.02–1.17 (m, 1H), 1.27–1.62 (m, 6H), 1.41 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.63–1.82 (m, 2H), 1.83–1.93 (m, 1H), 3.48–3.54 (m, 1H), 3.59–3.64 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.55–5.60 (m, 2H), 5.80 (dd,  $J = 10.1, 3.9$  Hz, 1H), 5.90 (dd,  $J = 10.1, 4.2$  Hz, 1H), 7.03–7.08 (m, 2H), 7.12–7.18 (m, 2H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.72–7.80 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.2$  (CH<sub>2</sub>), 1.5 (CH<sub>2</sub>), 1.8 (CH<sub>2</sub>), 1.9 (CH<sub>2</sub>), 14.05 (CH<sub>3</sub>), 14.08 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH), 22.1 (CH), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (2 × CH), 36.8 (C), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (C), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 108.86 (CH), 108.94 (CH), 114.6 (C), 116.2 (C), 118.4 (CH), 118.5 (CH), 120.3 (CH), 120.4 (3 × CH), 125.6 (C), 125.7 (C), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 133.7 (CH), 134.6 (CH), 135.4 (C), 136.4 (C), 137.6 (C), 137.7 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 279 (M<sup>+</sup>, 58), 264 (100), 238 (73), 195 (81).

HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N, 279.1987; found, 279.1996.

**4,4,9-Trimethyl-1-propyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36f)**



Method A. Yield = 80%. Colourless oil;  $R_f = 0.25$  (hexane/Et<sub>2</sub>O, 100:1).

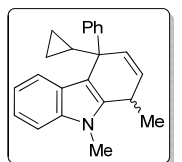
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.05–1.21 (m, 1H), 1.27–1.43 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.63–1.82 (m, 2H), 3.59–3.64 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.71–5.79 (m, 2H), 7.02–7.08 (m, 1H), 7.11–7.17 (m, 1H), 7.28–7.32 (m, 1H), 7.65–7.70 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 14.1$  (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>3</sub>), 35.5 (CH), 34.7 (C), 37.7 (CH<sub>2</sub>), 109.0 (CH), 116.0 (C), 118.4 (CH), 119.8 (CH), 120.4 (CH), 124.2 (CH), 125.4 (C), 135.2 (C), 137.7 (C), 138.6 (CH) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 253 (M<sup>+</sup>, 21), 252 (76), 236 (53), 210 (100).

HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N, 253.1830; found, 253.1832.

**4-Cyclopropyl-1,9-dimethyl-4-phenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36g)**



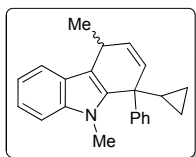
Method A. Yield = 57%. Colourless oil; isolated as a ~1:1.4 mixture of diastereoisomers;  $R_f = 0.28$  (hexane/Et<sub>2</sub>O, 100:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.16\text{--}0.84$  (m, 2H), 0.36–0.53 (m, 2H), 0.64–0.81 (m, 3H, both isomers), 0.88–0.97 (m, 1H, min), 1.48 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, maj), 1.50 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, min), 1.80–1.90 (m, 1H, min), 1.94–2.05 (m, 1H, maj), 3.62–3.74 (m, 2H, both isomers), 3.76 (s, 3H, min), 3.78 (s, 3H, maj), 5.45 (dd,  $J = 10.0, 1.9$  Hz, 1H, maj), 5.52 (dd,  $J = 9.9, 1.4$  Hz, 1H, min), 5.85 (dd,  $J = 10.0, 3.7$  Hz, 1H, maj), 5.92 (dd,  $J = 9.9, 4.2$  Hz, 1H, min), 6.79–6.86 (m, 1H, min), 6.86–6.92 (m, 1H, maj), 6.96–7.01 (m, 1H, min), 7.06–7.25 (m, 6H, both isomers), 7.26–7.36 (m, 5H, both isomers), 7.55–7.65 (m, 4H, both isomers) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 1.2$  (CH<sub>2</sub>, maj), 2.5 (CH<sub>2</sub>, min), 2.7 (CH<sub>2</sub>, min), 2.9 (CH<sub>2</sub>, maj), 19.5 (CH, min), 20.3 (CH, maj), 22.4 (CH<sub>3</sub>, maj), 22.8 (CH<sub>3</sub>, min), 28.5 (CH, maj), 28.6 (CH, min), 30.0 (CH<sub>3</sub>, min), 30.4 (CH<sub>3</sub>, maj), 46.0 (C, maj), 46.4 (C, min), 108.8 (CH, min), 108.9 (CH, maj), 112.5 (C, min), 113.2 (C, maj), 118.5 (CH, min), 118.6 (CH, maj), 120.0 (CH, min), 120.1 (CH, maj), 120.6 (CH, min), 120.7 (CH, maj), 125.4 (C, maj), 125.7 (C, min), 125.8 (CH, min), 125.9 (CH, maj), 127.87 (2 × CH, maj), 127.88 (2 × CH, min), 128.06 (2 × CH, maj), 128.10 (2 × CH, min), 128.4 (CH, min), 129.2 (CH, maj), 129.6 (CH, maj), 131.7 (CH, min), 137.6 (C, min), 137.78 (C, maj), 137.84 (C, maj), 138.2 (C, min), 148.4 (C, maj), 148.7 (C, min) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 313 (M<sup>+</sup>, 58), 272 (100), 257 (47).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N, 313.1830; found, 313.1836.

**1-Cyclopropyl-4,9-dimethyl-1-phenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (37g)**

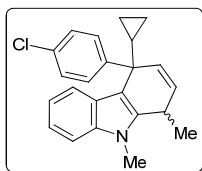
Method A, yield = 15%. Method B, yield = 24%. Colourless oil; isolated as a ~1:1:1 mixture of diastereoisomers;  $R_f = 0.21$  (hexane/Et<sub>2</sub>O, 200:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.05$ –0.14 (m, 1H, maj), 0.19–0.28 (m, 1H, min), 0.29–0.37 (m, 1H, maj), 0.37–0.47 (m, 1H, min), 0.74–0.93 (m, 4H, both isomers), 1.48 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, min), 1.50 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, maj), 1.70–1.80 (m, 2H, both isomers), 3.27 (s, 3H, min), 3.31 (s, 3H, maj), 3.69–3.84 (m, 2H, both isomers), 5.22 (dd,  $J = 9.9, 1.6$  Hz, 1H, min), 5.23 (dd,  $J = 10.0, 2.1$  Hz, 1H, maj), 5.83 (dd,  $J = 10.0, 3.1$  Hz, 1H, maj), 5.89 (dd,  $J = 9.9, 3.9$  Hz, 1H, min), 7.07–7.13 (m, 2H), 7.15–7.20 (m, 2H), 7.20–7.36 (m, 8H, both isomers), 7.36–7.42 (m, 2H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.61–7.70 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.5$  (CH<sub>2</sub>, maj), 1.0 (CH<sub>2</sub>, min), 2.9 (CH<sub>2</sub>, both isomers), 18.4 (CH, min), 19.0 (CH, maj), 22.5 (CH<sub>3</sub>, maj), 23.0 (CH<sub>3</sub>, min), 29.4 (CH, maj), 29.5 (CH, min), 31.2 (CH<sub>3</sub>, min), 31.3 (CH<sub>3</sub>, maj), 45.4 (C, maj), 45.5 (C, min), 108.8 (CH, both isomers), 112.86 (C, maj), 112.94 (C, min), 118.65 (CH, min), 118.70 (CH, maj), 118.8 (CH, min), 119.2 (CH, maj), 121.0 (CH, both isomers), 125.8 (C, both isomers), 126.3 (CH, both isomers), 127.50 (2 × CH, min), 127.53 (2 × CH, maj), 127.8 (CH, maj), 128.2 (CH, min), 128.5 (2 × CH, min), 128.6 (2 × CH, maj), 131.0 (CH, min), 131.2 (CH, maj), 137.6 (C, maj), 137.7 (C, min), 137.8 (C, maj), 137.9 (C, min), 147.2 (C, maj), 147.3 (C, min) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 313 (M<sup>+</sup>, 80), 298 (100), 257 (61).

**HRMS** calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N, 313.1830; found, 313.1829.

**4-(4-Chlorophenyl)-4-cyclopropyl-1,9-dimethyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36h)**

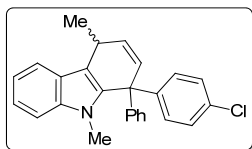
Method A. Yield = 66%. White solid; isolated as a ~1:1 mixture of diastereoisomers;  $R_f = 0.20$  (hexane/Et<sub>2</sub>O, 100:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.10$ –0.34 (m, 2H), 0.35–0.54 (m, 2H), 0.60–0.82 (m, 3H), 0.83–0.99 (m, 1H), 1.46 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.48 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.73–1.86 (m, 1H), 1.87–1.99 (m, 1H), 3.60–3.75 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.39 (dd,  $J = 10.0, 1.9$  Hz, 1H), 5.46 (dd,  $J = 9.9, 1.4$  Hz, 1H), 5.85 (dd,  $J = 10.0, 3.7$  Hz, 1H), 5.92 (dd,  $J = 9.9, 4.3$  Hz, 1H), 6.80–6.86 (m, 1H), 6.87–6.93 (m, 1H), 6.94–6.98 (m, 1H), 7.05–7.17 (m, 3H), 7.22–7.36 (m, 6H), 7.47–7.60 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 1.3$  (CH<sub>2</sub>), 2.5 (CH<sub>2</sub>), 2.7 (CH<sub>2</sub>), 2.8 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH), 20.3 (CH), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH), 28.6 (CH), 30.0 (CH<sub>3</sub>), 30.4 (CH<sub>3</sub>), 45.7 (C), 46.1 (C), 108.87 (CH), 108.92 (CH), 112.0 (C), 112.8 (C), 118.7 (CH, both isomers), 119.9 (CH), 120.0 (CH), 120.7 (CH), 120.8 (CH), 125.2 (C), 125.4 (C), 127.9 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 129.4 (2 × CH), 129.6 (2 × CH), 129.7 (CH), 131.2 (CH), 131.4 (C), 131.5 (C), 137.6 (C), 137.8 (C), 137.9 (C), 138.3 (C), 147.2 (C), 147.4 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 349 [(M+2)<sup>+</sup>, 21], 348 [(M+1)<sup>+</sup>, 16], 347 (M<sup>+</sup>, 61), 306 (100).

**HRMS** calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NCl, 347.1441; found, 347.1437.

**1-(4-Chlorophenyl)-1-cyclopropyl-4,9-dimethyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (37h)**

Method A, yield = 11%. Method B, yield = 28%. Colourless oil; isolated as a ~1:1.7 mixture of diastereoisomers;  $R_f = 0.21$  (hexane/Et<sub>2</sub>O, 200:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.04$ –0.13 (m, 1H, maj), 0.19–0.26 (m, 1H, min), 0.28–0.37 (m, 1H, maj), 0.38–0.46 (m, 1H, min), 0.73–0.92 (m, 4H, both isomers), 1.47 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.49 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.66–1.76 (m, 1H, maj), 1.79–1.86 (m, 1H, min), 3.28 (s, 3H, min), 3.32 (s, 3H, maj), 3.67–3.81 (m, 2H, both isomers), 5.17 (dd,  $J = 9.9, 1.6$  Hz, 1H, min), 5.18 (dd,  $J = 10.0, 2.1$  Hz, 1H, maj), 5.84 (dd,  $J = 10.0, 3.1$  Hz, 1H, maj), 5.90 (dd,  $J = 9.9, 3.9$  Hz, 1H, min), 7.06–7.13 (m, 2H, both isomers), 7.14–7.21 (m, 2H, both isomers), 7.23–7.44 (m, 10H, both isomers), 7.61–7.67 (m, 2H, both isomers) ppm.

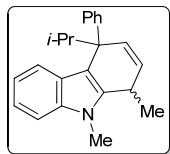
**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 1.3$  (CH<sub>2</sub>), 2.5 (CH<sub>2</sub>), 2.7 (CH<sub>2</sub>), 2.8 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH), 20.3 (CH), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH), 28.6 (CH), 30.0 (CH<sub>3</sub>), 30.4 (CH<sub>3</sub>), 45.7 (C), 46.1 (C), 108.87 (CH), 108.92 (CH), 112.0 (C), 112.8 (C), 118.7 (CH, both isomers), 119.9 (CH), 120.0 (CH), 120.7 (CH), 120.8 (CH), 125.2 (C), 125.4 (C), 127.9 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 129.4 (2 × CH), 129.6 (2 × CH), 129.7 (CH), 131.2 (CH), 131.4 (C), 131.5 (C), 137.6 (C), 137.8 (C), 137.9 (C), 138.3 (C), 147.2 (C), 147.4 (C) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = -0.4$  ( $\text{CH}_2$ , maj), 0.1 ( $\text{CH}_2$ , min), 1.9 ( $\text{CH}_2$ , both isomers), 17.3 ( $\text{CH}$ , min), 17.9 ( $\text{CH}$ , maj), 21.5 ( $\text{CH}_3$ , maj), 21.9 ( $\text{CH}_3$ , min), 28.4 ( $\text{CH}$ , maj), 28.5 ( $\text{CH}$ , min), 30.3 ( $\text{CH}_3$ , min), 30.4 ( $\text{CH}_3$ , maj), 44.1 (C, maj), 44.2 (C, min), 107.9 ( $\text{CH}$ , both isomers), 112.0 (C, maj), 112.1 (C, min), 117.78 ( $\text{CH}$ , maj), 117.83 ( $\text{CH}$ , min), 117.9 ( $\text{CH}$ , min), 118.3 ( $\text{CH}$ , maj), 120.2 ( $\text{CH}$ , both isomers), 124.7 (C, both isomers), 126.3 ( $\text{CH}$ , maj), 126.7 ( $\text{CH}$ , min), 127.58 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 127.64 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 130.4 ( $\text{CH}$ , min), 130.7 ( $\text{CH}$ , maj), 131.0 (C, both isomers), 136.2 (C, maj), 136.3 (C, min), 136.7 (C, min), 136.9 (C, maj), 145.0 (C, maj), 145.1 (C, min) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 349 [(M+2) $^+$ , 27], 348 [(M+1) $^+$ , 19], 347 (M $^+$ , 72), 332 (100).

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NCl}$ , 347.1441; found, 347.1428.

#### 4-Isopropyl-1,9-dimethyl-4-phenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36i)



Method A. Yield = 76%. White solid; Both diastereoisomers (A and B) were isolated separately.

**Isomer A:** White solid; M.p. 126–128 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 0.65$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.47 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.32 (sept,  $J = 6.7$ , 1H), 3.60–3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.87 (dd,  $J = 10.1$ , 1.7 Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 10.1$ , 3.9 Hz, 1H), 6.89–6.97 (m, 1H), 7.04–7.16 (m, 2H), 7.22–7.34 (m, 3H), 7.55–7.67 (m, 3H) ppm

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 17.8$  ( $\text{CH}_3$ ), 18.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}$ ), 30.1 ( $\text{CH}_3$ ), 31.9 ( $\text{CH}$ ), 50.7 (C), 108.8 ( $\text{CH}$ ), 113.6 (C), 118.5 ( $\text{CH}$ ), 120.1 ( $\text{CH}$ ), 120.5 ( $\text{CH}$ ), 125.0 (C), 125.5 ( $\text{CH}$ ), 127.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.2 ( $\text{CH}$ ), 130.6 ( $\text{CH}$ ), 137.5 (C), 137.6 (C), 146.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 315 (M $^+$ , 3), 273 (24), 272 (100), 257 (34).

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}$ , 315.1987; found, 315.1982.

**Isomer B:** White solid; M.p. 153–155 °C.

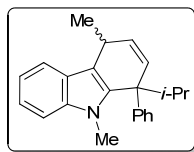
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 0.81$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.47 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.32 (sept,  $J = 6.7$ , 1H), 3.67–3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.76 (dd,  $J = 10.1$ , 1.6 Hz, 1H), 6.10 (dd,  $J = 10.1$ , 4.1 Hz, 1H), 6.81–6.89 (m, 1H), 7.02–7.15 (m, 2H), 7.22–7.35 (m, 4H), 7.47–7.54 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 18.4$  ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 ( $\text{CH}$ ), 30.1 ( $\text{CH}_3$ ), 31.0 ( $\text{CH}$ ), 50.7 (C), 108.6 ( $\text{CH}$ ), 113.2 (C), 118.3 ( $\text{CH}$ ), 120.1 ( $\text{CH}$ ), 120.5 ( $\text{CH}$ ), 125.1 (C), 125.4 ( $\text{CH}$ ), 127.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.5 ( $\text{CH}$ ), 130.4 ( $\text{CH}$ ), 137.4 (C), 137.6 (C), 146.3 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 315 (M $^+$ , 5), 273 (33), 272 (100), 257 (50).

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}$ , 315.1987; found, 315.1988.

#### 1-Isopropyl-4,9-dimethyl-1-phenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (37i)



Method A. Yield = 8%. White solid; isolated as a ~1:10 mixture of diastereoisomers, the data of the major diastereoisomer are reported; M.p. 120–122 °C.

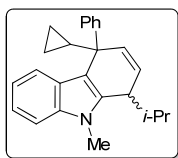
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 0.56$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.60 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.10 (sept,  $J = 6.7$ , 1H), 3.27 (s, 3H), 3.72–3.81 (m, 1H), 5.61 (dd,  $J = 10.1$ , 2.2 Hz, 1H), 6.05 (dd,  $J = 10.1$ , 3.1 Hz, 1H), 7.02–7.08 (m, 1H),

7.09–7.14 (m, 1H), 7.15–7.22 (m, 2H), 7.26–7.34 (m, 2H), 7.42–7.50 (m, 2H), 7.61–7.67 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 18.69$  ( $\text{CH}_3$ ), 18.74 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ), 29.5 ( $\text{CH}$ ), 30.9 ( $\text{CH}_3$ ), 31.7 ( $\text{CH}$ ), 49.3 (C), 108.7 ( $\text{CH}$ ), 113.0 (C), 118.6 ( $\text{CH}$ ), 119.1 ( $\text{CH}$ ), 120.8 ( $\text{CH}$ ), 125.6 (C), 126.1 ( $\text{CH}$ ), 127.8 ( $\text{CH}$ ), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.4 ( $\text{CH}$ ), 137.5 (C), 138.0 (C), 144.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 315 (M $^+$ , 10), 273 (23), 272 (100), 257 (30).

HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}$ , 315.1987; found, 315.1985.

**4-Cyclopropyl-1-isopropyl-9-methyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36j)**

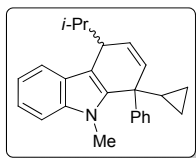
Method A. Yield = 70%. Colourless oil; isolated as a ~1:1.2 mixture of diastereoisomers;  $R_f = 0.20$  (hexane/Et<sub>2</sub>O, 100:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.00$ –0.11 (m, 1H), 0.11–0.22 (m, 1H), 0.41–0.67 (m, 2H), 0.60 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.67–0.86 (m, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.85–0.95 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, min), 0.60 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, maj), 1.80–1.90 (m, 1H, min), 1.93–2.05 (m, 1H, maj), 2.39–2.54 (m, 2H), 3.57–3.63 (m, 1H), 3.67–3.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H, maj), 3.76 (s, 3H, min), 5.58 (dd,  $J = 10.2, 1.7$  Hz, 1H, maj), 5.66 (dd,  $J = 10.3, 2.0$  Hz, 1H, min), 5.87 (dd,  $J = 10.3, 3.5$  Hz, 1H, min), 5.92 (dd,  $J = 10.2, 3.8$  Hz, 1H, maj), 6.79–6.86 (m, 1H), 6.86–6.92 (m, 1H), 7.03–7.16 (m, 5H), 7.16–7.36 (m, 7H), 7.49–7.55 (m, 2H), 7.58–7.63 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.9$  (CH<sub>2</sub>), 2.5 (CH<sub>2</sub>), 2.6 (CH<sub>2</sub>), 3.3 (CH<sub>2</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH), 30.9 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 31.5 (CH, both isomers), 39.4 (CH), 40.0 (CH), 45.9 (C), 46.2 (C), 108.9 (CH, both isomers), 114.8 (C), 115.1 (C), 118.5 (CH), 118.6 (CH), 119.9 (CH), 120.4 (CH), 120.7 (CH, both isomers), 122.7 (CH), 123.0 (CH), 125.6 (C, both isomers), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 127.8 (2 × CH), 127.95 (2 × CH), 127.97 (2 × CH), 128.02 (2 × CH), 132.7 (CH), 133.4 (CH), 136.3 (C), 136.5 (C), 138.1 (C), 138.2 (C), 148.4 (C), 149.0 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 341 (M<sup>+</sup>, 21), 298 (100), 257 (47).

HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N, 341.2144; found, 341.2145.

**1-Cyclopropyl-4-isopropyl-9-methyl-1-phenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (37j)**

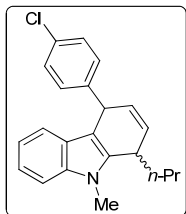
Method B. Yield = 72%. White solid; isolated as a ~1:1.4 mixture of diastereoisomers;  $R_f = 0.32$  (hexane/Et<sub>2</sub>O, 100:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = -0.04$ –0.05 (m, 1H), 0.22–0.32 (m, 1H), 0.39–0.47 (m, 2H??), 0.62 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, maj), 0.70 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, min), 0.73–0.90 (m, 4H), 1.21 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, maj), 1.25 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, min), 1.64–1.79 (m, 1H, maj), 1.78–1.87 (m, 1H, min), 2.68–1.89 (m, 2H, both isomers), 3.33 (s, 3H, maj), 3.34 (s, 3H, min), 3.69–3.74 (m, 1H, maj), 3.77–3.80 (m, 1H, min), 5.36 (dd,  $J = 10.2, 2.3$  Hz, 1H, maj), 5.38 (dd,  $J = 10.2, 1.9$  Hz, 1H, min), 5.86–5.93 (m, 2H, both isomers), 7.04–7.12 (m, 2H), 7.13–7.37 (m, 12H), 7.48–7.55 (m, 2H), 7.65–7.72 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.3$  (CH<sub>2</sub>, maj), 1.3 (CH<sub>2</sub>, min), 2.8 (CH<sub>2</sub>, min), 3.2 (CH<sub>2</sub>, maj), 17.0 (CH<sub>3</sub>, maj), 17.8 (CH<sub>3</sub>, min), 18.8 (CH, min), 19.7 (CH, maj), 20.7 (CH<sub>3</sub>, maj), 21.1 (CH<sub>3</sub>, min), 30.7 (CH, maj), 30.9 (CH, min), 31.3 (CH<sub>3</sub>, min), 31.5 (CH<sub>3</sub>, maj), 40.6 (CH, maj), 41.2 (CH, min), 45.4 (C, min), 45.5 (C, maj), 108.8 (CH, min), 108.9 (CH, maj), 111.1 (C, maj), 111.2 (C, min), 118.5 (CH, maj), 118.6 (CH, min), 119.3 (CH, min), 119.4 (CH, maj), 120.9 (CH, maj), 121.0 (CH, min), 124.8 (CH, min), 125.0 (CH, maj), 125.77 (C, maj), 125.84 (C, min), 126.3 (CH, min), 126.4 (CH, maj), 127.4 (2 × CH, min), 127.5 (2 × CH, maj), 128.5 (2 × CH, min), 128.6 (2 × CH, maj), 130.6 (CH, maj), 130.9 (CH, min), 137.8 (C, min), 137.9 (C, maj), 139.0 (C, maj), 139.2 (C, min), 147.5 (C, min), 147.6 (C, maj).

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 341 (M<sup>+</sup>, 4), 298 (100), 257 (48).

HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N, 341.2144; found, 341.2145.

**4-(4-Chlorophenyl)-9-methyl-1-propyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36k)**

Method A. Yield = 75%. Yellow oil; isolated as a ~1:1.4 mixture of diastereoisomers;  $R_f = 0.22$  (hexane/Et<sub>2</sub>O, 100:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 0.93$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, maj), 1.01 (t, 7.3 Hz, 3H, min), 1.09–1.26 (m, 1H), 1.29–1.57 (m, 3H), 1.72–2.05 (m, 4H), 3.65–3.86 (m, 2H, both isomers), 3.77 (s, 6H, both isomers), 4.77–4.82 (m, 1H, maj), 4.84–4.89 (m, 1H, min), 5.88–6.02 (m, 4H, both isomers), 6.84–6.99 (m, 3H), 7.07–7.36 (m, 13H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.06$  (CH<sub>3</sub>, maj), 14.06 (CH<sub>3</sub>, min), 18.3 (CH<sub>2</sub>,

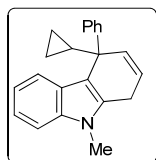


maj), 19.6 (CH<sub>2</sub>, min), 30.1 (CH<sub>3</sub>, min), 30.2 (CH<sub>3</sub>, maj), 33.3 (CH, maj), 33.5 (CH, min), 37.5 (CH<sub>2</sub>, maj), 38.7 (CH<sub>2</sub>, min), 41.5 (CH, min), 41.6 (CH, maj), 108.8 (CH, both isomers), 109.0 (C, min), 109.9 (C, maj), 118.5 (CH, min), 118.7 (CH, maj), 118.9 (CH, min), 119.0 (CH, maj), 120.8 (CH, maj), 121.0 (CH, min), 125.9 (C, maj), 126.1 (C, min), 126.8 (CH, maj), 127.0 (CH, min), 128.46 (2 × CH, maj), 128.54 (2 × CH, min), 129.6 (2 × CH, min), 129.9 (2 × CH, maj), 129.9 (CH, min), 130.6 (CH, maj), 131.71 (C, min), 131.74 (C, maj), 136.9 (C), 137.5 (C), 137.6 (C, min), 137.7 (C), 143.4 (C, min), 144.0 (C, maj) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): isomer 1: *m/z* (%) 335 (M<sup>+</sup>, 37), 292 (100), 257 (66); isomer 2: *m/z* (%) 335 (M<sup>+</sup>, 50), 304 (100).

**HRMS** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NCl, 335.1441; found, 335.1435.

#### 4-Cyclopropyl-9-methyl-4-phenyl-4,9-dihydro-1*H*-carbazole (36l)



Method B. Yield = 11%. Yellow solid; M.p. 100–102 °C.

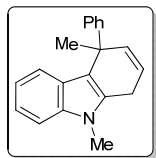
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.22–0.30 (m, 1H), 0.31–0.39 (m, 1H), 0.45–0.54 (m, 1H), 0.63–0.72 (m, 1H), 1.83–1.92 (m, 1H), 3.40–3.55 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.54 (dt, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (dt, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H), 6.79–6.84 (m, 1H), 6.98–7.03 (m, 1H), 7.04–7.09 (m, 1H), 7.14–7.20 (m, 1H), 7.24–7.31 (m, 3H), 7.54–7.60 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.6 (CH<sub>2</sub>), 2.3 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 46.0 (C), 108.7 (CH), 113.2 (C), 118.4 (CH), 119.7 (CH), 120.5 (CH), 121.2 (CH), 125.6 (C), 125.8 (CH), 127.9 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 132.6 (CH), 133.3 (C), 137.2 (C), 148.7 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 299 (M<sup>+</sup>, 66), 270 (46), 258 (100) ppm.

**HRMS** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N, 299.1674; found, 299.1676.

#### 1-Cyclopropyl-9-methyl-1-phenyl-4,9-dihydro-1*H*-carbazole (37l)



Method B. Yield = 60%. White solid; M.p. 127–129 °C.

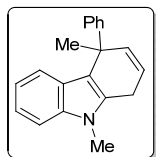
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.10–0.21 (m, 1H), 0.31–0.44 (m, 1H), 0.75–0.86 (m, 2H), 1.70–1.81 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.40–3.60 (m, 2H), 5.32 (dt, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 6.02 (dt, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 7.08–7.15 (m, 1H), 7.16–7.28 (m, 3H), 7.29–7.37 (m, 2H), 7.41–7.47 (m, 2H), 7.54–7.60 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.5 (CH<sub>2</sub>), 2.7 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (CH), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>3</sub>), 45.4 (C), 107.3 (C), 108.7 (CH), 118.1 (CH), 118.7 (CH), 121.1 (CH), 124.0 (CH), 126.25 (C), 126.34 (CH), 127.5 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 129.8 (CH), 137.5 (C), 138.4 (C), 147.4 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 299 (M<sup>+</sup>, 100), 258 (85), 243 (23).

**HRMS** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N, 299.1674; found, 299.1670.

#### 4,9-Dimethyl-4-phenyl-4,9-dihydro-1*H*-carbazole (36m)



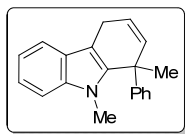
Method B. Yield = 13%. White solid; M.p. 84–86 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.91 (s, 3H), 3.41–3.62 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.81 (dt, *J* = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 5.90 (dt, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 6.82–6.91 (m, 1H), 7.05–7.18 (m, 3H), 7.22–7.33 (m, 3H), 7.35–7.42 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 23.5 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 42.0 (C), 108.7 (CH), 114.7 (C), 118.3 (CH), 118.4 (CH), 119.4 (CH), 120.5 (CH), 125.3 (C), 125.7 (CH), 127.1 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 132.6 (C), 137.3 (C), 137.9 (CH), 148.3 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 273 (M<sup>+</sup>, 30), 258 (100), 243 (21), 196 (24).

**HRMS** calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N, 273.1517; found, 273.1519.

**1,9-Dimethyl-1-phenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (37m)**

Method B. Yield = 63%. White solid; M.p. 159–161 °C.

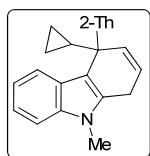
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = White solid; R<sub>f</sub> 0.21 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 200:1). M.p. 159–161 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.90 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.46–3.67 (m, 2H), 5.63 (dt, *J* = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (dt, *J* = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 7.08–7.36 (m, 8H),

7.55–7.60 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 23.4 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (CH<sub>3</sub>), 41.5 (C), 106.9 (C), 108.6 (CH), 118.2 (CH), 118.8 (CH), 120.3 (CH), 121.2 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (C), 126.9 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 136.3 (CH), 137.5 (C), 138.9 (C), 146.6 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 273 (M<sup>+</sup>, 79), 258 (100), 243 (23).

HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N, 273.1517; found, 273.1518.

**4-Cyclopropyl-9-methyl-4-(thiophen-2-yl)-4,9-dihydro-1H-carbazole (36n)**

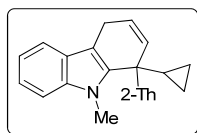
Method A. Yield = 20%. Yellow solid; M.p. 132–135 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.25–0.41 (m, 2H), 0.50–0.71 (m, 2H), 1.94–2.05 (m, 1H), 3.35–3.55 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.64 (dt, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 5.96 (dt, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H), 6.88–6.98 (m, 2H), 7.08–7.15 (m, 2H), 7.16–7.19 (m, 1H), 7.20–7.26 (m, 1H), 7.28–7.34 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.8 (CH<sub>2</sub>), 2.2 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 43.8 (C), 108.8 (CH), 112.8 (C), 118.6 (CH), 119.9 (CH), 120.6 (CH), 121.4 (CH), 123.8 (CH), 123.9 (CH), 125.7 (C), 126.2 (CH), 132.1 (CH), 133.1 (C), 137.2 (C), 154.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 305 (M<sup>+</sup>, 85), 277 (21), 264 (100).

HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NS, 305.1238; found, 305.1230.

**1-Cyclopropyl-9-methyl-1-(thiophen-2-yl)-4,9-dihydro-1H-carbazole (37n)**

Method A. Yield = 40%. White solid; M.p. 124–126 °C.

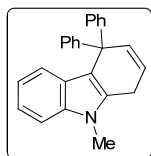
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.19–0.27 (m, 1H), 0.36–0.45 (m, 1H), 0.70–0.83 (m, 2H), 1.82–1.91 (m, 1H), 3.39–3.57 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 5.43 (dt, *J* = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 6.04 (dt, *J* = 9.9, 3.4 Hz, 1H), 6.97–7.04 (m, 2H), 7.09–7.16 (m, 1H), 7.19–7.27

(m, 2H), 7.28–7.32 (m, 1H), 7.55–7.59 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.3 (CH<sub>2</sub>), 2.4 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>3</sub>), 43.0 (C), 107.1 (C), 108.8 (CH), 118.4 (CH), 118.9 (CH), 121.5 (CH), 124.1 (CH), 124.2 (CH), 124.6 (CH), 126.1 (C), 126.7 (CH), 129.6 (CH), 137.5 (C), 137.7 (C), 153.1 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 305 (M<sup>+</sup>, 74), 277 (47), 264 (100).

HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NS, 305.1238; found, 305.1239.

**9-Methyl-4,4-diphenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36o)**

Method B. Yield = 24%. Yellow solid; M.p. 205–207 °C. The compound was obtained slightly contaminated with indene **38o**.

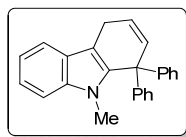
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 3.52 (dd, *J* = 3.5, 2.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.06 (dt, *J* = 9.9, 3.5 Hz, 1H), 6.22 (dt, *J* = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 6.78–6.86 (m, 1H), 7.04–7.11 (m, 2H), 7.14–7.21 (m, 2H), 7.22–7.37 (m, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 23.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (C), 108.7 (CH), 112.3 (C), 118.6 (CH), 119.5 (CH), 120.3 (CH), 120.7 (CH), 126.0 (2 × CH), 127.8 (4 × CH), 129.0 (4 × CH), 133.4 (C), 136.9 (CH), 137.3 (C), 146.7 (2 × C) ppm. One quaternary carbon is not observed.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 335 (M<sup>+</sup>, 51), 258 (100), 243 (23), 144 (19).

HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N, 335.1674; found, 335.1674.

**9-Methyl-1,1-diphenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (37o)**



Method B. Yield = 37%. White solid; M.p. 213–215 °C.

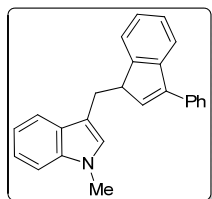
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 3.16 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 6.05 (dt, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 6.09 (dt, *J* = 9.8, 1.5 Hz, 1H), 7.11–7.16 (m, 1H), 7.17–7.30 (m, 4H), 7.31–7.36 (m, 8H), 7.60–7.64 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 23.3 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (C), 108.1 (C), 108.8 (CH), 118.4 (CH), 118.9 (CH), 120.9 (CH), 121.5 (CH), 126.3 (C), 126.5 (2 × CH), 128.2 (4 × CH), 129.2 (4 × CH), 135.9 (CH), 136.8 (C), 137.5 (C), 144.3 (2 × C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 335 (M<sup>+</sup>, 100), 258 (69), 243 (23).

**HRMS** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N, 335.1674; found, 335.1674.

**1-Methyl-3-((3-phenyl-1H-inden-1-yl)methyl)-1H-indole (38o)**



Method B. Yield = 13%. Brown oil; R<sub>f</sub> = 0.25 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 2:1).

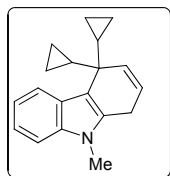
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 2.89 (ddd, *J* = 14.4, 9.5, 0.7 Hz, 1H), 3.43 (ddd, *J* = 14.3, 6.2, 0.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.93–4.00 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.95 (bs, 1H), 7.09–7.15 (m, 1H), 7.21–7.29 (m, 2H), 7.29–7.39 (m, 3H), 7.41–7.47 (m, 2H), 7.47–7.51 (m, 1H), 7.54–7.61 (m, 3H), 7.66–7.71 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 27.6 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>3</sub>), 50.4 (CH), 109.3 (CH), 113.0 (C), 118.7 (CH), 119.0 (CH), 120.3 (CH), 121.5 (CH), 123.6 (CH), 125.0 (CH), 126.5 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (2 × CH), 128.2 (C), 128.6 (2 × CH), 136.1 (C), 136.9 (CH), 137.2 (C), 143.4 (C), 143.6 (C), 148.8 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 335 (M<sup>+</sup>, 4), 144 (100).

**HRMS** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N, 335.1674; found, 335.1680.

**4,4-Dicyclopropyl-9-methyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36p)**



Method B. Yield = 22%. White foam; R<sub>f</sub> = 0.15 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 100:1).

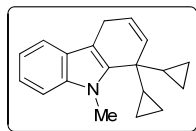
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.18–0.30 (m, 4H), 0.40–0.49 (m, 2H), 0.50–0.58 (m, 2H), 1.30–1.40 (m, 2H), 3.33 (dd, *J* = 3.4, 2.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 5.50 (dt, *J* = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (dt, *J* = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 7.01–7.06 (m, 1H), 7.10–7.16 (m, 1H), 7.27–7.32 (m, 1H), 7.83–7.89 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.9 (2 × CH<sub>2</sub>), 1.7 (2 × CH<sub>2</sub>), 19.9 (2 × CH), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>), 40.3 (C), 108.7 (CH), 113.4 (C), 118.4 (CH), 120.2 (CH), 120.8 (CH), 122.0 (CH), 126.2 (C), 131.0 (CH), 133.0 (C), 137.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 263 (M<sup>+</sup>, 46), 222 (100), 181 (46).

**HRMS** calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N, 263.1674; found, 263.1674.

**1,1-Dicyclopropyl-9-methyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (37p)**



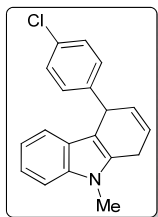
Method B. Yield = 49%. Colourless oil; R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 100:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.14–0.24 (m, 2H), 0.32–0.42 (m, 2H), 0.50–0.60 (m, 2H), 0.61–0.68 (m, 2H), 1.19–1.28 (m, 2H), 3.33 (dd, *J* = 3.3, 2.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.40 (dt, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 6.03 (dt, *J* = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 7.03–7.09 (m, 1H), 7.15–7.21 (m, 1H), 7.29–7.34 (m, 1H), 7.43–7.47 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.2 (2 × CH<sub>2</sub>), 3.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 18.9 (2 × CH), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>3</sub>), 39.1 (C), 106.6 (C), 108.6 (CH), 118.0 (CH), 118.6 (CH), 120.9 (CH), 124.8 (CH), 126.3 (C), 129.2 (CH), 137.6 (C), 139.3 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 263 (M<sup>+</sup>, 57), 222 (100), 181 (49).

**HRMS** calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N, 263.1674; found, 263.1678.

**4-(4-Chlorophenyl)-9-methyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36q)**

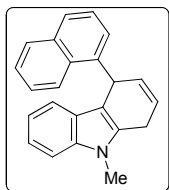
Method A. Yield = 75%. White solid; M.p. 150–152 °C.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 3.43–3.62 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.81–4.90 (m, 1H), 5.95 (ddt,  $J$  = 9.9, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 6.01 (dtd,  $J$  = 9.9, 3.2, 1.7 Hz, 1H), 6.87–6.93 (m, 1H), 7.03–7.08 (m, 1H), 7.09–7.16 (m, 1H), 7.19–7.23 (m, 2H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.28–7.32 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_3$ ), 41.3 (CH), 108.7 (CH), 109.0 (C), 118.0 (CH), 118.6 (CH), 120.8 (CH), 121.3 (CH), 126.1 (C), 128.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.6 (CH), 131.7 (C), 133.5 (C), 137.2 (C), 144.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 293 ( $\text{M}^+$ , 100), 182 (59), 167 (27).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NCl}$ , 293.0971; found, 293.0975.

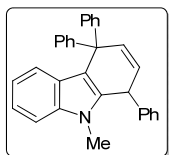
**9-Methyl-4-(naphthalen-1-yl)-4,9-dihydro-1H-carbazole (36r)**

Method B. Yield = 74%. Yellow solid;  $R_f$  = 0.32 (hexane/AcOEt, 8:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.44–3.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.02–5.12 (m, 1H), 5.95–6.12 (m, 2H), 6.82–6.92 (m, 1H), 7.09–7.18 (m, 2H), 7.25–7.38 (m, 2H), 7.38–7.51 (m, 2H), 7.70–7.88 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_3$ ), 42.1 (CH), 108.4 (CH), 109.3 (C), 118.7 (CH), 118.9 (CH), 120.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 125.1 (CH), 125.7 (CH), 126.15 (CH), 126.19 (C), 126.7 (CH), 127.55 (CH), 127.62 (CH), 128.1 (CH), 131.2 (CH), 132.3 (C), 133.1 (C), 133.5 (C), 137.0 (C), 142.3 (C) ppm.

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}$ , 309.1517; found, 309.1519.

**9-Methyl-1,4,4-triphenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36s)**

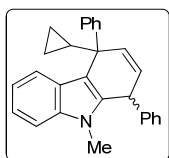
Method A. Yield = 78%. White solid; M.p. 221–223 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 3.41 (s, 3H), 4.92 (dd,  $J$  = 4.0, 1.9 Hz, 1H), 6.00 (dd,  $J$  = 9.8, 4.0 Hz, 1H), 6.20 (dd,  $J$  = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 6.83–6.92 (m, 1H), 7.06–7.41 (m, 16H), 7.46–7.52 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 30.1 ( $\text{CH}_3$ ), 41.1 (CH), 52.4 (C), 108.9 (CH), 113.9 (C), 118.8 (CH), 120.8 (CH), 121.2 (CH), 125.6 (CH), 125.8 (C), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 126.9 (CH), 127.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.06 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.07 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 134.6 (CH), 135.2 (C), 137.6 (C), 142.7 (C), 146.0 (C), 147.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 411 ( $\text{M}^+$ , 56), 334 (100), 319 (14).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}$ , 411.1987; found, 411.1982.

**4-Cyclopropyl-9-methyl-1,4-diphenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36t)**

Method A. Yield = 80%. Yellow solid; isolated as a ~1:1.3 mixture of diastereoisomers;  $R_f$  = 0.23 (hexane/AcOEt, 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 0.22–0.40 (m, 3H), 0.42–0.52 (m, 1H), 0.59–0.70 (m, 2H), 0.71–0.95 (m, 2H), 1.92–2.01 (m, 1H), 2.02–2.12 (m, 1H), 3.32 (s, 3H, maj), 3.36 (s, 3H, min), 4.80–4.84 (m, 1H, maj), 4.92 (dd,  $J$  = 4.0, 1.9 Hz, 1H, min), 5.40 (dd,  $J$  = 9.9, 1.9 Hz, 1H, min), 5.47 (dd,  $J$  = 9.9, 2.3 Hz, 1H, maj), 5.83 (dd,  $J$  = 9.9, 3.4 Hz, 1H, maj), 5.92 (dd,  $J$  = 9.9, 4.0 Hz, 1H, min), 6.84–6.92 (m, 2H), 7.07–7.14 (m, 2H), 7.15–7.40 (m, 20H, both isomers), 7.59–7.64 (m, 2H), 7.70–7.75 (m, 2H).

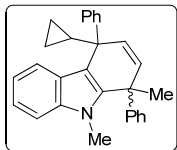
$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 1.4 ( $\text{CH}_2$ , maj), 2.1 ( $\text{CH}_2$ , min), 2.90 ( $\text{CH}_2$ , min), 2.92 ( $\text{CH}_2$ , maj), 20.0 (CH, min), 20.9 (CH, maj), 30.1 ( $\text{CH}_3$ , min), 30.4 ( $\text{CH}_3$ , maj), 41.1 (CH, both isomers), 45.90 (C, maj), 45.94 (C, min), 108.9 (CH, both isomers), 115.0 (C, maj), 116.1 (C, min), 118.6 (CH, both isomers), 120.1 (CH, min), 120.3 (CH, maj), 121.0 (CH, both isomers), 125.1 (C, min), 125.2 (C, maj), 125.9 (CH, min), 126.1 (CH, maj), 126.8 (CH, min), 126.9 (CH, maj), 127.9 (CH, min), 127.96 (CH, maj), 127.97 ( $4 \times \text{CH}$ ), 128.02 ( $4 \times \text{CH}$ ), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 128.2

(2 × CH, maj), 129.0 (2 × CH, min), 129.1 (2 × CH, maj), 129.4 (CH, maj), 129.5 (CH, min), 134.1 (C, min), 134.8 (C, maj), 137.6 (C, min), 137.7 (C, maj), 143.0 (C, min), 143.2 (C, maj), 148.2 (C, maj), 148.4 (C, min) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): isomer 1: *m/z* (%) 375 (M<sup>+</sup>, 57), 334 (100), 298 (12), 257 (21); isomer 2: *m/z* (%) 375 (M<sup>+</sup>, 64), 334 (100), 298 (34), 257 (31).

**HRMS** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N, 375.1987; found, 375.1990.

#### 4-Cyclopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diphenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36u)



Method A. Yield = 86%. White solid; isolated as a ~1:1.4 mixture of diastereoisomers; R<sub>f</sub> = 0.22 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 100:1).

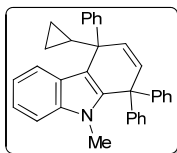
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.26–0.34 (m, 1H), 0.34–0.48 (m, 3H), 0.57–0.65 (m, 1H), 0.66–0.73 (m, 1H), 0.73–0.87 (m, 2H), 1.90–1.99 (m, 1H), 1.99 (s, 3H, maj), 2.00 (s, 3H, min), 2.07–2.16 (m, 1H), 3.28 (s, 3H, maj), 3.34 (s, 3H, min), 5.27 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, min), 5.36 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, maj), 5.61 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, maj), 5.62 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, min), 6.84–6.93 (m, 2H), 7.07–7.16 (m, 4H), 7.16–7.40 (m, 18H), 7.61–7.66 (m, 2H), 7.69–7.75 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.7 (CH<sub>2</sub>, min), 1.9 (CH<sub>2</sub>, maj), 3.00 (CH<sub>2</sub>, min), 3.03 (CH<sub>2</sub>, maj), 20.1 (CH, min), 20.4 (CH, maj), 27.0 (CH<sub>3</sub>, maj), 27.1 (CH<sub>3</sub>, min), 31.1 (CH<sub>3</sub>, maj), 31.3 (CH<sub>3</sub>, min), 41.3 (C, maj), 41.6 (C, min), 45.8 (C, min), 46.0 (C, maj), 108.88 (CH, maj), 108.92 (CH, min), 114.4 (C, maj), 115.5 (C, min), 118.68 (CH, maj), 118.71 (CH, min), 120.2 (CH, min), 120.4 (CH, maj), 121.0 (CH, maj), 121.1 (CH, min), 124.9 (C, min), 125.1 (C, maj), 125.9 (CH, min), 126.0 (CH, min), 126.1 (CH, maj), 126.5 (2 × CH, min), 126.8 (2 × CH, maj), 127.0 (CH, maj), 127.9 (2 × CH, min), 128.05 (2 × CH, maj), 128.09 (2 × CH, min), 128.14 (2 × CH, maj), 128.7 (2 × CH, min), 128.8 (2 × CH, maj), 135.2 (CH, maj), 135.6 (CH, min), 137.8 (C, maj), 138.0 (C, min), 138.4 (C, min), 139.1 (C, maj), 146.23 (C, min), 146.25 (C, maj), 148.3 (C, min), 148.4 (C, maj) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 389 (M<sup>+</sup>, 51), 348 (100).

**HRMS** calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N, 389.2144; found, 389.2132.

#### 4-Cyclopropyl-9-methyl-1,1,4-triphenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36v)



Method A. Yield = 25% (41% conversion). White solid; M.p. 184–186 °C.

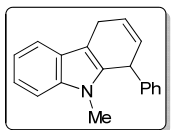
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = -0.14–0.04 (m, 1H), 0.14–0.23 (m, 1H), 0.51–0.59 (m, 1H), 0.63–0.72 (m, 1H), 1.89–1.98 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 5.44 (d, *J* = 9.8, 0.6 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 9.8, 0.6 Hz, 1H), 6.84–6.89 (m, 1H), 7.07–7.15 (m, 2H), 7.19–7.44 (m, 14H), 7.64–7.70 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.4 (CH<sub>2</sub>), 3.2 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH), 32.0 (CH<sub>3</sub>), 45.7 (C), 51.3 (C), 109.0 (CH), 116.2 (C), 118.8 (CH), 120.6 (CH), 121.3 (CH), 124.9 (C), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.3 (CH), 128.0 (2 × CH), 128.20 (2 × CH), 128.22 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 129.5 (2 × CH), 134.8 (CH), 137.0 (C), 137.8 (C), 143.6 (C), 144.5 (C), 148.3 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 451 (M<sup>+</sup>, 70), 410 (100), 374 (15), 333 (28).

**HRMS** calcd for C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N, 451.2300; found, 451.2300.

#### 9-Methyl-1-phenyl-4,9-dihydro-1H-carbazole (36w)



Method A. Yield = 84%. White solid; M.p. 129–131 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 3.35 (s, 3H), 3.50–3.69 (m, 2H), 4.80 (tdd, *J* = 5.9, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 5.94 (ddt, *J* = 9.8, 4.0, 2.1 Hz, 1H), 6.05 (dtd, *J* = 9.8, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 7.09–7.28 (m, 6H), 7.28–7.34 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 23.6 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 41.2 (CH), 107.4 (C), 108.7 (CH), 118.2 (CH), 118.7 (CH), 121.1 (CH), 123.5 (CH), 126.4 (C), 126.6 (CH), 128.0 (2 × CH), 128.80 (CH), 128.82 (2 × CH), 134.9 (C), 137.2 (C), 143.6 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 259 (M<sup>+</sup>, 100), 258 (40), 182 (44), 167 (29).

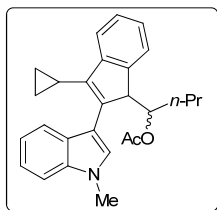
**HRMS** calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N, 259.1361; found, 259.1358.

### 3. GOLD AND BRØNSTED ACID-CATALYZED REACTIONS OF 4-INDOL-3-YLBUT-2-YNOLS

#### 3.1. GOLD-CATALYZED REACTIONS OF 4-INDOL-3-YLBUT-2-YNOLS

##### 3.1.1. Previous conditions

##### 1-(3-Cyclopropyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-inden-1-yl)butyl acetate (39a)



$\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (5 mol%, 0.025 mmol, 18 mg) was added to a solution of acetate **13as** (0.5 mmol, 0.1995 g) in dry DCM (1 mL) and the mixture was stirred at room temperature during 30 min. The mixture was filtered through a pad of silica gel, the solvent was removed and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using hexane/AcOEt (20/1) as eluent to afford **39a** and **41a** as a ~1/2.4 mixture.

Yield = 31 %. Orange oil;  $R_f$  = 0.25 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 2:1). Obtained as a ~1/1 mixture of diastereoisomers.

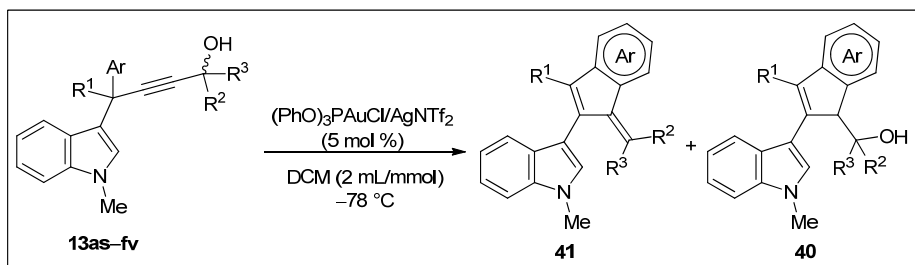
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.44–1.19 (m, 2H both isomers), 1.44 (s, 3H), 1.87–2.02 (m, 2H both isomers), 2.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.33–4.36 (m, 1H), 4.45–4.49 (m, 1H), 5.10–5.17 (m, 1H), 5.30–5.37 (m, 1H), 7.10–7.40 (m, 12H both isomers), 7.45–7.59 (m, 4H both isomers), 7.63–7.67 (m, 1H), 7.85–7.90 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.6 (CH<sub>2</sub>), 5.9 (CH<sub>2</sub>), 6.8 (CH<sub>2</sub>), 6.9 (CH<sub>2</sub>), 9.2 (CH), 9.8 (CH), 13.7 (CH<sub>3</sub>, both isomers), 19.0 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 33.2 (CH<sub>3</sub>), 54.1 (CH), 54.6 (CH), 75.8 (CH), 76.5 (CH), 109.3 (CH, both isomers), 110.6 (C), 112.0 (C), 119.5 (CH), 119.6 (CH), 119.78 (CH), 119.79 (CH), 120.8 (CH), 121.5 (CH), 121.6 (CH), 121.8 (CH), 123.2 (CH), 124.0 (CH), 124.4 (CH, both isomers), 126.95 (CH), 127.00 (CH), 127.6 (C), 128.4 (C), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 136.9 (C), 137.0 (C), 137.1 (C), 137.9 (C, both isomers), 139.4 (C), 143.3 (C), 143.5 (C), 146.5 (C), 147.4 (C), 171.2 (C), 171.3 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 399 (54, M<sup>+</sup>), 339 (37), 296 (46), 284 (100).

HRMS calcd for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>: 339.2198; found: 339.2197.

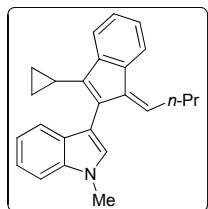
##### 3.1.2. Synthesis of 2-indol-3-ylbenzofulvenes **41a–l**



$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}$  (5 mol%, 0.025 mmol, 13.6 mg) and  $\text{AgNTf}_2$  (5 mol%, 0.025 mmol, 9.7 mg) were successively added to a solution of alkynol **13** (0.5 mmol) in dry DCM (1 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred at low temperature until complete consumption of starting material (as evident by TLC or GC–MS analysis, 15 min–1h). The mixture was filtered through a pad of silica gel, the solvent was removed and the crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent:

mixtures of hexane/Et<sub>2</sub>O or hexane/AcOEt) to afford benzofulvenes **41a–l** and indenenes **40** in the ratio reported in Table 3.1.2.

**(E)-3-(1-Butylidene-3-cyclopropyl-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41a)**



Yield = 75%. Yellow oil; yield:  $R_f$  = 0.23 (hexane/AcOEt, 20:1).

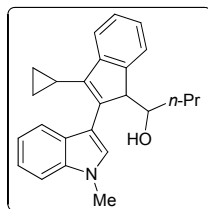
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.67–0.82 (m, 4H), 1.06 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.54–1.73 (m, 2H), 1.88–2.02 (m, 1H), 2.83 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.31 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.15–7.23 (m, 1H), 7.24–7.52 (m, 5H), 7.64–7.71 (m, 1H), 7.83–7.90 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.9 (2 × CH<sub>2</sub>), 9.9 (CH), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>3</sub>), 109.2 (CH), 109.4 (C), 119.3 (CH), 119.4 (CH), 121.2 (CH), 121.7 (CH), 123.4 (CH), 124.5 (CH), 127.1 (CH), 129.0 (C), 129.1 (CH), 132.7 (C), 135.8 (C), 136.0 (CH), 136.8 (C), 139.0 (C), 140.4 (C), 144.5 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 339 (100, M<sup>+</sup>), 310 (34), 296 (52), 281 (27), 268 (30).

**HRMS** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N: 339.1987; found: 339.1982.

**1-(3-Cyclopropyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-inden-1-yl)butan-1-ol (40a)**

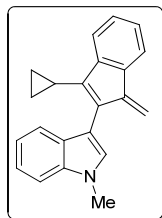


Brown oil;  $R_f$  = 0.10 (hexane/AcOEt, 6:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.44–0.97 (m, 7H maj + 7H min), 1.17–1.58 (m, 4H maj + 4H min), 1.83–1.96 (m, 1H maj + 1H min), 3.85 (s, 3H maj), 3.86 (s, 3H min), 3.96–3.99 (m, 1H maj), 4.00–4.05 (m, 1H min), 4.22 (bs, 1H min), 4.31 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H maj), 7.13–7.51 (m, 7H maj + 8H min), 7.75 (ad,  $J$  = 8.0 Hz, 1H maj), 7.67 (ad,  $J$  = 7.4 Hz, 1H min), 7.80 (ad,  $J$  = 8.0 Hz, 1H maj) ppm. The signal corresponding to the OH is not observed.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.68 (CH<sub>2</sub>, min), 5.71 (CH<sub>2</sub>, maj), 7.0 (CH<sub>2</sub>, min), 7.1 (CH<sub>2</sub>, maj), 9.2 (CH, both isomers), 13.9 (CH<sub>3</sub>, maj), 14.2 (CH<sub>3</sub>, min), 19.2 (CH<sub>2</sub>, maj), 19.9 (CH<sub>2</sub>, min), 33.0 (CH<sub>2</sub>, maj), 33.1 (CH<sub>3</sub>, maj), 33.2 (CH<sub>3</sub>, min), 36.6 (CH<sub>2</sub>, min), 57.4 (CH, min), 57.9 (CH, maj), 73.1 (CH, min), 73.6 (CH, maj), 109.5 (CH, maj), 109.6 (CH, min), 111.1 (C, both isomers), 119.71 (CH, maj), 119.74 (CH, maj), 119.85 (CH, min), 119.94 (CH, maj), 120.8 (CH, maj), 120.9 (CH, min), 121.9 (CH, maj), 122.0 (CH, min), 123.8 (CH, min), 124.1 (CH, maj), 124.2 (CH, min), 124.4 (CH, maj), 126.8 (CH, maj), 127.1 (CH, min), 127.5 (C, min), 127.6 (C, maj), 128.9 (CH, maj), 129.1 (CH, min), 137.0 (C, maj), 137.1 (C, min), 137.6 (C, maj), 138.0 (C, maj), 138.1 (C, min), 138.9 (C, min), 142.7 (C, min), 144.2 (C, maj), 147.1 (C, maj), 147.2 (C, min) ppm.

**3-(3-Cyclopropyl-1-methylene-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41b)**



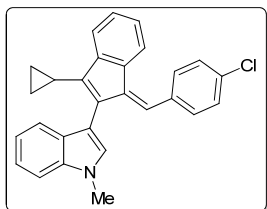
Yield = 77%. Yellow solid;  $R_f$  = 0.28 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1.5:1); M.p. = 128 °C (decomposition).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.73–0.94 (m, 4H), 1.93–2.04 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.10–7.17 (m, 1H), 7.18–7.32 (m, 4H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.62–7.69 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 10.8 (CH), 33.0 (CH<sub>3</sub>), 109.0 (C), 109.3 (CH), 111.3 (CH<sub>2</sub>), 119.4 (2 × CH), 119.5 (CH), 121.2 (CH), 121.8 (CH), 124.9 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (C), 128.9 (CH), 130.9 (C), 136.8 (C), 136.9 (C), 142.7 (C), 143.1 (C), 147.9 (C).

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 297 (100, M<sup>+</sup>), 296 (64), 282 (28), 268 (23).

**HRMS** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N: 297.1517; found: 297.1517.

**(E)-3-(1-(4-Chlorobenzylidene)-3-cyclopropyl-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41c)**

Yield = 80%. Orange solid; yield:  $R_f$  = 0.26 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 15:1); M.p. = 124–126 °C.

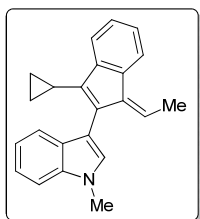
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.65–0.95 (m, 4H), 1.91–1.99 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.98–7.08 (m, 2H), 7.11–7.23 (m, 2H), 7.24–7.52 (m, 9H), 7.66–7.72 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.1 (2 × CH<sub>2</sub>), 10.4 (CH), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 109.0 (C), 109.4 (CH), 119.5 (CH), 119.6 (CH), 121.1 (CH), 121.9 (CH), 122.9 (CH),

124.7 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (2 × CH), 128.9 (C), 129.3 (CH), 130.1 (CH), 130.9 (2 × CH), 132.7 (C), 133.6 (C), 134.9 (C), 136.1 (C), 136.9 (C), 141.7 (C), 142.1 (C), 144.6 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 407 (100, M<sup>+</sup>), 406 (27), 296 (37), 282 (29).

HRMS calcd for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>ClN: 407.1441; found: 407.1443.

**(E)-3-(3-Cyclopropyl-1-ethylidene-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41d)**

Yield = 84%. Yellow solid;  $R_f$  = 0.32 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 10:1); M.p. = 58–60 °C.

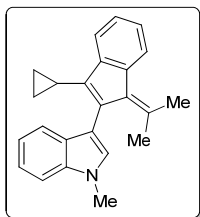
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.63–0.79 (m, 4H), 1.91 (quint,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.33 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, =CHCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H), 6.33 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, =CHCH<sub>3</sub>), 7.05 (s, 1H), 7.11–7.18 (m, 1H), 7.21–7.47 (m, 5H), 7.59–7.63 (m, 1H), 7.82–7.86 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.9 (2 × CH<sub>2</sub>), 9.9 (CH), 15.7 (CH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>3</sub>), 109.2 (CH), 109.4 (C), 119.3 (CH), 119.4 (CH), 121.1 (CH), 121.7 (CH), 123.5 (CH), 124.5 (CH), 127.1 (CH), 128.9 (C), 129.1 (CH), 129.8 (CH), 132.5 (C), 136.0 (C),

136.8 (C), 139.0 (C), 141.5 (C), 144.5 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 311 (100, M<sup>+</sup>), 296 (61), 281 (34), 268 (21).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N: 311.1674; found: 311.1678.

**3-(3-Cyclopropyl-1-(propan-2-ylidene)-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41e)**

Yield = 32%. Yellow solid;  $R_f$  = 0.29 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 15:1); M.p. = 165–167 °C.

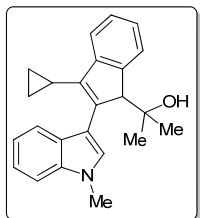
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.49–0.71 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.68–1.77 (m, 1H), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.04–7.10 (m, 1H), 7.17–7.26 (m, 3H), 7.32–7.36 (m, 1H), 7.39–7.44 (m, 1H), 7.78–7.81 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.5 (CH<sub>2</sub>), 6.2 (CH<sub>2</sub>), 9.5 (CH), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 109.1 (CH), 113.5 (C), 119.3 (CH), 119.4 (CH), 120.7 (CH), 121.7 (CH), 123.9 (CH), 124.5 (CH), 125.8 (CH), 127.8 (CH), 129.3 (C), 131.8 (C), 136.5

(C), 137.0 (C), 137.5 (C), 141.5 (C), 142.8 (C), 142.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 325 (100, M<sup>+</sup>), 310 (79), 295 (27), 282 (33).

HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N: 325.1830; found: 325.1825.

**2-(3-Cyclopropyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-inden-1-yl)propan-2-ol (40e)**

Yield = 52%. White solid;  $R_f$  = 0.14 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1:2); M.p. = 72–74 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.34–0.44 (m, 2H), 0.57–0.64 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.82–0.94 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.82–1.92 (m, 1H), 2.04 (bs, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.08 (bs, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.15–7.19 (m, 2H), 7.25–7.37 (m, 3H), 7.45–7.50 (m, 1H), 7.59–7.64 (m, 2H), 7.72–7.78 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.2 (CH<sub>2</sub>), 6.5 (CH<sub>2</sub>), 9.4 (CH), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 63.2 (CH), 74.4 (C), 109.5 (CH), 112.1 (C), 119.8 (CH), 119.9

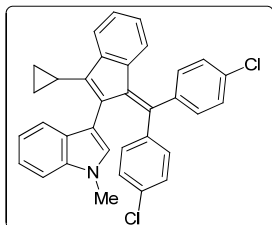


(CH), 121.3 (CH), 122.2 (CH), 124.1 (CH), 124.9 (CH), 126.9 (CH), 127.5 (C), 129.0 (CH), 137.0 (C), 138.0 (C), 140.1 (C), 144.2 (C), 146.6 (C).

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 343 (17,  $M^+$ ), 285 (100), 270 (23), 256 (15).

**HRMS** calcd for  $C_{24}H_{25}NO$ : 343.1936; found: 343.1930.

**3-(1-(Bis(4-chlorophenyl)methylene)-3-cyclopropyl-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41f)**



Yield = 8%. Reaction time: 4 h. Red solid; M.p. 208–210 °C.

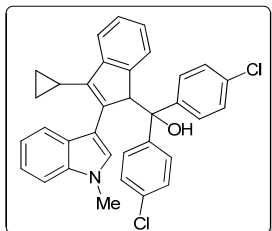
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.62–0.92 (m, 2H), 0.97–1.07 (m, 2H), 1.87–2.02 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 5.97–6.12 (bs, 1H), 6.31 (s, 1H,  $H_A$ ), 6.33–6.43 (bs, 1H), 6.52 (ad,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.73–6.75 (bs, 1H), 6.83–6.95 (m, 1H), 7.03–7.11 (m, 1H), 7.11–7.42 (m, 8H), 7.44–7.53 (m, 1H), 7.76 (ad,  $J$  = 8.7 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 5.7 (2  $\times$   $CH_2$ ), 10.8 (CH), 32.1 ( $CH_3$ ), 109.0 (CH), 111.0 (C), 119.5 (CH), 119.7 (CH), 120.7 (CH), 121.7 (CH), 123.7 (CH), 125.0 (CH), 126.0 (CH, bs), 126.1 (CH, bs), 127.6 (CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 129.3 (C), 129.7 (CH), 131.8 (2  $\times$  CH), 132.6 (CH, bs), 132.9 (CH, bs), 133.1 (C), 135.0 (C), 136.7 (CH), 138.4 (C), 140.3 (C), 140.6 (C), 142.0 (C), 143.0 (C), 143.2 (C), 145.8 (C) ppm. In this compound an overlapping carbon signal is observed (C).

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 521 [ $(M+4)^+$ , 13], 519 [ $(M+2)^+$ , 70], 517 ( $M^+$ , 100), 406 (17), 282 (25).

**HRMS** calcd for  $C_{34}H_{25}Cl_2N$ , 517.1364; found, 517.1364.

**Bis(4-chlorophenyl)(3-cyclopropyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-inden-1-yl)methanol (40f)**



Yield = 70%. Pale orange solid;  $R_f$  = 0.24 (hexane/ $Et_2O$ , 3:1); M.p. = 187–189 °C.

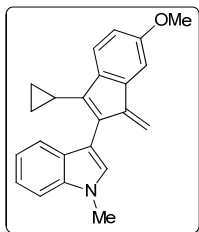
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.28–0.39 (m, 2H), 0.51–0.58 (m, 1H), 0.70–0.79 (m, 1H), 1.56–1.65 (m, 1H), 3.21 (bs, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.73 (bs, 1H), 6.04 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (bs, 1H), 6.79 (ad,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.89–6.95 (m, 1H), 7.04–7.31 (m, 11H), 7.42 (ad,  $J$  = 7.6 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 4.9 ( $CH_2$ ), 6.0 ( $CH_2$ ), 9.2 (CH), 33.0 ( $CH_3$ ), 63.4 (CH), 80.4 (C), 109.4 (CH), 111.0 (C), 119.9 (CH), 120.1 (CH), 120.7 (CH), 122.3 (CH), 124.6 (CH), 124.8 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (2  $\times$  CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 128.6 (CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 133.0 (C), 133.2 (C), 136.8 (C), 136.9 (C), 142.1 (C), 142.6 (C), 142.7 (C), 143.8 (C), 146.5 (C) ppm. The signal of one quaternary aromatic carbon is not observed, probably overlapped by other signal.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 285 (100), 270 (16), 139 (43). [ $M$ ] $^+$  not observed.

**HRMS** calcd for  $C_{34}H_{27}Cl_2NO$ : 535.1470; found: 535.1467.

**3-(3-Cyclopropyl-6-methoxy-1-methylene-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41g)**



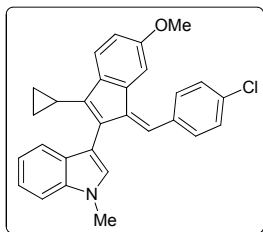
Yield = 45%. Orange solid;  $R_f$  = 0.20 (hexane/ $Et_2O$ , 10:1); M.p. = 200–202 °C.

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.74–0.83 (m, 2H), 0.94–0.99 (m, 2H), 1.93–2.03 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.58 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.81–6.87 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.11–7.22 (m, 2H), 7.24–7.32 (m, 2H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.65–7.70 (m, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.0 (2  $\times$   $CH_2$ ), 11.1 (CH), 33.0 ( $CH_3$ ), 55.8 ( $CH_3$ ), 106.6 (CH), 109.1 (C), 109.3 (CH), 110.7 ( $CH_2$ ), 112.8 (CH), 119.3 (CH), 119.8 (CH), 121.2 (CH), 121.7 (CH), 128.5 (C), 128.8 (CH), 129.4 (C), 136.1 (C), 136.9 (C), 138.9 (C), 142.9 (C), 147.9 (C), 158.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 327 (100,  $M^+$ ), 326 (35), 312 (28).

**HRMS** calcd for  $C_{23}H_{21}NO$ : 327.1623; found: 327.1614.

**(E)-3-(1-(4-Chlorobenzylidene)-3-cyclopropyl-6-methoxy-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41h)**

Yield = 51%. Orange solid; yield:  $R_f$  = 0.25 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 10:1); M.p. = 160–162 °C.

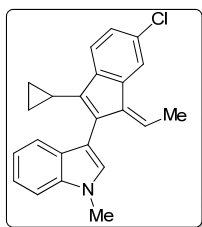
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.62–0.91 (m, 4H), 1.85–1.97 (m, 1H), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H), 6.75–6.81 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.06–7.44 (m, 10H), 7.62–7.67 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 10.6 (CH), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 109.1 (C), 109.3 (CH), 110.3 (CH), 112.6 (CH), 119.5 (CH), 119.7 (CH), 121.1 (CH), 121.8 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.9 (C), 129.2 (CH), 129.7

(CH), 130.7 (2 × CH), 131.0 (C), 133.7 (C), 136.1 (C), 136.6 (C), 136.9 (C), 137.6 (C), 141.8 (C), 142.1 (C), 157.7 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 437 (100, M<sup>+</sup>), 422 (15), 326 (18), 312 (15).

HRMS calcd for C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>ClNO: 437.1546; found: 437.1543.

**(E)-3-(6-Chloro-3-cyclopropyl-1-ethylidene-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41i)**

Yield = 78%. Yellow solid; yield:  $R_f$  = 0.29 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 10:1); M.p. = 61–63 °C.

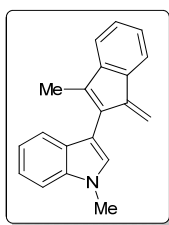
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.61–0.79 (m, 4H), 1.81–1.92 (m, 1H), 2.30 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.37 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.13–7.18 (m, 1H), 7.25–7.42 (m, 4H), 7.56–7.61 (m, 1H), 7.77–7.80 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 9.7 (CH), 15.7 (CH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 109.0 (C), 109.3 (CH), 119.5 (CH), 120.0 (CH), 121.0 (CH), 121.8 (CH), 123.7 (CH), 126.8 (CH), 128.8 (C), 129.1 (CH), 130.2 (C), 131.3 (CH), 133.0 (C), 136.8 (C), 137.4

(C), 138.4 (C), 140.8 (C), 142.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 345 (100, M<sup>+</sup>), 330 (50), 295 (29).

HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN: 345.1284; found: 345.1293.

**1-Methyl-3-(3-methyl-1-methylene-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41j)**

Yield = 35%. Yellow solid;  $R_f$  = 0.25 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 15:1); M.p. = 215–217 °C.

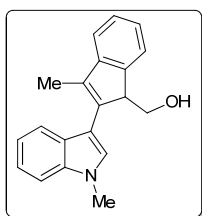
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.21 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H), 5.66 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.12–7.18 (m, 1H), 7.23–7.42 (m, 5H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.62–7.69 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 12.2 (CH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 108.9 (C), 109.4 (CH), 111.7 (CH<sub>2</sub>), 118.4 (CH), 119.4 (CH), 119.5 (CH), 121.1 (CH), 121.9 (CH), 125.1 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (C), 128.8 (CH), 130.6 (C), 136.4 (C), 137.1 (C), 138.5 (C), 144.7 (C), 148.0

(C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 271 (100, M<sup>+</sup>), 270 (75), 256 (36), 127 (19).

HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N: 271.1361; found: 271.1352.

**(3-Methyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-inden-1-yl)methanol (40j)**

Yield = 18%. White solid;  $R_f$  = 0.25 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1:2); M.p. = 83–85 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.23 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 3H), 3.74 (dd,  $J$  = 10.8, 5.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (dd,  $J$  = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.20 (bs, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.14–7.20 (m, 1H), 7.21–7.39 (m, 5H), 7.56–7.59 (m, 1H), 7.66–7.70 (m, 1H) ppm. The signal corresponding to the OH is not observed.

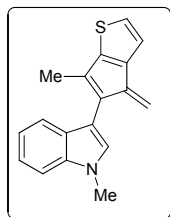
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 12.3 (CH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 54.5 (CH), 64.1 (CH<sub>2</sub>),

109.7 (CH), 110.8 (C), 119.0 (CH), 120.0 (CH), 120.6 (CH), 122.2 (CH), 123.0 (CH), 124.6 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (C), 128.4 (CH), 134.8 (C), 136.2 (C), 137.2 (C), 144.2 (C), 147.4 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 289 (65,  $M^+$ ), 258 (100), 205 (18).

**HRMS** calcd for  $C_{20}H_{19}NO$ : 289.1467; found: 289.1462.

**1-Methyl-3-(6-methyl-4-methylene-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-1H-indole (41k)**



Yield = 30%. Orange solid; yield:  $R_f$  = 0.21 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 15:1); M.p. = 70 °C (decomposition).

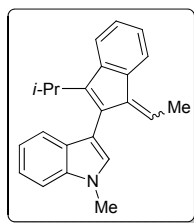
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.17 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.66 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.11–7.16 (m, 2H), 7.19–7.22 (m, 1H), 7.23–7.30 (m, 1H), 7.35–7.39 (m, 1H), 7.56–7.60 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.8 (CH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>3</sub>), 109.0 (C), 109.4 (CH), 115.2 (CH<sub>2</sub>), 119.5 (CH), 119.7 (CH), 121.0 (CH), 121.9 (CH), 124.2 (CH), 128.3 (C), 128.7 (CH), 129.1 (C), 134.0 (C), 137.0 (C), 140.2 (C), 144.9 (C), 149.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 277 (100,  $M^+$ ), 276 (51), 262 (30), 261 (31).

**HRMS** calcd for  $C_{18}H_{15}NS$ : 277.0925; found: 277.0927.

**3-(1-Ethylidene-3-isopropyl-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41l)**



Yield = 50%. Isolated as a 5/1 mixture *E/Z*; yellow solid;  $R_f$  = 0.30 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 15:1); M.p. = 146–148 °C.

**Isomer E:**

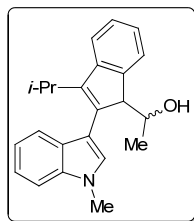
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.33 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.39 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.31 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 3.15 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.22 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.11–7.17 (m, 1H), 7.22–7.36 (m, 3H), 7.37–7.43 (m, 1H), 7.49–7.55 (m, 1H min), 7.58–7.65 (m, 1H), 7.87 (ad,  $J$  = 7.5 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 15.6 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH), 33.0 (CH<sub>3</sub>), 109.3 (CH), 109.5 (C), 119.4 (CH), 120.7 (CH), 120.8 (CH), 121.8 (CH), 123.8 (CH), 124.4 (CH), 126.8 (CH), 128.8 (CH), 129.4 (C), 130.2 (CH), 130.8 (C), 136.7 (C), 136.9 (C), 142.0 (C), 143.2 (C), 145.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 313 (100,  $M^+$ ), 298 (68), 270 (42), 202 (35).

**HRMS** calcd for  $C_{23}H_{23}N$ : 313.1830; found: 313.1821.

**1-(3-Isopropyl-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-inden-1-yl)ethanol (40l)**



Yield = 31%. Isolated as a 6/1 mixture of diastereoisomers, white solid;  $R_f$  = 0.24 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 1:3); M.p. = 66–68 °C.

NMR data of the major isomer are provided:

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.06 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.26 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.44 (bs, 1H), 1.53 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 3.30 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.19 (d,  $J$  = 3.3 Hz), 4.23–4.30 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.15–7.25 (m, 2H), 7.28–7.41 (m, 3H), 7.51–7.55 (m, 1H), 7.61–7.68 (m, 2H min) ppm.

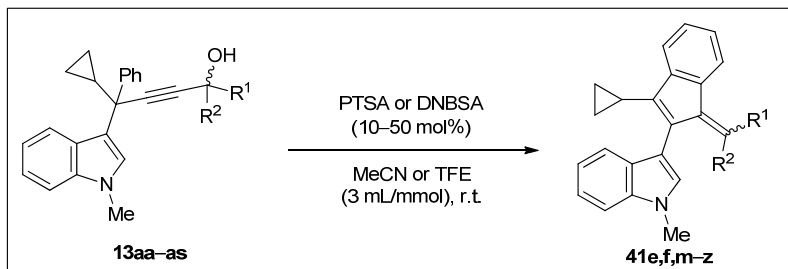
**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.4 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH), 33.1 (CH<sub>3</sub>), 58.7 (CH), 69.6 (CH), 109.7 (CH), 111.4 (C), 120.0 (CH), 120.3 (CH), 121.5 (CH), 122.3 (CH), 123.8 (CH), 124.2 (CH), 126.7 (CH), 127.7 (C), 128.1 (CH), 134.7 (C), 137.2 (C), 144.3 (C), 144.9 (C), 146.7 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 331 (96,  $M^+$ ), 287 (60), 272 (91), 244 (100).

**HRMS** calcd for  $C_{23}H_{25}NO$ : 331.1936; found: 331.1935.

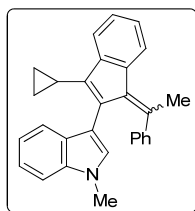
### 3.2. BRØNSTED ACID-CATALYZED REACTIONS OF 4-INDOL-3-YLBUT-2-YNOLS

#### 3.2.1. Synthesis of 2-Indol-3-ylbenzofulvenes 41e,f,m-z



To a solution of the corresponding alkyne **13** (0.5 mmol) in MeCN or TFE (1.5 mL) was added PTSA or DNBSA (10–50 mol%) (see Table 3.2.2). The reaction mixture was stirred at RT until complete disappearance of the alkyne derivative was observed by TLC or GC–MS. Some drops of a solution of NaOH 1 M. was added and the product was isolated by filtration. In the cases in which a mixture *Z/E* was obtained the isomers were isolated by flash column chromatography on silica gel using mixtures of hexane and AcOEt as eluents to afford the corresponding benzofulvenes.

#### 3-(3-Cyclopropyl-1-(1-phenylethylidene)-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41m)



Yield = 98%. Obtained as a 1.2/1 mixture of diastereoisomers which were isolated separately. Reaction time: 2 h.

**Isomer Z:** Orange solid; M.p. 146–148 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.46–0.58 (bs, 1H), 0.66–0.89 (bs, 3H), 1.82 (tt, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H, Me), 3.37 (s, 3H, Me), 5.99–6.26 (bs, 1H), 6.06 (s, 1H, H<sub>A</sub>), 6.35–6.61 (bs, 1H), 6.75–6.81 (m, 1H), 6.93–7.21 (m, 5H), 7.24–7.35 (m, 2H), 7.38–7.48 (m, 2H), 7.93 (ad, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>B</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.4 (2 × CH<sub>2</sub>), 10.1 (CH), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 31.9 (CH<sub>3</sub>), 108.6 (CH), 111.4 (C), 119.0 (CH), 119.8 (CH), 120.9 (CH), 121.1 (CH), 124.5 (CH), 125.1 (CH), 125.7 (CH), 126.2 (2 × CH), 127.0 (CH), 128.3 (2 × CH, bs), 129.5 (C), 129.6 (CH), 132.1 (C), 136.4 (C), 138.3 (C), 138.4 (C), 142.8 (C), 143.6 (C), 143.8 (C), 145.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 387 (M<sup>+</sup>, 100), 372 (50).

**HRMS** calcd for C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N, 387.1987; found, 387.1985.

**Isomer E:** Yellow solid; R<sub>f</sub> = 0.25 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 30:1).

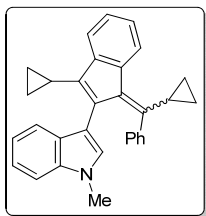
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.54–0.74 (m, 3H), 0.74–0.83 (m, 1H), 1.81 (tt, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H, Me), 3.90 (s, 3H, Me), 6.10 (ad, *J* = 7.8 Hz, 1H, H), 6.74–6.81 (m, 1H), 7.05–7.18 (m, 2H), 7.07 (s, 1H, H), 7.24–7.48 (m, 8H), 7.58 (ad, *J* = 8.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.3 (CH<sub>2</sub>), 5.8 (CH<sub>2</sub>), 9.5 (CH), 24.3 (CH<sub>3</sub>), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 109.4 (CH), 113.2 (C), 119.2 (CH), 119.8 (CH), 120.9 (CH), 122.0 (CH), 123.7 (CH), 124.5 (CH), 126.4 (CH), 127.8 (2 × CH), 128.3 (CH), 128.4 (2 × CH, bs), 129.2 (CH), 129.6 (C), 131.8 (C), 137.39 (C), 137.41 (C), 137.7 (C), 142.9 (C), 144.2 (C), 145.0 (C), 146.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 387 (M<sup>+</sup>, 100), 372 (47).

**HRMS** calcd for C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N, 387.1987; found, 387.1988.

**3-(3-Cyclopropyl-1-(cyclopropyl(phenyl)methylene)-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41n)**



Yield = 96%. Obtained as a 1/3.5 mixture of diastereoisomers which were isolated separately. Reaction time: 1 h.

**Isomer Z:** Yellow solid; M.p. 55–57 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.33–0.52 (m, 3H), 0.60–0.71 (m, 1H), 0.73–1.03 (m, 4H), 1.70 (tt, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 2.61 (tt, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H, Me), 5.97–6.40 (m, 2H), 6.02 (s, 1H, H), 6.73–6.79 (m, 1H), 6.83–7.14 (m, 2H), 6.95–7.03 (m, 2H), 7.07–7.15 (m, 1H), 7.23–7.35 (m, 3H), 7.37–7.44 (m, 1H), 8.21–8.29 (m, 1H,

H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.3 (CH<sub>2</sub>), 5.4 (CH<sub>2</sub>), 7.6 (CH<sub>2</sub>), 7.7 (CH<sub>2</sub>), 10.0 (CH), 18.3 (CH), 32.0 (CH<sub>3</sub>), 108.5 (CH), 111.4 (C), 118.8 (CH), 119.7 (CH), 120.8 (CH), 121.0 (CH), 124.8 (CH), 125.0 (CH), 125.6 (CH), 125.7 (2 × CH, bs), 127.0 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (C), 130.1 (2 × CH, bs), 131.1 (C), 136.4 (C), 138.0 (C), 138.9 (C), 139.3 (C), 142.9 (C), 143.5 (C), 149.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 413 (M<sup>+</sup>, 100), 144 (22).

**HRMS** calcd for C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N, 413.2144; found, 413.2146.

**Isomer E:** Yellow solid; M.p. 180–182 °C.

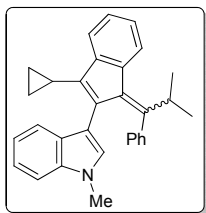
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.15–(-0.01) (m, 1H), 0.13–0.34 (m, 3H), 0.54–0.72 (m, 3H), 0.72–0.82 (m, 1H), 1.84 (tt, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 2.07 (tt, *J* = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H, Me), 5.65 (ad, *J* = 7.9 Hz, 1H, H), 6.70–6.77 (m, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.12–7.25 (m, 3H), 7.14 (s, 1H, H), 7.25–7.32 (m, 1H), 7.33–7.40 (m, 2H), 7.40–7.48 (m, 3H), 7.70 (ad, *J* = 7.9 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.3 (CH<sub>2</sub>), 5.8 (CH<sub>2</sub>), 6.0 (CH<sub>2</sub>), 6.6 (CH<sub>2</sub>), 9.5 (CH), 15.7 (CH), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 109.1 (CH), 113.6 (C), 119.1 (CH), 119.5 (CH), 121.6 (CH), 121.9 (CH), 123.5 (CH), 124.4 (CH), 126.1 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (2 × CH), 129.4 (C), 129.6 (CH, bs), 129.8 (CH, bs), 131.8 (C), 137.1 (C), 137.3 (C), 137.6 (C), 138.9 (C), 142.5 (C), 143.5 (C), 150.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 413 (M<sup>+</sup>, 100), 144 (14).

**HRMS** calcd for C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N, 413.2144; found, 413.2144.

**3-(3-Cyclopropyl-1-(2-methyl-1-phenylpropylidene)-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41i)**



Yield = 88%. Obtained as a 1/3.4 mixture of diastereoisomers which were isolated separately. Reaction time: 2 h.

**Isomer Z:** Yellow solid; M.p. 152–154 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.38–0.50 (m, 1H), 0.55–0.76 (m, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.65 (tt, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H, Me), 4.01–4.14 (m, 1H), 6.00 (s, 1H, H), 6.10–6.25 (m, 2H), 6.77–6.85 (m, 1H), 6.86–6.94 (m, 1H), 6.97–7.07 (m, 3H), 7.08–7.16 (m, 1H), 7.25–7.37 (m, 3H), 7.40–7.47 (m,

1H), 7.95 (ad, *J* = 8.6 Hz, 1H, H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.8 (CH<sub>2</sub>), 5.2 (CH<sub>2</sub>), 9.7 (CH), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 31.8 (CH), 32.0 (CH<sub>3</sub>), 108.6 (CH), 111.6 (C), 118.8 (CH), 119.8 (CH), 120.7 (CH), 121.0 (CH), 124.9 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (CH, bs), 125.3 (CH, bs), 125.5 (CH), 127.1 (CH), 129.1 (CH, bs), 129.3 (CH, bs), 129.7 (C), 129.8 (CH), 132.8 (C), 136.2 (C), 137.2 (C), 137.3 (C), 139.2 (C), 143.3 (C), 144.0 (C), 154.4 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 415 (M<sup>+</sup>, 100), 372 (46).

**HRMS** calcd for C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N, 415.2300; found, 415.2293.

**Isomer E:** Yellow solid; M.p. 146–148 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.51–0.70 (m, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 0.83–0.93 (m, 1H), 1.71 (tt, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 3.37–3.55 (m, 1H), 3.91 (s, 3H, Me), 5.74 (ad, *J* = 6.8 Hz, 1H, H),

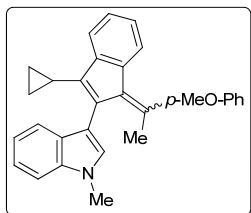
6.70–6.78 (m, 1H), 7.03–7.25 (m, 4H), 7.07 (s, 1H, H), 7.26–7.36 (m, 2H), 7.37–7.52 (m, 4H), 7.58 (ad,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.1$  ( $\text{CH}_2$ ), 5.5 ( $\text{CH}_2$ ), 9.6 (CH), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_3$ ), 109.2 (CH), 113.7 (C), 119.2 (CH), 119.5 (CH), 121.0 (CH), 122.0 (CH), 124.2 (CH), 124.7 (CH), 126.4 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 129.6 (C), 129.6 (CH), 131.2 (C), 136.2 (C), 137.2 (C), 138.1 (C), 140.3 (C), 142.7 (C), 145.0 (C), 154.1 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 415 ( $\text{M}^+$ , 100), 400 (22), 372 (48).

HRMS calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}$ , 415.2300; found, 415.2292.

### 3-(3-Cyclopropyl-1-(1-(4-methoxyphenyl)ethylidene)-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41p)



Yield = 95%. Obtained as a 1/2 mixture of diastereoisomers. Reaction time: 1 h.

**Isomer E:** Yellow solid; M.p. 198–200 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 0.59$ –0.81 (m, 3H), 0.84–0.94 (m, 1H), 1.78–1.86 (m, 1H), 1.87 (s, 3H, Me), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.25 (ad,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H), 6.76–6.82 (m, 1H), 6.97–7.02 (m, 2H), 7.06–7.17 (m, 2H), 7.11 (s, 1H, H), 7.20–7.37 (m, 4H), 7.42 (ad,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.55 (ad,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 5.2$  ( $\text{CH}_2$ ), 5.7 ( $\text{CH}_2$ ), 9.5 (CH), 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 32.7 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 109.6 (CH), 113.0 (C), 114.4 (CH, bs), 114.5 (CH, bs), 119.1 (CH), 119.8 (CH), 120.7 (CH), 122.0 (CH), 123.6 (CH), 124.4 (CH), 126.3 (CH), 128.6 (CH), 129.4 (CH, bs), 129.6 (C), 130.0 (CH, bs), 132.0 (C), 137.6 (C), 137.7 (C), 137.9 (C), 138.3 (C), 143.0 (C), 143.8 (C), 145.1 (C), 160.0 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 417 ( $\text{M}^+$ , 100), 402 (54).

HRMS calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}$ , 417.2093; found, 417.2082.

**Mixture of isomers Z/E (1.3/1):** Yellow solid;  $R_f = 0.20$  (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 5:1).

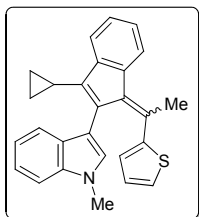
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 0.48$ –0.84 (m, 6H), 0.84–0.95 (m, 2H), 1.76–1.86 (m, 2H), 1.87 (s, 3H, Me, isomer E), 2.73 (s, 3H, Me, isomer Z), 3.44 (s, 3H, Me, isomer Z), 3.55 (s, 3H, Me, isomer Z), 3.88 (s, 3H, Me, isomer E), 3.90 (s, 3H, isomer E), 6.15 (s, 1H, H, isomer Z), 6.25 (ad,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H, isomer E), 6.34–6.75 (bs, 4H, isomer Z), 6.76–6.82 (m, 1H, isomer E), 6.92–7.19 (m, 3H, isomer Z), 6.97–7.02 (m, 2H, isomer E), 7.06–7.17 (m, 2H, isomer E), 7.11 (s, 1H, isomer E), 7.18–7.37 (m, 2H, isomer Z), 7.20–7.37 (m, 4H, isomer E), 7.37–7.50 (m, 2H, isomer Z), 7.42 (ad,  $J = 8.2$  Hz, 1H, isomer E), 7.55 (ad,  $J = 7.9$  Hz, 1H, isomer E), 7.91 (ad,  $J = 6.7$  Hz, 1H, H, isomer Z) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 5.3$  ( $2 \times \text{CH}_2$ , both isomers), 9.5 (CH, isomer E), 10.0 (CH, isomer Z), 24.2 ( $\text{CH}_3$ , isomer E), 25.9 ( $\text{CH}_3$ , isomer Z), 31.9 ( $\text{CH}_3$ , isomer Z), 32.7 ( $\text{CH}_3$ , isomer E), 55.0 ( $\text{CH}_3$ , isomer Z), 55.4 ( $\text{CH}_3$ , isomer E), 108.7 (CH, isomer Z), 109.6 (CH, isomer E), 111.7 (C, isomer Z), 113.0 (C, isomer E), 114.4 (CH, isomer E), 114.5 (CH, isomer E), 119.1 (CH, isomer E), 119.2 (CH, isomer Z), 119.7 (CH, isomer Z), 119.8 (CH, isomer E), 120.7 (CH, isomer E), 120.8 (CH, isomer Z), 121.2 (CH, isomer Z), 122.0 (CH, isomer E), 123.6 (CH, isomer E), 124.3 (CH, isomer Z), 124.4 (CH, isomer E), 125.0 (CH, isomer Z), 126.3 (CH, isomer E), 126.7 (CH, isomer Z), 128.6 (CH, isomer E), 129.4 (CH, isomer E), 129.6 (C, isomer E), 129.67 (C, isomer Z), 129.73 (CH, isomer Z), 130.0 (CH, isomer E), 132.0 (C, isomer E), 132.3 (C, isomer Z), 136.7 (C, isomer Z), 137.1 (C, isomer Z), 137.6 (C, isomer E), 137.7 (C, isomer E), 137.9 (C, isomer E), 138.1 (C, isomer Z), 138.3 (C, isomer E), 138.6 (C, isomer Z), 142.3 (C, isomer Z), 143.0 (C, isomer E), 143.5 (C, isomer Z), 143.8 (C, isomer E), 144.2 (C, isomer Z), 145.1 (C, isomer E), 158.8 (C, isomer Z), 160.0 (C, isomer E). In this compound some overlapping carbon signals are observed (4CH isomer Z) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 417 ( $\text{M}^+$ , 45), 402 (24), 149 (100), 94 (58).

HRMS calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}$ , 417.2093; found, 417.2099.

**3-(3-Cyclopropyl-1-(1-(thiophen-2-yl)ethylidene)-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41q)**



Yield = 93%. Obtained as a 1.3/1 mixture of diastereoisomers. Reaction time: 1 h.

**Mixture of isomers Z/E (1.3/1):** Yellow solid;  $R_f$  = 0.27 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 20:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.42–0.96 (m, 8H), 1.76–1.89 (m, 2H), 1.90 (s, 3H, Me, isomer *E*), 2.79 (s, 3H, Me, isomer *Z*), 3.48 (s, 3H, Me, isomer *Z*), 3.89 (s, 3H, Me, isomer *E*), 5.99–6.04 (m, 1H, isomer *Z*), 6.18–6.22 (m, 1H, isomer *Z*), 6.29 (s, 1H, H, isomer *Z*), 6.55 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H, isomer *E*), 6.85–6.94 (m, 2H), 7.03–7.20 (m, 7H), 7.20–7.33 (m, 5H), 7.34–7.40 (m, 2H), 7.40–7.45 (m, 1H, isomer *E*), 7.49–7.58

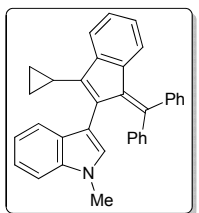
(m, 2H), 7.85 (ad,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H, isomer *Z*) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.5 (2 × CH<sub>2</sub>), 5.9 (2 × CH<sub>2</sub>), 9.7 (CH, isomer *E*), 10.4 (CH, isomer *Z*), 25.5 (CH<sub>3</sub>, isomer *E*), 27.2 (CH<sub>3</sub>, isomer *Z*), 32.0 (CH<sub>3</sub>, isomer *Z*), 32.7 (CH<sub>3</sub>, isomer *E*), 108.8 (CH, isomer *Z*), 109.4 (CH, isomer *E*), 111.8 (C, isomer *Z*), 112.7 (C, isomer *E*), 119.1 (CH, isomer *Z*), 119.3 (CH, isomer *E*), 119.9 (CH, isomer *E*), 120.0 (CH, isomer *Z*), 120.9 (CH, isomer *E*), 121.0 (CH, isomer *Z*), 121.2 (CH, isomer *Z*), 122.1 (CH, isomer *E*), 123.6 (CH, isomer *E*), 124.3 (CH, isomer *Z*), 124.9 (CH, isomer *E*), 125.0 (CH, isomer *Z*), 125.2 (CH, isomer *Z*), 125.9 (CH, isomer *Z*), 126.6 (CH, isomer *E*), 126.8 (CH, isomer *E*), 127.0 (CH, isomer *E*), 127.2 (CH, isomer *Z*), 127.7 (CH, isomer *E*), 128.3 (CH, isomer *E*), 128.4 (CH, isomer *Z*), 129.38 (C, isomer *E*), 129.43 (CH, isomer *Z*), 129.5 (C, isomer *Z*), 131.6 (C, isomer *E*), 132.0 (C, isomer *Z*), 135.4 (C, isomer *Z*), 136.3 (C, isomer *E*), 136.5 (C, isomer *Z*), 137.3 (C, isomer *E*), 137.5 (C, isomer *E*), 138.4 (C, isomer *Z*), 140.1 (C, isomer *E*), 140.4 (C, isomer *Z*), 142.8 (C, isomer *E*), 143.3 (C, isomer *Z*), 143.5 (C, isomer *Z*), 145.2 (C, isomer *E*), 146.4 (C, isomer *Z*), 147.3 (C, isomer *E*) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 393 (M<sup>+</sup>, 100), 378 (43).

**HRMS** calcd for C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NS, 393.1551; found, 393.1552.

**3-(3-Cyclopropyl-1-(diphenylmethylene)-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41r)**



Yield = 98%. Reaction time: 3 h. Orange solid; M.p. 83–85 °C.

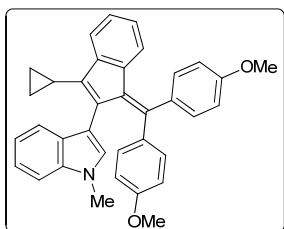
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.61–0.95 (m, 2H), 1.02–1.10 (m, 2H), 2.02 (tt,  $J$  = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H, Me), 6.09–6.26 (bs, 1H), 6.31 (s, 1H, H), 6.47 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H), 6.56–6.72 (bs, 1H), 6.77–6.84 (m, 1H), 6.85–6.92 (m, 1H), 6.88–7.05 (bs, 2H), 7.08–7.16 (m, 2H), 7.16–7.24 (m, 2H), 7.25–7.34 (bs, 1H), 7.35 (ad,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.41–7.49 (m, 3H), 7.48–7.5 (bs, 1H), 7.63 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.6 (2 × CH<sub>2</sub>), 10.8 (CH), 32.0 (CH<sub>3</sub>), 108.7 (CH), 111.2 (C), 119.2 (CH), 119.4 (CH), 120.9 (CH), 121.2 (CH), 123.8 (CH), 124.7 (CH), 126.0 (2 × CH, bs), 126.5 (CH), 127.1 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (2 × CH, bs), 129.4 (C), 129.7 (CH), 130.9 (2 × CH, bs), 131.5 (2 × CH, bs), 132.2 (C), 136.6 (C), 138.8 (C), 139.6 (C), 142.6 (C), 143.1 (C), 144.3 (C), 144.7 (C), 146.5 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 449 (M<sup>+</sup>, 100), 372 (15).

**HRMS** calcd for C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>N, 449.2144; found, 449.2141.

**3-(1-(Bis(4-methoxyphenyl)methylene)-3-cyclopropyl-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41s)**



Yield = 88%. Reaction time: 1 h. Orange solid; M.p. 231–234 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.54–0.90 (m, 2H), 0.97–1.10 (m, 2H), 1.99 (tt,  $J$  = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.48–5.66 (bs, 1H), 6.25 (s, 1H, H), 6.44–6.60 (bs, 2H), 6.59 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.68–6.83 (bs, 1H), 6.83–6.90 (m, 1H), 6.90–6.99 (m, 2H), 7.03–7.23 (m, 4H), 7.25–7.35 (m, 2H), 7.36–7.48 (bs, 1H), 7.58 (ad,  $J$  = 8.5 Hz, 1H) ppm.

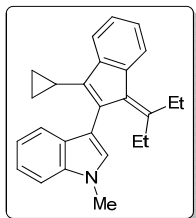
**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.5 (2 × CH<sub>2</sub>), 10.8 (CH), 31.9 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 108.6 (CH), 110.1 (CH, bs), 111.5 (C), 112.5 (CH, bs), 113.9 (CH, bs), 114.2 (CH, bs), 119.2 (CH), 119.3 (CH), 121.0 (CH), 121.2 (CH), 123.5 (CH), 124.4 (CH), 126.5 (CH), 129.6 (C), 129.7 (CH),

132.2 (CH, bs), 132.5 (C), 132.9 (CH, bs), 133.7 (2 × CH, bs), 135.4 (C), 136.5 (C), 136.7 (C), 138.4 (C), 139.2 (C), 142.8 (C), 143.6 (C), 146.4 (C), 159.2 (C), 160.6 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 509 ( $M^+$ , 100).

**HRMS** calcd for  $C_{36}H_{31}NO_2$ , 509.2355; found, 509.2352.

### 3-(3-Cyclopropyl-1-(pentan-3-ylidene)-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41t)



Yield = 69%. Reaction time: 6 h. Yellow solid; M.p. 112–114 °C.

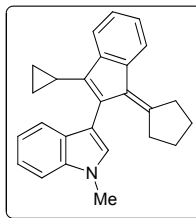
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.50–0.63 (m, 3H), 0.63–0.71 (m, 1H), 0.71 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.30 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.67 (tt,  $J$  = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 1.84–2.02 (m, 1H), 2.12–2.30 (m, 1H), 2.56–2.70 (m, 1H), 2.78–2.94 (m, 1H), 3.87 (s, 3H, Me), 6.99 (s, 1H, H), 7.06–7.13 (m, 1H), 7.21–7.31 (m, 3H), 7.35–7.41 (m, 1H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 5.0 ( $CH_2$ ), 5.4 ( $CH_2$ ), 9.2 (CH), 13.1 ( $CH_3$ ), 13.4 ( $CH_3$ ), 27.2 ( $CH_2$ ), 28.1 ( $CH_2$ ), 32.7 ( $CH_3$ ), 109.2 (CH), 113.7 (C), 119.5 (CH), 119.6 (CH), 121.0 (CH), 121.9 (CH), 124.0 (CH), 125.0 (CH), 126.2 (CH), 127.8 (CH), 129.7 (C), 131.9 (C), 135.7 (C), 137.1 (C), 137.2 (C), 142.5 (C), 143.2 (C), 155.6 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 353 ( $M^+$ , 95), 324 (100).

**HRMS** calcd for  $C_{26}H_{27}N$ , 353.2145; found, 353.2144.

### 3-(1-Cyclopentylidene-3-cyclopropyl-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41u)



Yield = 93%. Reaction time: 4 h. Yellow solid; M.p. 153–155 °C.

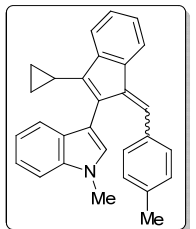
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.53–0.69 (m, 3H), 0.69–0.80 (m, 1H), 1.33–1.46 (m, 2H), 1.64–1.75 (m, 2H), 1.72–1.82 (m, 1H), 1.87–2.02 (m, 1H), 2.24–2.36 (m, 1H), 2.97–3.09 (m, 2H), 3.88 (s, 3H, Me), 6.96 (s, 1H, H), 7.06–7.14 (m, 1H), 7.20–7.32 (m, 3H), 7.36–7.42 (m, 1H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.71 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 5.2 ( $CH_2$ ), 5.7 ( $CH_2$ ), 9.3 (CH), 25.9 ( $CH_2$ ), 26.5 ( $CH_2$ ), 32.7 ( $CH_3$ ), 33.7 ( $CH_2$ ), 35.3 ( $CH_2$ ), 109.3 (CH), 113.1 (C), 119.5 (CH), 119.6 (CH), 121.0 (CH), 121.8 (CH), 123.5 (CH), 124.7 (CH), 126.0 (CH), 128.1 (CH), 129.5 (C), 132.0 (C), 133.6 (C), 137.4 (C), 137.8 (C), 141.8 (C), 143.0 (C), 154.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 351 ( $M^+$ , 100).

**HRMS** calcd for  $C_{26}H_{25}N$ , 351.1987; found, 351.1989.

### 3-(3-Cyclopropyl-1-(4-methylbenzylidene)-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41v)



Yield = 95%. Obtained as a 1/1 mixture of diastereoisomers. Reaction time: 4 h.

**Isomer Z**: Orange solid; M.p. 113–115 °C.

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.64–0.92 (m, 2H), 1.04–1.15 (m, 2H), 2.01 (tt,  $J$  = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.42 (s, 3H, Me), 6.21 (s, 1H, H), 6.54 (ad,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 6.69 (ad,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.07–7.14 (m, 1H), 7.17–7.32 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (ad,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (ad,  $J$  = 7.4 Hz, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 5.6 (2 ×  $CH_2$ ), 11.3 (CH), 20.8 ( $CH_3$ ), 32.1 ( $CH_3$ ), 109.0 (CH), 110.6 (C), 118.9 (CH), 119.4 (CH), 119.8 (CH), 121.0 (CH), 121.5 (CH), 125.1 (CH), 127.5 (2 × CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 130.0 (C), 129.5 (C), 129.8 (2 × CH), 129.9 (CH), 134.0 (C), 136.72 (C), 136.75 (C), 139.7 (C), 139.9 (C), 141.6 (C), 146.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 387 ( $M^+$ , 100), 296 (21), 282 (24).

**HRMS** calcd for  $C_{29}H_{25}NO$ , 387.1987; found, 387.1974.



**Mixture of isomers Z/E (1/1.7):** Orange solid.

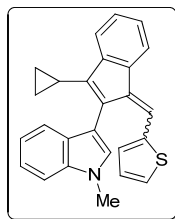
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.63–0.87 (m, 5H, both isomers), 0.87–0.96 (m, 1H, isomer *E*), 1.04–1.15 (m, 2H, isomer *Z*), 1.93 (tt, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H, isomer *E*), 2.02 (tt, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H, isomer *Z*), 2.17 (s, 3H, isomer *Z*), 2.40 (s, 1H, isomer *E*), 3.41 (s, 3H, Me, isomer *Z*), 3.88 (s, 3H, Me, isomer *E*), 6.21 (s, 1H, H, isomer *Z*), 6.54 (ad, *J* = 7.9 Hz, 2H, isomer *Z*) 6.69 (ad, *J* = 7.9 Hz, 2H, isomer *Z*), 6.95–7.02 (m, 1H, isomer *E*), 7.07–7.14 (m, 1H, isomer *Z*), 7.10 (s, 1H, isomer *E*), 7.17–7.32 (m, 4H, isomer *Z*), 7.08–7.42 (m, 8H, isomer *E*), 7.26 (s, 1H, isomer *E*), 7.56 (s, 1H, isomer *Z*), 7.55–7.60 (m, 1H, isomer *E*), 7.60 (ad, *J* = 7.9 Hz, 1H, isomer *Z*), 7.64–7.73 (m, 1H, isomer *E*), 7.70 (ad, *J* = 7.4 Hz, 1H, isomer *Z*) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.6 (2 × CH<sub>2</sub>, both isomers), 9.9 (CH, isomer *E*), 11.3 (CH, isomer *Z*), 20.8 (CH<sub>3</sub>, isomer *Z*), 21.2 (CH<sub>3</sub>, isomer *E*), 32.0 (CH<sub>3</sub>, isomer *Z*), 32.8 (CH<sub>3</sub>, isomer *E*), 109.0 (CH, isomer *Z*), 109.4 (C, isomer *E*), 109.5 (CH, isomer *E*), 110.6 (C, isomer *Z*), 118.9 (CH, isomer *Z*), 119.4 (CH, isomer *Z*), 119.5 (CH, isomer *E*), 119.7 (CH, isomer *E*), 119.8 (CH, isomer *Z*), 121.0 (CH, isomer *Z*), 121.45 (CH, isomer *E*), 121.50 (CH, isomer *Z*), 122.0 (CH, isomer *E*), 123.3 (CH, isomer *E*), 124.7 (CH, isomer *E*), 125.1 (CH, isomer *Z*), 127.5 (2 × CH, isomer *Z*), 127.6 (CH, isomer *Z*), 127.8 (CH, isomer *Z*), 128.0 (CH, isomer *E*), 129.0 (C, isomer *Z*), 129.3 (C, isomer *E*), 129.4 (2 × CH, isomer *E*), 129.5 (C, isomer *Z*), 129.6 (CH, isomer *E*), 129.80 (2 × CH, isomer *E*), 129.84 (2 × CH, isomer *Z*), 129.9 (CH, isomer *Z*), 132.4 (CH, isomer *E*), 133.3 (C, isomer *E*), 134.0 (C, isomer *Z*), 134.9 (C, isomer *E*), 135.4 (C, isomer *E*), 136.72 (C, isomer *Z*), 136.75 (C, isomer *Z*), 137.2 (C, isomer *E*), 138.1 (C, isomer *E*), 139.7 (C, isomer *Z*), 139.9 (C, isomer *Z*), 141.1 (C, isomer *E*), 141.4 (C, isomer *E*), 141.6 (C, isomer *Z*), 144.9 (C, isomer *E*), 146.2 (C, isomer *Z*) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 387 (M<sup>+</sup>, 82), 267 (48), 149 (88), 57 (100).

**HRMS** calcd for C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO, 387.1987; found, 387.1988.

**3-(3-Cyclopropyl-1-(thiophen-2-ylmethylene)-1*H*-inden-2-yl)-1-methyl-1*H*-indole (41w)**



Yield = 75%. Obtained as a 1/1.7 mixture of diastereoisomers *Z/E*. Reaction time: 1 h.

**Mixture of isomers Z/E (1/1.5):** Orange solid; R<sub>f</sub> = 0.27 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 20:1).

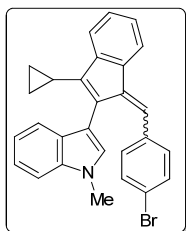
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.64–0.87 (m, 6H), 1.08–1.10 (m, 2H), 1.91–2.02 (m, 2H), 3.78 (s, 3H, Me, isomer *Z*), 3.90 (s, 3H, Me, isomer *E*), 6.61–6.65 (m, 1H, isomer *Z*), 6.64 (s, 1H, isomer *E*), 6.90 (s, 1H, isomer *Z*), 7.06–7.18 (m, 6H), 7.15 (s, 1H, isomer *E*), 7.23–7.36 (m, 5H), 7.37–7.41 (m, 2H, isomer *Z*), 7.41–7.43 (m, 1H, isomer *E*), 7.43–7.48 (m, 3H), 7.53–7.59 (m, 1H, isomer *Z*), 7.60 (s, 1H, isomer *Z*), 7.61–7.66 (m,

1H, isomer *E*), 7.70–7.74 (m, 1H, isomer *Z*), 8.10 (ad, *J* = 7.6 Hz, 1H, isomer *E*) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 5.6 (2 × CH<sub>2</sub>, isomer *Z*), 5.8 (2 × CH<sub>2</sub>, isomer *E*), 9.9 (CH, isomer *E*), 11.1 (CH, isomer *Z*), 32.6 (CH<sub>3</sub>, isomer *Z*), 32.8 (CH<sub>3</sub>, isomer *E*), 108.9 (C, isomer *E*), 109.6 (CH, isomer *Z*), 109.7 (CH, isomer *E*), 110.7 (C, isomer *Z*), 118.7 (CH, isomer *Z*), 119.68 (CH, isomer *Z*), 119.72 (CH, isomer *E*), 119.82 (CH, isomer *E*), 119.85 (CH, isomer *E*), 119.92 (CH, isomer *Z*), 120.8 (CH, isomer *Z*), 121.0 (CH, isomer *E*), 121.9 (CH, isomer *Z*), 122.1 (CH, isomer *E*), 123.2 (CH, isomer *E*), 123.6 (CH, isomer *E*), 125.1 (CH, isomer *E*), 125.2 (CH, isomer *Z*), 126.7 (CH, isomer *Z*), 127.5 (CH, isomer *Z*), 127.9 (CH, isomer *E*), 128.0 (CH, isomer *E*), 128.5 (CH, isomer *E*), 129.0 (C, isomer *Z*), 129.2 (CH, isomer *Z*), 129.4 (C, isomer *E*), 129.6 (C, isomer *Z*), 129.8 (CH, isomer *Z*), 129.9 (CH, isomer *Z*), 130.0 (CH, isomer *E*), 132.4 (CH, isomer *Z*), 133.4 (C, isomer *E*), 135.0 (C, isomer *E*), 137.36 (C, isomer *Z*), 137.43 (C, isomer *E*), 138.0 (C, isomer *Z*), 139.7 (C, isomer *Z*), 140.2 (C, isomer *Z*), 140.3 (C, isomer *E*), 141.2 (C, isomer *Z*), 141.7 (C, isomer *E*), 142.2 (C, isomer *E*), 145.1 (C, isomer *E*), 147.2 (C, isomer *Z*) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 379 (M<sup>+</sup>, 100).

**HRMS** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>NS, 379.1395; found, 379.1411.

**3-(3-Cyclopropyl-1-(4-bromobenzylidene)-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41x)**


Yield = 75%. Reaction time: 1 h. Obtained as a 1/1.5 mixture of diastereoisomers which were isolated separately. Reaction time: 4 h.

**Isomer Z:** Orange solid; M.p. 123–125 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.61–0.92 (m, 2H), 1.04–1.16 (m, 2H), 1.98 (tt, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H, Me), 6.20 (s, 1H, H), 6.64 (ad, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (ad, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.06–7.13 (m, 1H), 7.17–7.31 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.54 (ad, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (ad *J* = 7.1 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.7 (2 × CH<sub>2</sub>), 11.3 (CH), 32.2 (CH<sub>3</sub>), 109.3 (CH), 110.4 (C), 119.0 (CH), 119.6 (CH), 119.9 (CH), 120.8 (CH), 120.8 (C), 121.8 (CH), 125.4 (CH), 125.8 (CH), 128.1 (CH), 128.9 (C), 129.1 (C), 129.70 (CH), 129.74 (2 × CH), 131.2 (2 × CH), 135.8 (C), 136.7 (C), 139.4 (C), 141.3 (C), 141.7 (C), 147.3 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 453 [(M+2)<sup>+</sup>, 100], 451 (M<sup>+</sup>, 98), 296 (55), 282 (45).

**HRMS** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>NBr, 451.0936; found, 451.0933.

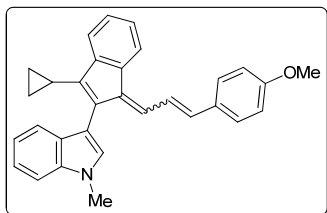
**Isomer E:** Orange solid; M.p. 73–75 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.61–0.91 (m, 4H), 1.86–1.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H, Me), 6.95–6.85 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.13–7.20 (m, 1H), 7.22–7.33 (m, 2H), 7.33–7.39 (m, 2H), 7.39–7.43 (m, 1H), 7.44–7.48 (m, 1H), 7.49–7.55 (m, 2H), 7.64 (ad, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.7 (2 × CH<sub>2</sub>), 10.0 (CH), 32.8 (CH<sub>3</sub>), 109.1 (C), 110.5 (CH), 119.7 (CH), 119.8 (CH), 121.3 (CH), 122.1 (CH), 122.1 (C), 123.2 (CH), 125.0 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (C), 129.6 (CH), 130.4 (CH), 131.5 (2 × CH), 131.9 (2 × CH), 133.0 (C), 135.2 (C), 136.9 (C), 137.2 (C), 142.1 (C), 142.5 (C), 145.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 453 [(M+2)<sup>+</sup>, 100], 451 (M<sup>+</sup>, 97), 296 (46), 282 (39).

**HRMS** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>NBr, 451.0936; found, 451.0930.

**3-(3-Cyclopropyl-1-((E)-1,3-diphenylallylidene)-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41y)**


Yield = 85%. Obtained as a 1/2 mixture of diastereoisomers *Z/E*.  
Reaction time: 2 h.

**Mixture of isomers *Z/E* (1/2.3):** Orange solid; *R<sub>f</sub>* = 0.20 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 4:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 0.60–0.94 (m, 8H, both isomers), 1.87–1.99 (m, 2H, both isomers), 3.73 (s, 3H, isomer *Z*), 3.80 (s, 3H, isomer *E*), 3.94 (s, 3H, isomer *E*), 3.98 (s, 3H, isomer *Z*), 6.53–6.61 (m,

2H, isomer *Z*), 6.62–6.77 (m, 3H, isomer *Z*), 6.72 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, isomer *E*), 6.83 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, isomer *E*), 6.89–6.97 (m, 2H, isomer *E*), 7.02–7.08 (m, 1H, isomer *Z*), 7.05–7.10 (m, 1H, isomer *E*), 7.12–7.31 (m, 9H), 7.31–7.35 (m, 1H, isomer *Z*), 7.28 (s, 1H, isomer *E*), 7.37–7.43 (m, 2H, isomer *Z*), 7.46–7.54 (m, 2H, isomer *E*), 7.55–7.60 (m, 2H, isomer *E*), 7.60–7.63 (m, 1H, isomer *Z*), 7.69–7.74 (m, 1H, isomer *Z*), 7.95 (dd, *J* = 15.2, 12.1 Hz, 1H, isomer *E*), 8.14 (ad, *J* = 7.1 Hz, 1H, H, isomer *E*) ppm.

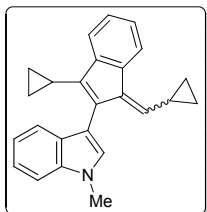
**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 7.1 (2 × CH<sub>2</sub>, isomer *Z*), 11.5 (CH, isomer *E*), 11.8 (CH, isomer *Z*), 33.80 (CH<sub>3</sub>, isomer *E*), 33.84 (CH<sub>3</sub>, isomer *Z*), 56.46 (CH<sub>3</sub>, isomer *Z*), 56.55 (CH<sub>3</sub>, isomer *E*), 110.1 (C, isomer *E*), 111.5 (CH, isomer *Z*), 111.6 (CH, isomer *E*), 113.2 (C, isomer *Z*), 116.0 (2 × CH, isomer *Z*), 116.4 (2 × CH, isomer *E*), 120.6 (CH, isomer *Z*), 121.28 (CH, isomer *Z*), 121.32 (CH, isomer *E*), 121.7 (CH, isomer *Z*), 122.4 (CH, isomer *Z*), 122.5 (CH, isomer *E*), 123.6 (CH, isomer *E*), 123.9 (CH, isomer *Z*), 124.9 (CH, isomer *E*), 125.7 (CH, isomer *E*), 126.3 (CH, isomer *Z*), 126.6 (CH, isomer *E*), 126.7 (CH, isomer *Z*), 128.9 (CH, isomer *Z*), 129.1 (CH, isomer *E*), 129.2 (CH, isomer *Z*), 130.0 (CH, isomer *E*), 130.3 (C, isomer *Z*), 130.8 (2 × CH, isomer *E*), 131.0 (C, isomer *E*), 131.10 (C, isomer *E*), 131.12 (2 × CH, isomer *Z*), 131.2 (C, isomer *Z*), 131.6 (CH, isomer *E*), 132.0 (C, isomer *E*), 132.3 (C, isomer *Z*), 134.1 (CH, isomer *E*), 135.0 (C, isomer *E*), 137.7 (C, isomer

*E*), 138.7 (CH, isomer *Z*), 139.2 (C, isomer *E*), 139.4 (C, isomer *Z*), 140.8 (C, isomer *Z*), 141.0 (C, isomer *Z*), 141.4 (CH, isomer *E*), 141.5 (CH, isomer *Z*), 142.4 (C, isomer *E*), 143.5 (C, isomer *Z*), 146.3 (C, isomer *E*), 147.1 (C, isomer *Z*), 162.2 (C, isomer *Z*), 162.7 (C, isomer *E*) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 429 ( $M^+$ , 60), 308 (100).

**HRMS** calcd for  $C_{31}H_{27}NO$ , 429.2093; found, 429.2090.

### 3-(3-Cyclopropyl-1-(cyclopropylmethylene)-1*H*-inden-2-yl)-1-methyl-1*H*-indole (**41z**)



Yield = 94%. Obtained as a 1/2.4 mixture of diastereoisomers *Z/E*. Reaction time: 1 h.

**Mixture of isomers *Z/E* (1/4)**: Yellow solid;  $R_f$  = 0.16 (hexane/Et<sub>2</sub>O, 40:1).

Data for isomer *E*:

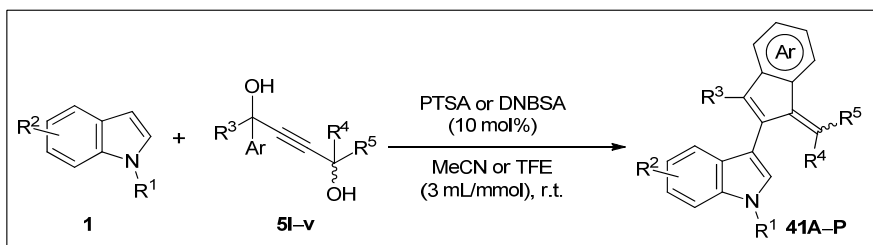
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.43–0.50 (m, 1H), 0.50–0.59 (m, 2H), 0.59–0.74 (m, 3H), 1.00–1.10 (m, 2H), 1.81–1.91 (m, 1H), 2.36–2.51 (m, 1H), 3.88 (s, 3H, Me), 5.64 (ad,  $J$  = 10.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H, H), 7.08–7.16 (m, 1H), 7.18–7.32 (m, 2H), 7.32–7.42 (m, 1H), 7.43–7.48 (m, 1H), 7.56–7.63 (m, 1H), 8.00 (ad,  $J$  = 7.3 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.9 (2  $\times$  CH<sub>2</sub>), 9.6 (2  $\times$  CH<sub>2</sub>), 9.8 (CH), 12.8 (CH), 33.0 (CH<sub>3</sub>), 109.2 (CH), 109.5 (C), 119.3 (CH), 119.4 (CH), 121.2 (CH), 121.7 (CH), 122.8 (CH), 124.3 (CH), 124.4 (CH), 126.8 (CH), 129.0 (C), 129.1 (CH), 132.4 (C), 136.0 (C), 136.8 (C), 138.0 (C), 139.2 (C), 140.3 (CH), 144.3 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 337 ( $M^+$ , 100), 144 (34).

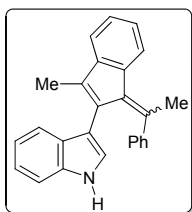
**HRMS** calcd for  $C_{25}H_{23}N$ , 337.1830; found, 337.1831.

### 3.2.2. Synthesis of 2-indol-3-ylbenzofulvenes **41A–P**



To a mixture of the corresponding 1,4-diol derivative **5** (0.5 mmol) and the corresponding indole **1** (0.5 mmol) in MeCN or TFE (1.5 mL) was added PTSA or DNBSA (10 mol%) (see Tables 3.2.3 and 3.2.4). The reaction mixture was stirred at r.t. until complete disappearance of the starting materials was observed by TLC or GC-MS. A solution of NaOH 1M (2 mL) was added and the separated aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2  $\times$  4 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel using mixtures of hexane/AcOEt as eluent to afford the corresponding benzofulvenes **41A–P**. Benzofulvenes **41K–O** were obtained with subsequent additions of PTSA (10 or 20 mol%, see Table 3.2.4). Furans **42D** and **42P** has been also isolated.

#### 1-Methyl-3-(3-methyl-1-(1-phenylethylidene)-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole (**41A**)



Yield = 87%. Obtained as a 1/1.1 mixture of *Z/E* isomers, which were isolated separately. Reaction time: 2 h.

**Isomer *Z***: Yellow solid; M.p. 51–53 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.95 (s, 3H), 2.51 (s, 3H, Me), 5.89 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H), 6.25–6.33 (bs, 1H, NH), 6.52–6.59 (m, 1H), 6.64–6.88 (bs, 2H), 6.81 (ad,  $J$  = 7.5

Hz, 1H), 7.00–7.15 (m, 4H), 7.21–7.30 (m, 3H), 7.36 (ad,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.89 (ad,  $J = 2.4$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 11.5$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 110.9 (CH), 113.5 (C), 119.3 (CH), 119.9 (CH), 121.0 (CH), 121.9 (CH), 124.2 (CH), 124.8 (CH), 125.7 (CH), 126.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 126.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.4 (CH), 128.7 (CH), 131.8 (C), 136.0 (C), 138.8 (C), 139.0 (C), 139.9 (C), 143.7 (C), 144.7 (C), 145.5 (C) ppm. In this compound an overlapping carbon signal is observed (1C).

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 347 ( $\text{M}^+$ , 100), 332 (53).

HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}$ , 347.1674; found, 347.1664.

**Isomer E:** Yellow solid; M.p. 88–90°C.

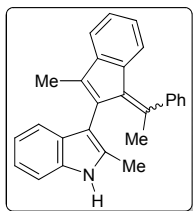
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 1.96$  (s, 3H), 2.00 (s, 3H, Me), 6.52 (ad,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H), 6.57 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H), 6.76–6.82 (bs, 1H), 6.82–6.89 (m, 1H), 7.05–7.26 (m, 10H), 7.70–7.77 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 11.3$  ( $\text{CH}_3$ ), 24.3 ( $\text{CH}_3$ ), 111.7 (CH), 114.8 (C), 118.9 (CH), 120.8 (CH), 121.1 (CH), 122.9 (CH), 123.2 (CH), 124.2 (CH), 125.4 (CH), 127.1 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (C), 129.37 (CH), 129.43 (CH), 131.3 (C), 136.9 (C), 138.2 (C), 138.4 (C), 141.1 (C), 144.6 (C), 144.7 (C), 146.4 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 347 ( $\text{M}^+$ , 100), 332 (60).

HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}$ , 347.1674; found, 347.1668.

### 1,2-Dimethyl-3-(3-methyl-1-(1-phenylethylidene)-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41B)



Yield = 75%. Obtained as a 1/2.4 mixture of *Z/E* isomers, which were isolated separately. Reaction time: 2 h.

**Isomer E:** Yellow solid; M.p. 96–98 °C.

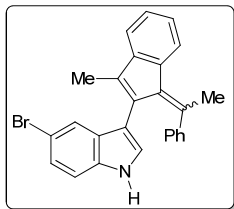
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 1.90$  (s, 3H), 2.00 (s, 3H, Me), 2.39 (s, 3H), 6.10 (ad,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H), 6.76–6.82 (m, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.12–7.21 (m, 2H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.30–7.51 (m, 7H), 8.11–8.19 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 10.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 12.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 110.6 (CH), 111.2 (C), 118.3 (CH), 119.7 (CH), 120.1 (CH), 121.7 (CH), 123.5 (CH), 124.7 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH, bs), 128.4 (CH, bs), 129.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.9 (C), 131.0 (C), 132.8 (C), 136.3 (C), 137.3 (C), 137.7 (C), 140.7 (C), 144.3 (C), 144.8 (C), 146.0 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 361 ( $\text{M}^+$ , 100), 346 (53).

HRMS calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}$ , 361.1830; found, 361.1828.

### 5-Bromo-1-methyl-3-(3-methyl-1-(1-phenylethylidene)-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41C)



Yield = 66%. Obtained as a 1/1 mixture of *Z/E* isomers, which were isolated separately. Reaction time: 3 h.

**Isomer Z:** Yellow solid; M.p. 158–160 °C.

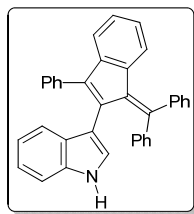
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 1.88$  (s, 3H), 2.46 (s, 3H, Me), 5.82 (ad,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H), 6.10–6.20 (bs, 1H), 6.42–6.55 (m, 3H), 6.59–6.80 (bs, 3H), 7.19–7.35 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.76–7.84 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta = 12.4$  ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 113.5 (C), 113.9 (C), 114.6 (CH), 120.6 (CH), 124.3 (CH), 125.4 (CH), 126.1 (CH), 127.2 (CH), 127.9 ( $2 \times \text{CH}$ , bs), 128.15 (CH), 128.22 (CH), 128.8 (CH), 130.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.8 (C), 132.7 (C), 136.7 (C), 139.75 (C), 139.82 (C), 140.6 (C), 145.8 (C), 145.9 (C), 146.5 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 427 ( $\text{M}^+ + 2$ , 98), 425 ( $\text{M}^+$ , 100), 331 (40).

HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{NBr}$ , 425.0779; found, 425.0775.

**3-(1-(Diphenylmethylene)-3-phenyl-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41D)**



Yield = 90%. Reaction time: 1.5 h. Orange solid; M.p. 237–239 °C.

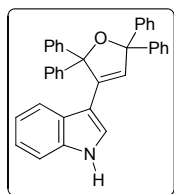
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 6.11 (ad, *J* = 2.3 Hz, 1H, H), 6.22–6.32 (bs, 1H, NH), 6.31–6.60 (bs, 2H), 6.47–6.56 (m, 1H), 6.64–6.72 (m, 1H), 6.73–6.91 (m, 4H), 6.93–7.09 (m, 6H), 7.09–7.23 (m, 3H), 7.29–7.42 (bs, 2H), 7.37–7.42 (m, 2H), 7.42–7.48 (m, 1H), 7.48–7.54 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 110.4 (CH), 112.8 (C), 119.4 (CH), 119.9 (CH), 120.8 (CH), 121.6 (CH), 123.7 (CH), 125.1 (CH), 125.2 (CH), 125.8 (2 × CH, bs), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 128.1 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 129.0 (C), 129.9 (2 × CH), 131.2 (2 × CH, bs), 131.7 (2 × CH, bs), 132.0 (C), 135.7 (C), 136.1 (C), 138.3 (C), 139.6 (C), 141.5 (C), 143.8 (C), 143.8 (C), 144.0 (C), 150.0 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 471 (M<sup>+</sup>, 100), 394 (25).

HRMS calcd for C<sub>36</sub>H<sub>25</sub>N, 471.1987; found, 471.1985.

**3-(2,2,5,5-Tetraphenyl-2,5-dihydrofuran-3-yl)-1H-indole (42D)**



Yield = 22%. White solid; M.p. 245–247 °C.

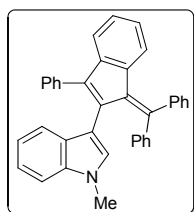
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.39 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H) 7.08 (s, 1H), 7.11–7.31 (m, 15H), 7.31–7.44 (bs, 8H), 7.92–8.04 (bs, 1H), 7.97–8.04 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 95.1 (C), 98.1 (C), 111.1 (C), 113.0 (CH), 121.4 (CH), 121.5 (CH), 123.5 (CH), 126.3 (CH), 127.8 (4 × CH), 127.9 (2 × CH), 128.1 (C), 128.4 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.8 (4 × CH), 129.2 (4 × CH), 130.5 (4 × CH), 137.9 (C), 139.8 (C), 146.0 (2 × C), 148.4 (2 × C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 489 (M<sup>+</sup>, 15), 412 (24), 384 (30), 105 (100).

HRMS calcd for C<sub>36</sub>H<sub>27</sub>NO, 489.2093; found, 489.2099.

**3-(1-(diphenylmethylene)-3-phenyl-1H-inden-2-yl)-1-methyl-1H-indole (41E)**



Yield = 85%. Reaction time: 2 h. Red solid; M.p. 220–222 °C.

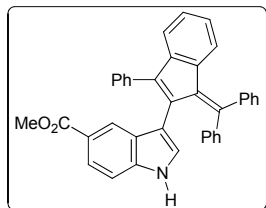
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.35 (s, 3H, Me), 6.26 (s, 1H, H), 6.48 (ad, *J* = 7.8 Hz, 1H, H), 6.52–6.85 (bs, 3H), 6.68–6.76 (m, 1H), 6.81–6.95 (m, 4H), 6.95–7.03 (m, 1H), 7.12–7.26 (m, 5H), 7.30–7.38 (m, 3H), 7.38–7.50 (m, 5H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 32.1 (CH<sub>3</sub>), 108.4 (CH), 108.8 (C), 119.0 (CH), 119.8 (CH), 120.8 (CH), 121.0 (CH), 123.8 (CH), 125.0 (CH), 125.0 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 128.8 (C), 128.9 (CH), 129.0 (2 × CH), 129.8 (2 × CH), 130.2 (CH), 131.1 (2 × CH), 131.4 (2 × CH), 132.1 (C), 136.2 (C), 136.6 (C), 138.2 (C), 139.9 (C), 142.1 (C), 143.3 (C), 143.9 (C), 144.1 (C), 149.8 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 485 (M<sup>+</sup>, 100).

HRMS calcd for C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>N, 485.2144; found, 485.2139.

**Methyl 3-(1-(diphenylmethylene)-3-phenyl-1H-inden-2-yl)-1H-indole-5-carboxylate (41F)**



Yield = 86%. Orange solid; M.p. 269–271 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ = 3.79 (s, 3H), 6.13–6.61 (bs, 3H), 6.27 (ad, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.64–6.76 (m, 1H), 6.79–6.89 (m, 1H), 6.93 (ad, *J* = 2.4 Hz, 1H, H), 7.02–7.08 (m, 1H), 7.09–7.35 (m, 8H), 7.40–7.65 (m, 5H), 7.98 (s, 1H), 10.92–10.99 (bs, 1H, NH) ppm.

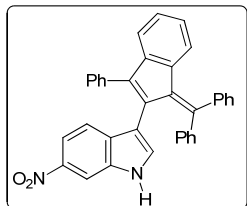
<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ = 110.9 (CH), 112.1 (C), 119.8 (CH), 120.1 (C), 121.9 (CH), 122.9 (CH), 123.3 (CH), 123.7 (CH), 126.0 (2 × CH, bs),

127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 128.1 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 129.0 (C), 129.9 (2 × CH), 131.2 (2 × CH, bs), 131.7 (2 × CH, bs), 132.0 (C), 135.7 (C), 136.1 (C), 138.3 (C), 139.6 (C), 141.5 (C), 143.8 (C), 143.8 (C), 144.0 (C), 150.0 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 529 ( $M^+$ , 100).

**HRMS** calcd for  $C_{38}H_{27}NO_2$ , 529.2042; found, 529.2042.

### 3-(1-(Diphenylmethylene)-3-phenyl-1H-inden-2-yl)-6-nitro-1H-indole (41G)



Yield = 75%. Reaction time: 1.5 h. Orange solid; M.p. 282–284 °C.

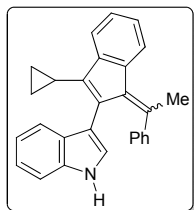
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $(CD_3)_2CO$ ):  $\delta$  = 6.28–7.08 (bs, 4H), 6.39–6.48 (m, 2H), 6.68–6.78 (m, 1H), 6.84–6.93 (m, 1H), 7.11–7.35 (m, 7H), 7.33–7.60 (m, 6H), 7.69–7.78 (m, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 10.43–10.55 (bs, 1H, NH) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $(CD_3)_2CO$ ):  $\delta$  = 108.8 (CH), 114.1 (C), 115.1 (CH), 120.8 (CH), 121.2 (CH), 124.8 (CH), 126.3 (CH), 127.3 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (2 × CH), 129.4 (2 × CH), 130.09 (CH), 130.15 (2 × CH), 130.6 (2 × CH), 131.67 (CH), 131.75 (C), 132.4 (2 × CH, bs), 133.7 (2 × CH, bs), 135.6 (C, bs), 136.8 (C), 139.2 (C), 140.4 (C), 142.5 (C), 143.8 (C), 144.6 (C), 145.0 (C), 145.8 (C), 151.2 (C) ppm. In this compound some overlapping carbon signals are observed (1CH, 1C).

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 299 ( $M^+$ , 66), 270 (46), 258 (100).

**HRMS** calcd for  $C_{36}H_{24}N_2O_2$ , 516.1838; found, 516.1836.

### 3-(3-Cyclopropyl-1-(1-phenylethylidene)-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41H)



Yield = 90%. Obtained as a 1/1 mixture of *Z/E* isomers. Reaction time: 2 h.

**Isomer Z:** Yellow solid; M.p. 70–72 °C.

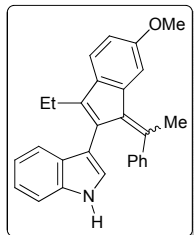
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 0.23–0.51 (bs, 2H), 0.68–0.79 (m, 2H), 1.66–1.82 (m, 1H), 2.50 (s, 3H, Me), 5.92 (ad,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H), 6.18–6.37 (bs, 1H, NH), 6.52–6.61 (m, 1H), 6.51–6.90 (bs, 3H), 7.04–7.21 (m, 4H), 7.21–7.31 (m, 2H), 7.39–7.53 (m, 2H), 7.78–7.89 (m, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 5.4 (2 ×  $CH_2$ ), 10.0 (CH), 25.9 ( $CH_3$ ), 110.5 (CH), 113.3 (C), 119.5 (CH), 119.9 (CH), 120.8 (CH), 121.6 (CH), 124.2 (CH), 124.6 (CH), 125.1 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (2 × CH), 127.0 (CH), 128.3 (2 × CH), 129.0 (C), 132.1 (C), 135.6 (C), 138.6 (C), 138.8 (C), 143.3 (C), 143.4 (C), 144.0 (C), 144.5 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 373 ( $M^+$ , 100), 358 (32).

**HRMS** calcd for  $C_{28}H_{23}N$ , 373.1830; found, 373.1824.

### 3-(3-Ethyl-6-methoxy-1-(1-phenylethylidene)-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41I)



Yield = 95%. Obtained as a 1/1 mixture of *Z/E* isomers, which were obtained separately.

**Isomer Z:** Orange solid; M.p. 132–134 °C.

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta$  = 1.07 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 2.42–2.55 (m, 2H), 2.49 (s, 3H, Me), 3.49 (s, 3H, OMe), 5.97 (ad,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H), 6.24–6.31 (bs, 1H, NH), 6.50–6.61 (m, 1H), 6.68–6.89 (bs, 4H), 7.02–7.21 (m, 4H), 7.25 (ad,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (ad,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (ad,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.0 ( $CH_3$ ), 19.3 ( $CH_2$ ), 25.9 ( $CH_3$ ), 55.9 ( $CH_3$ ), 110.5 (CH), 110.9 (CH), 112.9 (CH), 113.5 (C), 119.3 (CH), 119.4 (CH), 120.7 (CH), 121.6 (CH), 123.9 (CH), 126.1 (2 × CH), 128.7 (C), 128.8 (2 × CH, bs), 128.9 (C), 135.9 (C), 137.1 (C), 138.2 (C), 140.0 (C), 144.0 (C), 145.4 (C), 158.7 (C). In this compound some overlapping carbon signals are observed (1CH, 1C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 391 ( $M^+$ , 100), 376 (20), 362 (20).

**HRMS** calcd for  $C_{28}H_{23}N$ , 391.1936; found, 391.1943.

**Isomer E:** Yellow solid; M.p. 150–152 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 1.94 (s, 3H, Me), 2.39–2.58 (m, 2H), 3.20 (s, 3H, OMe), 6.07 (ad, *J* = 2.3 Hz, 1H, H), 6.63 (ad, *J* = 2.3 Hz, 1H, H), 6.73–6.79 (bs, 1H, NH), 6.79–6.87 (m, 1H), 6.96–6.28 (m, 9H), 7.77 (ad, *J* = 7.5 Hz, 1H) ppm.

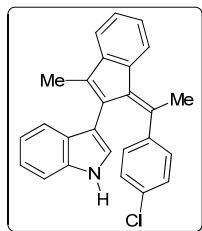
**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>), 110.0 (CH), 111.3 (CH), 112.7 (CH), 114.7 (C), 119.1 (CH), 120.3 (CH), 120.6 (CH), 122.6 (CH), 122.8 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (C), 128.3 (CH), 129.2 (C), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 136.3 (C), 136.6 (C), 137.4 (C), 139.3 (C), 140.8 (C), 145.9 (C), 146.7 (C), 157.8 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 391 (M<sup>+</sup>, 100), 376 (22), 362 (18).

**HRMS** calcd for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N, 391.1936; found, 391.1937.

**Table 3.2.4, Entry 3:** Yield = 65%. Two benzofulvene derivatives, **41J** and **41'J**, were obtained in a ca. 1.2/1 ratio. **41J** was obtained as a 1/1 mixture of *Z/E* isomers and **41'J** was obtained as a 1/1.1 mixture of *Z/E* isomers. Reaction time: 2 h.

**3-(1-(1-(4-Chlorophenyl)ethylidene)-3-methyl-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41J)**



**Isomer Z:** Yellow solid; M.p. 82–84 °C.

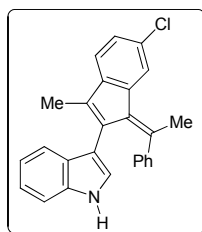
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 2.04 (s, 3H), 2.74 (s, 3H, Me), 6.10–6.46 (bs, 1H), 6.55 (ad, *J* = 2.4 Hz, 1H, H), 6.58–6.94 (bs, 3H), 6.94–7.05 (m, 1H), 7.07–7.18 (m, 1H), 7.18–7.28 (m, 2H), 7.28–7.46 (m, 3H), 7.93 (ad, *J* = 7.1 Hz, 1H, H), 7.84–8.01 (bs, 1H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 11.6 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 111.3 (CH), 113.8 (C), 119.5 (CH), 120.1 (CH), 121.0 (CH), 122.4 (CH), 124.8 (CH), 124.8 (CH), 126.0 (CH), 126.6 (2 × CH, bs), 127.7 (CH), 128.8 (C), 130.9 (2 × CH, bs), 131.6 (C), 132.5 (C), 136.5 (C), 138.5 (C), 139.3 (C), 140.0 (C), 142.94 (C), 143.01 (C), 145.4 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 383 (M<sup>+</sup>+2, 32), 381 (M<sup>+</sup>, 100), 366 (38).

**HRMS** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>NCl, 381.1284; found, 381.1286.

**3-(6-Chloro-3-methyl-1-(1-phenylethylidene)-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41'J)**



**Isomer Z:** Yellow solid; M.p. 66–68 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.99 (s, 3H), 2.75 (s, 3H, Me), 6.27–6.44 (bs, 1H), 6.47 (ad, *J* = 2.4 Hz, 1H, H), 6.58–6.96 (bs, 3H), 6.69–6.75 (m, 1H), 6.97–7.03 (m, 1H), 7.05–7.11 (m, 1H), 7.11–7.17 (m, 1H), 7.23–7.36 (m, 3H), 7.73–7.82 (bs, 1H, NH), 7.91 (ad, *J* = 1.8 Hz, 1H, H) ppm.

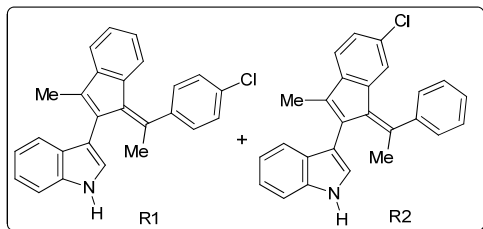
**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 11.1 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 110.8 (CH), 112.9 (C), 119.56 (CH), 119.61 (CH), 120.6 (CH), 121.7 (CH), 124.51 (CH), 124.54 (CH), 126.5 (2 × CH, bs), 126.7 (CH), 126.7 (CH), 128.3 (C), 129.1 (2 × CH, bs), 131.0 (C), 132.2

(C), 135.9 (C), 137.5 (C), 138.5 (C), 139.7 (C), 143.4 (C), 143.9 (C), 146.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI): *m/z* (%) 383 (M<sup>+</sup>+2, 32), 381 (M<sup>+</sup>, 100), 366 (32).

**HRMS** calcd for C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>NCl, 381.1284; found, 381.1281.

Mixture 2.2/1 of isomers (*E*)-3-(1-(1-(4-Chlorophenyl)ethylidene)-3-methyl-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole [2ae (isomer *E*), labelled as R1] and (*E*)-3-(6-Chloro-3-methyl-1-(1-phenylethylidene)-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole [2'ae (isomer *E*), labelled as R2]

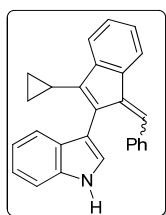


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.89 (s, 3H, Me, R1), 1.93 (s, 3H, Me, R2), 2.05 (s, 3H, R2), 2.06 (s, 3H, R1), 5.97 (ad, *J* = 1.8 Hz, 1H, H, R2), 6.21 (ad, *J* = 7.8 Hz, 1H, H, R1), 6.81–6.87 (m, 1H, R1), 7.08–7.58 (m, 23H, R1 and R2), 8.38–8.52 (bs, 2H, NH, R1 and R2) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 10.9 (CH<sub>3</sub>, R1), 10.9 (CH<sub>3</sub>, R2), 23.8 (CH<sub>3</sub>, R1), 24.0 (CH<sub>3</sub>, R2),

111.5 (CH, R1), 111.6 (CH, R2), 113.9 (C, R2), 114.2 (C, R1), 118.6 (CH, R1), 119.2 (CH, R2), 120.4 (CH, R1), 120.48 (CH, R2), 120.50 (CH, R1), 122.6 (CH, R1), 122.7 (CH, R2), 123.5 (CH, R1), 123.58 (CH, R1), 123.61 (CH, R2), 123.8 (CH, R2), 124.9 (CH, R1), 126.3 (CH, R2), 126.8 (CH, R1), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (C), 128.8 (C), 129.3 (CH), 129.39 (CH), 129.44 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 130.1 (CH), 131.0 (C), 131.7 (C), 133.8 (C), 136.8 (C), 137.2 (C), 137.9 (C), 139.0 (C), 139.8 (C), 141.0 (C), 142.6 (C), 143.1 (C), 144.2 (C), 144.4 (C), 145.4 (C), 146.8 (C) ppm. In this mixture some overlapping carbon signals are observed (1CH, 2C).

### 3-(1-Benzylidene-3-cyclopropyl-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole (41K)



Yield = 44%. Obtained as a 1/1.1 mixture of *Z/E* isomers, which were isolated separately. Reaction time: 4 h.

**Isomer Z:** Orange solid; M.p. 120–122 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.60–0.98 (m, 2H), 0.95–1.10 (m, 2H), 1.99 (tt, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 6.64 (ad, *J* = 2.4 Hz, 1H, H), 6.72–6.83 (m, 2H), 6.85–6.99 (m, 3H), 7.04–7.11 (m, 1H), 7.12–7.20 (m, 1H), 7.24–7.40 (m, 4H), 7.54 (ad, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.73–7.78 (m, 1H), 7.90–8.03 (bs, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 5.6 (2 × CH<sub>2</sub>), 11.0 (CH), 111.0 (CH), 112.4 (C), 118.9 (CH), 119.8 (CH), 119.9 (CH), 120.7 (CH), 122.0 (CH), 124.7 (CH), 125.3 (CH), 126.98 (2 × CH), 127.03 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (C), 129.4 (C), 130.0 (2 × CH), 136.0 (C), 136.5 (C), 139.8 (C), 140.1 (C), 141.7 (C), 147.0 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 359 (M<sup>+</sup>, 100).

HRMS calcd for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N, 359.1674; found, 359.1672.

**Isomer E:** Orange solid; M.p. 79–81 °C.

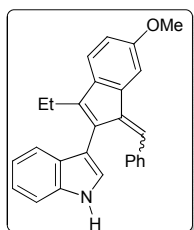
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.59–0.98 (m, 4H), 1.88–2.02 (m, 1H), 6.96–7.05 (m, 1H), 7.11–7.22 (m, 2H), 7.23–7.34 (m, 3H), 7.35–7.47 (m, 4H), 7.47–7.58 (m, 4H), 7.70 (ad, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.39–8.59 (bs, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 5.6 (2 × CH<sub>2</sub>), 9.8 (CH), 110.7 (C), 111.5 (CH), 119.7 (CH), 120.3 (CH), 121.1 (CH), 122.6 (CH), 123.2 (CH), 125.0 (CH), 125.3 (CH), 128.27 (CH), 128.30 (CH), 128.8 (2 × CH), 128.9 (C), 129.8 (2 × CH), 132.2 (CH), 133.1 (C), 135.4 (C), 136.5 (C), 138.0 (C), 141.9 (C), 141.9 (C), 145.2 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI): *m/z* (%) 359 (M<sup>+</sup>, 100).

HRMS calcd for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N, 359.1674; found, 359.1672.

### 3-(1-Benzylidene-3-ethyl-6-methoxy-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole (41L)



Yield = 42%. Obtained as a 1/1 mixture of *Z/E* isomers. Reaction time: 5 h.

**Isomer Z:** Orange solid; M.p. 111–113 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.52–2.61 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.67–6.77 (m, 3H), 6.81–6.88 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.91–7.01 (m, 3H), 7.06–7.18 (m, 1H), 7.22–7.33 (m, 1H), 7.32–7.40 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.99–7.07 (bs, 1H, NH) ppm.



$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 106.0 (CH), 111.0 (CH), 112.6 (CH), 112.7 (C), 119.8 (CH), 119.8 (CH), 120.4 (CH), 122.0 (CH), 124.0 (CH), 126.6 (C), 126.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (C), 130.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 135.7 (C), 136.2 (C), 136.4 (C), 140.6 (C), 141.7 (C), 149.1 (C), 159.4 (C).  
**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 377 ( $\text{M}^+$ , 100), 346 (15) ppm.

**Isomer E:** Orange solid; M.p. 71–73 °C.

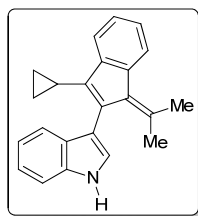
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 1.19 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 2.55–2.67 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 6.84 (dd,  $J$  = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.07–7.13 (m, 2H), 7.13–7.18 (m, 1H), 7.22–7.29 (m, 3H), 7.34–7.55 (m, 6H), 7.62 (ad,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.41–8.55 (bs, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 13.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 110.5 (CH), 110.6 (C), 111.6 (CH), 112.9 (CH), 119.5 (CH), 120.3 (CH), 120.8 (CH), 122.5 (CH), 124.8 (CH), 128.3 (CH), 128.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.4 (C), 132.2 (CH), 136.7 (C), 137.2 (C), 137.9 (C), 138.2 (C), 142.2 (C), 144.2 (C), 158.4 (C) ppm. In this compound an overlapping carbon signal is observed (C).

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 377 ( $\text{M}^+$ , 100).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}$ , 377.1780; found, 377.1777.

### 3-(3-Cyclopropyl-1-(propan-2-ylidene)-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41M)



Yield = 63%. Reaction time: 6 h. Yellow solid; M.p. 132–134 °C.

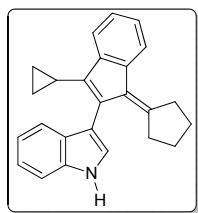
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.47–0.748 (m, 4H), 1.70–1.84 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.08–7.19 (m, 2H), 7.20–7.35 (m, 3H), 7.38–7.45 (m, 1H), 7.45–7.53 (m, 2H), 7.83–7.90 (m, 1H), 8.07–8.20 (bs, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.5 ( $\text{CH}_2$ ), 6.1 ( $\text{CH}_2$ ), 9.3 (CH), 24.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 111.0 (CH), 115.0 (C), 119.4 (CH), 119.9 (CH), 120.5 (CH), 122.2 (CH), 123.0 (CH), 123.9 (CH), 124.6 (CH), 125.9 (CH), 128.8 (C), 131.6 (C), 136.0 (C), 136.4 (C), 137.4 (C), 141.8 (C), 142.9 (C), 143.1 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 311 ( $\text{M}^+$ , 100), 296 (96), 281 (60), 268 (64).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}$ , 311.1674; found, 311.1676.

### 3-(1-Cyclopentylidene-3-cyclopropyl-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41N)



Yield = 70%. Reaction time: 5 h. Yellow solid; M.p. 100–102 °C.

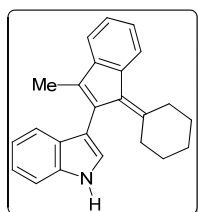
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.54–0.74 (m, 3H), 0.82–0.93 (m, 1H), 1.34–1.48 (m, 2H), 1.62–1.83 (m, 3H), 1.85–1.99 (m, 1H), 2.23–2.34 (m, 1H), 2.95–3.14 (m, 2H), 7.07–7.15 (m, 2H), 7.18–7.32 (m, 3H), 7.40–7.49 (m, 3H), 7.72 (ad,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 8.11–8.24 (bs, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.2 ( $\text{CH}_2$ ), 5.7 ( $\text{CH}_2$ ), 9.2 (CH), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 111.2 (CH), 114.6 (C), 119.6 (CH), 120.2 (CH), 120.7 (CH), 122.4 (CH), 123.3 (CH), 123.5 (CH), 124.8 (CH), 126.1 (CH), 129.0 (C), 131.8 (C), 133.5 (C), 136.4 (C), 137.8 (C), 142.0 (C), 143.1 (C), 154.2 (C) ppm.

**LRMS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 337 ( $\text{M}^+$ , 100), 308 (20), 294 (25), 280(20).

**HRMS** calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}$ , 337.1830; found, 337.1832.

### 3-(1-Cyclohexylidene-3-methyl-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41O)



Yield = 58%. Reaction time: 6 h. Yellow solid; M.p. 70–72 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.24–1.37 (m, 2H), 1.45–1.58 (m, 2H), 1.73–1.89 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.02–2.11 (m, 1H), 2.25–2.34 (m, 1H), 2.85–2.96 (m, 1H), 3.11–3.21 (m, 1H), 7.07 (ad,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H), 7.09–7.13 (m, 1H), 7.21–7.27 (m, 2H), 7.27–7.33

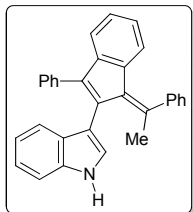
(m, 1H), 7.34–7.38 (m, 1H), 7.40–7.49 (m, 2H), 7.93 (ad,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.11–8.20 (bs, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 111.2 (CH), 115.5 (C), 118.8 (CH), 120.0 (CH), 121.0 (CH), 122.5 (CH), 122.7 (CH), 124.0 (CH), 125.1 (CH), 126.3 (CH), 128.8 (C), 131.0 (C), 134.3 (C), 136.5 (C), 137.7 (C), 138.5 (C), 144.5 (C), 155.1 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 325 ( $\text{M}^+$ , 100), 116 (20).

HRMS calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}$ , 325.1830; found, 325.1831.

### 3-(3-Phenyl-1-(1-phenylethylidene)-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41P)



Obtained as a 1/1 mixture of *Z/E* isomers, which were isolated separately.

#### Isomer E

Yellow solid; M.p. = 221–225 °C.

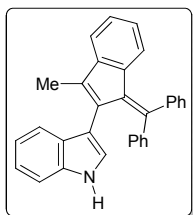
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 1.98$  (s, 3H), 6.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H), 6.77–6.86 (m, 1H), 7.00 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H), 7.04–7.16 (m, 2H), 7.17–7.28 (m, 6H), 7.29–7.38 (m, 2H), 7.38–7.54 (m, 5H), 7.62 (ad,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.26–8.33 (bs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 23.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 110.5 (CH), 113.0 (C), 118.8 (CH), 119.49 (CH), 119.51 (CH), 121.6 (CH), 122.9 (CH), 123.0 (CH), 124.0 (CH), 125.6 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (2 × CH, bs), 127.2 (CH), 127.3 (2 × CH), 128.4 (2 × CH, bs), 128.5 (C), 128.8 (2 × CH), 130.7 (C), 135.3 135.5 (C), 136.5 (C), 136.7 (C), 142.3 (C), 143.5 (C), 145.0 (C), 147.2 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 409 ( $\text{M}^+$ , 100).

HRMS calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}$ , 409.1830; found, 409.1822.

### 3-(1-(Diphenylmethylene)-3-methyl-1H-inden-2-yl)-1H-indole (41'P)



Yellow solid; M.p. = 90–92 °C.

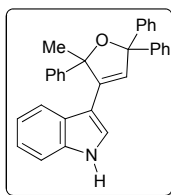
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 2.13$  (s, 3H), 6.15–6.51 (bs, 1H), 6.36 (ad,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H), 6.51–6.98 (bs, 3H), 6.67 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H), 6.69–6.75 (m, 1H), 6.80–6.88 (m, 1H), 6.99–7.05 (m, 1H), 7.05–7.10 (m, 1H), 7.14–7.23 (m, 2H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.33–7.41 (m, 2H), 7.41–7.51 (m, 4H), 7.77–7.91 (bs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 11.5$  ( $\text{CH}_3$ ), 110.8 (CH), 113.0 (C), 118.6 (CH), 119.7 (CH), 120.7 (CH), 121.8 (CH), 123.5 (CH), 124.6 (CH), 124.7 (C), 125.0 (CH), 126.2 (2 × CH, bs), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 128.4 (C), 128.7 (CH), 129.0 (2 × CH, bs), 131.1 (2 × CH), 131.5 (CH, bs), 131.6 (CH, bs), 136.1 (C), 138.4 (C), 139.5 (C), 141.1 (C), 142.0 (C), 144.3 (C), 144.9 (C), 147.1 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 409 ( $\text{M}^+$ , 100).

HRMS calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}$ , 409.1830; found, 409.1829.

### 3-(2-Methyl-2,5,5-triphenyl-2,5-dihydrofuran-3-yl)-1H-indole (42P)



White solid; M.p. = 84–86 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.92$  (s, 3H), 6.41 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.18–7.35 (m, 10H), 7.35–7.42 (m, 2H), 7.42–7.49 (m, 2H), 7.49–7.56 (m, 2H), 7.58–7.67 (m, 2H), 7.96–8.05 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.2$  ( $\text{CH}_3$ ), 92.2 (C), 93.8 (C), 109.5 (C), 111.7 (CH), 120.6 (CH), 120.9 (CH), 123.0 (CH), 124.0 (CH), 125.1 (CH), 126.9 (2 × CH), 126.98 (C), 127.01 (2 × CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (2 × CH), 128.0 (CH), 128.4 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 136.4 (C), 140.1 (C), 144.6 (C), 146.7 (C), 147.9 (C) ppm.

LRMS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) 427 ( $\text{M}^+$ , 62), 350 (95), 322 (88), 105 (100).

HRMS calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}$ , 427.1936; found, 427.1939.