

Hydrogénation électrocatalytique de nitroindoles, du 5-nitrobenzofurane, du 5-nitrobenzothiophène et du 3-nitrocarbazole sur électrodes poreuses en milieu hydroéthanolique.

par

Geneviève Clément

Mémoire présenté à la Faculté des sciences en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, Novembre, 2004

Le 20 Dec 2004,
Date

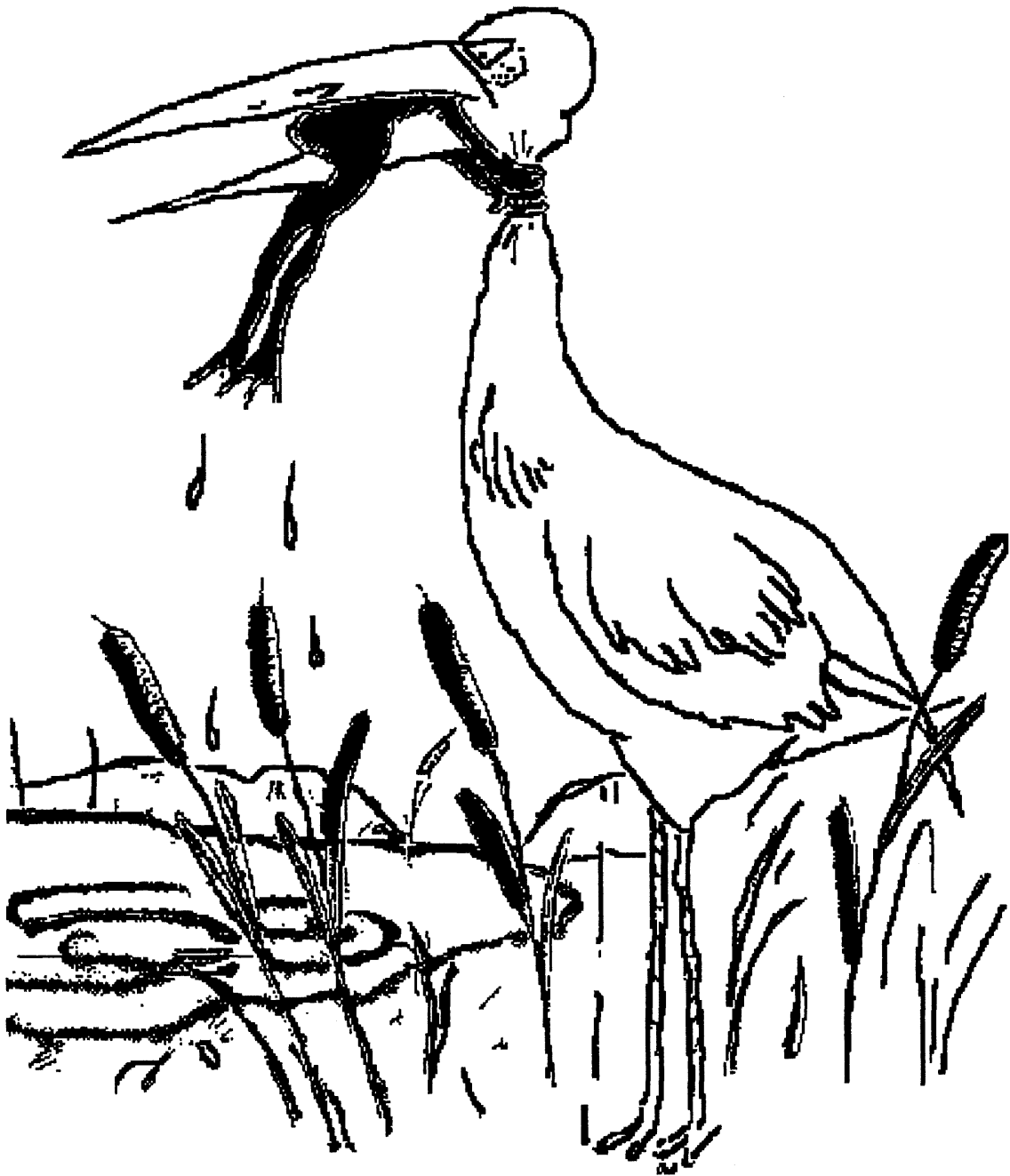
le jury a accepté le mémoire de Mme Geneviève Clément dans sa version finale.

Membres du jury

M. Jean Lessard
Directeur
Département de chimie

M. Yves Dory
Membre
Département de chimie

M. Claude Spino
Président-rapporteur
Département de chimie



Ne jamais abandonner !

SOMMAIRE

Dans ce mémoire, nous allons présenter l'étude de l'hydrogénation électrocatalytique des nitroindoles et des analogues des nitroindoles. Les composés à l'étude seront les 4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (1, 2, 3 et 4), la 5-nitroindoline (5), les N-méthyl- 4-, 5-, 6-, 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9), le 5-nitrobenzofurane (10), le 5-nitrobenzothiophène (11) et le 3-nitrocarbazole (12). Cette étude est liée aux travaux réalisés par I. Marcotte et L. Bouchard sur l'électroréduction des nitroindoles et de leurs analogues en milieu hydrométhanolique tamponné sur cathode de mercure. Dans un premier temps, nous allons effectuer une revue de la littérature où l'accent sera mis sur les travaux de Marcotte et de Bouchard. Par la suite, les connaissances sur l'hydrogénation électrocatalytique seront résumées, ce qui facilitera la lecture de ce mémoire.

Au cours du chapitre 1, nous présenterons les différents aspects concernant l'hydrogénation électrocatalytique du 5-nitroindole (2) et de la 5-nitroindoline (5). Nous verrons qu'il est possible d'obtenir, dans les conditions d'hydrogénation électrocatalytique, les dérivés aminés avec de bons rendements en produits isolés. Ensuite, nous verrons que l'hydrogénation de la double liaison indolique ne se produit que dans des conditions très spécifiques. Nous verrons également que lorsqu'un bon nucléophile est présent dans le milieu réactionnel, il peut s'additionner sur un intermédiaire d'hydrogénation, une diiminoquinone ou un iminoquinoneméthane, et que la quantité de nucléophile influence peu. Au cours des chapitres 2, 3 et 4, nous présenterons les synthèses des N-méthyl- 4-, 5-, 6-, 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9), du 5-nitrobenzofurane (10), du 5-nitrobenzothiophène (11) et du 3-nitrocarbazole (12), ainsi que les diverses méthodes utilisées pour obtenir les dérivés aminés. Encore une fois, nous verrons qu'il est possible d'obtenir, dans les conditions d'hydrogénation électrocatalytique, les dérivés aminés avec de bons rendements. Finalement, nous verrons comment l'analyse des résultats obtenus nous a permis de proposer des mécanismes pour l'hydrogénation électrocatalytique des nitroindoles et de leurs analogues.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le professeur Jean Lessard. Jean est un homme dynamique, passionné et passionnant. Il se fait toujours un plaisir de partager ses vastes connaissances et a à cœur la réussite de tous. Les discussions avec Jean sont toujours des plus enrichissantes et stimulantes. Merci d'avoir eu confiance en moi et de m'avoir donné ma chance.

Je veux également remercier Jean-Marc Chapuzet pour nos nombreuses discussions et les connaissances techniques qu'il m'a apporté. Merci, spécialement pour l'aide à la rédaction de ce mémoire.

Je tiens à remercier Lisa Carosi. Étudiante en projet de trimestre, Lisa a contribué à ce mémoire. Ce fut un véritable plaisir de travailler avec elle.

Je tiens aussi à remercier mes collègues de laboratoire et amis(es) qui ont fait en sorte que ces deux années ont été les plus agréables de toutes. Merci à Simon Robitaille, à Claude Sylvain, à Alexandre Drouin, à Philippe Gaudreault, à Cécilia Cristea, à Arnaud Schreyer, à Mégan Bertrand-Laperle, à Nicolas-Alexandre Bouchard et à Yannick Chouinard.

Je tiens à remercier mes parents et mes amis(es) pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de mes années d'études. Grâce à vous tous, les rêves sont devenus réalité.

Finalement, je tiens à remercier les employés du département de chimie. Je tiens à remercier plus spécialement Réal Dubuc pour l'aide qu'il m'a apportée et pour son professionnalisme. Réal est un homme merveilleux à la bonne humeur contagieuse.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	I
SOMMAIRE	II
REMERCIEMENTS	III
TABLE DES MATIÈRES.....	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET FORMULES CHIMIQUES.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES	XII
LISTE DES SCHÉMAS.....	XIV
INTRODUCTION.....	1
I.1 Introduction générale.....	1
I.2 Revue bibliographique	3
I.2.1. Travaux de I. Marcotte.....	3
I.2.2. Travaux de L. Bouchard.....	11
I.2.3. Conclusion	18
I.3. Hydrogénation électrocatalytique.....	18
I.3.1. Généralités	18
I.3.2. Hydrogénation électrocatalytique des composés nitrés aromatiques	19
I.3.3. Chimiosélectivité.....	22
I.3.4. Conclusion	23
CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE ET HYDROGÉNATION ÉLECTROCATALYTIQUE DU 5-NITROINDOLE, DE LA 5-NITROINDOLINE ET LEURS ANALOGUES AMINÉS.....	24
1.1. Introduction	24
1.2. Synthèse et étude de la 5-aminoindoline (17)	24
1.2.1. Préparation de la 5-aminoindoline (17)	24
1.2.2. Conversion de la 5-aminoindoline (17) en 5-aminoindole (14).....	25
1.2.3. Conclusion	29
1.3. Étude du comportement de la 5-aminoindoline (17) et du 5-aminoindole (14) en présence d'hydrogènes chimisorbés	29
1.3.1. Présentation des résultats obtenus avec la 5-aminoindoline (17).....	29

1.3.2. Analyse des résultats	30
1.3.3. Présentation des résultats obtenus avec le 5-aminoindole (14)	32
1.3.4. Analyse des résultats en milieu neutre	33
1.3.5. Analyse des résultats en milieu basique	35
1.3.6. Conclusion	36
1.4. Étude de la 5-nitroindoline (5)	36
1.4.1. Présentation des résultats	37
1.4.2. Analyse des résultats	38
1.4.3. Conclusion	39
1.5. Étude du 5-nitroindole (2)	39
1.5.1. Présentation des résultats en milieu neutre	40
1.5.2. Analyse des résultats des HEC du 5-nitroindole (2) en milieu neutre	41
1.5.3. Présentation des résultats en milieu basique	44
1.5.4. Analyse des résultats des HEC du 5-nitroindole (2) en milieu basique	45
1.5.5. HEC du 5-nitroindole (2) en milieu basique en présence de thiophénol	48
1.5.6. Conclusion	50
CHAPITRE 2 : HYDROGÉNATION ÉLECTROCATALYTIQUE DES 4-, 6- ET 7-NITROINDOLES ET SYNTHÈSE DES AMINES CORRESPONDANTES.....	51
2.1. Introduction	51
2.2. Synthèse des 4-, 6- et 7-aminoindoles (13, 15 et 16).....	52
2.2.1. Présentation des résultats	52
2.2.2. Analyse des résultats	52
2.3. Étude des 4-, 6- et 7-nitroindoles (1, 3 et 4) en milieu neutre.....	53
2.3.1. Présentation des résultats des HEC	53
2.3.2. Analyse des résultats	53
2.3.3. Conclusion	56
2.4. Étude des 4-, 6- et 7-nitroindoles (1, 3 et 4) en milieu basique.....	56
2.4.1. Présentation des résultats des HEC	56
2.4.2. Analyse des résultats	57
2.4.3. Conclusion	60
2.5. Étude des 4-, 6- et 7-nitroindoles (1, 3 et 4) en milieu basique en présence de thiophénol....	61
2.5.1. Présentation des résultats des HEC	61

2.5.2. Analyse des résultats	61
2.5.3. Conclusion	64
CHAPITRE 3 : HYDROGÉNATION ÉLECTROCATALYTIQUE DES N-MÉTHYL-4-, 5-, 6- ET 7-NITROINDOLES ET SYNTHÈSE DES AMINES CORRESPONDANTES.....	65
3.1. Introduction	65
3.2. Synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) et des amines correspondantes	66
3.2.1. Synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9).....	66
3.2.2. Analyse des résultats	66
3.2.3. Synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (18, 19, 20 et 21)	67
3.2.4. Analyse des résultats	68
3.2.5. Conclusion	71
3.3. Études des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) en milieu neutre	71
3.3.1. Présentation des résultats	71
3.3.2. Analyse des résultats	72
3.3.3. Conclusion	76
3.4. Étude des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) en milieu basique.....	76
3.4.1. Présentation des résultats	76
3.4.2. Analyse des résultats	77
3.4.3. Présentation des résultats des HEC en présence de thiophénol	79
3.4.4. Conclusion	80
CHAPITRE 4 : HYDROGÉNATION ÉLECTROCATALYTIQUE DU 5-NITROBENZOFURANE, DU 5-NITROBENZOTHIOPHÈNE ET DU 3-NITROCARBAZOLE ET SYNTHÈSE DES AMINES CORRESPONDANTES.....	81
4.1. Introduction	81
4.2. Synthèse du 5-nitrobenzofurane (10), du 5-nitrobenzothiophène (11) et du 3-nitrocarbazole (12) et préparation des amines correspondantes	82
4.2.1. Synthèse du 5-nitrobenzofurane (10).....	82
4.2.2. Synthèse du 5-nitrobenzothiophène (11)	83
4.2.3. Synthèse du 3-nitrocarbazole (12)	84
4.2.4. Synthèse du 5-aminobenzofurane (22), du 5-aminobenzothiophène (23) et du 3-aminocarbazole (24).....	84

4.2.5. Analyse des résultats	85
4.2.6. Conclusion	86
4.3. Étude du 5-nitrobenzofurane (10), du 5-nitrobenzothiophène (11) et du 3-nitrocarbazole (12) en milieu neutre	86
4.3.1. Présentation des résultats	86
4.3.2. Analyse des résultats	87
4.3.3. Conclusion	89
4.4. Étude du 5-nitrobenzofurane (10), du 5-nitrobenzothiophène (11) et du 3-nitrocarbazole (12) en milieu basique	90
4.4.1. Présentation des résultats	90
4.4.2. Analyse des résultats	91
4.4.3. Conclusion	93
CONCLUSION GÉNÉRALE	94
PARTIE EXPÉRIMENTALE	96
Remarques générales	96
Études électrochimiques	98
Appareillage	98
Mode opératoire type d'une hydrogénation électrocatalytique sur électrode de métaux de Raney en mode potentiostatique	98
Préparation des électrodes poreuses	100
Précisions sur la synthèse des produits non commerciaux	101
Modes opératoires : Synthèses des produits non commerciaux	102
Caractérisation des produits formés par hydrogénation électrocatalytique des nitroindoles en présence de thiophénol	119
RÉFÉRENCES ET NOTES	121
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DE CARBONE	123

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET FORMULES CHIMIQUES

AcOEt	Acétate d'éthyle
AcONa	Acétate de sodium
AcOH	Acide acétique
Bu ₄ NOH	Hydroxyde de tétrabutyl ammonium
Cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CHCl ₃	Trichlorométhane
CH ₃ CN	Acétonitrile
CH ₃ COOH	Acide acétique
CH ₃ I	Iodométhane
CoR	Cobalt de Raney
CuD	Cuivre de Devarda
CPV	Chromatographie en phase vapeur
ΔH_f	Enthalpie de formation
E	Potentiel
E _{ECS}	Potentiel de l'électrode au calomel saturé
E _{ref}	Potentiel de l'électrode de référence
EP	Électroréduction protonation
HC	Hydrogénation catalytique
HEC	Hydrogénation électrocatalytique
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie)
IR	Infrarouge
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie)
MeOH	Méthanol
M(H)	Hydrogène chimisorbé sur un métal M
NaOH	Hydroxyde de sodium
NiR	Nickel de Raney

Nu	Nucléophile
OMF	Orbitale Moléculaire Frontière
RMN	Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire
SMBR	Spectroscopie de masse basse résolution
SMHR	Spectroscopie de masse haute résolution

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Comportement de la 5-aminoindoline (17) (12 mM) en présence d'hydrogènes chimisorbés sur métaux de Raney en milieu neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH ; éthanol-eau 90:10 v/v).	30
Tableau 2. Comportement du 5-aminoindole (14) (12 mM) en présence d'hydrogènes chimisorbés sur métaux de Raney en milieu neutre ^a et basique ^b .	33
Tableau 3. Étude de la récupération du 5-aminoindole (14) (12 mM) en milieu neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH) après 24 heures en solution.	34
Tableau 4. HEC de la 5-nitroindoline (5) (12 mM) sur métaux de Raney en milieu neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH ; éthanol-eau 90:10 v/v).	37
Tableau 5. HEC du 5-nitroindole (2) (12 mM) sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH).	41
Tableau 6. HEC du 5-nitroindole (2) (12 mM) sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique basique (0.15 M KOH).	45
Tableau 7. Étude de la réactivité des catalyseurs de Raney à réduire le 5-nitroindole (2) (12 mM) en milieu basique (0.15 M KOH ; éthanol- eau, 90:10 v/v).	47
Tableau 8. HEC du 5-nitroindole (2) (12 mM) sur CuD en milieu basique (0.15 M KOH; éthanol-eau 48:52 v/v) avec l'ajout de thiophénol.	48
Tableau 9. Synthèse des 4-, 6- et 7-aminoindoles (13, 15 et 16) par réduction chimique des 4-, 6- et 7-nitroindoles (1, 3 et 4) dans l'éthanol en milieu acide (HCl 5 M).	52
Tableau 10. HEC des 4-, 6- et 7-nitroindoles (1, 3 et 4) (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH; éthanol-eau 48:52 v/v).	53
Tableau 11. HEC des 4-, 6- et 7-nitroindoles (1, 3 et 4) sur cuivre de Devarda en milieu basique (0.15 M KOH ; éthanol-eau 48:52 v/v).	57
Tableau 12. HEC des 4-, 6- et 7-nitroindoles (1, 3 et 4) (12 mM) en présence de thiophénol (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu basique (0.15 M KOH ; éthanol-eau 48:52 v/v).	61
Tableau 13. Synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) par méthylation des 4-, 5-, 6-et 7-nitroindoles (1, 2, 3 et 4).	66
Tableau 14. Synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (18, 19, 20 et 21) par réduction chimique des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) dans l'éthanol en milieu acide (HCl 5 M).	68

Tableau 15. HEC des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH; éthanol-eau 48:52 v/v).....	72
Tableau 16. HEC des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu basique (0.15 M KOH; éthanol-eau 48:52 v/v).	77
Tableau 17. Synthèse du 5-aminobenzofurane (22), du 5-aminobenzothiophène (23) et du 3-aminocarbazole (24) par réduction chimique des analogues de nitroindoles 10, 11 et 12 dans l'éthanol en milieu acide (HCl 5 M).....	85
Tableau 18. HEC du 5-nitrobenzofurane (10), du 5-nitrobenzothiophène (11) et du 3-nitrocarbazole (12) (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH ; éthanol-eau 48:52 v/v).....	87
Tableau 19. HEC du 5-nitrobenzofurane (10), du 5-nitrobenzothiophène (11) et du 3-nitrocarbazole (12) (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu basique (0.15 M KOH ;.....	91
éthanol-eau 48:52 v/v).	91
Tableau 20. Composition des solutions hydroalcooliques utilisées lors des HEC.	97
Tableau 21. Composition et caractéristiques des électrodes poreuses.	101

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Les nitroindoles et analogues nitrés.....	2
Figure 2. Les aminoindoles et analogues aminés.....	2
Figure 3. La 6-nitroindoline et le 6-nitrobenzofurane.....	3
Figure 4. Les intermédiaires diiminoquinoniques et les intermédiaires hydroxylés.	8
Figure 5. Le 6-nitrobenzothiophène, le 2-nitrocarbazole et le N-méthyl-5-azoindole.....	12
Figure 6. Adduits obtenus à partir de l'intermédiaire 53^+	15
Figure 7. Adduits obtenus à partir de l'intermédiaire $53H^{2+}$	16
Figure 8. Le 5-nitroindole, la 5-nitroindoline, le 5-aminoindole et la 5-aminoindoline.....	24
Figure 9. La 5-nitroindoline.....	36
Figure 10. Le 5-nitroindole.....	40
Figure 11. Le 4-nitroindole, le 6-nitroindole et le 7-nitroindole et les aminoindoles correspondantes.	51
Figure 12. Les intermédiaires impliqués dans le mécanisme d'oligomérisation et/ou polymérisation.	55
Figure 13. Les intermédiaires électrophiles.....	58
Figure 14. Le 7-méthoxy-4-aminoindole, le 6-méthoxy-7-aminoindole et le 4-azoindole.....	60
Figure 15. Le 7-phénylsulfanyl-4-aminoindole et le 7-phénylsulfanyl-6-aminoindole.....	62
Figure 16. Les 4-aminoindoles mono et disubstitués, les 6-aminoindoles monosubstitués et le 6-phénylsulfanyl-7-aminoindole.....	63
Figure 17. Le N-méthyl-4-nitroindole, N-méthyl-5-nitroindole, N-méthyl-6-nitroindole N-méthyl-7-nitroindole et les amines correspondantes.....	65
Figure 18. Le N-méthyl-4-chloro-5-aminoindole et la N-méthyl-6-aminoindoline.....	69
Figure 19. Les intermédiaires impliqués dans le mécanisme d'oligomérisation et/ou polymérisation.	75
Figure 20. Les intermédiaires électrophiles.....	78
Figure 21. Le N-méthyl-4-méthoxy-5-aminoindole, le N-méthyl-5-azoindole, Le N-méthyl-7-méthoxy-6-aminoindole et le N-méthyl-6-azoindole.....	79
Figure 22. Le 5-nitrobenzofurane, le 5-nitrobenzothiophène, le 3-nitrocarbazole et les amines correspondantes.....	81
Figure 23. L'acide 2-formylphénoxyacétique.....	82
Figure 24. L'ester méthylique.....	83
Figure 25. Les intermédiaires électrophiles.....	88

Figure 26. Les intermédiaires impliqués dans le mécanisme de polymérisation.....	89
Figure 27. Le 5-azobenzofurane et le 5-azobenzothiophène.....	92
Figure 28. La dihydroxylamine.....	93
Figure 29. Cellule en H utilisée pour l'hydrogénation électrocatalytique.....	99

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.....	5
Schéma 2.....	6
Schéma 3.....	9
Schéma 4.....	10
Schéma 5.....	12
Schéma 6.....	14
Schéma 7.....	17
Schéma 8.....	18
Schéma 9.....	20
Schéma 10.....	21
Schéma 11.....	23
Schéma 12.....	25
Schéma 13.....	26
Schéma 14.....	27
Schéma 15.....	28
Schéma 16.....	28
Schéma 17.....	38
Schéma 18.....	42
Schéma 19.....	43
Schéma 20.....	49
Schéma 21.....	54
Schéma 22.....	59
Schéma 23.....	67
Schéma 24.....	69
Schéma 25.....	70
Schéma 26.....	73
Schéma 27.....	74
Schéma 28.....	75
Schéma 29.....	80

Schéma 30.....	82
Schéma 31.....	83
Schéma 32.....	84

INTRODUCTION

I.1 Introduction générale

La réduction électrochimique des composés aromatiques nitrés est un sujet très étudié. La distribution des produits obtenus dépend du substrat de départ, du potentiel de réduction, du milieu réactionnel et du matériel d'électrode utilisé pour effectuer la réduction. Il y a donc de nombreuses combinaisons possibles de paramètres. C'est ce qui fait toute la richesse de cette transformation électrochimique.¹

Les aminoindoles et les aminoindoles substitués trouvent de nombreuses applications particulièrement dans le domaine pharmaceutique² et cosmétique, d'où l'intérêt de développer des méthodes de synthèse simples et efficaces de ces molécules.³⁻⁴⁻⁵⁻⁶ Depuis 1996, le groupe de recherche du professeur J. Lessard s'intéresse à ces familles de composés. Une série de travaux a été réalisée sur l'électroréduction des nitroindoles et de leurs analogues sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique neutre, acide et basique. Les électrolyses préparatives ont conduit à un mélange d'aminindoles et d'aminindoles substitués dans des proportions variables. Les conditions d'électrolyse ont été optimisées de telle sorte qu'il a été possible d'obtenir, sélectivement et avec de bons rendements en produits isolés, les aminoindoles substitués correspondants. Ces travaux seront résumés lors de la revue bibliographique. Suite à ces résultats, nous avons entrepris de faire la synthèse sélective des dérivés aminés. Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser la méthode de l'hydrogénation électrocatalytique (HEC). Cette méthode trouve des applications dans l'industrie du textile⁷, tout comme en synthèse.⁸

Les travaux de maîtrise ici présentés ont porté plus particulièrement sur les nitroindoles dont le groupement nitro est attaché sur l'homocycle du squelette indolique, c'est-à-dire les 4-, 5-, 6-, et 7-nitroindoles (1, 2, 3 et 4), la 5-nitroindoline (5), les N-méthyl- 4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9), le 5-nitrobenzofurane (10), le 5-nitrobenzothiophène (11) et le 3-nitrocarbazole (12) (voir figure 1). Leurs homologues réduits, les aminoindoles 13 à 16 et 18 à 21 et les analogues aminés 17 et 22 à 24 (voir figure 2) sont à la base de plusieurs synthèses de modèles organiques plus complexes.

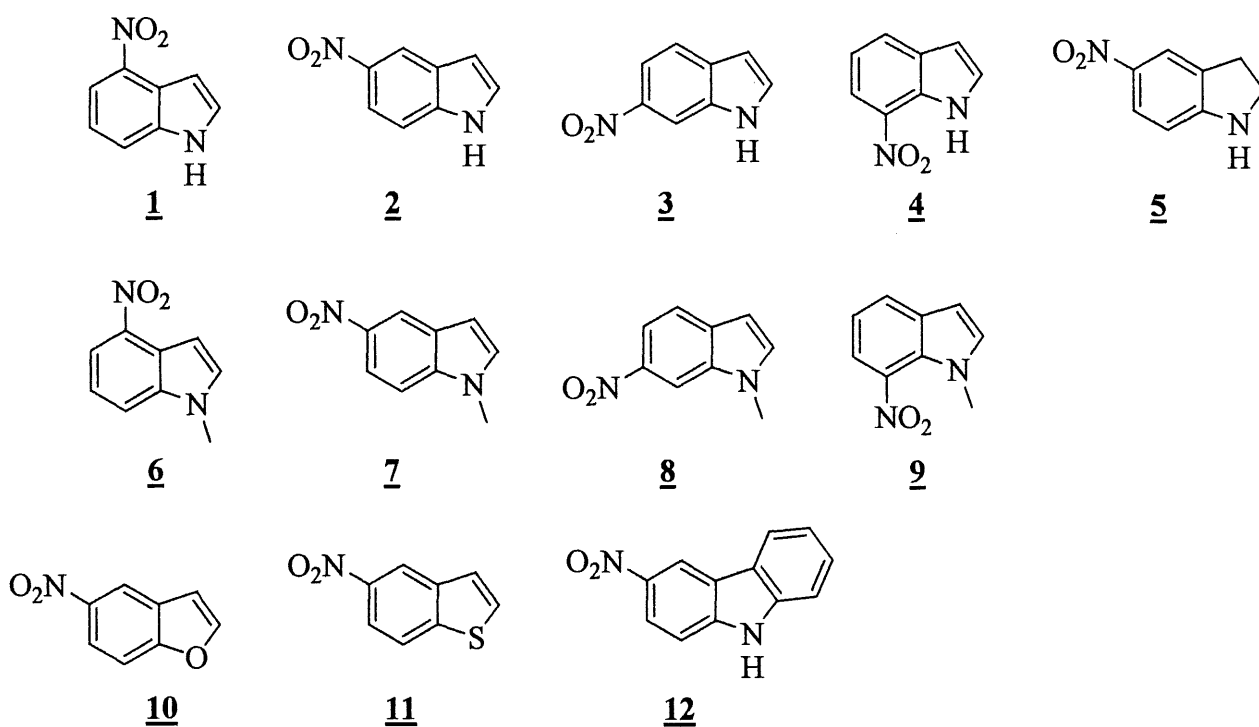


Figure 1. Les nitroindoles et analogues nitrés.

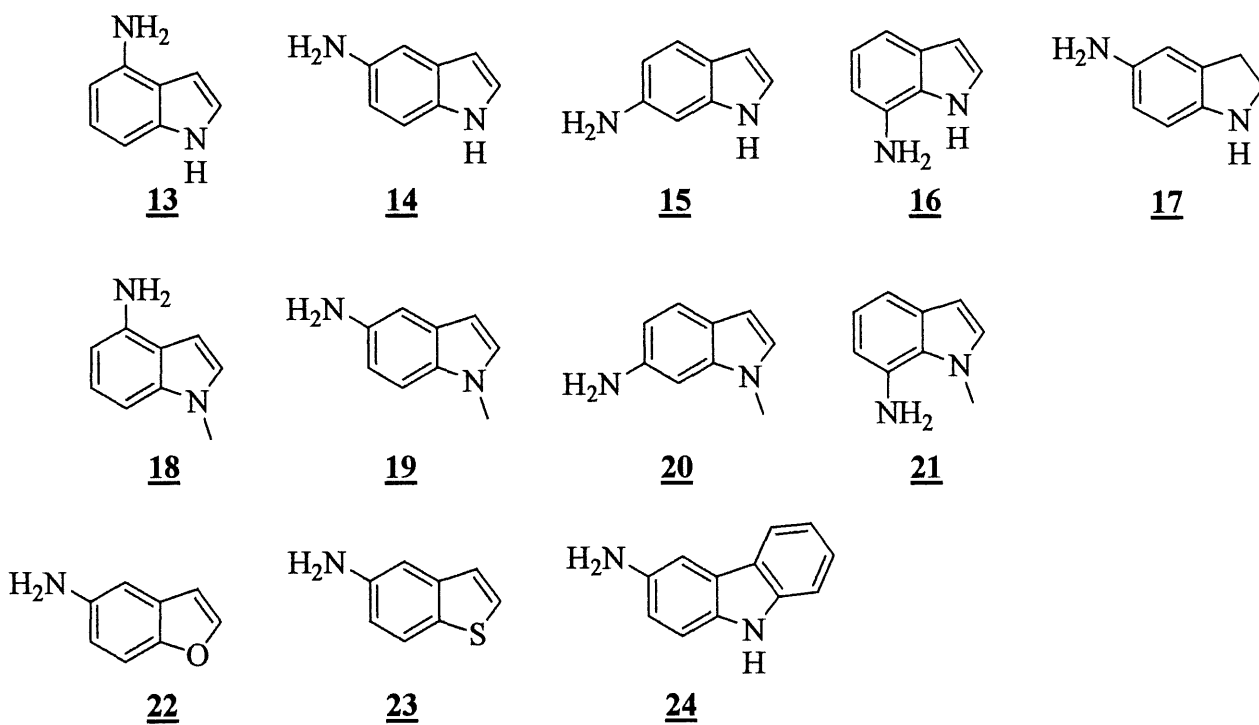


Figure 2. Les aminoindoles et analogues aminés.

I.2 Revue bibliographique

Il y a maintenant plus de 100 ans que Haber a découvert que différents produits peuvent être obtenus, plus ou moins sélectivement, selon le potentiel de travail utilisé, lors de l'électroréduction du nitrobenzène.⁹ La réduction électrochimique de ce composé a depuis été étudiée dans différents milieux et sur différents matériaux d'électrode. La réduction des composés aromatiques nitrés est particulièrement intéressante par sa complexité et de par la possibilité d'obtenir différents produits selon les conditions utilisées.

Malgré le fait que les nitroindoles **1**, **2**, **3** et **4** (figure 1) soient utilisés assez couramment en synthèse organique, peu d'études portent spécifiquement sur leur réduction. Nous exposerons donc les travaux qui traitent de leur réduction électrochimique. Dans un premier temps, nous exposerons brièvement les travaux de maîtrise de I. Marcotte¹⁰⁻¹¹, suivis des travaux de maîtrise de L. Bouchard, ces derniers ont réalisé des électrolyses préparatives sur cathode de mercure.¹²⁻¹³ Finalement, nous effectuerons une revue sur l'hydrogénation électrocatalytique pour faciliter la compréhension de cette méthode.

I.2.1. Travaux de I. Marcotte

Marcotte a réalisé des électrolyses préparatives sur cathode de mercure sur les nitroindoles **1**, **2**, **3**, et **4**, la 5-nitroindoline (**5**), la 6-nitroindoline (**36**), le 5-nitrobenzofurane (**10**) et le 6-nitrobenzofurane (**37**) (figures 1 et 3) dans les milieux hydrométhanoliques tamponnés avec et sans nucléophile ajouté (Nu=PhSH, EtSH).

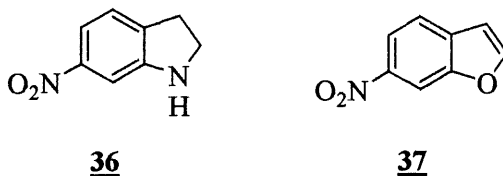


Figure 3. La 6-nitroindoline et le 6-nitrobenzofurane.

Les électrolyses ont d'abord été réalisées sur le 5-nitroindole (**2**). En milieu acide, en absence de nucléophile autre que le solvant, on note la formation de 5-aminoindole (**14**) et de 5-aminoindoles

substitués en position 4 de type **32** (Nu=Cl, Br, OMe) (voir schéma 1). En présence de nucléophile autre que le solvant, on note la formation de 5-aminoindole (**14**), de 5-aminoindoles substitués en position 4 de type **32** (Nu=OMe, SPh, SEt) ainsi que de 3-phénylesulfanyl-5-aminoindole (**33**; Nu=SPh). En milieu basique, en présence ou en absence de nucléophile autre que le solvant, on note la formation de 5-aminoindole (**14**) et de 5-aminoindoles substitués en position 4 de type **32** (Nu=OMe, SPh, SEt). En milieu neutre, lorsqu'il n'y a pas de nucléophile ajouté ou lorsque le nucléophile est de l'éthanthiol, seul le 5-aminoindole (**14**) est observé en faible rendement. Par contre, en présence d'un nucléophile tel que le thiophénol, seul le 4-phénylesulfanyl-5-aminoindole (**32**; Nu=SPh) est obtenu. Les produits obtenus varient en fonction de la nature du nucléophile et du milieu réactionnel. Marcotte propose le mécanisme illustré au schéma 1 pour la réduction électrochimique du 5-nitroindole (**2**) en milieu hydrométhanolique acide et basique. En milieu acide, le mécanisme est analogue sauf que certains intermédiaires et les amines formées sont protonés, par exemple **14**, **26**, **28**, **29**, **31**, **32**, et **33** (schéma 1).

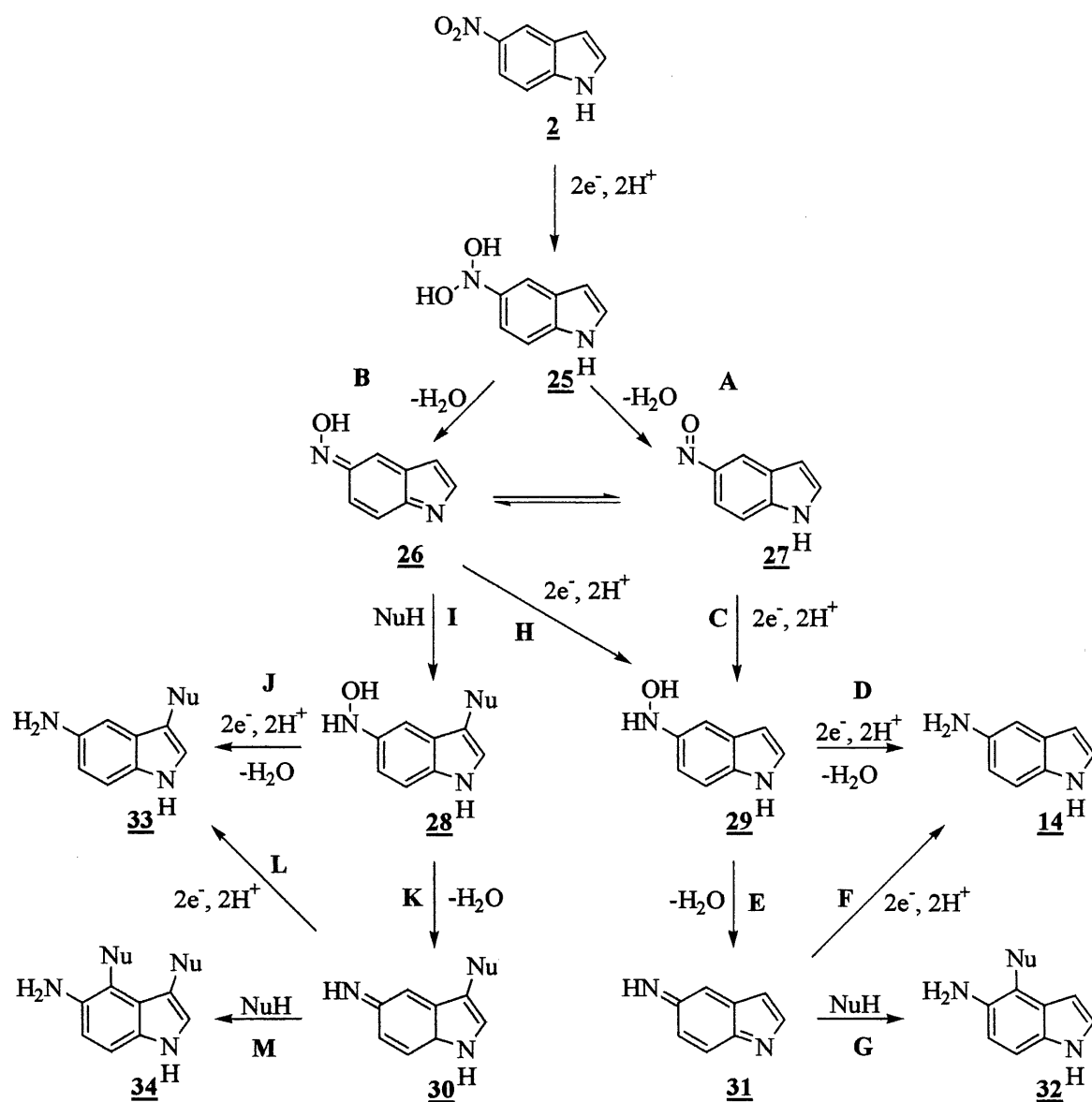


Schéma 1.

Le 5-nitroindole (**2**) est réduit par transferts successifs de 2 électrons et de 2 protons pour conduire à la dihydroxylamine **25**. Cette dernière peut se déshydrater pour former : (i) le 5-nitrosoindole (**27**) (voie A); (ii) l'intermédiaire hydroxydiiminoquinonique **26** (voie B). Ces deux formes tautomères sont en équilibre. Le nitroso **27** peut être réduit par le transfert de 2 électrons et de 2 protons pour former l'hydroxylamine **29** (voie C). Celle-ci peut se comporter de deux façons : (i) en milieu acide, comme elle est protonée, elle peut être réduite par le transfert de 2 électrons et de 2 protons pour conduire au 5-aminoindole (**14**) (voie D) et à l'eau; (ii) elle peut se déshydrater en intermédiaire diiminoquinonique

31 (voie E). Cet intermédiaire diiminoquinonique est un électrophile : un nucléophile peut s'y additionner pour former le 5-aminoindole monosubstitué en position 4, **32** (voie G). La régiochimie de l'addition sera discutée plus loin dans cette section. L'intermédiaire **31** peut également être réduit à l'électrode en 5-aminoindole (**14**) (voie F). L'intermédiaire hydroxydiiminoquinonique **26** peut être réduit pour générer l'hydroxylamine **29** (voie H). L'intermédiaire **26** peut aussi avoir un comportement électrophile, un nucléophile peut s'y additionner pour former l'hydroxylamine monosubstituée en position 3, **28** (voie I). Cette dernière peut se comporter de deux façons : (i) en milieu acide, elle peut être réduite par le transfert de 2 électrons et de 2 protons pour former de l'eau et le 5-aminoindole monosubstitué en position 3, **33** (voie J) ; (ii) elle peut se déshydrater en intermédiaire diiminoquinonique monosubstitué en position 3, **30** (voie K). Cet intermédiaire est aussi un électrophile, un nucléophile peut s'y additionner pour former le 5-aminoindole disubstitué en position 3 et 4, **34** (voie M). Par contre, l'intermédiaire **30** peut être réduit à l'électrode en 5-aminoindole monosubstitué en position 3, **33** (voie L). Marcotte n'a pas été en mesure d'isoler le 5-aminoindole disubstitué en position 3 et 4 de type **34**. Dans le but d'expliquer la formation des produits de substitution **32** et **33**, Marcotte a prouvé l'existence des l'intermédiaires diiminoquinoniques **31** et **26** en les piégeant par une réaction péricyclique. Pour ce faire, il a réalisé des électrolyses préparatives sur cathode de mercure en milieu acide en présence de cyclopentadiène en grand excès (schéma 2).

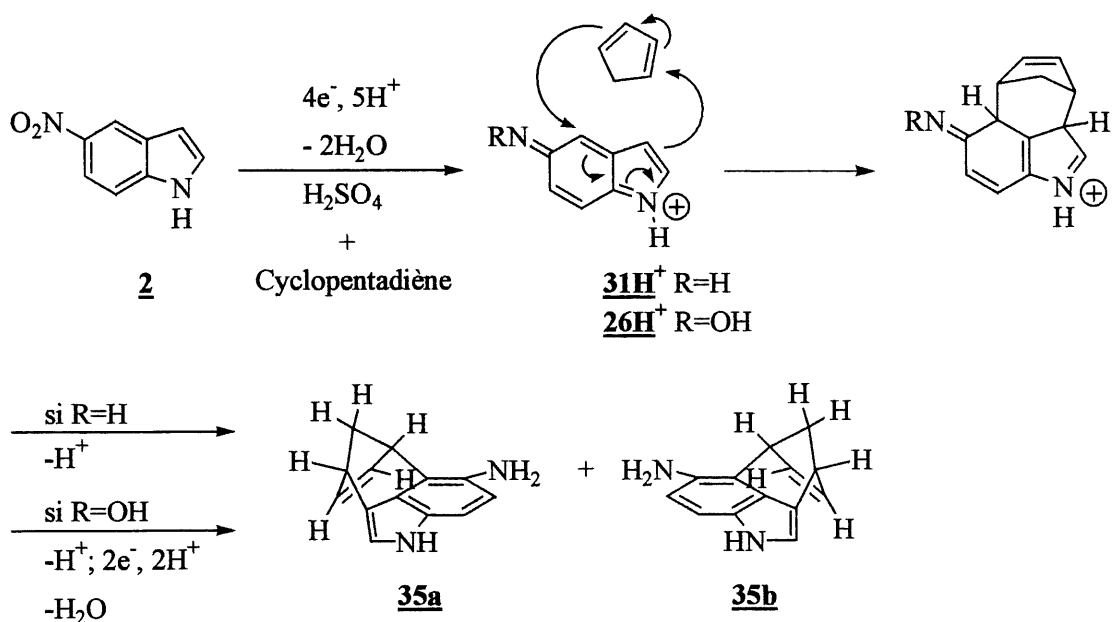


Schéma 2.

Marcotte présume que les intermédiaires diiminoquinoniques **31** et **26** sont protonés en milieu acide, soit **31H⁺** et **26H⁺**. Les électrolyses préparatives sur cathode de mercure en présence de cyclopentadiène ont conduit à la formation du mélange racémique de **35a** et **35b**. En milieu acide, les hydroxylamines étant facilement réduites en amines, seules les amines **35a** et **35b** ont été isolées. Il émet l'hypothèse que ces composés sont le résultat d'une réaction de cycloaddition [$4\pi s + 6\pi s$] entre le cyclopentadiène (diène) et les intermédiaires **31H⁺** et/ou **26H⁺** (composant à 6 électrons). Le piégeage de l'intermédiaire a aussi été tenté en milieu basique avec d'autres diènes mais sans succès.

Marcotte utilise la théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF) pour expliquer la régiosélectivité de l'addition nucléophile.¹⁴ Cette théorie nous dit que dans une réaction entre un nucléophile et un électrophile, les OMF déterminantes sont : la HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) du premier et la LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) du second. Cette théorie dit également : (i) qu'une réaction sera d'autant plus facile que la différence d'énergie entre les OMF sera petite ; (ii) que le site préféré d'attaque sur un électrophile à plusieurs sites par un nucléophile est celui où le coefficient atomique de la LUMO est le plus gros (offrant le meilleur recouvrement). Les calculs théoriques ont été effectués sur la diiminoquinone **31**, les diiminoquinones protonées **31H⁺a** et **31H⁺b**, l'hydroxydiiminoquinone **26** et les hydroxydiiminoquinones protonées **26H⁺a**, **26H⁺b** et **26H⁺c** (figure 4). Marcotte a aussi calculé les enthalpies de formation (ΔH_f) et les charges de Mulliken sur chaque atome de ces espèces.

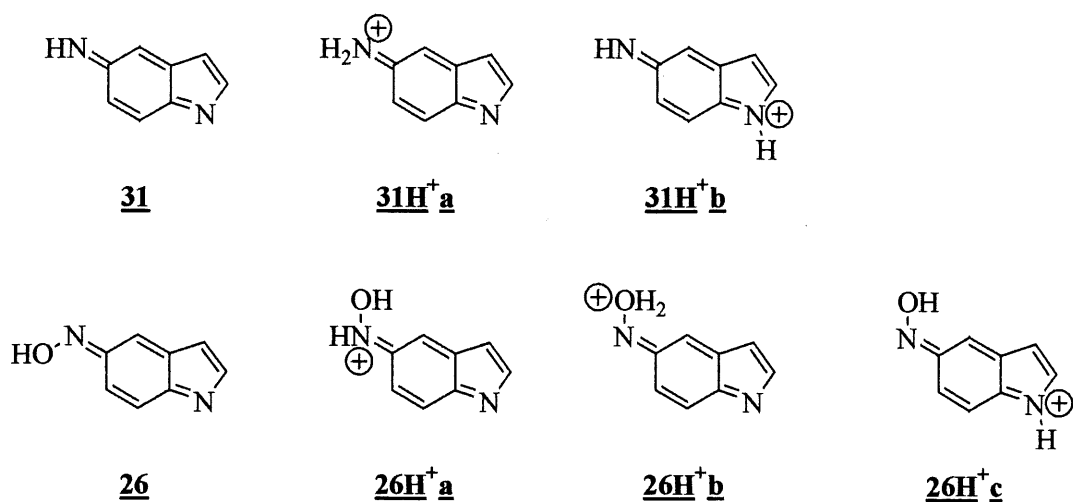


Figure 4. Les intermédiaires diiminoquinoniques et les intermédiaires hydroxylés.

En milieu acide, les diiminoquinones à considérer sont les intermédiaires protonés **31H⁺a** et **31H⁺b**. L'analyse de l'ensemble des résultats (théorie des OMF, enthalpies de formation et charges de Mulliken) révèle que le site d'attaque le plus favorisé sur l'isomère **31H⁺a** se situe à la position 3 tandis que pour l'isomère **31H⁺b**, il se situe à la position 4. La charge de Mulliken est beaucoup plus positive à la position 6 sur l'isomère **31H⁺a** et à la position 4 sur l'isomère **31H⁺b**. Les enthalpies de formation indiquent que la proportion de l'isomère **31H⁺a** serait largement supérieure à celle de l'isomère **31H⁺b**. La position 4 (**32**) est celle que tous les nucléophiles ont attaqué de façon majoritaire (Nu=PhS) ou exclusive (Nu=MeO, Cl, Br, EtS) lors des électrolyses préparatives sur cathode de mercure en milieu acide. Ces résultats vont à l'encontre des informations fournies par le calcul des enthalpies de formation. Marcotte propose, pour expliquer les résultats des électrolyses préparatives, que les deux isomères coexistent en solution et que l'isomère minoritaire **31H⁺b** est le plus réactif. Toutefois, le 5-aminoindole monosubstitué en position 3 (**32**) pourrait être formé à partir de l'intermédiaire **31H⁺a** puisque le plus gros coefficient de la LUMO est en position 3. Toujours en milieu acide, les hydroxydiiminoquinones à considérer sont les intermédiaires protonés **26H⁺a**, **26H⁺b** et **26H⁺c**. Selon les enthalpies de formation de ces trois intermédiaires, on remarque que **26H⁺c** a le plus faible ΔH_f et devrait être l'isomère majoritaire en solution. Le plus gros coefficient de la LUMO de ce dernier et la plus positive des charges de Mulliken sont à la position 4. Ceci correspond bien à la position d'attaque du nucléophile observée expérimentalement.

En milieu basique, il n'y a pas de protonation, la diiminoquinone **31** et l'hydroxydiiminoquinone **26** sont à considérer. L'analyse de l'ensemble des résultats (théorie des OMF, enthalpies de formation et charges de Mulliken) révèle que le site d'attaque le plus favorisé sur ces deux intermédiaires se situe à la position 4. Ceci correspond aux résultats obtenus suite aux électrolyses préparatives sur cathode de mercure en milieu basique. Les produits de substitution de type **32** qui sont formés en milieu basique peuvent donc provenir de l'attaque d'un nucléophile sur les intermédiaires **26** et/ou **31**.

Marcotte fait remarquer que les bilans de masse en produits isolés sont faibles tandis que ceux en produits bruts sont quasi quantitatifs avec ou sans nucléophile. Il émet l'hypothèse de la formation d'oligomères et/ou de polymères à partir des intermédiaires électrophiles **31**, **26** et **30** et du 5-aminoindole (**14**) (schéma 3 ; illustré avec **31**).

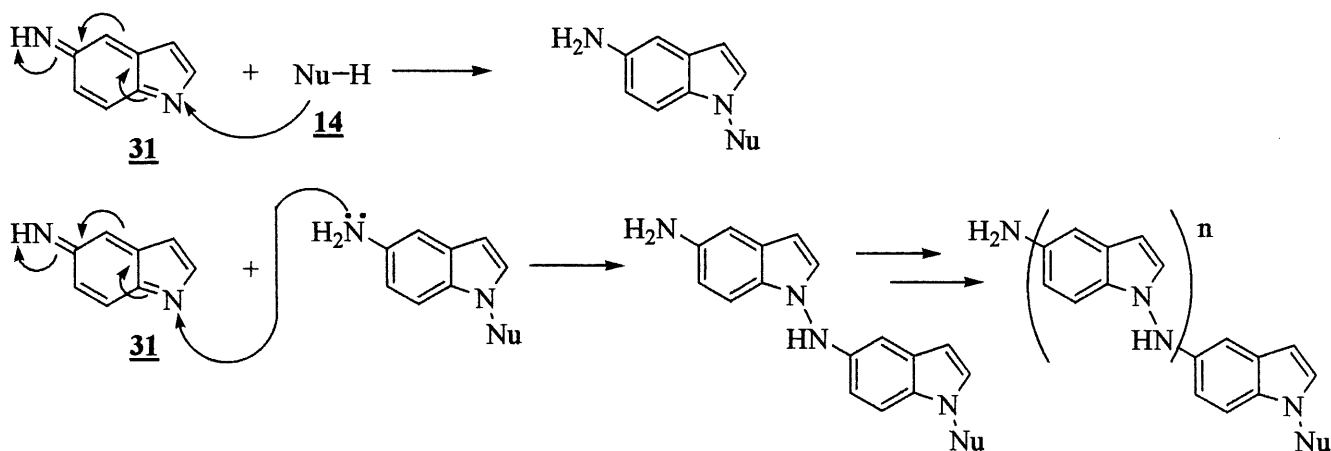


Schéma 3.

Ces oligomères et/ou polymères sont fortement adsorbés sur silice et n'ont pu être isolés et caractérisés. Marcotte n'a pas tenu compte du site d'attaque le plus favorisé par la théorie des OMF lors de l'élaboration de ce mécanisme. En effet, Marcotte fait attaquer le nucléophile sur l'azote endocyclique de l'électrophile. Marcotte ne tient donc pas compte des conclusions qu'il a tiré à partir de la théorie des OMF sur la régiochimie de l'attaque du nucléophile qui privilégie la position 4. Un autre mécanisme sera présenté plus loin dans ce chapitre, celui-ci élaboré par Bouchard.¹²

Lors des électrolyses préparatives sur cathode de mercure du 4-nitroindole (**1**), du 5-nitrobenzofurane (**10**) et du 6-nitrobenzofurane (**37**), Marcotte a observé la formation des azoindoles correspondants. Le schéma 4 illustre les divers mécanismes pour expliquer la formation du 4-azoindole (**44**).

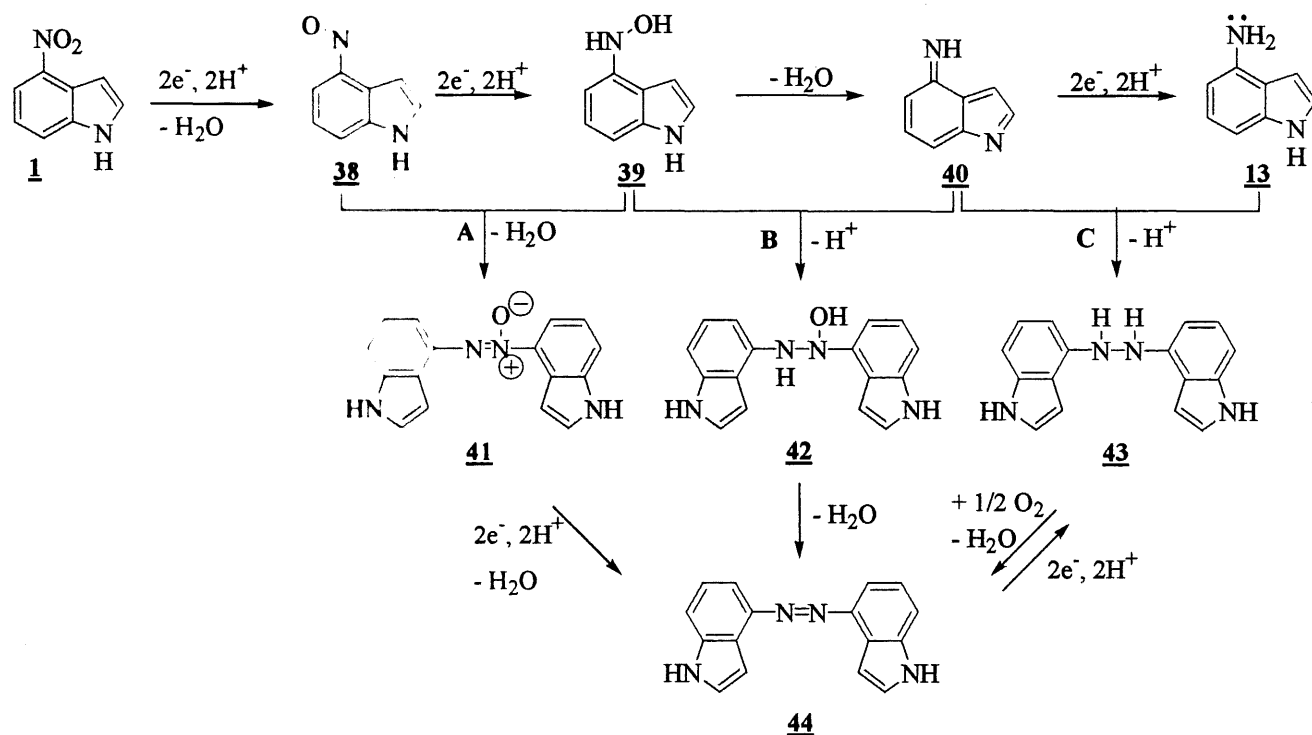


Schéma 4 .

Le mécanisme de formation du 4-azoindole (**44**) proposé par Marcotte comporte trois voies. La voie A implique le couplage du nitroso **38** et de l'hydroxylamine **39** suivi d'une déshydratation conduisant au 4-azoxyindole (**41**). Ce dernier est ensuite réduit par le transfert de 2 électrons et de 2 protons puis déshydraté pour former le 4-azoindole (**44**). La voie B implique le couplage de l'hydroxylamine **39** avec la diiminoquinone **40**, ce qui conduit, après la perte d'un proton, à l'hydroxyhydrazoindole **42**. Ce dernier peut se déshydrater pour former le 4-azoindole (**44**). La voie C implique le couplage de la diiminoquinone **40** avec le 4-aminonidole (**13**) pour former, après la perte d'un proton, le 4-hydrazoindole (**43**). Dans les conditions d'électrolyse utilisées par Marcotte, le 4-azoindole (**44**) est réduit à l'hydrazo **43**. Celui-ci est très facile à oxyder en azo **44** et il le serait, par l'oxygène contenu dans l'air, durant le traitement de l'électrolyse.

Marcotte a aussi réalisé les électrolyses préparatives sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique des 4-, 6- et 7-nitroindoles (1, 3 et 4), de la 5-nitroindoline (5), de la 6-nitroindoline (36), du 5-nitrobenzofurane (10) et du 6-nitrobenzofurane (37). Elles ont été réalisées dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le 5-nitroindole (2). Les produits obtenus sont les dérivés aminés non substitués, les dérivés aminés substitués ainsi que, dans certains cas, les dérivés azos. Des mécanismes d'électroréduction ont été proposés pour ces composés. Ils sont très similaires au mécanisme illustré au schéma 1 pour le 5-nitroindole (2). Les étapes clés sont les réactions de déshydratation. Ces réactions ont lieu sur la dihydroxylamine 25 et les hydroxylamines 28 et 29 (voir schéma 1). Il faut souligner que, dans tous les cas étudiés par Marcotte, les rendements en amines correspondantes non substituées sont faibles ou même très faibles. De bons rendements en dérivés aminés substitués ont été obtenus dans certains cas en présence de nucléophiles puissants.

I.2.2. Travaux de L. Bouchard

Bouchard a réalisé des électrolyses préparatives sur cathode de mercure sur le N-méthyl-5-nitroindole (7), le N-méthyl-6-nitroindole (8), le 5-nitrobenzofurane (10), le 6-nitrobenzofurane (37), le 5-nitrobenzothiophène (11), le 6-nitrobenzothiophène (45), le 2-nitrocarbazole (46) et le 3-nitrocarbazole (12) (voir figure 1 et 5), dans les milieux hydrométhanoliques tamponnés avec et sans nucléophile ajouté. Les électrolyses ont d'abord été réalisées sur le N-méthyl-5-nitroindole (7). En milieu acide, on note la formation de N-méthyl-5-aminoindole (19) et de N-méthyl-5-aminoindole monosubstitué en position 4, 54 (Nu=Br, OMe) (schéma 5). Lorsque ces électrolyses sont réalisées en présence d'un nucléophile (Nu=PhSH), les produits obtenus sont le N-méthyl-5-aminoindole (19) et les N-méthyl-5-aminoindoles monosubstitués 54 et 56 (Nu=OMe, SPh) (schéma 5). En milieu basique, on note la formation du N-méthyl-5-aminoindole (19), du N-méthyl-5-aminoindole monosubstitué en position 4, 54 (Nu=OMe) (schéma 5) et du N-méthyl-5-azoindole (47) (figure 5). Bouchard propose le mécanisme du schéma 5 pour la réduction électrochimique du N-méthyl-5-nitroindole (7) en milieu hydrométhanolique acide. En ce qui concerne les mécanismes pour la formation du N-méthyl-5-azoindole (47), Bouchard ne propose rien de plus que Marcotte (voir schéma 4). Il est à noter qu'aucune électrolyse préparative du N-méthyl-5-nitroindole (7) n'a été effectuée en milieu neutre.

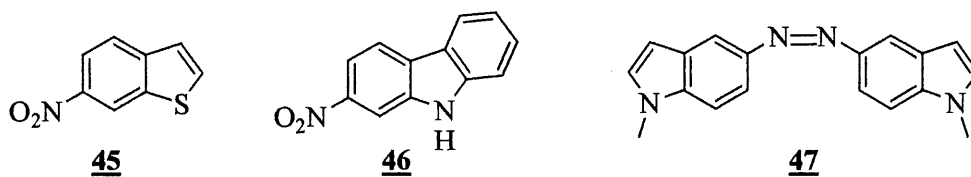


Figure 5. Le 6-nitrobenzothiophène, le 2-nitrocarbazole et le N-méthyl-5-azoindole.

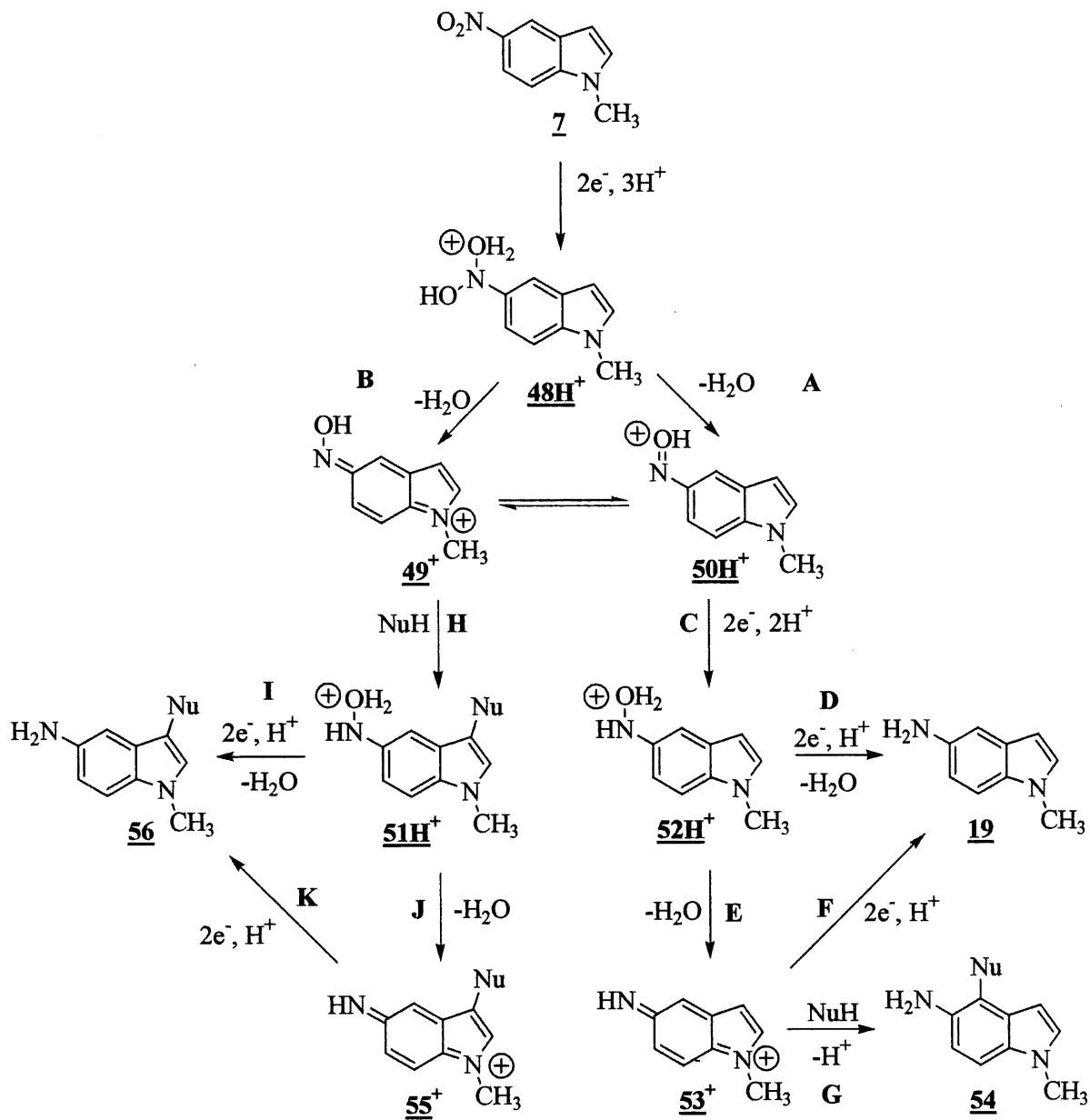


Schéma 5.

Le N-méthyl-5-nitroindole (**7**) est réduit par transferts successifs de 2 électrons et de 3 protons pour conduire à la dihydroxylamine protonée **48H⁺**. Cette dernière peut se déshydrater pour former : (i) le N-méthyl-5-nitrosoindole protoné (**50H⁺**) (voie A); (ii) le cation hydroxyiminoquinonemthane **49⁺** (voie B). Ces deux formes tautomères sont en équilibre. Le nitroso **50H⁺** peut être réduit par le transfert de 2 électrons et de 2 protons pour former l'hydroxylamine **52H⁺** (voie C). Celle-ci peut se comporter de deux façons : (i) elle peut être réduite par le transfert de 2 électrons et de 1 proton puis déshydratée pour conduire au N-méthyl-5-aminoindole (**19**) (voie D); (ii) elle peut se déshydrater en intermédiaire iminoquinonemthane cationique **53⁺** (voie E). Cet intermédiaire iminoquinonemthane cationique est un électrophile : un nucléophile peut s'y additionner pour former le N-méthyl-5-aminoindole monosubstitué à la position 4, **54** (voie G). L'intermédiaire **53⁺** peut également être réduit à l'électrode en N-méthyl-5-aminoindole (**19**) (voie F). L'intermédiaire hydroxyiminoquinonemthane cationique **49⁺** peut aussi avoir un comportement électrophile, un nucléophile peut s'y additionner pour former l'hydroxylamine protonée monosubstituée à la position 3, **51H⁺** (voie H). Cette dernière peut se comporter de deux façons : (i) elle peut être réduite par le transfert de 2 électrons et de 1 proton puis déshydratée pour former le N-méthyl-5-aminoindole monosubstitué à la position 3, **56** (voie I) ; (ii) elle peut se déshydrater en intermédiaire iminoquinonemthane cationique monosubstitué à la position 3, **55⁺** (voie J). Cet intermédiaire peut être réduit à l'électrode en N-méthyl-5-aminoindole monosubstitué à la position 3, **56** (voie K).

Bouchard propose un mécanisme pour la déshydratation du N-méthyl-5-nitroindole (**7**) en milieu hydrométhanolique acide et basique. Le schéma 6 présente ce mécanisme d'électroréduction en milieu basique pour le N-méthyl-5-nitroindole (**7**) en comparaison avec le mécanisme d'électroréduction du 5-nitroindole (**2**).

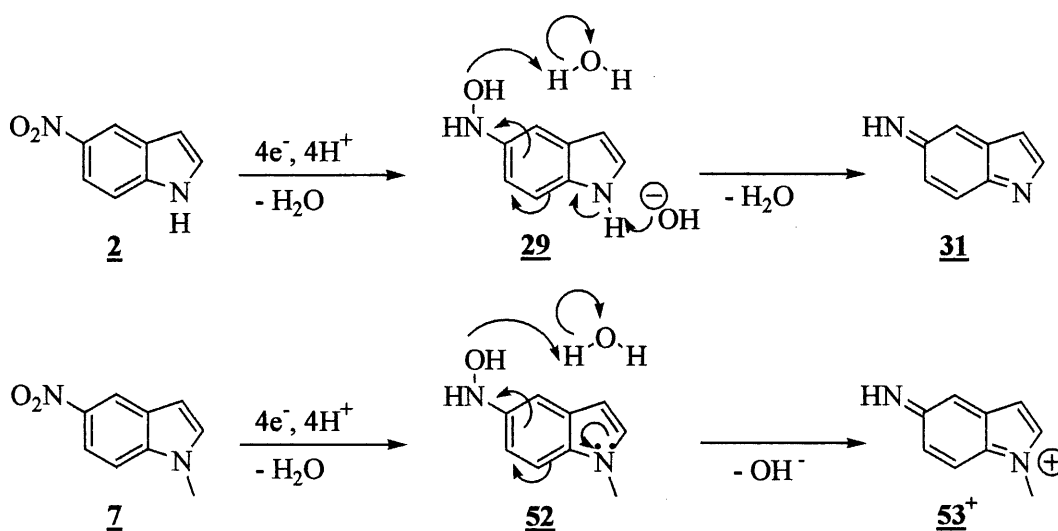


Schéma 6.

Les substrats, 2 et 7, sont réduits par le transfert de 4 électrons et de 4 protons puis déshydratés ce qui conduit respectivement aux hydroxylamines 29 et 52. La déshydratation se produit par un mécanisme « push-pull ». Le mécanisme proposé conduit aux intermédiaires 31 et 53⁺. Il convient de remarquer que l'énergie de formation de l'intermédiaire neutre 31 doit être plus faible que celle de la formation du cation 53⁺. L'intermédiaire 53⁺ devrait donc être plus difficile à former que l'intermédiaire 31.

Pour expliquer la régiosélectivité de l'attaque nucléophile, Marcotte supposait que l'état de transition de cette réaction d'addition est tôt. Cette supposition lui permettait d'utiliser la théorie des OMF car cette dernière ne s'applique que lors de l'approche des réactifs. Toutefois, l'état de transition n'étant pas connu, rien n'indique qu'il soit tôt. Bouchard a alors formulé l'hypothèse selon laquelle l'état de transition serait tard. Pour expliquer la régiosélectivité de l'attaque nucléophile il faut donc analyser les adduits. Bouchard a alors étudié l'aromaticité et l'enthalpie de formation des adduits. Bouchard s'est concentré sur l'addition d'un nucléophile sur l'intermédiaire 53⁺. Cette addition conduit à la formation de 5 adduits possibles (figure 6).

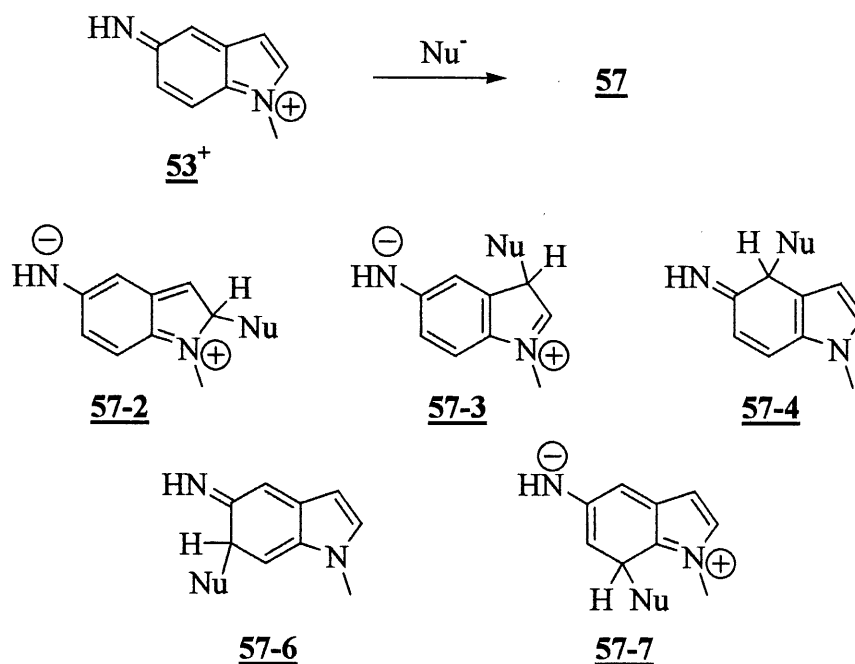


Figure 6. Adduits obtenus à partir de l'intermédiaire 53^+ .

L'addition d'un nucléophile sur l'intermédiaire 53^+ peut avoir lieu en milieu basique et en milieu acide. Bouchard a effectué les calculs en utilisant le méthanolate ($\text{Nu}=\text{CH}_3\text{O}^-$) et le bromure ($\text{Nu}=\text{Br}^-$) comme nucléophiles. L'ordre croissant des enthalpies de formation de ces adduits est : $57-4 < 57-6 < 57-2 < 57-3 < 57-7$. L'énergie plus élevée de $57-2$, $57-3$ et de $57-7$ provient du fait qu'il s'agit de zwitterions. À la lumière de ces calculs, la formation de $57-4$ est favorisée. Le calcul des enthalpies de formation des adduits sur l'intermédiaire 53^+ , issus de l'électroréduction du N-méthyl-5-nitroindole (**7**), peut expliquer la régiochimie des produits observés lors des électrolyses préparatives sur cathode de mercure. Ce type de calculs peut aussi expliquer la régiochimie obtenue lors des électrolyses préparatives sur cathode de mercure du 5-nitroindole (**2**) en milieu acide présentées dans la section précédente. En considérant l'aromaticité des adduits, les structures $57-4$ (pyrrole) et $57-3$ (aniline) sont les plus stables, car elles sont les seules à être aromatiques. Donc, selon des arguments plus intuitifs, ce sont ces deux structures qui seraient favorisées. Dans le cas présent, la structure $57-3$ serait moins favorisée que $57-4$ à cause de sa forme zwitterionique. Bouchard a également calculé l'enthalpie de formation des adduits obtenus à partir de l'intermédiaire iminoquinoneméthane diprotoné 53H^{2+} issu de l'électroréduction du N-méthyl-5-nitroindole (**7**) sur mercure (figure 7).

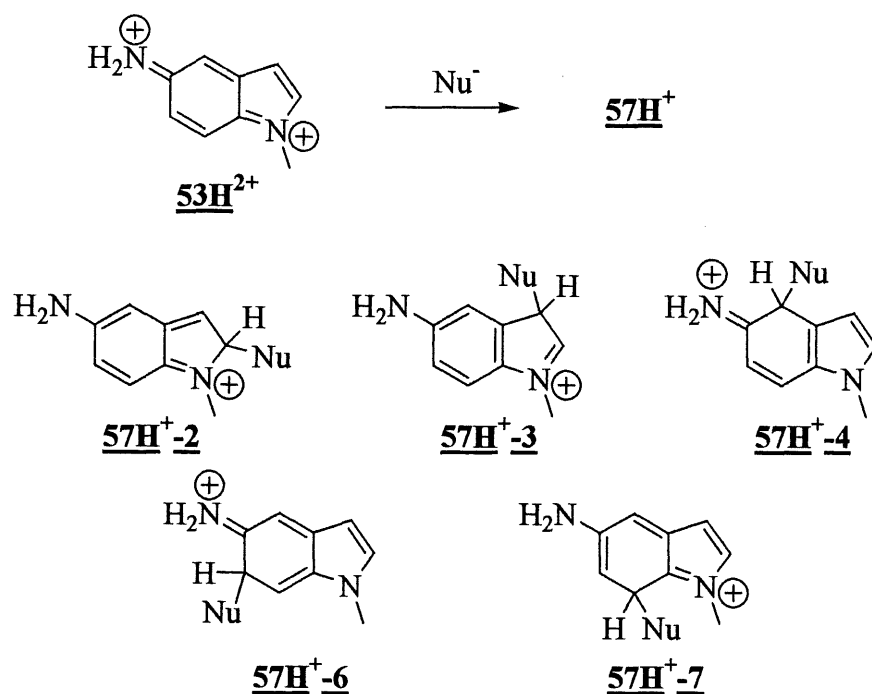


Figure 7. Adduits obtenus à partir de l'intermédiaire 53H^{2+} .

La formation de N-méthyl-5-aminoindole monosubstitué 54 en milieu acide peut se faire sur l'intermédiaire diprotoné 53H^{2+} . L'ordre des enthalpies de formation de ces adduits va comme suit : $\text{57H}^+-3 < \text{57H}^+-4 < \text{57H}^+-6 < \text{57H}^+-2 < \text{57H}^+-7$. Selon les calculs, la formation du N-méthyl-5-aminoindole monosubstitué en position 3 de type 56 serait favorisée. Le calcul des enthalpies de formation des adduits sur l'intermédiaire 53H^{2+} , issu de l'électroréduction du N-méthyl-5-nitroindole (7), ne correspond pas à la régiochimie observée lors des électrolyses préparatives en milieu acide. Bouchard propose que les intermédiaires 53^+ et 53H^{2+} co-existent en équilibre dans le milieu. Ceci permettrait de rationaliser la régiochimie de l'addition. En considérant l'aromaticité des adduits, les structures 57H^+-4 (pyrrole) et 57H^+-3 (aniline) sont les plus stables, car elles sont les seules à être aromatiques. Bouchard propose que l'adduit 57H^+-4 serait le plus stable puisque la charge positive peut être délocalisée, par résonance, de l'imine à l'azote pyrrolique.

Bouchard ayant eu les mêmes problèmes que Marcotte en ce qui concerne les mauvais bilans de masse en produits isolés, il propose un autre mécanisme expliquant la formation d'oligomères et/ou de polymères (schéma 7). Ce un mécanisme implique l'attaque de l'hydroxylamine 29 ou 52 sur l'intermédiaire électrophile 31H^+ ou 53^+ . Cette addition conduit à l'intermédiaire 58a qui peut se

déshydrater pour former un intermédiaire diiminoquinonique nucléophile (**58b**) qui peut de nouveau être attaqué par un électrophile.

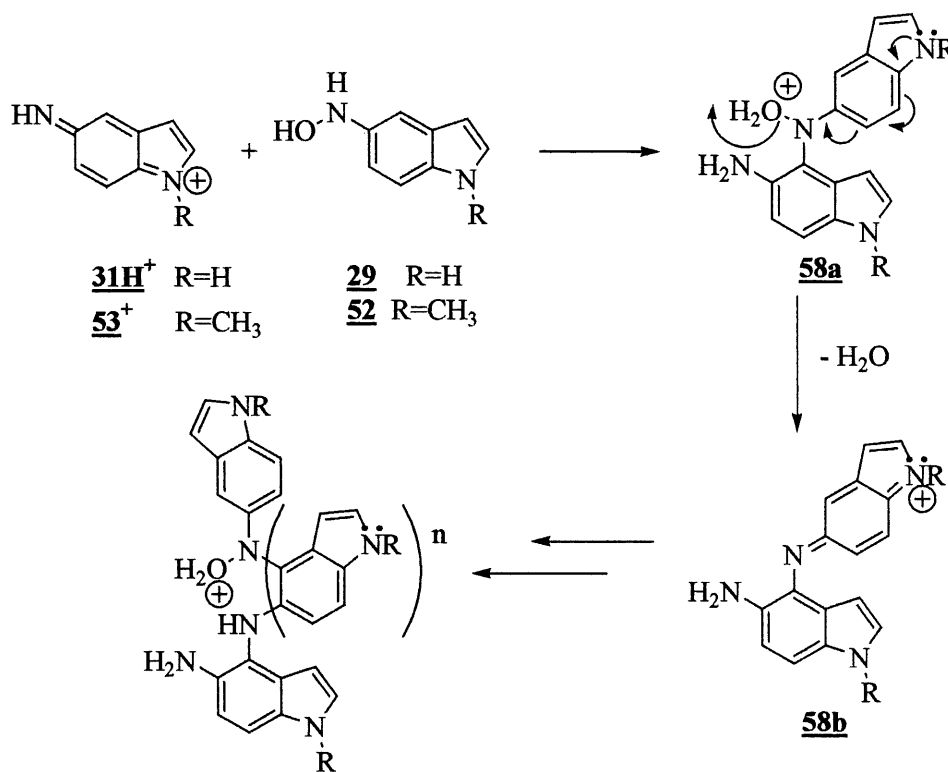


Schéma 7.

Les électrolyses préparatives ont ensuite été réalisées sur le N-méthyl-6-nitroindole (**8**), le 5-nitrobenzofurane (**10**), le 6-nitrobenzofurane (**37**), le 5-nitrobenzothiophène (**11**), le 6-nitrobenzothiophène (**45**) (figure 5), le 2-nitrocarbazole (**46**) (figure 5) et le 3-nitrocarbazole (**12**). Elles ont été réalisées dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le N-méthyl-5-nitroindole (**7**). Il faut mentionner que dans tous les cas étudiés par Bouchard, les rendements en amines correspondantes sont très faibles. Toutefois, dans certains cas, de bons rendements en dérivés aminés substitués ont été obtenus.

I.2.3. Conclusion

L'électroréduction de nitroindoles et de leurs analogues sur cathode de mercure, en milieu acide, neutre et basique n'est pas une bonne méthode pour obtenir les amines correspondantes. Les rendements obtenus varient de très faibles (<10%) à faibles ($\approx 50\%$).^{10,12}

I.3. Hydrogénation électrocatalytique

I.3.1. Généralités

L'hydrogénation de composés organiques est une réaction très importante du point de vue de la synthèse. L'hydrogénation en phase liquide peut être faite selon quatre méthodes différentes : (i) par les hydrures métalliques; (ii) par hydrogénation catalytique (HC); (iii) par électroréduction directe suivie d'une protonation (électronation-protonation : EP); (iv) par hydrogénation électrocatalytique (HEC). Le mécanisme d'HEC est présenté au schéma 8.¹⁵ Dans ce schéma, M représente le matériau d'électrode, M(H), un hydrogène chimisorbé et M(Y=Z), un substrat organique adsorbé à la surface de l'électrode. Le catalyseur est généralement constitué de métaux finement divisés.

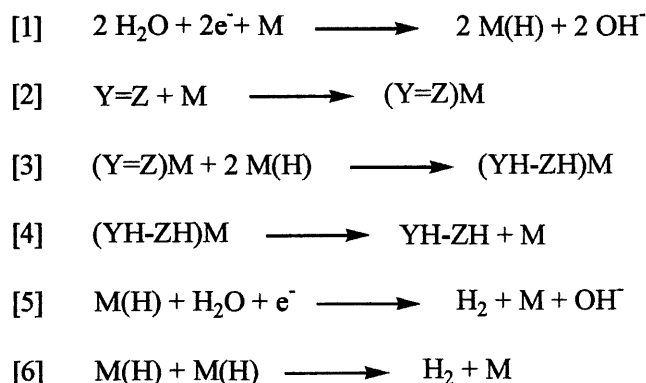


Schéma 8.

L'électroréduction de l'eau est à l'origine de la formation des hydrogènes chimisorbés à la surface du catalyseur (réaction de Volmer; [1]). Cette réaction est suivie par l'adsorption du substrat sur le

catalyseur puisque ce dernier vient réagir avec les hydrogènes chimisorbés (réaction [2] et [3]). Il est à noter qu'il existe deux réactions qui entrent en compétition avec l'hydrogénation (réaction [3]), c'est la désorption des hydrogènes par voie : (i) électrochimique (réaction de Heyrovský; [5]); (ii) chimique (réaction de Tafel; [6]). Une fois la réaction complétée, le produit se désorbe du catalyseur (réaction [4]) et retourne en solution.

L'efficacité, en terme d'électricité consommée (rendement coulombique ou efficacité de courant) de l'HEC, dépend de la compétition entre l'hydrogénation et la désorption de l'hydrogène. La vitesse relative de ces deux réactions est affectée par la force de la liaison à hydrogéner ainsi que plusieurs facteurs influençant l'adsorption du substrat. Ces derniers sont : (i) la concentration d'hydrogènes chimisorbés à la surface de l'électrode; (ii) la réactivité des hydrogènes chimisorbés (nature du catalyseur); (iii) la surface de l'électrode; (iv) la polarisation de l'électrode; (v) la concentration du substrat; (vi) le pH de l'électrolyte; (vii) le co-solvant organique; (viii) la présence de molécules pouvant être adsorbées sur le catalyseur; (ix) l'électrolyte support; (x) la température. L'hydrogénation électrocatalytique permet la réduction sélective de plusieurs groupements fonctionnels. Entre autre, il est possible de réduire les: (i) alcynes; (ii) alcènes; (iii) imines; (iv) oximes; (v) hétérocycles insaturés; (vi) hydrazines; (vii) bromures; (viii) carbonyles; (ix) cycles aromatiques; (x) nitriles; (xi) nitros.¹⁶

I.3.2. Hydrogénation électrocatalytique des composés nitrés aromatiques

L'hydrogénation électrocatalytique de composés nitrés aromatiques en milieu hydroalcoolique neutre, acide et basique, conduit à la formation des amines correspondantes. Ces réactions se font, en général, avec des rendements chimiques et des efficacités de courant élevés. La réduction des composés nitrés aromatiques par HEC est réalisée soit en mode intensiostatique¹⁷ (plus rarement utilisé dans le laboratoire Lessard), soit en mode en mode potentiostatique à potentiel «zéro courant».¹⁸ Cette dernière méthode est celle qui sera utilisé dans le présent mémoire. Le potentiel «zéro courant» est le potentiel auquel la concentration des hydrogènes chimisorbés est à l'équilibre avec la quantité d'eau présente dans l'électrolyte. Ce potentiel représente donc le point d'équilibre du système avant l'ajout du substrat. Il est important de remarquer que le potentiel «zéro courant» est approximativement égal au potentiel de réduction d'un nitro (réaction [1]; schéma 9) par électronation, c'est-à-dire le potentiel redox du couple $\text{ArNO}_2/\text{NrNO}_2\cdot^-$. Par conséquent, il est impossible de déterminer si la réduction d'un groupement nitro en hydroxylamine se fait par un mécanisme est EP ou un mécanisme HEC en milieu

neutre ou basique ($\text{pH} \geq 5$) sauf si une molécule sonde appropriée est utilisée.¹⁹ Toutefois, nous savons que dans ces conditions, la réduction de l'hydroxylamine en amine se fait par un mécanisme d'HEC (réaction [2] ; schéma 9) car les hydroxylamines non protonées ne sont pas réductibles par transfert d'électron (mécanisme EP).

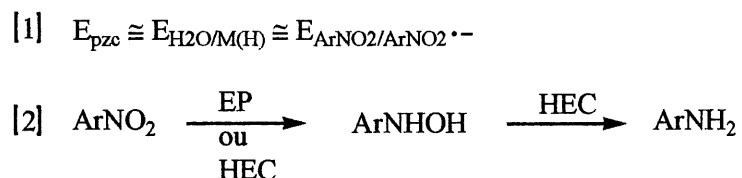


Schéma 9.

Le schéma 10 présente en détail les différentes voies possibles pour la réduction d'un groupement nitro en amine. Les mécanismes EP (A) et HEC (B) y sont présentés en détails.

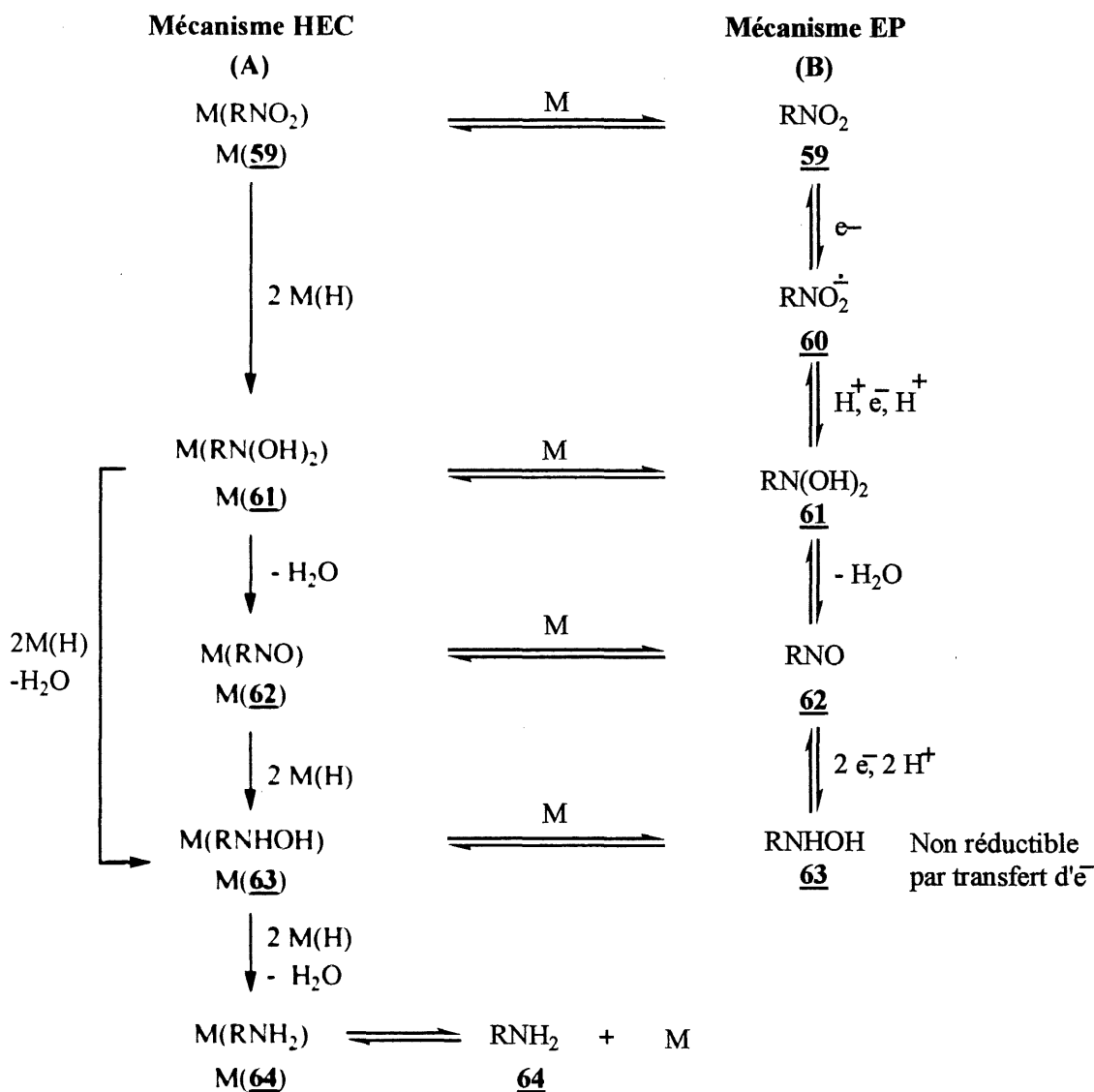


Schéma 10.

Le mécanisme A est celui de l'hydrogénation électrocatalytique (mécanisme HEC). Cette voie comprend l'adsorption du substrat sur le catalyseur, indiqué ici sous l'appellation $M(\underline{59})$. Le substrat ainsi adsorbé sera réduit avec 2 hydrogènes chimisorbés pour former la dihydroxylamine adsorbée $M(\underline{61})$. La déshydratation de $M(\underline{61})$ conduit au nitroso adsorbé $M(\underline{62})$. La réduction de $M(\underline{62})$ par 2 autres hydrogènes chimisorbés conduit à l'hydroxylamine adsorbée $M(\underline{63})$. L'hydroxylamine est ensuite réduite en amine $M(\underline{64})$ par l'addition de 2 hydrogènes chimisorbés puis déshydratation. Finalement, l'amine $M(\underline{64})$ est désorbée du catalyseur pour donner $\underline{64}$ en solution. Il faut noter que l'hydrogénation directe de la dihydroxylamine adsorbée $M(\underline{61})$ en hydroxylamine adsorbée $M(\underline{63})$ est aussi probable

que celle de l'hydroxylamine adsorbée M(63) en amine adsorbée M(64). Le mécanisme B est une série de transferts d'électrons et de protons (mécanisme EP). Le nitro 59 est réduit par un premier électron et conduit à la formation du radical anion 60. Les transferts successifs d'un proton suivi d'un électron et d'un deuxième proton conduisent à la formation de la dihydroxylamine 61. La déshydratation de 61 conduit à la formation du nitroso 62. Ce dernier est réduit à l'hydroxylamine 63 par le transfert successif de 2 électrons et de 2 protons. Cette dernière est non réductible par transfert d'électron lorsque non protonée ($\text{pH} \geq 5$). Tout au long de la réaction, les différents intermédiaires des deux mécanismes sont en équilibre entre leurs formes adsorbée et libre.

L'intérêt synthétique de la HEC réside dans le fait que cette méthode nous permet d'utiliser des catalyseurs ayant une faible activité en hydrogénation catalytique classique (CH). Ces catalyseurs peuvent être utilisés efficacement dans des conditions très douces. Il existe de nombreux avantages à utiliser la HEC plutôt que l'hydrogénation catalytique. En CH, il est essentiel de fournir de l'énergie thermique pour effectuer la dissociation de l'hydrogène moléculaire et moins le catalyseur est actif pour cette dissociation (exemple : CuD), plus il faut fournir de l'énergie thermique, c'est-à-dire plus il faut chauffer. En HEC, puisque les hydrogènes chimisorbés sont générés in situ (schéma 8) en utilisant de l'énergie électrique, il n'est pas nécessaire de chauffer et les réactions d'HEC peuvent donc être réalisées à température ambiante et à pression atmosphérique. Cette méthode permet aussi de contourner le problème d'insolubilité de l'hydrogène moléculaire dans la solution ainsi que la manipulation de ce gaz. Il est toutefois nécessaire de séparer les produits de réduction de l'électrolyte support, ce qui constitue l'inconvénient majeur de cette méthode lorsque les substrats organiques sont solubles dans l'eau.

I.3.3. Chimiosélectivité

La HEC permet de réaliser certaines transformations sans affecter d'autres groupements qui pourraient être sensibles aux méthodes de réduction conventionnelles. Il est possible de réduire sélectivement un groupement nitro en présence d'un groupement nitrile, ou d'un halogénure tel que l'iode en utilisant une cathode de cuivre de Devarda (CuD) ou de cobalt de Raney (CoR).²⁰ De plus, il est aussi possible de réduire sélectivement un groupement nitro aromatique en présence d'un nitro aliphatique (schéma 11).²¹

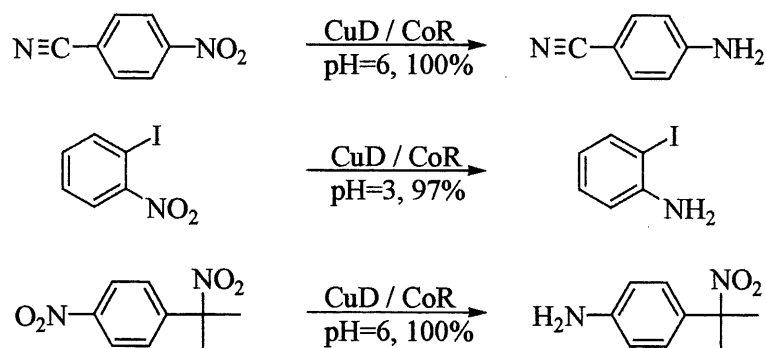


Schéma 11.

I.3.4. Conclusion

L'efficacité coulombique de la méthode d'HEC est déterminée par la vitesse relative de deux processus en compétition : (i) l'addition d'hydrogènes chimisorbés sur le substrat; (ii) la formation d'hydrogène moléculaire à partir des hydrogènes chimisorbés. Cette méthode permet surtout la réduction sélective de groupements nitro en présence d'autres groupements fonctionnels dans des conditions douces et à des pH voisins de la neutralité généralement.

CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE ET HYDROGÉNATION ÉLECTROCATALYTIQUE DU 5-NITROINDOLE, DE LA 5-NITROINDOLINE ET LEURS ANALOGUES AMINÉS

1.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous étudierons les différents aspects reliés à l'hydrogénation électrocatalytique du 5-nitroindole (**2**) en milieu neutre et basique, sur le nickel de Raney (NiR), le cobalt de Raney (CoR) et le cuivre de Devarda (CuD). Nous étudierons les différents produits qui pourraient être générés lors des HEC du 5-nitroindole (**2**) et de la 5-nitroindoline (**5**) (figure 8). Dans un premier temps, nous exposerons la synthèse de la 5-aminoindoline (**17**) et étudierons son comportement en présence d'hydrogènes chimisorbés sur métaux de Raney en milieu neutre. La 5-aminoindoline (**17**) (figure 8) est un produit possible des HEC des composés **2** et **5**. Par la suite, nous étudierons le comportement du 5-aminoindole (**14**) (figure 8) en présence d'hydrogènes chimisorbés sur métaux de Raney en milieu neutre et basique. Ces études ont pour but d'anticiper et de mieux comprendre les résultats des HEC sur le 5-nitroindole (**2**) et la 5-nitroindoline (**5**). Finalement, nous étudierons les HEC de la 5-nitroindoline (**5**) et du 5-nitroindole (**2**) en milieu neutre et basique sur métaux de Raney.

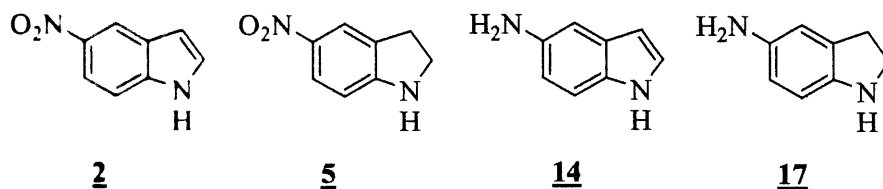


Figure 8. Le 5-nitroindole, la 5-nitroindoline, le 5-aminoindole et la 5-aminoindoline.

1.2. Synthèse et étude de la 5-aminoindoline (**17**)

1.2.1. Préparation de la 5-aminoindoline (**17**)

La réduction chimique d'un groupement nitro en amine est bien connue dans la littérature.²² La réduction chimique de la 5-nitroindoline (**5**) a été effectuée avec du zinc activé dans l'éthanol à pH ≤ 1

(HCl 5 M) pour donner un mélange 94:6 de la 5-aminoindoline (**17**) et du 5-aminoindole (**14**) avec un rendement de 61% en produit isolé (schéma 12).

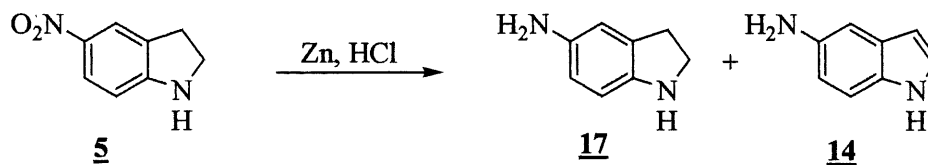


Schéma 12.

1.2.2. Conversion de la 5-aminoindoline (**17**) en 5-aminoindole (**14**)

La chromatographie en phase vapeur (CPV) du produit brut indique la présence d'un mélange de 5-aminoindoline (**17**) et de 5-aminoindole (**14**) dans une proportion de 19 pour 1. Ce rapport est défini *ratio CPV de réaction* et ce terme sera utilisé par la suite pour indiquer la proportion des produits contenus dans les produits bruts. Il est à noter qu'avant comme après la purification du produit, on observe la présence de 5-aminoindole (**14**). Cette purification est difficile et ne donne de bons résultats que sur des quantités de produits supérieures à 500 mg. Lorsque la quantité de produit brut à purifier est inférieure à 500 mg, il y a conversion partielle de **17** en **14** et lorsqu'elle est de l'ordre de 50 mg, la conversion de **17** en **14** est complète après purification. Suite à cette synthèse, nous avons observé que lorsque la 5-aminoindoline (**17**) entre en contact avec l'air, elle se transforme en 5-aminoindole (**14**). Cette transformation est rapide, que le composé soit sous forme solide ou en solution dans des solvants capables de solubiliser l'oxygène de l'air tel l'éthanol ou le méthanol. Nous proposons que cette transformation soit due à l'auto-oxydation de la 5-aminoindoline (**17**) avec l'oxygène de l'air. La réaction d'auto-oxydation de la 5-aminoindoline (**17**) est présentée en détails au schéma 13.

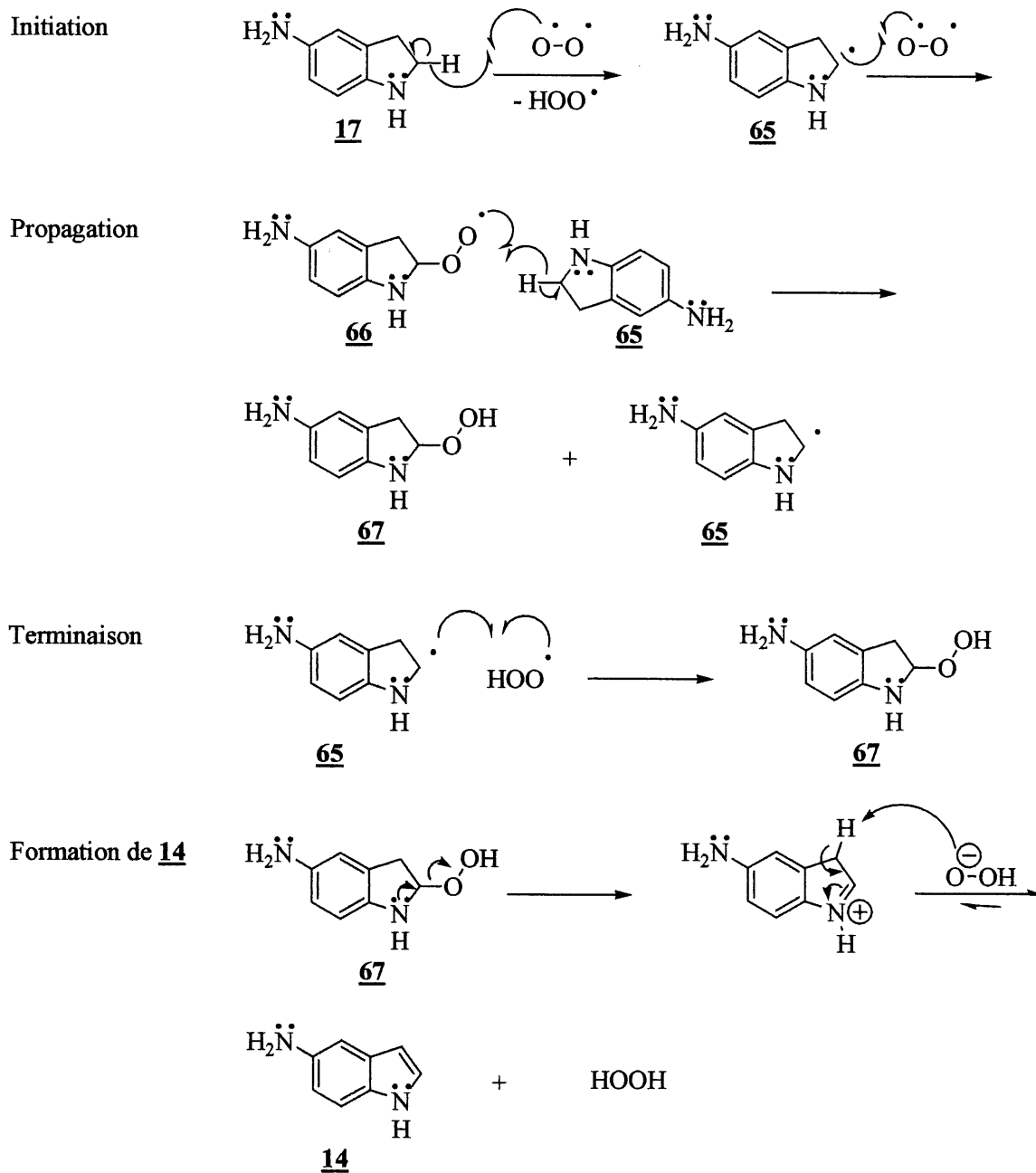


Schéma 13.

L'oxygène, à l'état triplet, vient tout d'abord arracher un atome d'hydrogène en position 2. Le radical indolinyne **65** ainsi formé peut se lier de façon radicalaire avec une autre molécule d'oxygène pour générer l'intermédiaire radicalaire **66**. Cet intermédiaire peut propager la réaction radicalaire en arrachant un hydrogène à une autre molécule de 5-aminoindoline (**17**). Cette réaction a pour conséquence de reformer le radical indolinyne **65** et le 5-aminoindoline-2-hydroperoxyde (**67**). La

chaîne radicalaire peut être interrompue par le couplage du radical **65** avec le radical peroxyde. Par la suite, le groupement peroxyde du 5-aminoindoline-2-hydroperoxyde (**67**) est expulsé par le doublet de l'azote endocyclique. L'anion peroxyde vient arracher le proton du carbone 3 pour ainsi former le 5-aminoindole (**14**). Cette réaction forme, comme produit secondaire, du peroxyde d'hydrogène qui peut aussi oxyder la 5-aminoindoline (**17**) en 5-aminoindole (**14**) (schéma 14).

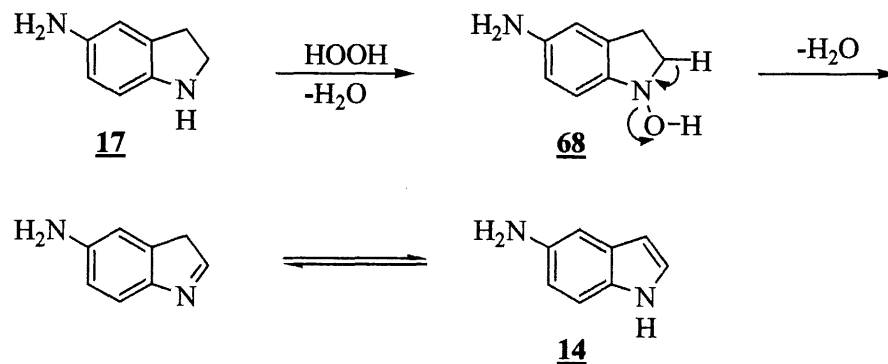


Schéma 14.

Lorsque le peroxyde d'hydrogène réagit avec l'azote endocyclique du composé **17**, il se forme du 5-aminoindol-1-ol (**68**). Le composé **68** est transformé, après la perte d'une molécule d'eau et tautomérie, en 5-aminoindole (**14**). En y regardant de près, on remarque que pour chaque molécule de 5-aminoindoline (**17**) exposée à une molécule d'air, on forme une molécule de 5-aminoindole (**14**) en plus d'une molécule de peroxyde d'hydrogène. Puisque le peroxyde d'hydrogène agit aussi comme oxydant, une molécule d'oxygène permet d'oxyder deux molécules de 5-aminoindoline (**17**).

Les schémas 13 et 14 présentent les attaques seulement à la position C-2. Nous formulons l'hypothèse que cette position est plus réactive que la position C-3 compte tenu des formes limites du radical dans la molécule. En effet, lorsque l'on compare les structures de résonance de **65**, on observe une différence majeure selon la position d'attaque. L'attaque en C-2 (**65a**) permet la délocalisation du radical jusque sur l'amine exocyclique (schéma 15), tandis que l'attaque en C-3 (**65b**) ne permet pas cette délocalisation (schéma 16). De plus, la délocalisation du radical se fait de façon linéaire de l'amine exocyclique à l'amine endocyclique. Il y a plus de structures de résonance lorsque l'attaque a lieu en C-2 (7 structures) qu'en C-3 (5 structures). Intuitivement, la position C-2 devrait donc être la plus réactive puisque le radical **65a** sera le plus stabilisé.

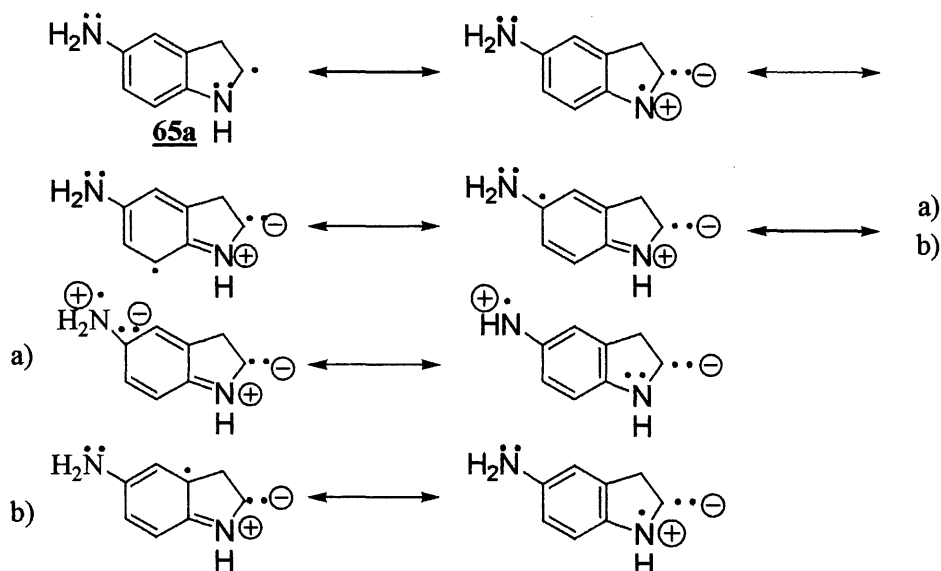


Schéma 15.

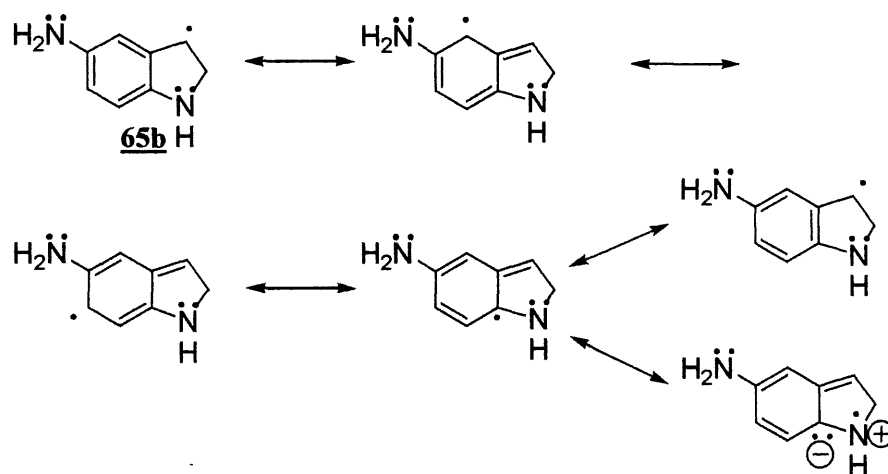


Schéma 16.

Il est à noter que l'auto-oxydation n'a lieu que sur la 5-aminoindoline (**17**) puisque aucune transformation de la sorte n'est observée avec la 5-nitroindoline (**5**) (produit commercial). Il semble donc que la présence d'un groupement donneur affaiblisse le lien carbone hydrogène C₂-H (ou C₃-H). Les études de stabilité ont été réalisées pour déterminer la vitesse d'auto-oxydation de la 5-aminoindoline (**17**) dans un mélange d'éthanol et d'eau (90:10 v/v) exposé à l'air. Après l'arrêt de la

réaction, la vitesse d'auto-oxydation est de 4% par heure d'exposition à l'air. Les réactions d'hydrogénation électrocatalytique ayant lieu sous atmosphère d'azote après dégazage des solutions, il ne peut y avoir d'auto-oxydation dans les cellules d'électrolyse. L'auto-oxydation n'a pas le temps de se produire lors du prélèvement des échantillons et de leur injection dans le chromatographe en phase vapeur. Ceci permet d'affirmer que, lors du suivi des réactions d'HEC de la 5-nitroindoline (**5**) ou lors des études concernant la 5-aminoindoline (**17**), si nous observons la formation du 5-aminoindole (**14**), l'oxydation de **17** par l'air n'en sera pas la cause.

1.2.3. Conclusion

Il est donc possible de synthétiser la 5-aminoindoline (**17**) mais cette molécule n'est pas stable. Ce composé est oxydé au contact de l'air contrairement à son homologue nitré, la 5-nitroindoline (**5**), qui est stable dans les mêmes conditions. Il est à noter que grâce aux travaux réalisés par Marcotte, nous savons que l'électroréduction sur cathode de mercure de la 5-nitroindoline (**17**) produit un mélange de 5-aminoindoline (**17**) et de 5-aminoindole (**14**) (section I.2.1.). Marcotte a proposé différents mécanismes, en milieu acide et basique, pouvant expliquer la formation du 5-aminoindole (**14**) dans ces conditions. Pour expliquer ce phénomène, il implique, dans certains de ses mécanismes, le transfert d'un hydrure, dans d'autres, il invoque l'oxydation par le peroxyde d'hydrogène. Il semble donc que Marcotte n'ait pas envisagé l'auto-oxydation de la 5-aminoindoline (**17**) pour expliquer ces résultats.

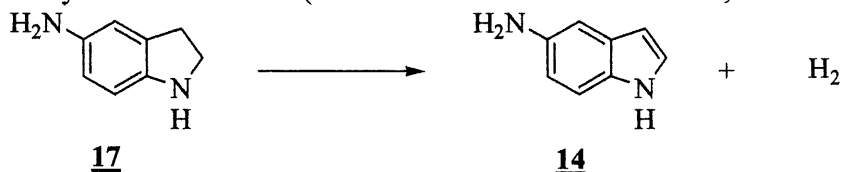
1.3. Étude du comportement de la 5-aminoindoline (17**) et du 5-aminoindole (**14**) en présence d'hydrogènes chimisorbés**

1.3.1. Présentation des résultats obtenus avec la 5-aminoindoline (**17**)

Nous avons étudié le comportement de la 5-aminoindoline (**17**) en présence d'hydrogènes chimisorbés sur des catalyseurs de métaux de Raney en milieu hydroéthanolique neutre. Ces expériences ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau (90:10 v/v) à pH neutre (pH=6.5) et sur trois différents catalyseurs soit : le cuivre de Devarda (CuD), le cobalt de Raney (CoR) et le nickel de Raney (NiR).

Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 1 résume les résultats des études du comportement de la 5-aminoindoline (**17**) sur métaux de Raney en milieu neutre. Tel que mentionné précédemment, la 5-aminoindoline (**17**) est presque indissociable du 5-aminoindole (**14**) compte tenu de la réaction d'auto-oxydation. Le composé **17** (huile) ne peut être préparé et conservé sans qu'il n'y ait conversion graduelle de **17** en **14**. La 5-aminoindoline (**17**) utilisée contient donc toujours une petite quantité de 5-aminoindole (**14**). Pour ces raisons, aucun dosage et aucune chromatographie éclair sur colonne de gel de silice n'ont été effectués pour isoler les produits suite aux expériences décrites ci-dessous.

Tableau 1. Comportement de la 5-aminoindoline (**17**) (12 mM) en présence d'hydrogènes chimisorbés sur métaux de Raney en milieu neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH ; éthanol-eau 90:10 v/v).



Entrée	Cathode	E ^a (V)	Substrat	Ratio CPV substrat	Produit	Ratio CPV de réaction	Ratio CPV Brut	Rend. ^b (%)
1	NiR	-0.64	17:14	95:5	17:14	85 :15	73 :27	85
2	CoR	-0.65	17:14	95:5	17:14	92 :8	75 :25	82
3	CuD	-0.72	17:14	95:5	17:14	64 :36	12 :88	86

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref} ≅ E_{ECS}. b) Rendement en produit brut.

Tel que mentionné dans la section 1.2.2., le *ratio CPV de réaction* indique la proportion de **17** et de **14** dans les produits bruts. Le *ratio CPV Brut* indique les pourcentages relatifs de **17** et de **14** récupérés après le lavage de la cellule et l'extraction liquide-liquide du mélange réactionnel. Le *Rendement Brut* est la quantité de produit récupéré après l'extraction liquide-liquide et l'évaporation à sec du solvant. Ces notations seront utilisées tout au long de ce mémoire.

1.3.2. Analyse des résultats

Les entrées 1, 2 et 3 du tableau 1 concernent les résultats obtenus lors des études du comportement de la 5-aminoindoline (**17**) en présence d'hydrogènes chimisorbés en milieu hydroéthanolique neutre sur

métaux de Raney. Le *ratio CPV de réaction* obtenu sur le nickel de Raney (entrée 1) indique un mélange de 5-aminoindoline (17) et de 5-aminoindole (14) dans une proportion de 85:15. Ce résultat représente une augmentation de 10% de la proportion de 14 par rapport au mélange initial. Puisque les réactions sont réalisées sous atmosphère d'azote, la présence du 5-aminoindole (14) n'est pas due à l'auto-oxydation de l'indoline 17. La présence de l'indole 14 résulte donc de la déshydrogénation de l'indoline 17 sur le catalyseur. Les *ratios CPV de réaction* obtenus sur le cobalt de Raney (entrée 2) et le cuivre de Devarda (entrée 3) indiquent également un mélange de 17 et de 14 dans des proportions respectives de 92:8 et de 64:36. Ces résultats représentent des augmentations de 3% et de 31% de la proportion de 5-aminoindole (14) par rapport au mélange initial. Le *ratio CPV brut* obtenu sur le NiR (entrée 1) indique une conversion partielle de 17 en 14 lors du traitement de la réaction pour atteindre une proportion finale de 73:27. L'extraction liquide-liquide conduit donc à une bonne proportion d'auto-oxydation (section 1.2.2) lorsqu'elle est réalisée sur une période de plus de 15 à 20 minutes. Plus cette procédure est lente, plus la conversion est importante. On observe également cette conversion partielle de 17 en 14 pour les expériences réalisées avec le CoR et le CuD. Ce phénomène est très clairement illustré par l'écart existant entre les *ratios CPV de réaction* et les *ratios CPV brut*. Les rendements en produits bruts sont de 85% pour le NiR, de 82% pour le CoR et de 86% pour le CuD. Les rendements en produits bruts sont élevés mais non quantitatifs. Ceci peut s'expliquer par le fait que la 5-aminoindoline (17), en plus d'être oxydée par l'air en 5-aminoindole (14) pourrait se dégrader en d'autres produits sous l'influence de l'oxygène.

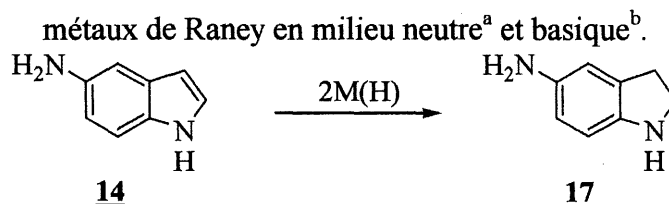
Deux facteurs en particulier peuvent influencer la proportion de 5-aminoindole (14) lors des études du comportement de la 5-aminoindoline (17) en présence d'hydrogènes chimisorbés sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique neutre. Le premier est la durée de la réaction, le second est la réactivité du catalyseur. Ces réactions ont toutes été réalisées sur une période de 21 à 22 heures, par conséquent, les résultats obtenus sont le reflet de la réactivité du catalyseur utilisé. On remarque que tous les catalyseurs permettent la déshydrogénation de 17 en 14 mais tous n'ont pas la même efficacité. Entre autre, la déshydrogénation est beaucoup plus importante sur le CuD (entrée 3). Deux hypothèses sont envisageables pour expliquer la plus forte proportion de déshydrogénation sur le CuD. La première hypothèse est l'adsorption du substrat. Lorsque le substrat est trop fortement adsorbé sur le catalyseur, il peut être plus difficile d'effectuer la déshydrogénation. On peut donc supposer que le substrat, la 5-aminoindoline (17), serait plus fortement adsorbé sur le CoR que sur le NiR et moins fortement sur le

CuD. La seconde hypothèse est la désorption facile des hydrogènes sous forme d'hydrogène moléculaire par les réactions de Tafel et de Heyrovský (schéma 8) ce qui entraîne une déshydrogénation plus rapide. On pourrait ainsi supposer que la désorption des hydrogènes serait plus facile, donc plus rapide, sur le CuD que sur le NiR et moins facile sur le CoR.

1.3.3. Présentation des résultats obtenus avec le 5-aminoindole (14)

Nous avons étudié le comportement du 5-aminoindole (14) en présence d'hydrogènes chimisorbés sur les métaux de Raney en milieu hydroéthanolique neutre et basique. Ces expériences ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau : (i) 90:10 v/v à pH neutre (pH=6.5) ; (ii) 48:52 v/v à pH basique (pH>13). Trois différents catalyseurs ont été utilisés soit : le cuivre de Devarda (CuD), le cobalt de Raney (CoR) et le nickel de Raney (NiR). Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 2 résume les résultats des études concernant le 5-aminoindole (14) sur métaux de Raney en milieu neutre et basique.

Tableau 2. Comportement du 5-aminoindole (**14**) (12 mM) en présence d'hydrogènes chimisorbés sur métaux de Raney en milieu neutre^a et basique^b.



Entrée	Cathode	E ^c (V)	pH	Produit	Ratio CPV de réaction	Rend. ^d (%)	Dosage ^e (%)
1	NiR	-0.62	6.5	14	100	95	-
2	CoR	-0.65	6.5	14	100	98	-
3	CuD	-0.75	6.5	14	100	95	81
4 ^f	CuD	-0.75	6.5	14	100	96	83
5	NiR	-1.10	>13	14:17	70:30	90-100	---
6	CoR	-1.11	>13	14	100	100	94-97
7	CuD	-1.18	>13	14	100	100	95-97

a) Milieu neutre: 0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH ; éthanol-eau 90:10 v/v. b) Milieu basique: 0.15 M KOH ; éthanol-eau 48:52 v/v. c) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref.} ≅ E_{ECS}. d) Rendement en produit brut. e) Rendement en produit dosé par CPV. f) Électrolyte de type Britton-Robinson (pH=7) ; éthanol-eau (45:55 v/v).

Nous allons clarifier une dernière notation, celle du *dosage*. Le *dosage*, effectué par chromatographie en phase vapeur en présence d'un étalon interne, permet de déterminer la quantité d'un ou de plusieurs produits présents dans une solution donnée. Par la suite, les valeurs des dosages (mmoles) sont utilisées pour calculer le rendement de la réaction. Le dosage permet d'obtenir une valeur quantitative des produits présents en solution.

1.3.4. Analyse des résultats en milieu neutre

Les entrées 1, 2 et 3 du tableau 2 concernent les résultats obtenus lors des études comportementales du 5-aminoindole (**14**) en présence d'hydrogènes chimisorbés sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique neutre. Les *ratios CPV de réaction* sur le nickel de Raney, le cobalt de Raney et le cuivre de Devarda (entrées 1 à 3) indiquent uniquement la présence de 5-aminoindole (**14**). Nous n'avons pas observé la formation de produit d'hydrogénation. Le 5-aminoindole (**14**) n'est pas

hydrogéné en 5-aminoindoline (17) sur les métaux de Raney en milieu neutre (éthanol-eau 90:10 v/v). Les rendements en produits bruts varient de 95% à 98%. Puisque les rendements en produit brut sont quantitatifs et que les chromatogrammes ne montrent la présence d'aucun autre produit, les dosages des produits d'HEC du 5-aminoindole (14) n'ont pas été effectués de façon systématique. Nous avons donc effectué le dosage d'un seul échantillon (entrée 3). Le rendement en produit dosé pour cette expérience est de 81%. Cette valeur indique une perte de matière. Une nouvelle expérience a ensuite été réalisée avec le 5-aminoindole (14) sur le cuivre de Devarda afin de vérifier l'impact de l'électrolyte utilisé sur le bilan de masse de la réaction. Nous avons donc utilisé pour cette expérience, un électrolyte de type Britton-Robinson (pH=7) (entrée 4). Le *ratio CPV de réaction* montre que le 5-aminoindole (14) n'est pas hydrogéné. Le rendement en produit brut est de 96% et le rendement en produit dosé est de 83%. Ces résultats sont très similaires à ceux présentés à l'entrée 3. Cette étude nous permet donc d'affirmer que la nature de l'électrolyte n'est pas à l'origine des pertes de matière observées lors des études concernant le 5-aminoindole (14) en milieu neutre.

Nous avons voulu connaître la raison des pertes de matière. Dans un premier temps, nous avons effectué une extraction en continu de la phase aqueuse et une extraction au soxhlet sur le CuD suite à la réaction du 5-aminoindole (14) en présence d'hydrogènes chimisorbés. Ces deux extractions ont été réalisées sur un période de 48 heures. Nous n'avons récupéré aucun produit supplémentaire de ces extractions. Nous avons donc vérifié l'efficacité de l'extraction du 5-aminoindole (14) de l'électrolyte support (tableau 3). Pour recréer les conditions auxquelles est soumis le substrat lors des réactions, nous avons laissé le substrat dans l'électrolyte, sans catalyseur, durant une période de 24 heures avant d'effectuer l'extraction. Les résultats sont rapportés dans le tableau 3.

Tableau 3. Étude de la récupération du 5-aminoindole (14) (12 mM) en milieu neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH) après 24 heures en solution.

Entrée	Éthanol : Eau (v/v)	Produit	Rend. ^a (%)	Dosage ^b (%)
1	90:10	<u>14</u>	100	97
2	48:52	<u>14</u>	101	100

a) Rendement en produit brut. b) Rendement en produit dosé par CPV.

Pour ces expériences de récupération, nous avons utilisé le même électrolyte que celui utilisé lors des électrolyses des entrées 1 à 3 du tableau 2. Nous avons varié un seul paramètre : le ratio éthanol /eau. L'expérience présentée à l'entrée 1 du tableau 3 a été réalisée avec un ratio d'éthanol et d'eau de 90:10 (v/v). L'expérience présentée à l'entrée 2 du tableau 3 a été réalisée avec un ratio d'éthanol et d'eau de 48:52 (v/v). Les rendements en produit brut et en produit dosé de ces deux expériences sont quantitatifs. Il est donc possible de récupérer entièrement le 5-aminoindole (14). Toutefois, une expérience a été réalisée en présence du CuD sans faire passer de courant, avec une quantité connue de 5-aminoindole (14) en milieu hydroéthanolique neutre (90% d'éthanol et 10% d'eau v/v) sur une période de 24 heures. Les rendements en produits dosés indiquent une perte de matière importante. Dans le but de récupérer le produit, nous avons effectué une extraction au soxhlet sur le catalyseur sur une période de 48 heures. Seulement des traces de produits ont été récupérées. L'ensemble de ces résultats démontrent que les pertes de produit observées lors des études concernant le 5-aminoindole (14) sont très certainement dues à une adsorption très forte de 14 sur le catalyseur.

1.3.5. Analyse des résultats en milieu basique

Les entrées 5, 6 et 7 du tableau 2 concernent les résultats obtenus lors des études du comportement de la 5-aminoindoline (17) en présence d'hydrogènes chimisorbés sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique basique. Les résultats présentés à l'entrée 5 du tableau 2 concernent le nickel de Raney. Le *ratio CPV de réaction* indique la présence d'un mélange de 5-aminoindole (14) et de 5-aminoindoline (17) dans un ratio 70:30. Les rendements en produit brut sont quasi quantitatifs. Compte tenu de la présence du composé 17, aucun dosage n'a été effectué pour cette expérience. Ces résultats représentent le premier exemple d'hydrogénation de l'indole 14 en indoline 17. Cette réaction n'a pas lieu lorsque le 5-aminoindole est dans un milieu hydroéthanolique neutre à 90% d'éthanol. La capacité du NiR à hydrogéner le substrat 14 en milieu basique (éthanol:eau : 48:52 v/v) peut être expliquée par un changement dans l'activité du catalyseur. Nous verrons plus loin que la déshydrogénation n'est effective qu'en milieu basique et qu'elle nécessite un mélange contenant un pourcentage élevé d'eau.

Les résultats présentés aux entrées 6 et 7 du tableau 2 concernent respectivement le cobalt de Raney et le cuivre de Devarda. Les *ratios CPV de réaction* indiquent la présence d'un seul composé, le produit de départ 14. Les rendements en produit brut sont quantitatifs. Les rendements en produit dosé varient

de 94% à 97%. Ces deux autres catalyseurs, CuD et CoR, ne permettent pas l'hydrogénation du substrat 14. À l'inverse du NiR, ces catalyseurs ne sont pas assez actifs dans ces conditions pour permettre l'hydrogénation de l'indole 14 en indoline 17. Il est important de noter que les bilans de masses sont quantitatifs dans tous les cas (entrées 6 et 7). Il semble donc que le substrat soit moins fortement adsorbé en milieu basique (éthanol:eau : 48:52 v/v) qu'en milieu neutre (éthanol:eau : 90:10 v/v).

1.3.6. Conclusion

En conclusion, la 5-aminoindoline (17) est partiellement déshydrogénée lorsqu'elle est en présence de catalyseurs de Raney en milieu hydroéthanolique neutre même si des hydrogènes chimisorbés y sont présents. La capacité des catalyseurs à effectuer cette réaction croît dans l'ordre suivant : CoR < NiR < CuD. Le 5-aminoindole (14) n'est pas hydrogéné en présence d'hydrogènes chimisorbés sur les catalyseurs de Raney en milieu hydroéthanolique neutre. De plus, ce même substrat reste en partie adsorbé sur les catalyseurs et ne peut être totalement récupéré. Le 5-aminoindole (14) n'est pas hydrogéné en présence d'hydrogènes chimisorbés sur le CuD et le CoR en milieu hydroéthanolique basique. Toutefois, il est partiellement hydrogéné en 5-aminoindoline (17) lorsqu'il est en présence d'hydrogènes chimisorbés sur le NiR en milieu hydroéthanolique basique (éthanol:eau : 48:52 v/v).

1.4. Étude de la 5-nitroindoline (5)

Nous allons maintenant discuter des résultats se rapportant aux hydrogénations électrocatalytiques de la 5-nitroindoline (5) (figure 9) en milieu neutre (pH=6.5) sur métaux de Raney. Cette étude avait pour buts de : (i) confirmer la réduction du groupement nitro en amine ; (ii) vérifier, à la lumière des résultats précédents, la stabilité de la 5-aminoindoline (17) formée.

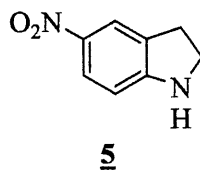


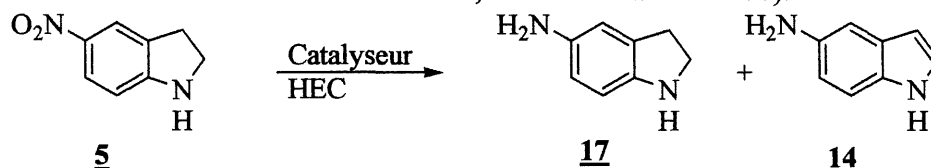
Figure 9. La 5-nitroindoline.

1.4.1. Présentation des résultats

Les HEC ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau (90:10 v/v) à pH neutre (pH=6.5). Les réactions ont été réalisées sur trois différents catalyseurs : le nickel de Raney (NiR), le cobalt de Raney (CoR) et le cuivre de Devarda (CuD). Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 4 résume les résultats obtenus dans le cadre des HEC de la 5-nitroindoline (**5**) sur métaux de Raney en milieu neutre. Puisque ces réactions produisent de la 5-aminoindoline (**17**) qui est oxydée en 5-aminoindole (**14**) à l'air, aucun dosage n'a été effectué suite à ces réactions. Dans la grande majorité des électrohydrogénations de composés nitro sur électrodes de métaux de Raney, les efficacités de courant varient de 80% à 95%. Dans les électrolyses du tableau 4 ainsi que dans toutes celles qui suivent, nous ne rapportons pas la charge utilisée (nombre d'électrons par molécule) ni le rendement coulombique. Nous avons mis l'accent sur le rendement chimique et la sélectivité. Dans les cas où nous avons calculé les rendements coulombiques, ils étaient de l'ordre de 75% à 100%.

Tableau 4. HEC de la 5-nitroindoline (**5**) (12 mM) sur métaux de Raney en milieu neutre (0.37 M

AcONa / 0.54 M AcOH ; éthanol-eau 90:10 v/v).



Entrée	Cathode	E ^a (V)	Produit	Ratio CPV réaction (%)	Ratio CPV Brut (%)	Rend. ^b (%)
1	NiR	-0.61	17:14	78-81:22-19	24-41:76-59	88-100
2	CoR	-0.65	17:14	92:8	80:20	98
3	CuD	-0.71	17:14	79-80:21-20	17-21:83-79	88-99

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref} ≅ E_{ECS}. b) Rendement en produit brut.

1.4.2. Analyse des résultats

Les résultats présentés aux entrées 1 à 3 du tableau 4 indiquent la présence majoritaire de la 5-aminoindoline (**17**) ainsi que la présence minoritaire du 5-aminoindole (**14**). Les *ratios CPV de réaction* indiquent que la proportion de **17** varie de 78% à 92% et la proportion de **14** varie de 8% à 19%. Les *ratios CPV bruts* indiquent toujours une augmentation de la proportion d'indole **14** après traitement. Cette augmentation est due à l'auto-oxydation de l'indoline **17** en indole **14** lors du traitement de la réaction. Les rendements en produits bruts varient entre 88% et 100%.

Nous allons maintenant discuter des différentes voies pouvant expliquer la formation des composés **14** et **17** à partir de la 5-nitroindoline (**5**). La déshydrogénation peut avoir lieu sur la 5-nitroindoline (**5**) ou sur la 5-aminoindoline (**17**). Compte tenu que les réactions ont lieu sous atmosphère inerte, la déshydrogénation a lieu sur le catalyseur. Le schéma 17 illustre les différentes voies possibles pour la réduction et la déshydrogénation de la 5-nitroindoline (**5**).

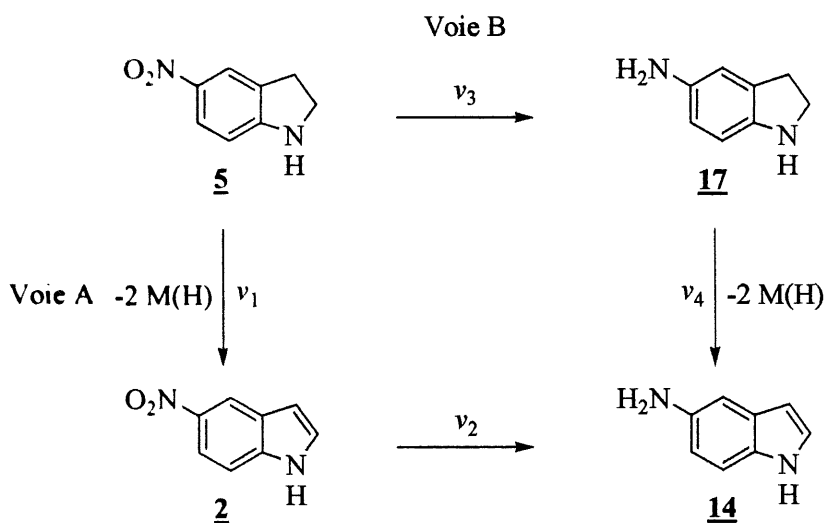


Schéma 17.

Pour expliquer la formation de **14**, trois voies sont envisageables : (i) la voie A seulement ; (ii) une combinaison de la voie A et de la voie B ; (iii) la voie B seulement. Les réactions étant réalisées sous atmosphère inerte, les réactions de déshydrogénation (**5** → **2** et **17** → **14**) ont lieu sur le catalyseur utilisé et ne sont pas dues à l'auto-oxydation. Si la déshydrogénation se fait selon la voie A, cela

implique que $v_1 \gg v_3$. La voie A conduit à la formation de 5-nitroindole (**2**). Toutefois, lors des suivis de réaction par CPV, ce composé n'a jamais été observé. Ceci ne veut pas dire qu'il n'a pas été formé car il est très probable que $v_2 \gg v_1$. Il faut cependant préciser que nous considérons $v_2 \approx v_3$ puisque ces deux vitesses sont associées à la réduction d'un groupement nitro. Considérer uniquement la voie A nous conduit donc à une incongruité. De plus, nous avons déjà démontré qu'en milieu neutre, l'indole **14** n'est pas hydrogéné en indoline **17**. Par conséquent, la voie A seule ne permet pas d'expliquer la présence de **14** et de **17** en fin de réaction. Leur présence peut être expliquée par la voie B seule ($v_3 \gg v_1$) ou par la coexistence des voies A et B ($v_1 \approx v_3$). Considérons donc une combinaison des voies A et B. Cette hypothèse implique que $v_1 \approx v_3$. Puisque nous ne détectons pas la présence de **2**, cela implique que $v_2 \gg v_1$. Ceci conduit également à une incongruité puisque cela impliquerait que $v_2 \approx v_3 \gg v_1$. Le mécanisme ne procède donc pas par une combinaison des voies A et B. Si nous considérons uniquement la voie B, cela implique que $v_3 \gg v_1$. La 5-nitroindoline (**5**) est donc tout d'abord réduite en 5-aminoindoline (**17**) puis déshydrogénée en 5-aminoindole (**14**) puisque le mécanisme ne procède pas par la voie A uniquement ni par une combinaison des voies A et B. Il nous faut donc conclure que seule la voie B intervient lors des HEC de la 5-nitroindoline (**5**) en milieu hydroéthanolique neutre.

1.4.3. Conclusion

Les résultats des HEC de la 5-nitroindoline (**5**) en milieu neutre sur métaux de Raney confirment la déshydrogénation de la 5-aminoindoline (**17**) en 5-aminoindole (**14**). La capacité des catalyseurs à effectuer cette réaction croît dans l'ordre suivant : $\text{CoR} < \text{NiR} \cong \text{CuD}$. La réduction de la 5-nitroindoline (**5**) conduit à la formation de la 5-aminoindoline (**17**). Cette dernière est ensuite déshydrogénée sur le catalyseur pour conduire à la formation du 5-aminoindole (**14**) (voie B; schéma 17).

1.5. Étude du 5-nitroindole (2)

Nous allons étudier les résultats se rapportant aux HEC du 5-nitroindole (**2**) (figure 10) sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique neutre et basique. Cette étude avait pour but de : (i) confirmer la

réduction du groupement nitro en amine ; (ii) vérifier l'obtention de produits d'addition nucléophile sur les intermédiaires électrophiles, tel qu'observé par Marcotte et Bouchard.^{10,12}

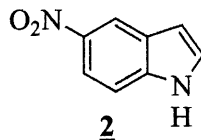
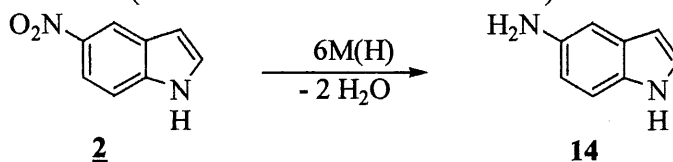


Figure 10. Le 5-nitroindole.

1.5.1. Présentation des résultats en milieu neutre

Les HEC ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau (90:10 v/v et 48:52 v/v) à pH neutre (pH=6.5). Les réactions ont été réalisées sur trois différents catalyseurs : le nickel de Raney (NiR), le cobalt de Raney (CoR) et le cuivre de Devarda (CuD). Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 5 résume les résultats obtenus dans le cadre des HEC du 5-nitroindole (**2**).

Tableau 5. HEC du 5-nitroindole (**2**) (12 mM) sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH).



Entrée	Cathode	E ^a (V)	Ratio éthanol-eau (v/v)	Produit	Ratio CPV brut	Rend. ^b (%)	Dosage ^c (%)
1	NiR	-0.63	90:10	14	100	100	-
2	CoR	-0.64	90:10	14	100	100	-
3	CuD	-0.69	90:10	14	100	86-88	-
4	NiR	-0.59	48:52	14	100	88-91	53-80
5	CoR	-0.60	48:52	14	100	88-96	60-63
6	CuD	-0.71	48:52	14	100	100	73
7 ^d	CuD	-0.82	48:52	14:2	92:8	100	-

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref} ≅ E_{ECS}. b) Rendement en produit brut. c) Rendement en produit dosé par CPV. d) Concentration du nucléophile ajouté, KBr : 0.1 M.

Les dosages ont été effectués seulement pour les expériences réalisées en milieu neutre et basique contenant 48% d'éthanol et 52% d'eau (entrées 4 à 6 ; tableaux 5 et 6). Les résultats obtenus lorsque le milieu est composé d'éthanol et d'eau dans un ratio de 90:10 (v/v) sont comparables. Nous avons concentré nos efforts vers un électrolyte contenant le plus d'eau possible pour que la HEC soit une méthode d'hydrogénation plus «verte».²³

1.5.2. Analyse des résultats des HEC du 5-nitroindole (**2**) en milieu neutre

Les HEC du 5-nitroindole (**2**) réalisées sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique neutre conduisent toutes à la formation exclusive du 5-aminoindole (**14**). Nous n'avons observé la formation d'aucun produit d'hydrogénation de la double liaison en position 2 dans ces conditions. Ces résultats concordent avec ceux obtenus lors de l'étude du comportement du 5-aminoindole (**14**) en milieu hydroéthanolique neutre. La réduction du groupement nitro en HEC peut se faire par différentes voies. Le schéma 18 illustre ces voies pour expliquer la formation du composé **14**.

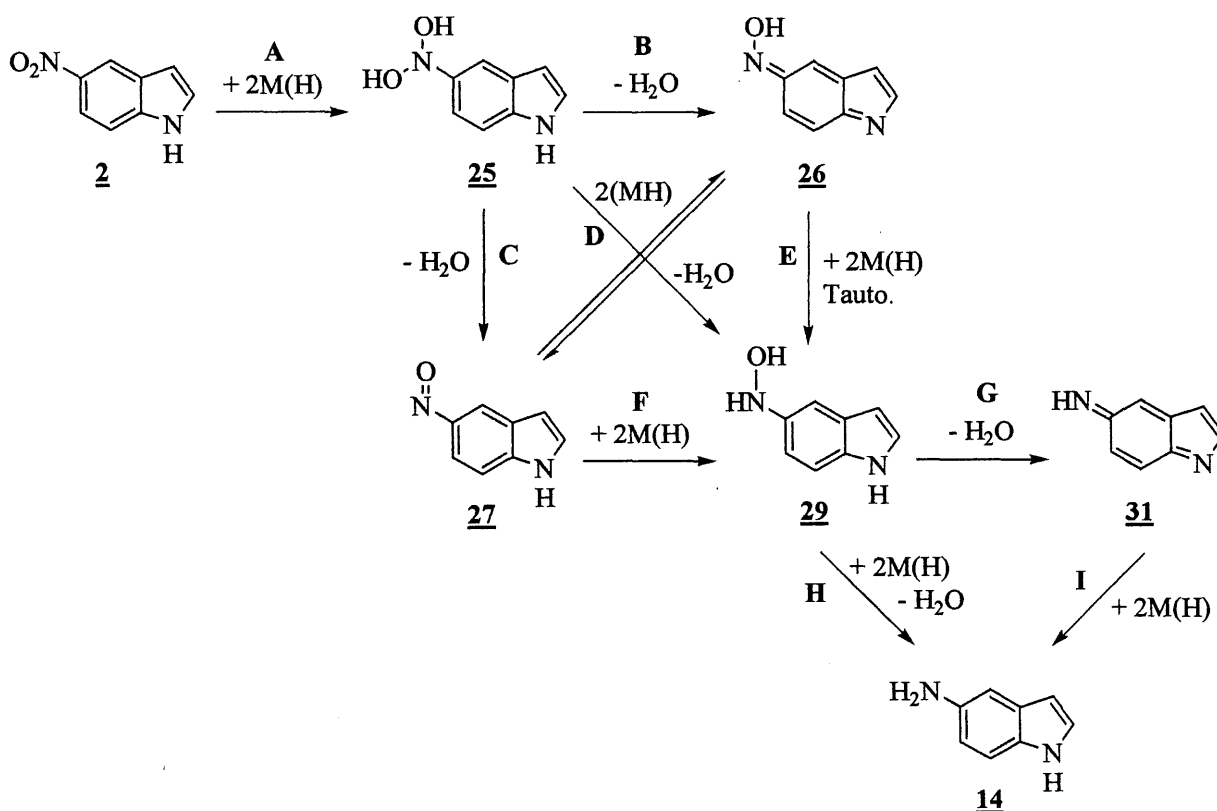


Schéma 18.

Le 5-nitroindole (**2**) est réduit en dihydroxylamine **25** après une première addition de 2 hydrogènes chimisorbés (voie A). La dihydroxylamine **25** peut se comporter de trois façons, elle peut : (i) se déshydrater et former l'intermédiaire hydroxydiiminoquinonique **26** (voie B); (ii) se déshydrater et former le nitrosoindole **27** (voie C); (iii) être réduite par 2 hydrogènes chimisorbés puis la dihydroxylamine obtenue peut être déshydratée pour former l'hydroxylamine **29** (voie D). Les intermédiaires **26** et **27** sont deux formes tautomères et sont en équilibre. Ils conduisent, après addition de 2 hydrogènes chimisorbés, à l'hydroxylamine **29** (voie E et F). Dans les conditions d'HEC, l'hydroxylamine **29** peut se comporter de deux façons : (i) elle peut être réduite en 5-aminoindole (**14**) après addition de 2 hydrogènes chimisorbés et déshydratation (voie H); (ii) elle peut être déshydratée en intermédiaire diiminoquinonique **31** (voie G). Cet intermédiaire diiminoquinonique peut conduire au composé **14** après addition de 2 hydrogènes chimisorbés (voie I).

Tel qu'observé par Marcotte¹⁰ et Bouchard¹², les intermédiaires **26** et **31** (schéma 18) sont électrophiles et peuvent être attaqués par un nucléophile pour former des aminoindoles substitués. Toutefois, les

résultats des expériences présentées aux entrées 1 à 6 du tableau 5 ne montrent pas la présence de produits d'addition nucléophile. Dans les conditions de réaction (milieu neutre) le seul nucléophile présent susceptible d'attaquer les intermédiaires électrophiles **26** et **31** est l'éthanol. Nous avons donc réalisé une HEC du 5-nitroindole (**2**) en présence d'un nucléophile plus puissant, l'ion bromure, en ajoutant du KBr au milieu réactionnel. Les résultats présentés à l'entrée 7 du tableau 5 indiquent seulement la formation du composé **14** donc, aucun produit bromé n'a été observé. Deux hypothèses peuvent expliquer ces résultats : i) la déshydratation des hydroxylamines **25** et **29** en intermédiaires électrophiles **26** et **31** serait lente en milieu neutre, parce que non catalysée par un acide ou une base, de sorte que les intermédiaires électrophiles ne se retrouvent pas en solution; ii) les intermédiaires **26** et **31** resteraient à la surface de l'électrode et seraient hydrogénés plus rapidement qu'ils ne diffuseraient en solution étant adsorbés sur de telles surfaces (surfaces poreuses). À partir de ces informations, nous pouvons proposer deux voies possibles pour expliquer la formation de **14**. La première possibilité est composée des voies A → D → H, la seconde est composée des voies A → C → F → H (schéma 18).

Les rendements en 5-aminoindole (**14**) obtenus lors des HEC du 5-nitroindole sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique neutre varient de 88% à 100%. Les rendements en produit dosé varient de 53% à 80%. Compte tenu de ces résultats, il nous est permis de penser qu'une ou des réactions secondaires ont lieu. Marcotte¹⁰ et Bouchard¹² avaient déjà avancé l'hypothèse de l'oligomérisation et/ou de la polymérisation (schéma 3; schéma 7) pour expliquer les mauvais bilans de masse. Le schéma 19 illustre un mécanisme, tenant compte de nos contraintes, pour expliquer l'oligomérisation et/ou la polymérisation.

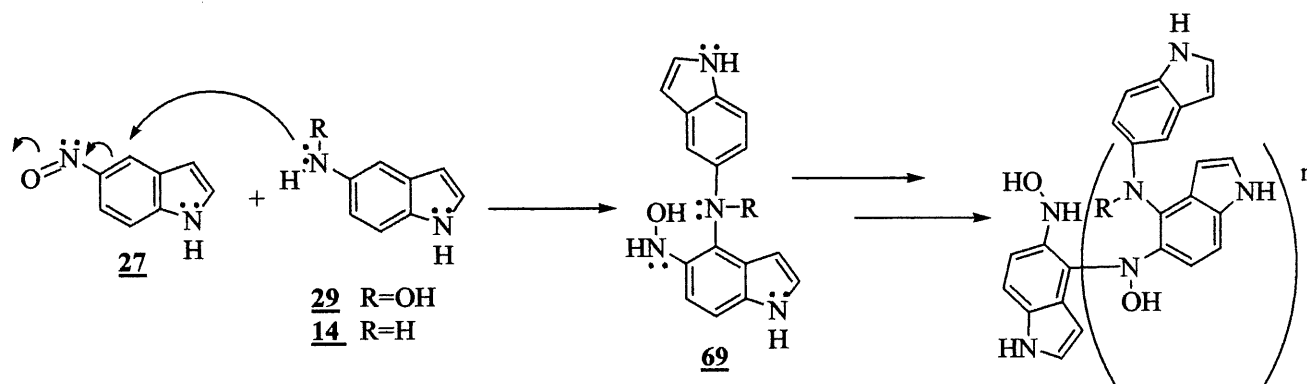


Schéma 19.

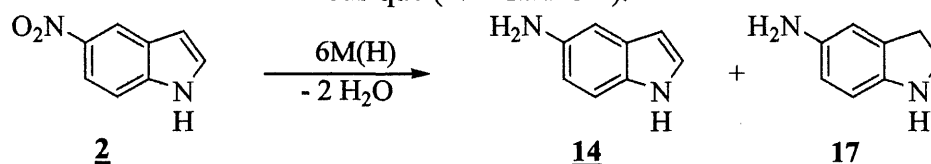
Pour qu'un mécanisme d'oligomérisation et/ou de polymérisation ait lieu, il faut que dans le milieu réactionnel cohabitent des espèces nucléophiles et électrophiles. Dans le cas présent, les espèces nucléophiles présentes sont les intermédiaires 29 et 14 et le seul électrophile présent est l'intermédiaire 27 puisque les intermédiaires 26 et 31 ne sont peu ou pas formés en solution tel que conclu ci-dessus. En milieu neutre ces espèces nucléophiles peuvent exister suffisamment longtemps dans le milieu pour attaquer l'intermédiaire électrophile 27 et ainsi conduire à la formation du dimère nucléophile 69. Ce dernier peut réagir avec un électrophile et ainsi former des polymères.

Nous allons maintenant comparer l'efficacité de la méthode d'HEC avec celle utilisée par Marcotte : les électrolyses préparatives sur cathode de mercure.¹⁰ L'électroréduction du 5-nitroindole (2) sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique neutre conduit à la formation de 5-aminoindole (14) avec un rendement en produit dosé de seulement 16%. La réduction du composé 2 par HEC en milieu hydroéthanolique neutre sur métaux de Raney conduit également à la formation de 14. Les rendements en produit dosé variant entre 53% et 80% selon le catalyseur utilisé. La méthode d'HEC est donc beaucoup plus efficace que la réduction par électrolyse préparative sur cathode de mercure pour la synthèse du 5-aminoindole (14) en milieu neutre. Ceci pourrait être dû au fait que les intermédiaires électrophiles conduisant à l'oligomérisation et/ou à la polymérisation étant adsorbés à la surface des métaux de Raney, réagissent beaucoup plus rapidement avec M(H) qu'avec les espèces nucléophiles. Ils ne sont pas adsorbés sur le mercure et se retrouvent donc en plus grande quantité en solution. Ils réagissent alors avec les espèces nucléophiles avant de retourner à l'électrode pour être réduits.

1.5.3. Présentation des résultats en milieu basique

Les HEC ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau (90:10 v/v et 48:52 v/v) à pH basique (pH>13). Les réactions ont été réalisées sur trois différents catalyseurs : le nickel de Raney (NiR), le cobalt de Raney (CoR) et le cuivre de Devarda (CuD). Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 6 résume les résultats obtenus dans le cadre des HEC de la 5-nitroindole (2).

Tableau 6. HEC du 5-nitroindole (**2**) (12 mM) sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique basique (0.15 M KOH).



Entrée	Cathode	E ^a (V)	Ratio Éthanol-Eau (v/v)	Produit	Ratio CPV brut	Rend. ^b (%)	Dosage ^c (%)
1	NiR	-1.16	90:10	14	100	98-99	-
2	CoR	-1.10	90:10	14	100	94-98	-
3	CuD	-1.25	90:10	14	100	87-100	-
4	NiR	-1.09	48:52	2:14:17	4:93:3	91-93	84-85
5	CoR	-1.12	48:52	2:14	6:94	88-96	84-90
6	CuD	-1.17	48:52	14	100	88-93	85-88

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref} ≅ E_{ECS}. b) Rendement en produit brut. c) Rendement en produit dosé par CPV.

1.5.4. Analyse des résultats des HEC du 5-nitroindole (**2**) en milieu basique

Les HEC du 5-nitroindole (**2**) réalisées sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique basique dans un mélange d'éthanol et d'eau dans des proportions de 90:10 (v/v) (entrées 1 à 3; tableau 6) conduisent à la formation exclusive du 5-aminoindole (**14**). Nous n'avons observé la formation d'aucun produit d'hydrogénation ni d'aucun produit d'addition nucléophile dans ces conditions. Les HEC du 5-nitroindole (**2**) réalisées sur CoR et CuD en milieu hydroéthanolique basique dans un mélange d'éthanol et d'eau dans des proportions de 48:52 (v/v) (entrées 5 et 6; tableau 6) conduisent également à la formation exclusive du 5-aminoindole (**14**). Toutefois, les HEC du 5-nitroindole (**2**) réalisées sur NiR en milieu hydroéthanolique basique dans un mélange d'éthanol et d'eau dans des proportions de 48:52 (v/v) (entrée 4; tableau 7) conduisent à la formation du 5-aminoindole (**14**) (93%) et de 5-aminoindoline (**17**) (3%). La présence de 5-aminoindoline (**17**) n'est pas surprenante puisque l'étude effectuée sur le 5-aminoindole (**14**) a montré que ces conditions favorisent l'hydrogénation du 5-aminoindole (**14**) en 5-aminoindoline (**17**) sur le catalyseur de nickel de Raney. Les résultats présentés aux entrées 1 et 4 du tableau 7 montrent que le catalyseur est plus actif en présence d'une plus forte proportion d'eau dans l'électrolyte, du moins en milieu basique. Les entrées 4 et 5 du tableau 7 présentent des traces de 5-nitroindole (**2**). Les suivis des réactions sont réalisés par CPV et les réactions

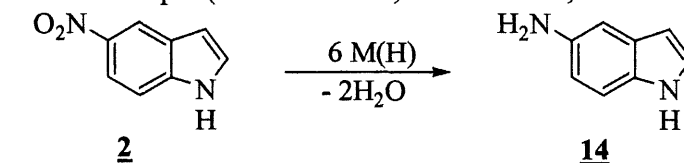
sont arrêtées lorsque nous avons disparition complète du substrat. La présence de substrat résiduel est donc due au fait qu'il cristallise parfois sur les parois de la cellule et il est récupéré lors du lavage de la cellule en fin de réaction.

Marcotte¹⁰ et Bouchard¹² ont observé la formation de produits d'addition nucléophile lors d'électrolyses préparatives effectuées sur le 5-nitroindole (**2**) en milieu basique. Ces résultats démontrent l'existence des intermédiaires électrophiles **26** et **31** dans le milieu réactionnel. Lors des HEC de **2** en milieu basique, nous n'avons pas observé la formation de produit d'addition nucléophile. Les rendements en produit brut varient de 87% à 100% et les rendements en 5-aminoindole (**14**) dosé varient de 84% à 90%. Dans ces conditions, la déshydratation des intermédiaires **25** et **29** est catalysée par OH⁻. Nos résultats montrent qu'en milieu basique, les intermédiaires électrophiles **26**, **27** et **31** sont plus rapidement hydrogénés en amine **14** qu'ils ne réagissent avec EtOH ou EtO⁻ pour former des aminoindoles substitués ou encore qu'ils ne réagissent avec **25**, **29** ou **14** pour former des oligomères et/ou des polymères. Ceci est sans doute dû au fait qu'une très faible proportion de ces intermédiaires se retrouvent en solution parce qu'ils seraient adsorbés sur les métaux de Raney tel que déjà mentionné. Ces résultats sont nettement supérieurs à ceux obtenus lors des HEC du 5-nitroindole (**2**) sur métaux de Raney en milieu hydroéthanolique neutre. Nous pouvons donc supposer que toutes les différentes voies illustrées au schéma 18 pour la formation de **14** sont envisageables en milieu basique. Le milieu basique permet donc de réaliser l'HEC sur une période variant de 4 à 7 heures comparativement à environ 22 heures lorsqu'elle est réalisée en milieu neutre. Ce phénomène favorise donc la formation de 5-aminoindole (**14**) au détriment des produits de réactions secondaires.

Comparons maintenant les résultats obtenus lors des HEC du 5-nitroindole (**2**) sur métaux de Raney avec ceux obtenus lors des électrolyses préparatives sur cathode de mercure (Marcotte) en milieu basique.¹⁰ L'électroréduction de **2** sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique basique produit un mélange composé de 5-aminoindole (**14**) et de 4-méthoxy-5-aminoindole (**32**; Nu=OMe). Les rendements en produits isolés sont respectivement de 32% et de 45%. La réduction du composé **2** par HEC en milieu hydroéthanolique basique sur métaux de Raney conduit à la formation, presque exclusive, du 5-aminoindole (**14**). Les rendements en produit dosé varient entre 84% et 90% selon le catalyseur utilisé. La méthode d'HEC est donc plus efficace que l'électroréduction sur mercure pour la synthèse sélective du 5-aminoindole (**14**) en milieu basique.

Nous avons voulu déterminer la capacité des différents matériaux d'électrode à effectuer la réduction du groupe nitro en amine après polarisation. Cette expérience consiste à charger l'électrode en hydrogènes chimisorbés, l'électrode est ensuite mise hors tension puis, le substrat **2** est ajouté. Le tableau 7 présente les résultats de cette étude sur la réactivité des catalyseurs.

Tableau 7. Étude de la réactivité des catalyseurs de Raney à réduire le 5-nitroindole (**2**) (12 mM) en milieu basique (0.15 M KOH ; éthanol- eau, 90:10 v/v).



Entrée	Matériaux	Produit	Ratio CPV de réaction	Rend. ^b (%)
1	NiR	14	100	93
2	CoR	2:14	98:2	96
3	CuD	2:14	95:5	100

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref.} ≅ E_{ECS}. b) Rendement en produit brut.

Les résultats présentés à l'entrée 1 du tableau 7 concernent le NiR. Le *ratio CPV de réaction* indique la réduction complète du substrat **2** en 5-aminoindole (**14**). Le rendement en produit brut est de 93%. Les résultats présentés à l'entrée 2 du tableau 7 concernent le CoR. Le *ratio CPV de réaction* indique un mélange de substrat **2** et de 5-aminoindole (**14**) dans un ratio de 98:2. Le rendement en produit brut est de 96%. Les résultats présentés à l'entrée 3 du tableau 7 concernent le CuD. Le *ratio CPV de réaction* indique un mélange de substrat **2** et de **14** dans un ratio de 95:5. Le rendement en produit brut est quantitatif. Ces résultats indiquent que le NiR est un catalyseur plus puissant que le CuD ou le CoR pour effectuer l'hydrogénation du groupement nitro dans ces conditions. Il est bien connu que les catalyseurs de cobalt et de cuivre sont moins efficaces que les catalyseurs de nickel pour l'hydrogénation catalytique, sans cela, les premiers seraient tout autant utilisés que les catalyseurs de nickel. Nos résultats confirment ce fait. Cela est sans doute dû à une combinaison de facteurs tels que la force du lien hydrogène-métal (lien M-H) et la force d'adsorption du substrat à la surface du catalyseur.

1.5.5. HEC du 5-nitroindole (**2**) en milieu basique en présence de thiophénol

Nous avons voulu vérifier si nous pouvions obtenir des produits d'addition nucléophile, sur les intermédiaires électrophiles générés lors d'HEC en milieu hydroéthanolique basique. Le tableau 8 présente les résultats obtenus suite aux HEC du 5-nitroindole (**2**) réalisées en milieu hydroéthanolique basique (pH>13) avec l'ajout d'un nucléophile puissant, en l'occurrence l'anion thiophénolate. En milieu basique, le thiophénol est présent sous sa forme anionique. Plusieurs réactions ont été réalisées en faisant varier la quantité de thiophénol. Ces réactions ont été réalisées sur CuD puisque, sur ce catalyseur, la double liaison en position C₂-C₃ n'est pas hydrogénée alors qu'elle l'est en partie sur le NiR.

Tableau 8. HEC du 5-nitroindole (**2**) (12 mM) sur CuD en milieu basique (0.15 M KOH; éthanol-eau 48:52 v/v) avec l'ajout de thiophénol.

Entrée	E ^a (V)	Concentration de PhSH (mM)	Produit	Rend. ^b (%)
1	-1.10	12	14	48-58
			70	30-42
2	-1.10	36	14	48
			70	38-44
3	-1.17	72	14	45-51
			70	43-45
4	-1.20	144	14	51
			70	32-49

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref.}≅E_{ECS}. b) Rendement en produit isolé par chromatographie éclair.

Les HEC du 5-nitroindole (**2**) réalisées sur CuD en milieu hydroéthanolique basique en présence de thiophénol (entrées 1 à 4; tableau 8) conduisent à la formation de 5-aminoindole (**14**) et de 4-phénylsulfanyl-5-aminoindole (**70**). Les rendements en produits isolés varient de 45% à 58% pour le

composé **14** et de 30% à 49% pour le composé **70**. La concentration de thiophénol dans le milieu réactionnel varie de 1 équivalent jusqu'à 12 équivalents. Cette dernière concentration correspond au maximum de thiophénol pouvant être solubilisé par l'électrolyte.

Cette étude nous a permis de confirmer la formation des intermédiaires électrophiles **26** et **31** lors des HEC du 5-nitroindole (**2**) en milieu hydroéthanolique basique. De plus, nous savons maintenant que ces intermédiaires peuvent être piégés avec un nucléophile puissant tel que l'anion thiophénolate. En absence de nucléophile fort, ces intermédiaires sont donc rapidement hydrogénés en 5-aminoindole (**14**). De plus, cette étude nous a permis de démontrer que la concentration du nucléophile présent dans le milieu réactionnel, au delà de 12 mM, n'affecte pas de façon significative la vitesse de formation du 4-phénylsulfanyl-5-aminoindole (**70**). Le mécanisme présenté au schéma 20 illustre la formation du 4-phénylsulfanyl-5-aminoindole (**70**) à partir des intermédiaires électrophiles **26** et **31**.

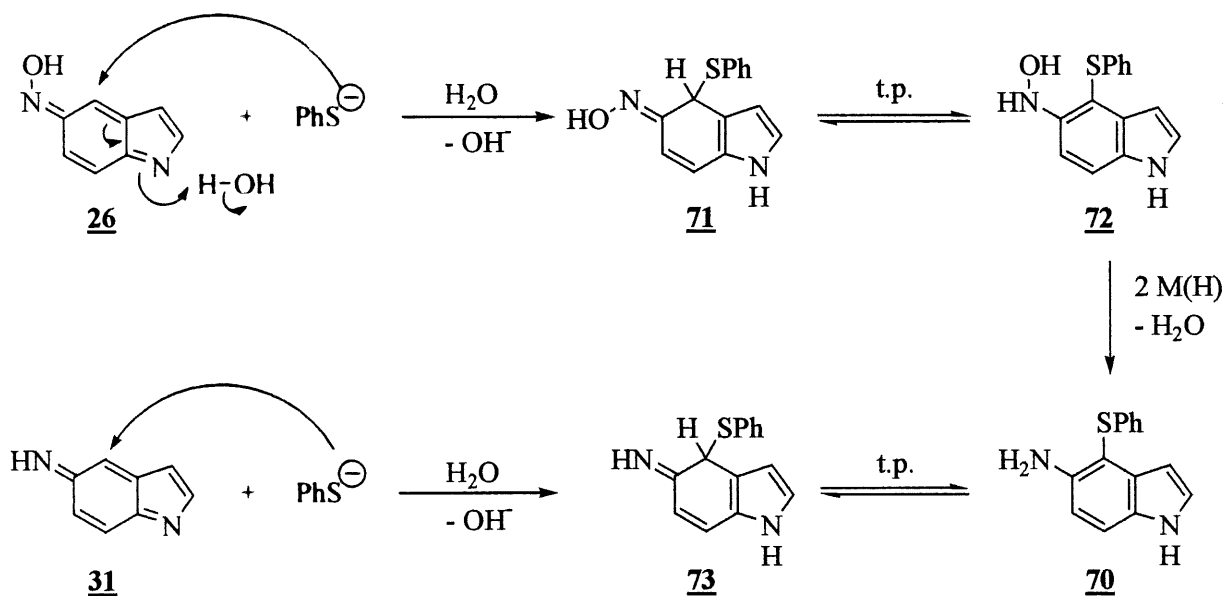


Schéma 20.

L'anion thiophénolate attaque l'hydroxydiiminoquinone **26** pour former l'intermédiaire **71**. Ce dernier forme, par le transfert d'un proton, le 4-phénylsulfanyl-5-hydroxyaminoindole (**72**). L'intermédiaire **72** peut être réduit par 2 hydrogènes chimisorbés puis déshydraté pour former le 4-phénylsulfanyl-5-aminoindole (**70**). L'anion thiophénolate peut également attaquer la diiminoquinone **31** pour former le 4-phénylsulfanyl imine (**73**). Cet intermédiaire est converti en 4-phénylsulfanyl-5-aminoindole (**70**)

après le transfert d'un proton. Le site d'attaque du nucléophile est exclusivement à la position 4. À titre informatif, la réduction de **2** par électrolyse préparative sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique basique, réalisée par Marcotte¹⁰, produit uniquement le 4-phénylsulfanyl-5-aminoindole (**70**). Le rendement en produit isolé est de 59%. Ces résultats concordent avec les résultats des calculs théoriques effectués par Marcotte¹⁰ et Bouchard¹² désignant la position 4 comme étant la position la plus réactive face à un nucléophile.

1.5.6. Conclusion

La méthode d'HEC sur métaux de Raney est plus efficace que les électrolyses préparatives sur cathode de mercure que ce soit en milieu neutre ou basique pour effectuer la réduction sélective du 5-nitroindole (**2**) en 5-aminoindole (**14**). On obtient des produits d'hydrogénation de la double liaison C₂-C₃ uniquement lors des HEC du 5-nitroindole (**2**) sur NiR en milieu basique (éthanol-eau 48 :52 v/v). Les rendements en produits dosés sont presque quantitatifs en milieu basique mais ils sont moins élevés en milieu neutre à cause de l'oligomérisation et/ou la polymérisation. La capacité des catalyseurs à effectuer la réduction du groupement nitro en amine, en hydrogénation électrocatalytique, en milieu basique, croît dans l'ordre suivant : CoR \cong CuD \ll NiR. En présence d'un nucléophile puissant tel que l'ion thiophénolate, les vitesses relatives de réaction des intermédiaires quinoniques **26** et **31** avec l'hydrogène chimisorbé et avec l'ion thiophénolate sont du même ordre de grandeur, conduisant à environ 45-60% de 5-aminoindole (**14**) et 30-45% de 4-phénylsulfanyl-5-aminoindole (**70**). En milieu neutre, en présence d'un excès de Br⁻, aucun aminoindole substitué n'a été détecté. L'hypothèse la plus probable est que les espèces intermédiaires quinoniques ne sont pas formés ou sont formés en très petites quantités, la déshydratation des hydroxylamines étant trop lente en milieu neutre (non catalysée par un acide ou une base).

CHAPITRE 2 : HYDROGÉNATION ÉLECTROCATALYTIQUE DES 4-, 6- ET 7-NITROINDOLES ET SYNTHÈSE DES AMINES CORRESPONDANTES

2.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous présenterons les synthèses par voie chimique des 4-, 6- et 7-aminoindoles (13, 15 et 16) (figure 11). Nous allons étudier également les hydrogénations électrocatalytiques du 4-nitroindole (1), du 6-nitroindole (3) et du 7-nitroindole (4) (figure 11). Ces études ont été réalisées en milieu hydroéthanolique neutre et basique. Suite aux études réalisées sur les composés de la famille du 5-nitroindole (2), nous avons choisi de poursuivre nos études en utilisant les conditions les plus chimiosélectives. Les hydrogénations électrocatalytiques qui seront présentées à partir de maintenant ont donc été réalisées uniquement sur le cuivre de Devarda (CuD) et dans un mélange d'éthanol et d'eau dans un ratio de 48:52 (v/v).

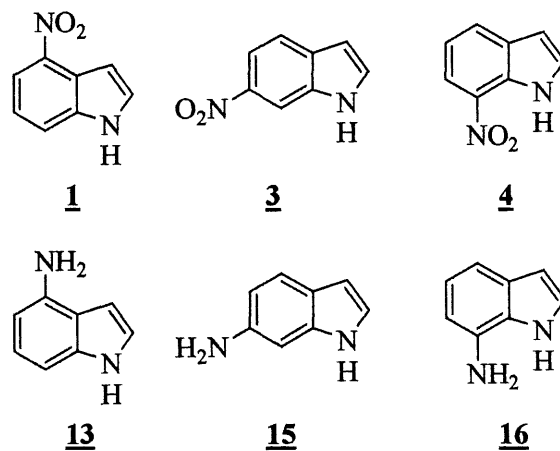


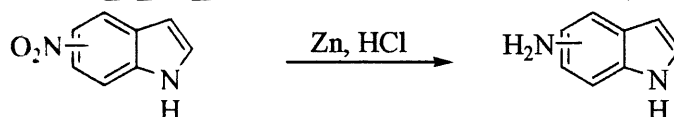
Figure 11. Le 4-nitroindole, le 6-nitroindole et le 7-nitroindole et les aminoindoles correspondantes.

2.2. Synthèse des 4-, 6- et 7-aminoindoles (**13**, **15** et **16**)

2.2.1. Présentation des résultats

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser à la synthèse des 4-, 6- et 7-aminoindoles (**13**, **15** et **16**). Les réductions chimiques des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) ont été effectuées sur du zinc activé en milieu acide. Le tableau 9 résume les résultats de ces synthèses.

Tableau 9. Synthèse des 4-, 6- et 7-aminoindoles (**13**, **15** et **16**) par réduction chimique des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) dans l'éthanol en milieu acide (HCl 5 M).



Entrée	Substrat	Produit	Rend. ^a (%)
1	1	13	81
2	3	15	41
3	4	16	95

a) Rendement en produit isolé par chromatographie éclair.

2.2.2. Analyse des résultats

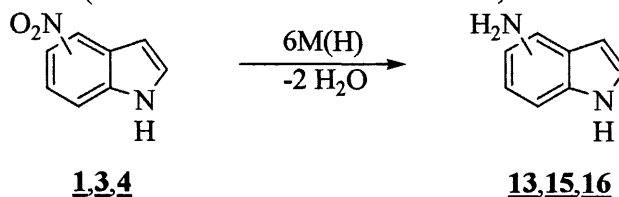
La réduction chimique de **1** en milieu acide conduit à la formation de **13** dans un rendement en produit isolé de 81%. La réduction chimique de **3** en milieu acide conduit à la formation de **15** dans un rendement en produit isolé de 41%. La réduction chimique de **4** en milieu acide conduit à la formation de **16** dans un rendement en produit isolé de 95%. Ces expériences nous ont permis d'obtenir les aminoindoles **13**, **15** et **16** nécessaires à la fabrication des solutions standards pour le dosage des réactions d'HEC sur les 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**). Il est à remarquer que les réactions n'ont pas été optimisées. C'est pourquoi certains résultats présentent des rendements faibles (entrée 2) et d'autres, très élevés (entrée 3).

2.3. Étude des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) en milieu neutre

2.3.1. Présentation des résultats des HEC

Les hydrogénations électrocatalytiques ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau (48:52 v/v) à pH neutre (pH=6.5). Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 10 résume les résultats obtenus dans le cadre des HEC des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) sur cuivre de Devarda (CuD) en milieu hydroéthanolique neutre.

Tableau 10. HEC des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH; éthanol-eau 48:52 v/v).



Entrée	Substrat	E (V) ^a	Produit	Rend. Brut (%)	Rend. ^b (%)
1	1	-0.67	13	76-86	43-45
2	3	-0.70	15	88-90	30-37 ^c
3	4	-0.70	16	98-100	40-58

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref.}≅E_{ECS}. b) Rendement en produit isolé. c) Rendement en produit dosé par CPV.

2.3.2. Analyse des résultats

Dans tous les cas présenté au tableau 10, seules les amines correspondantes ont été obtenues, soit les 4-, 6- et 7-aminoindoles (**13**, **15** et **16**). Ces résultats confirment la capacité de la méthode d'HEC à synthétiser les aminoindoles **13**, **15** et **16** en milieu hydroéthanolique neutre. En aucun cas nous n'avons obtenu de produit d'hydrogénation de la double liaison C₂-C₃ comme avec la HEC du 5-

nitroindole (**2**). Le mécanisme de réduction des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) par HEC est très similaire à celui présenté au schéma 18 pour la réduction du 5-nitroindole (**2**). C'est pourquoi les mécanismes de réduction de **1**, **3** et de **4** ne seront pas présentés. Il est à noter que ni Marcotte, ni Bouchard n'ont réalisé l'électroréduction sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique neutre du 6-nitroindole (**3**). Donc, il n'est pas possible d'effectuer la comparaison entre l'hydrogénation sur CuD et l'électroréduction sur mercure.

Il est important de remarquer qu'aucune des réactions présentées aux entrées 1 à 3 du tableau 10 ne conduit à la formation d'aminoindoles substitués. Ces résultats concordent avec ceux obtenus lors des HEC du 5-nitroindole (**2**) en milieu hydroéthanolique neutre. L'ensemble de ces informations nous incitent à conclure que les 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) se comportent de façon similaire au 5-nitroindole (**2**). Par conséquent, nous supposons que les intermédiaires électrophiles, précurseurs des aminoindoles substitués, ne sont pas formés ou sont rapidement hydrogénés dans nos conditions de réaction (milieu neutre). À partir de ces informations, nous pouvons proposer deux voies pour expliquer la formation des 4-, 6- et 7-aminoindoles (**13**, **15** et **16**). En nous basant sur le schéma 18, la première voie est composée des étapes A → D → H, la seconde est composée des étapes A → C → F → H.

Les rendements en produit brut varient de 76% à 100%. Les rendements en produit isolé varient de 38% à 58%. Lorsque l'on compare les rendements en produits isolés avec les rendements en produits bruts, on note un écart indiquant une perte de matière. Le problème des pertes de matière a déjà été observé lors des HEC du 5-nitroindole (**2**) en milieu hydroéthanolique neutre. L'hypothèse de l'oligomérisation et/ou de la polymérisation a alors été discutée en détails pour expliquer ce phénomène (voir schéma 19). Le schéma 21 illustre le mécanisme général d'oligomérisation et/ou de polymérisation. Dans ce schéma, la notation C_x est utilisé et x représente la position du groupement nitro sur le noyau indolique.

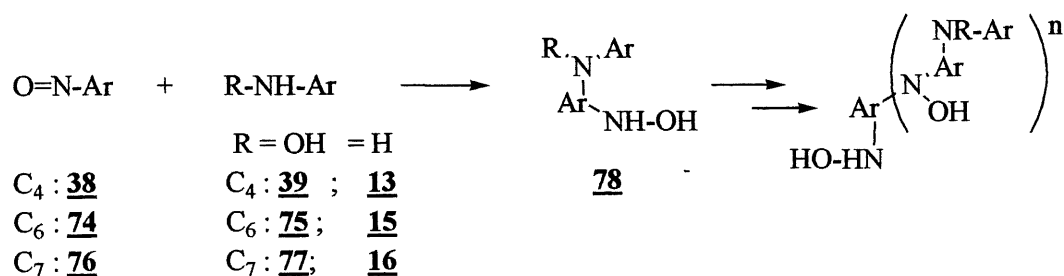


Schéma 21.

L'oligomérisation et/ou polymérisation est le résultat du couplage des intermédiaires électrophiles avec les intermédiaires nucléophiles. Il en résulte des dimères nucléophiles de type **78**. Ces dimères peuvent attaquer des intermédiaires électrophiles et ainsi conduire à la formation d'oligomères et/ou de polymères. La figure 12 présente les intermédiaires électrophiles **38**, **74** et **76** ainsi que les intermédiaires nucléophiles **39**, **13**, **75**, **15**, **77** et **16** impliqués dans cette réaction. Nous croyons que cette hypothèse est valable dans le cas des réductions électrochimiques des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**).

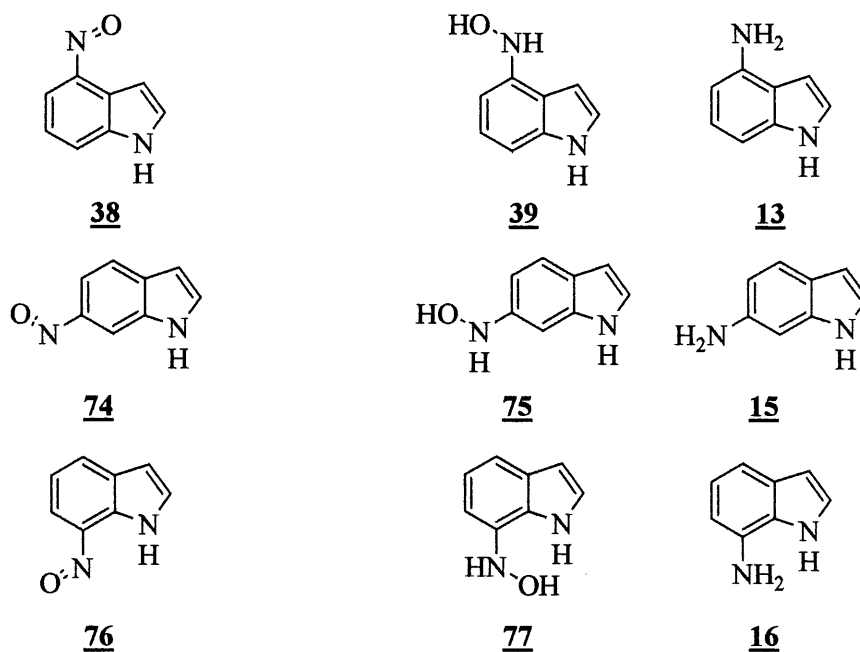


Figure 12. Les intermédiaires impliqués dans le mécanisme d'oligomérisation et/ou polymérisation.

Il faut également noter que lors des HEC des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) nous n'avons jamais isolé de composé azo. Tel qu'illustré au schéma 4, les composés azo peuvent provenir de trois types de couplage : (i) un nitroso avec une hydroxylamine ; (ii) une hydroxylamine avec une diiminoquinone ; (iii) une diiminoquinone avec un aminoindole. Les intermédiaires nitroso et hydroxylamine sont également des intermédiaires impliqués dans le mécanisme d'oligomérisation et/ou polymérisation. Il semble donc que l'attaque sur l'azote, pour former des composés azo, soit moins favorisée que l'attaque sur un carbone, pour former des polymères.

Comparons maintenant les résultats obtenus lors des HEC des 4- et 7-nitroindoles (**1** et **4**) sur CuD avec ceux obtenus lors des électrolyses préparatives sur cathode de mercure (Marcotte) en milieu neutre.¹⁰ L'électroréduction de **1** sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique neutre produit un mélange composé de 4-aminoindole (**13**) et du substrat **1**. Les rendements en produits isolés sont respectivement de 8% et de 7%. La réduction du composé **1** par HEC en milieu hydroéthanolique neutre sur CuD conduit à la formation du 4-aminoindole (**13**). Les rendements en produits isolés varient entre 43% et 45%. L'électroréduction de **4** sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique neutre produit un seul composé : le 7-aminoindole (**16**). Le rendement en produit isolé est de 50%. La réduction du composé **4** par HEC en milieu hydroéthanolique neutre sur CuD conduit à la formation du 7-aminoindole (**16**). Les rendements en produit isolés varient entre 40% et 58%. La méthode d'HEC est donc plus efficace que la réduction par électrolyse préparative sur cathode de mercure pour effectuer la synthèse sélective des 4- et 7-aminoindoles (**13** et **16**).

2.3.3. Conclusion

Il est possible d'obtenir sélectivement les 4-, 6- et 7-aminoindoles (**13**, **15** et **16**) par réduction électrochimique des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) sur CuD en milieu hydroéthanolique neutre. Toutefois, les rendements en produits isolés sont faibles. L'oligomérisation et/ou la polymérisation seraient responsable de ces faibles rendements. Malgré tout, la méthode d'HEC est plus efficace que l'électrolyse préparative sur cathode de mercure en milieu neutre pour la synthèse des amines **13** et **16**.

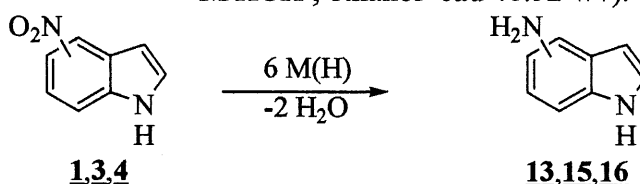
2.4. Étude des 4-, 6- et 7-nitroindoles (1**, **3** et **4**) en milieu basique**

2.4.1. Présentation des résultats des HEC

Les hydrogénations électrocatalytiques ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau (48:52 v/v) à pH basique (pH>13). Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 11 résume les résultats obtenus dans le cadre

des hydrogénations électrocatalytiques 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) sur cuivre de Devarda (CuD) en milieu basique.

Tableau 11. HEC des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) sur cuivre de Devarda en milieu basique (0.15 M KOH ; éthanol-eau 48:52 v/v).



Entrée	Substrat	E (V) ^a	Produit	Rend. Brut (%)	Rend ^b (%)
1	1	-1.18	13	100	83-88
2	3	-1.20	15	93-96	86-93 ^c
3	4	-1.18	16	94-100	84-86
			4		6-0

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref.}≅E_{ECS}. b) Rendement en produit isolé. c) Rendement en produit dosé par CPV.

2.4.2. Analyse des résultats

Dans chacun des cas présentés au tableau 11, seules les amines correspondantes ont été obtenues, soit les 4-, 6- et 7-aminoindoles (**13**, **15** et **16**). Ces résultats confirment la capacité de la méthode d'HEC à synthétiser les aminoindoles **13**, **15** et **16** en milieu hydroéthanolique basique. En aucun cas nous n'avons obtenu de produit d'hydrogénation de la double liaison C₂-C₃. Ceci est dû au choix du catalyseur, le CuD. Le mécanisme de réduction des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) par HEC est très similaire à celui présenté au schéma 18 pour la réduction du 5-nitroindole (**2**). C'est pourquoi les mécanismes de réduction de **1**, **3** et de **4** ne seront pas présentés.

Il est important de remarquer qu'aucune des réactions présentées aux entrées 1 à 3 du tableau 11 ne conduit à la formation des produits d'addition nucléophile. Ces résultats concordent avec ceux obtenus lors des HEC du 5-nitroindole (**2**) en milieu hydroéthanolique basique. Toutefois, nous savons grâce aux travaux de Marcotte¹⁰ et de Bouchard¹², ainsi qu'aux résultats des HEC de **2** en présence de thiophénol que les intermédiaires électrophiles tel que les hydroxydiiminoquinones **79**, **80** et **82** et les

diiminoquinones **40**, **81** et **83** (figure 13) sont formés dans le milieu réactionnel. Dans nos conditions de réaction, les seuls nucléophiles présents sont l'éthanol et l'anion éthanolate. Les intermédiaires électrophiles peuvent donc réagir avec les nucléophiles et ainsi former des aminoindoles substitués. Nos résultats montrent que ces intermédiaires électrophiles sont hydrogénés plus rapidement qu'ils ne réagissent avec l'ion éthanolate ou l'éthanol. Nous pouvons donc conclure que la formation des aminoindoles **13**, **15** et **16** peut avoir lieu selon l'ensemble des différentes voies possibles illustrées au schéma 18.

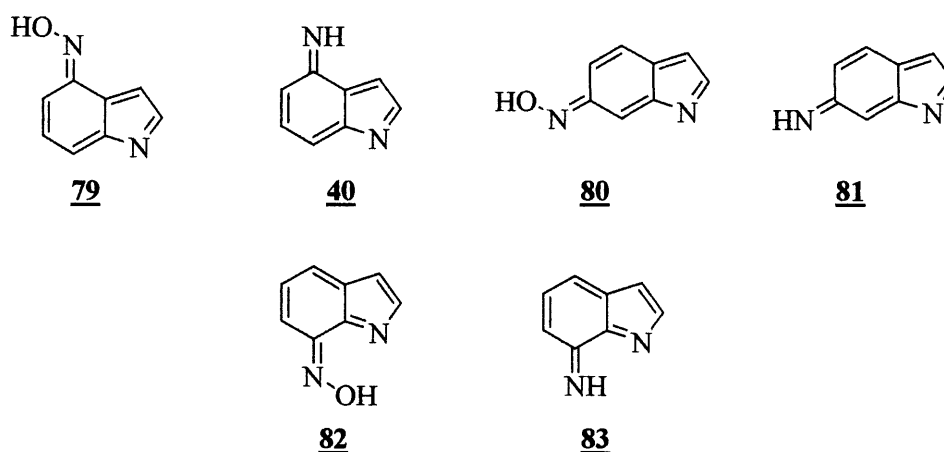


Figure 13. Les intermédiaires électrophiles.

Les rendements en produit brut varient de 93% à 100% et les rendements en produit isolé varient de 83% à 93% (tableau 11). Ces résultats démontrent que la HEC est plus efficace en milieu basique qu'en milieu neutre pour effectuer l'électroréduction des nitroindoles **1**, **3** et **4**. Lorsque l'on compare les rendements en produit isolé avec les rendements en produit brut, on note un léger écart indiquant une perte de matière. Le problème des pertes de matière a déjà été observé lors des HEC du 5-nitroindole (**2**) en milieu hydroéthanolique basique. L'hypothèse de l'oligomérisation et/ou de la polymérisation a alors été illustrée pour expliquer ce phénomène (voir schéma 19). Les intermédiaires, **13**, **15**, **16**, **38**, **39** et **74** à **77**, impliqués dans le mécanisme d'oligomérisation et/ou polymérisation sont illustrés à la figure 13. En milieu basique, la perte de matière est moins importante qu'en milieu neutre ce qui montre encore une fois que le rapport entre l'hydrogénation des espèces électrophiles et la vitesse de réaction avec des espèces nucléophiles est plus élevée en milieu basique pour les raisons déjà invoquées.

Il faut également noter qu'en aucun cas nous n'obtenons des composés de type azo. En milieu neutre ces composés ne sont généralement pas formés parce que la condensation nitroso-hydroxylamine est catalysée par l'ion hydroxyle (schéma 22). Le fait est qu'aucun composé de type azo n'a été observé en milieu basique. Ceci montre qu'il n'y a jamais eu une concentration élevée de ces intermédiaires (38, 39 et 74 à 77) en solution au cours de l'électrolyse. Les intermédiaires impliqués dans la formation de ces composés sont également impliqués dans le mécanisme de polymérisation et/ou dans le mécanisme de formation d'aminoindoles substitués. La réduction de ces intermédiaires en aminoindoles 13, 15 et 16 est plus rapide que la formation de produits secondaires.

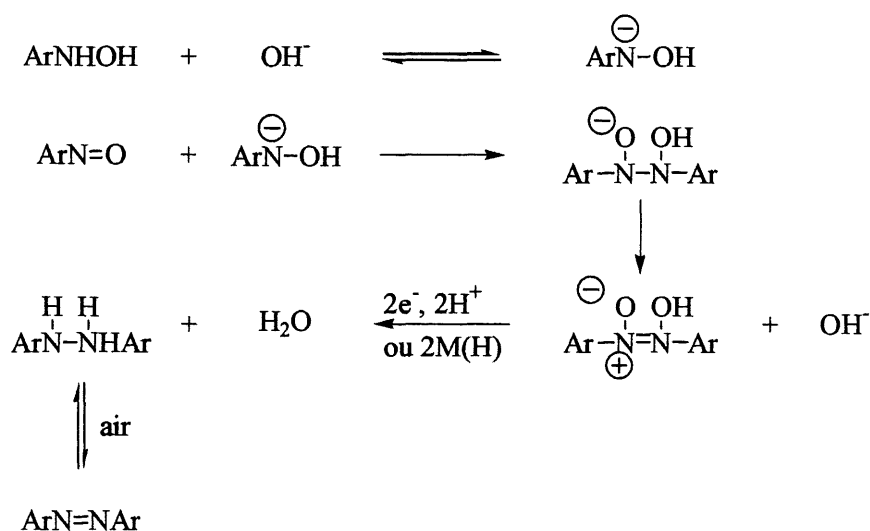


Schéma 22.

Comparons maintenant les résultats obtenus lors des HEC des 4-, 6- et 7-nitroindoles (1, 3 et 4) sur CuD en milieu basique avec ceux obtenus lors des électrolyses préparatives sur cathode de mercure (Marcotte) dans le même milieu.¹⁰ L'électroréduction de 1 sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique basique produit un mélange composé de 4-aminoindole (13) et de 4-azoindole (44) (figure 14). Les rendements en produits isolés sont respectivement de 37 à 48% et de 10 à 21%. Des traces de 7-méthoxy-4-aminoindole (84) (figure 14) ont aussi été observées. La réduction du composé 1 par HEC en milieu hydroéthanolique basique sur CuD conduit à la formation exclusive du 4-aminoindole (13). Les rendements en produit isolé varient entre 83% et 88%. L'électroréduction de 3 sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique basique produit uniquement le 6-aminoindole (15). Les rendements en produit isolé varient de 53 à 65%. La réduction du composé 3 par HEC en

milieu hydroéthanolique basique sur CuD conduit à la formation du 6-aminoindole (**15**). Les rendements en produit isolé varient entre 86% et 93%. L'électroréduction de **4** sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique basique produit un mélange de 7-aminoindole (**16**) et de 6-méthoxy-7-aminoindole (**85**) (figure 14). Les rendements en produits isolés sont de 31% pour le composé **16** et varient de 9% à 20% pour le composé **85**. La réduction du composé **4** par HEC en milieu hydroéthanolique basique sur CuD conduit à la formation du 7-aminoindole (**16**). Les rendements en produit isolé varient entre 84% et 86%. Nous pouvons donc conclure que la méthode d'HEC est plus efficace que la réduction par électrolyse préparative sur cathode de mercure pour la synthèse sélective du 4-aminoindole (**13**), du 6-aminoindole (**15**) et du 7-aminoindole (**16**).

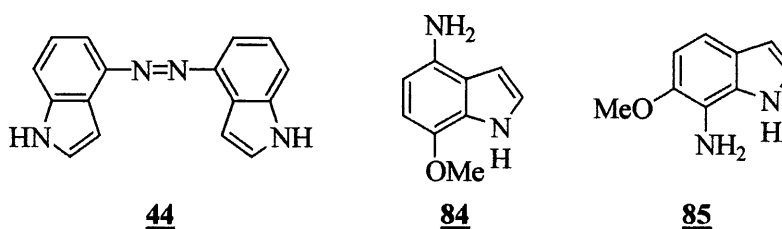


Figure 14. Le 7-méthoxy-4-aminoindole, le 6-méthoxy-7-aminoindole et le 4-azoindole.

2.4.3. Conclusion

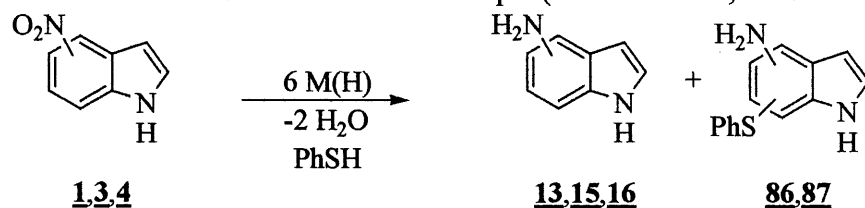
Il est possible d'obtenir sélectivement les 4-, 6- et 7-aminoindoles (**13**, **15** et **16**) par réduction électrochimique des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) en milieu hydroéthanolique basique. La méthode d'HEC est plus efficace pour effectuer la réduction des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) en milieu basique qu'en milieu neutre. De plus, cette méthode est plus efficace que l'électrolyse préparative sur cathode de mercure en milieu basique pour obtenir sélectivement des 4-, 6- et 7-aminoindoles (**13**, **15** et **16**). La méthode d'HEC est donc une alternative intéressante pour la réduction de groupe nitro sur des molécules polyfonctionnelles sensibles en milieu acide.

2.5. Étude des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) en milieu basique en présence de thiophénol

2.5.1. Présentation des résultats des HEC

Les hydrogénations électrocatalytiques ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau (48:52 v/v) à pH basique (pH>13) en présence de thiophénol (PhSH). Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 12 résume les résultats obtenus dans le cadre des hydrogénations électrocatalytiques des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) sur cuivre de Devarda (CuD) en milieu basique en présence de 1 équivalent de thiophénol.

Tableau 12. HEC des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) (12 mM) en présence de thiophénol (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu basique (0.15 M KOH ; éthanol-eau 48:52 v/v).



Entrée	Substrat	E (V) ^a	Produit	Rend. Brut (%)	Rend. ^b (%)
1	1	-1.20	13	100	38-40
			86		17
2	3	-1.18	15	100	80-90
			87		20-10
3	4	-1.20	16	100	93-97

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref}≅E_{ECS}. b) Rendement en produit isolé par chromatographie éclair.

2.5.2. Analyse des résultats

Nous avons obtenu les amines correspondantes, soient les 4-, 6- et 7-aminoindoles (**13**, **15** et **16**) lors des réductions des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**). De plus, les entrées 1 et 2 indiquent la formation de produits d'addition nucléophile, les phénylsulfanyl aminoindoles **86** et **87** (figure 15). Les rendements en produits bruts sont dans tous les cas quantitatifs. Les rendements en produit isolé varient

de 38% à 97% pour les aminoindoles 13, 15 et 16. Les rendements en produit isolé varient de 10% à 20% pour les phénylsulfanyl aminoindoles 86 et 87.

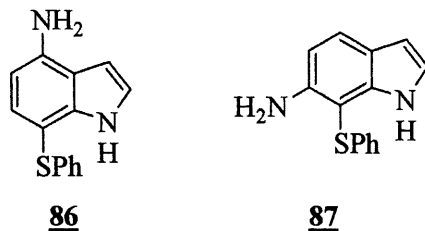


Figure 15. Le 7-phénylsulfanyl-4-aminoindole et le 7-phénylsulfanyl-6-aminoindole.

Il est à noter que les rendements en produit isolé (entrée 1; tableau 12) provenant de la réduction du 4-nitroindole (1) ne sont pas quantitatifs. Toutefois, lors des HEC de 1 sans thiophénol ajouté, les rendements en produit isolé variaient de 83% à 88%. Il semble donc que la présence de thiophénol ait un impact négatif sur la réduction. Nous n'avons malheureusement pas d'hypothèse pour expliquer les pertes de matières observées lors de ces réactions. Il est aussi important de remarquer que la réduction du 7-nitroindole (4) ne conduit pas à la formation d'aminoindoles substitués. Il semble donc que le rapport entre la vitesse d'hydrogénation et la vitesse d'addition de l'ion thiophénolate soit plus faible dans le cas des intermédiaires 82 et/ou 83 que dans celui des intermédiaires 40 et/ou 79 et 80 et/ou 81. Ces informations nous permettent de formuler l'hypothèse selon laquelle les voies B et G (schéma 18) sont moins favorisées dans le mécanisme de réduction du 7-nitroindole (4) que dans celui de réduction des 4-, 5- et 6-nitroindoles (1, 2 et 3).

Les analyses démontrent que le nucléophile a attaqué exclusivement à la position 7 autant lors des HEC du 4-nitroindole (1) que lors des HEC du 6-nitroindole (3). Ces expériences nous ont permis de piéger les intermédiaires électrophiles 40 et/ou 79 et 80 et/ou 81 (figure 13). Il semble donc que ces intermédiaires électrophiles peuvent être piégés avec un nucléophile fort tel l'ion thiophénolate. Par contre, lorsqu'il n'y a pas de nucléophile assez puissant dans le milieu réactionnel, la réduction est la réaction la plus rapide. Ceci conduit donc à la formation des aminoindoles 13, 15 et 16. Les mécanismes de formation du 7-phénylsulfanyl-4-aminoindole (86) et du 7-phénylsulfanyl-6-aminoindole (87) sont similaires à celui illustré au schéma 20 pour la formation du 4-phénylsulfanyl-5-aminoindole (70). C'est pourquoi, les mécanismes de formation de 86 et 87 ne seront pas présentés.

À titre informatif, nous allons maintenant rapporter brièvement les résultats des électroréductions des 4-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **3** et **4**) sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique basique en présence de thiophénol, réalisées par Marcotte.¹⁰ L'électroréduction de **1** produit un mélange de 4-aminoindoles monosubstitués en position 7 ou 3, **88** et **86**, et de 4-aminoindoles disubstitués **89** et **90**. Les rendements en produits isolés sont de 2% à 12% pour le composé **88**, de 56% à 69% pour le composé **86**, de 5% pour le composé **90** et de 4% pour le composé **91** (figure 16). L'électroréduction de **3** produit un mélange de 6-aminoindole (**15**) et de 4-aminoindoles monosubstitués en position 2, 3 ou 7 de type **47**. Les rendements en produits isolés sont de 2% pour le composé **15**, de 5% pour le composé **91**, de 4% à 25% pour le composé **92** et de 34% à 40% pour le composé **87** (figure 16). L'électroréduction de **4** produit le 6-phénylsulfanyl-7-aminoindole (**93**). Les rendements en produit isolé varient de 66% à 76%.

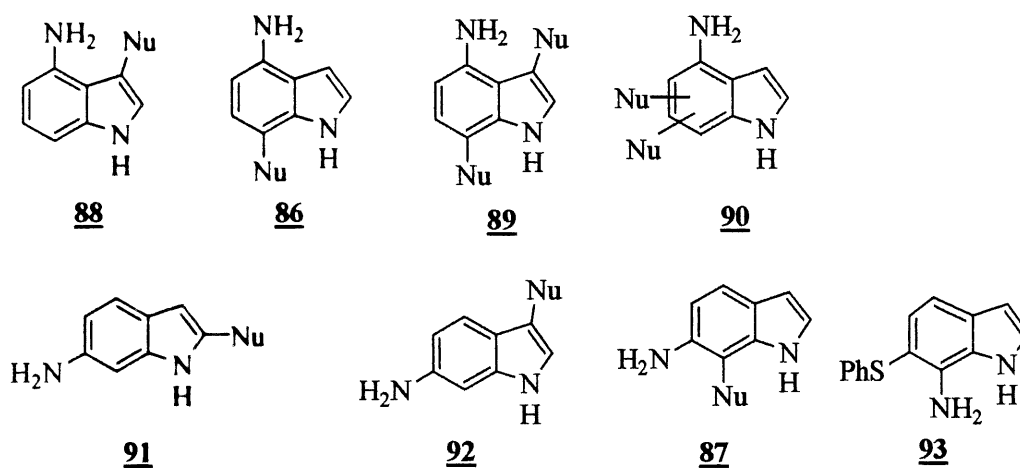


Figure 16. Les 4-aminoindoles mono et disubstitués, les 6-aminoindoles monosubstitués et le 6-phénylsulfanyl-7-aminoindole.

Il est important de noter que les produits d'addition nucléophile formé en HEC des nitroindoles **1** et **3** en présence de thiophénol correspondent aux isomères formés majoritairement lors de l'électroréduction sur mercure.¹⁰ En effet, l'électroréduction de **1**, produit majoritairement le 7-phénylsulfanyl-4-aminoindole (**86**). L'électroréduction de **4**, conduit majoritairement à la formation du 6-phénylsulfanyl-7-aminoindole (**87**). Ceci concorde avec les résultats des calculs théoriques, effectués par Marcotte, désignant la position 7 comme étant la position la plus réactive face à un nucléophile pour les intermédiaires électrophiles **40**, **79**, **80** et **81** (figure 13).¹⁰ Il est intéressant de constater que,

lors de l'électroréduction de **4**, seul le produit d'addition nucléophile **93** est obtenu. L'addition de PhS^- est 100% régiosélective et se produit uniquement à la position 6 des intermédiaires **82** et/ou **83**.

2.5.3. Conclusion

Il est donc possible de piéger les intermédiaires électrophiles de type hydroxydiiminoquinone **79** et **80** et/ou diiminoquinone **40** et **81** formés au cours des HEC des 4- et 6-nitroindoles (**1** et **3**) en milieu basique en présence de thiophénol. Toutefois, lors des HEC du 7-nitroindole (**4**), nous n'avons pas réussi à piéger les intermédiaires électrophiles **82** et/ou **83**. Ces expériences ont permis de démontrer que le rapport entre la vitesse d'hydrogénation et la vitesse d'attaque de l'ion thiophénolate n'est pas le même pour tous les intermédiaires électrophiles générés selon la position du groupement nitro sur le noyau indolique.

CHAPITRE 3 : HYDROGÉNATION ÉLECTROCATALYTIQUE DES N-MÉTHYL-4-, 5-, 6- ET 7-NITROINDOLES ET SYNTHÈSE DES AMINES CORRESPONDANTES

3.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons étudier les hydrogénations électrocatalytiques du N-méthyl-4-nitroindole (**6**), du N-méthyl-5-nitroindole (**7**), du N-méthyl-6-nitroindole (**8**) et du N-méthyl-7-nitroindole (**9**) (figure 17). Ces études ont été réalisées en milieu hydroéthanolique neutre et basique. Nous présenterons les synthèses par voie chimique de ces N-méthyl-nitroindoles ainsi que celles des amines correspondantes (figure 17). Les hydrogénations électrocatalytiques qui seront présentées ont été réalisées uniquement sur le cuivre de Devarda (CuD) et dans un mélange d'éthanol et d'eau dans un ratio de 48:52 (v/v).

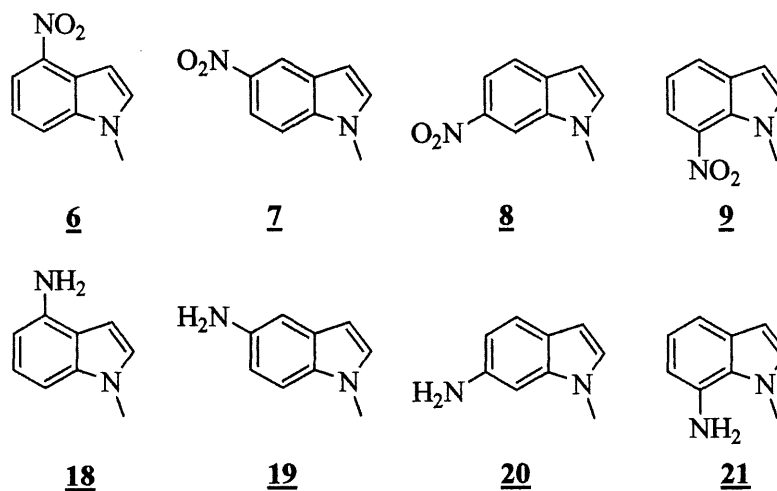


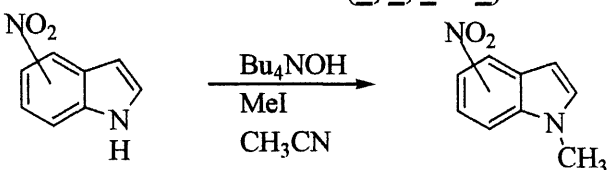
Figure 17. Le N-méthyl-4-nitroindole, N-méthyl-5-nitroindole, N-méthyl-6-nitroindole N-méthyl-7-nitroindole et les amines correspondantes.

3.2. Synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) et des amines correspondantes

3.2.1. Synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9)

Dans un premier temps, nous allons présenter la synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9). Elle a été réalisée par méthylation des 4-, 5-, 6-, et 7-nitroindoles (1, 2, 3 et 4). Le tableau 13 résume les résultats de ces synthèses.

Tableau 13. Synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) par méthylation des 4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (1, 2, 3 et 4).



Entrée	Substrat	Produit	Rend. ^a (%)
1	<u>1</u>	<u>6</u>	61
2	<u>2</u>	<u>7</u>	85
3	<u>3</u>	<u>8</u>	59
4	<u>4</u>	<u>9</u>	99 ^b

a) Rendement en produit isolé par recristallisation. b) Rendement en produit isolé par chromatographie éclair.

3.2.2. Analyse des résultats

LE tableau 13 présente les résultats des synthèses des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9). Les rendements de ces réactions varient de 59% à 99%. Ces résultats, même si les conditions n'ont pas été optimisées, semble indiquer que les anions des 5-nitroindole (2) et 7-nitroindole (4) sont plus réactifs, plus nucléophiles, que ceux des 4-nitroindole (1) et 6-nitroindole (3). Il semble que la délocalisation sur le groupement nitro soit plus efficace dans les isomères 4-nitro et 6-nitro que dans les isomères 5-nitro et 7-nitro. Le mécanisme de méthylation est présenté au schéma 23.

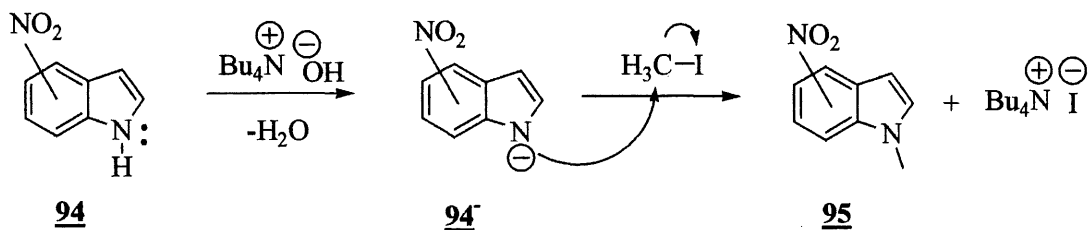


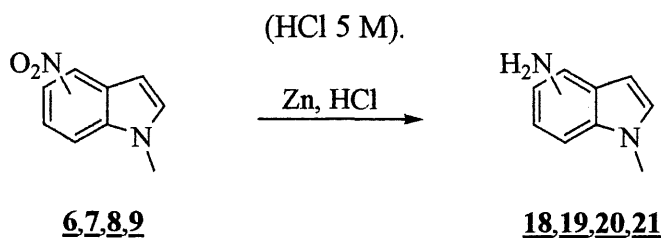
Schéma 23

Le schéma 35 représente de façon générale le mécanisme de méthylation d'un nitroindole (**94**) en N-méthylnitroindole (**95**). Le composé **94** représente les 4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (**1**, **2**, **3** et **4**) et le composé **95** représente les N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (**6**, **7**, **8** et **9**). Dans un premier temps, l'hydroxyde de tétrabutylammonium génère l'anion **94**⁻. Cet anion attaque le carbone de l'iodométhane. Le produit ainsi obtenu est le N-méthylnitroindole **95**.

3.2.3. Synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (**18**, **19**, **20** et **21**)

Nous allons maintenant décrire la synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (**18**, **19**, **20** et **21**) par réduction chimique des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (**6**, **7**, **8** et **9**) avec du zinc activé en milieu acide. Le tableau 14 résume les résultats de cette synthèse.

Tableau 14. Synthèse des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (**18**, **19**, **20** et **21**) par réduction chimique des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (**6**, **7**, **8** et **9**) dans l'éthanol en milieu acide



Entrée	Substrat	Produit	Rend. ^a (%)
1	6	18	71
2	7	19 96	78 17
3	8	20 97	73 ^b
4	9	21	60

a) Rendement en produit isolé par chromatographie éclair. b) Rendement en produit isolé par chromatographie éclair comme un mélange **20:97** dans un ratio 56:44.

3.2.4. Analyse des résultats

La réduction chimique de **6** en milieu acide conduit à la formation de **18** dans un rendement en produit isolé de 71%. La réduction chimique du N-méthyl-5-nitroindole (**7**) conduit à la formation du N-méthyl-5-aminoindole (**19**) et du N-méthyl-4-chloro-5-aminoindole (**96**) (figure 18). Les rendements en produits isolés sont respectivement de 78% et de 17%. La réduction chimique du N-méthyl-6-nitroindole (**8**) conduit à la formation d'un mélange de N-méthyl-6-aminoindole (**20**) et de N-méthyl-6-aminoindoline (**97**) (figure 18). Le ratio CPV de réaction présente un mélange composé de **20** et de **97** dans un ratio de 67:37. Le mélange de N-méthyl-6-aminoindole (**20**) et de N-méthyl-6-aminoindoline (**97**) a été isolé avec un rendement de 73% (ratio **20:97** = 56:44). La réduction chimique du N-méthyl-7-nitroindole (**9**) conduit à la formation du N-méthyl-7-aminoindole (**21**). Le rendement en produit isolé est de 60%.

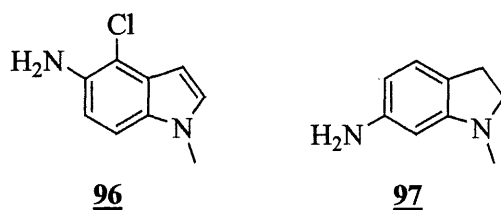


Figure 18. Le N-méthyl-4-chloro-5-aminoindole et la N-méthyl-6-aminoindoline.

Nous allons tout d'abord nous intéresser à la formation du N-méthyl-4-chloro-5-aminoindole (**96**). Le mécanisme de réduction par le zinc activé en milieu acide est de type EP (transfert d'électrons et de protons), le zinc étant la source d'électrons. Le schéma 24 illustre le mécanisme de formation de **19** et de **96** dans ces conditions (milieu acide).

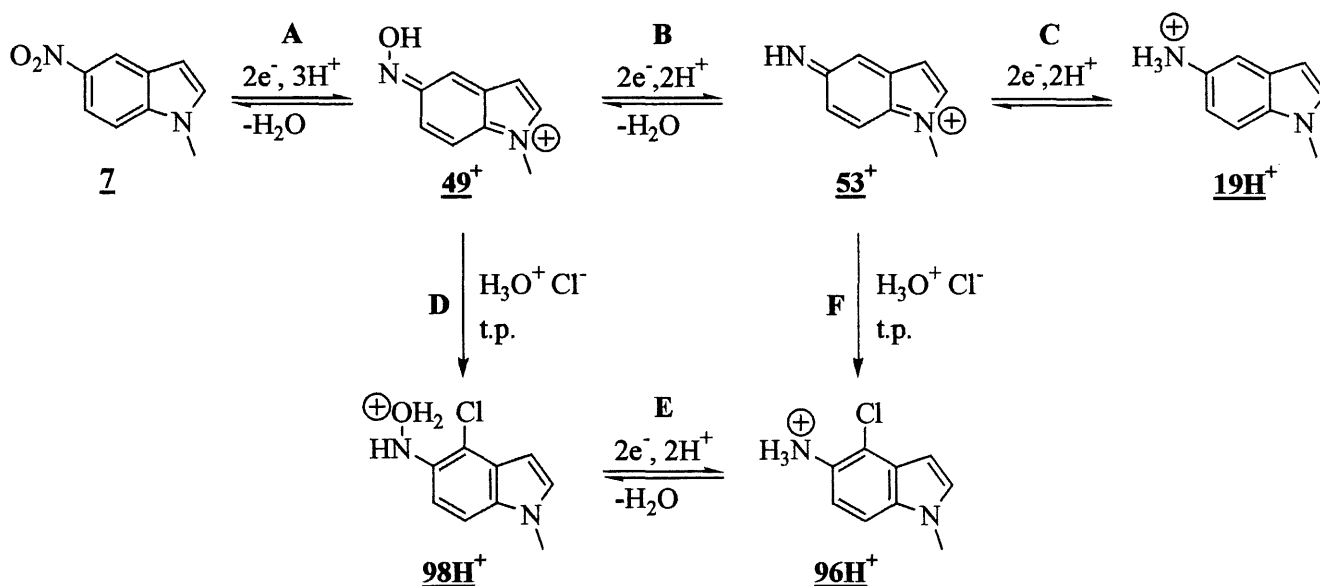


Schéma 24

Le N-méthyl-5-nitroindole (**7**) est réduit par 2 électrons et 3 protons puis déshydraté pour former le cation N-hydroxyliminoquinoneméthane **49⁺** (voie A). L'intermédiaire **49⁺** peut être réduit par 2 électrons et 2 protons puis déshydraté pour former le cation iminoquinoneméthane **53⁺** (voie B). Finalement, l'intermédiaire **53⁺** peut être réduit par 2 électrons et 2 protons pour former le N-méthyl-5-aminoindole protoné (**19H⁺**) (voie C). Dans ce mécanisme, les intermédiaires **49⁺** et **53⁺** sont des électrophiles. Ils peuvent donc être attaqués par un nucléophile tel que l'ion chlorure. Suite à l'attaque

sur l'intermédiaire 49^+ , l'hydroxylamine chlorée protonée $98H^+$ est formée (voie D). L'intermédiaire $98H^+$ peut être réduit par 2 électrons et 2 protons pour former le N-méthyl-4-chloro-5-aminoindole protoné ($96H^+$) (voie E). L'attaque de l'ion chlorure sur l'intermédiaire 53^+ forme le N-méthyl-4-chloro-5-aminoindole protoné ($96H^+$) (voie F). Dans les conditions utilisées pour la réduction du N-méthyl-5-nitroindole (**7**), il semble que les intermédiaires 49^+ et 53^+ soient présents en solution en quantité suffisante pour réagir avec l'ion chlorure. Ceci explique donc que nous ayons isolé le N-méthyl-4-chloro-5-aminoindole (**96**). Du point de vue synthèse du N-méthyl-5-aminoindole (**19**), la formation du dérivé chloré pourrait être évitée en utilisant de l'acide sulfurique au lieu de l'acide chlorhydrique pour la réduction avec le zinc. Nous n'avons pas tenté cette réaction, ayant en main des quantités suffisantes de **19** pour préparer une solution étalon pour le dosage des produits formés en HEC.

Il est intéressant de constater que la réduction du N-méthyl-6-nitroindole (**8**) conduit à la formation de N-méthyl-6-aminoindoline (**97**). C'est la première et seule fois où nous avons observé la formation d'aminoindoline lors de la réduction de nitroindole avec du zinc activé en milieu acide. Une explication pourrait être qu'il y ait compétition entre la protonation de l'oxygène du groupement nitro et la protonation à la position 2 du noyau indolique. La réduction du radical ainsi formé conduirait à un anion qui serait protoné en position 3 pour donner la N-méthyl-6-nitroindoline (**99**) qui serait ensuite réduite en N-méthyl-6-aminoindoline (**97**). Le mécanisme de formation des composés **99** et **97** est illustré au schéma 25.

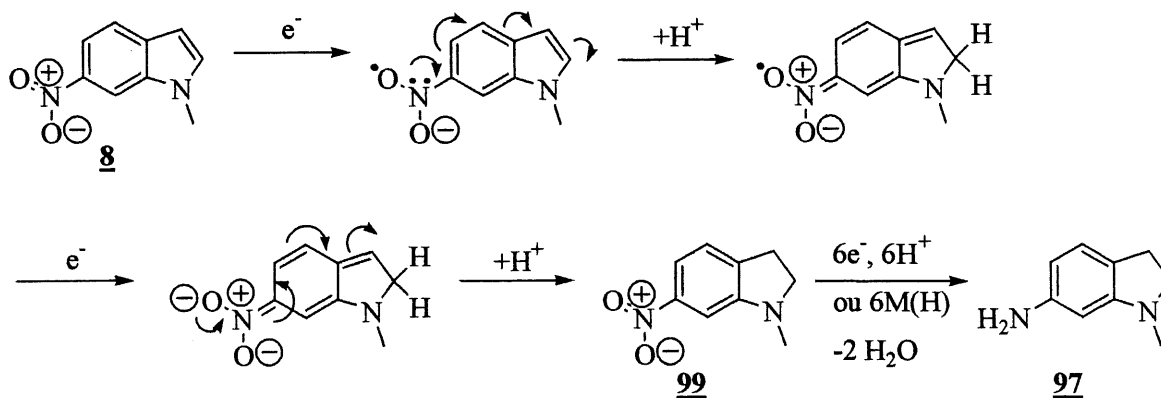


Schéma 25

Les résultats des réductions des N-méthyl-4- et 7-nitroindoles (6 et 9) indiquent la formation des amines correspondantes 18 et 20. Nous n'avons observé la formation d'aucun produit chloré ni d'aucun produit d'hydrogénation de la double liaison C₂-C₃. Il semble donc que la position du groupe nitro influence la réactivité des intermédiaires électrophiles face à un nucléophile de même que le site de protonation du radical anion.

3.2.5. Conclusion

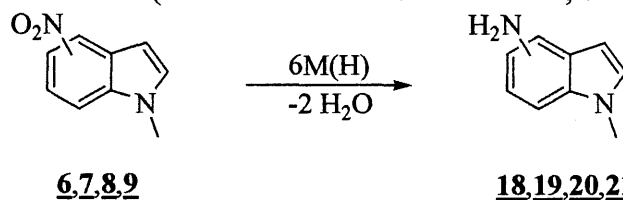
Nous avons synthétisé les N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) par méthylation des nitroindoles correspondants. Nous avons également synthétisé les N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (18, 19, 20 et 21) par réduction chimique par le zinc activé en milieu acide. Toutefois cette méthode a donné des produits secondaires dans deux cas, soit celui de la réduction du N-méthyl-5-nitroindole (7) (17% de dérivé chloré 112) et celui de la réduction du N-méthyl-6-nitroindole (8) (2% d'indoline 113).

3.3. Études des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) en milieu neutre

3.3.1. Présentation des résultats

Les hydrogénations électrocatalytiques ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau (48:52 v/v) à pH neutre (pH=6.5). Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 15 résume les résultats obtenus lors des HEC des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) sur cuivre de Devarda (CuD) en milieu hydroéthanolique neutre.

Tableau 15. HEC des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (**6**, **7**, **8** et **9**) (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH; éthanol-eau 48:52 v/v).



Entrée	Substrat	E (V) ^a	Produit	Rend. Brut (%)	Rend. ^b (%)
1	6	-0.67	18	100	50-53 ^c
2	7	-0.67	19	100	34-64
3	8	-0.69	20	95	37-41
4	9	-0.68	21	93-100	43-53

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref} ≅ E_{ECS}. b) Rendement en produit isolé par chromatographie éclair. c) Rendement en produit dosé par CPV.

3.3.2. Analyse des résultats

L'expérience décrite à l'entrée a été réalisées plus de 6 fois sans réussir à obtenir de résultats reproductibles. Dans tous les cas, le seul produit obtenu est l'amine correspondante, soit les amines **18**, **19**, **20** et **21**. Nous n'obtenons aucun produit de substitution ni aucun composé azo. Ces résultats confirment la capacité de la méthode d'HEC à synthétiser les N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (**18**, **19**, **20** et **21**) en milieu hydroéthanolique neutre. Le schéma 26 illustre le mécanisme de réduction du N-méthyl-4-nitroindole (**6**) en N-méthyl-4-aminoindole (**18**) par la méthode d'HEC. Ce mécanisme est très similaire au mécanisme de réduction des N-méthyl-5-, 6- et 7-nitroindoles (**7**, **8** et **9**). C'est pourquoi seul le mécanisme de réduction de **6** est présenté.

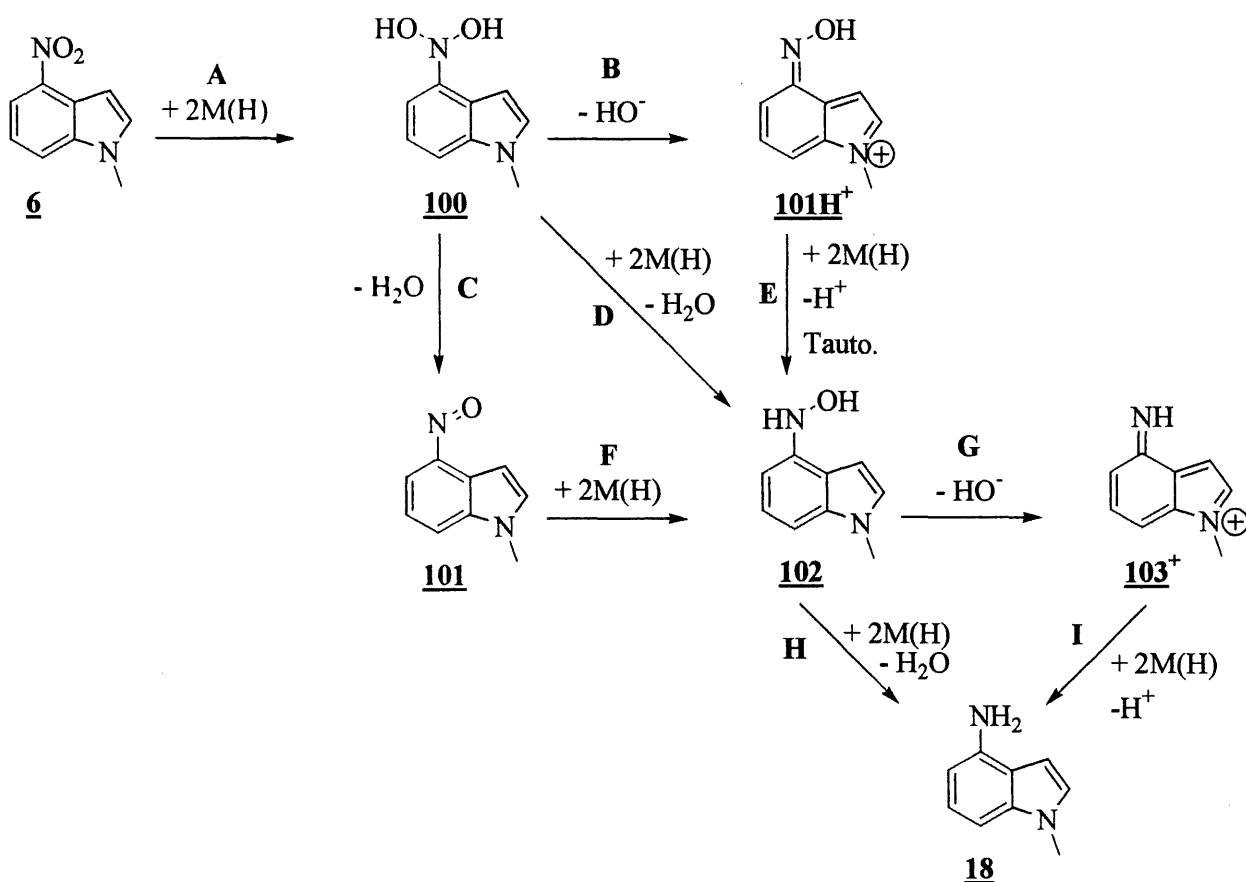


Schéma 26.

Le N-méthyl-4-nitroindole (**6**) est réduit par 2 hydrogènes chimisorbés en dihydroxylamine **100** (voie A). Cette dernière peut se comporter de trois façons. Elle peut : (i) éliminer l'anion hydroxyle pour former le cation N-hydroxydiminoquinoneméthane **101H⁺** (voie B); (ii) se déshydrater pour former le nitroso **101** (voie C); (iii) être réduite par 2 hydrogènes chimisorbés puis déshydratée pour former l'hydroxylamine **102** (voie D). Les intermédiaires **101** et **101H⁺** peuvent être réduits par 2 hydrogènes chimisorbés pour former l'hydroxylamine **102** (voie E et F). Cette dernière peut être hydrogénéolysée pour conduire au N-méthyl-4-aminoindole (**18**) (voie H). L'hydroxylamine **102** peut également éliminer l'anion hydroxyle pour former le cation iminoquinoneméthane **103⁺** ultérieurement réduit par 2 hydrogènes chimisorbés pour conduire au N-méthyl-4-aminoindole (**18**) (voie I).

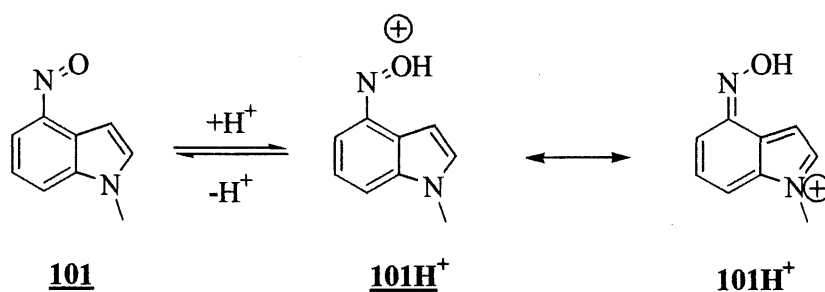


Schéma 27.

Il est important de noter que l'intermédiaire **101** conduit à l'intermédiaire **101H⁺** après protonation du groupement nitroso (schéma 27). De telles espèces cationiques sont plus difficiles à former en milieu neutre que les espèces neutres correspondantes formées à partir des dérivés non méthylés sur l'azote indolique. Ceci explique l'absence d'aminoindoles substitués dans les produits de réaction (entrées 1 à 4; tableau 15). En effet, la formation des intermédiaires **101H⁺** et **103⁺** étant difficile, donc lente, leur concentration est très faible, voir nulle, dans le milieu réactionnel. Ces conclusions nous permettent donc de proposer deux voies possibles pour expliquer la formation de **18**. La première possibilité est composée des voies A → D → H, la seconde est composée des voies A → C → F → H (schéma 26).

Les rendements en produit brut varient de 93% à 100% et les rendements en aminoindole isolé varient de 34% à 64% (tableau 15). Lorsque l'on compare les rendements en produit isolé par rapport aux rendements en produit brut, on note un écart indiquant la perte de matière. Cet écart entre les rendements en produit brut et rendements en produit isolé a déjà été observé lors des HEC des nitroindoles **1**, **2**, **3** et **4** en milieu hydroéthanolique neutre. L'hypothèse de l'oligomérisation et/ou de la polymérisation a alors été illustrée pour expliquer ce phénomène (voir schéma 19). Nous croyons que cette hypothèse est tout aussi valable dans le cas de la réduction électrochimique des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (**6**, **7**, **8** et **9**). Le schéma 28 illustre le mécanisme d'oligomérisation et/ou de polymérisation pour le N-méthyl-4-nitroindole (**6**).

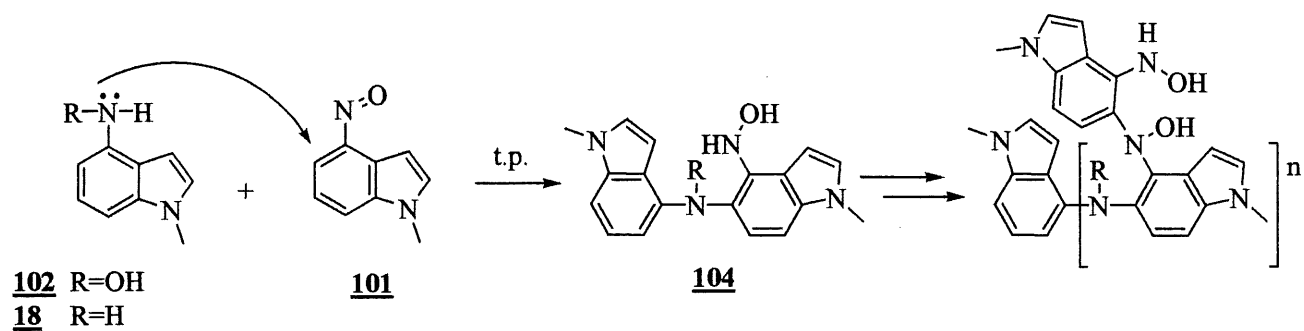


Schéma 28.

La formation d'oligomères peut donc se faire par le couplage des intermédiaires nucléophiles **102** et **18** avec l'intermédiaire électrophile **101**. En milieu neutre ces espèces nucléophiles peuvent attaquer l'intermédiaire électrophile **101** pour ainsi conduire à la formation du dimère **104**. Ce dernier est également un composé nucléophile, il peut donc réagir à nouveau sur **101** et ainsi de suite pour finalement donner des oligomères et/ou polymères. Ce mécanisme est aussi valable pour l'oligomérisation et/ou la polymérisation des N-méthyl-5-, 6- et 7-nitroindoles (**7**, **8** et **9**). Les intermédiaires impliqués dans ce mécanisme sont illustrés à la figure 19.

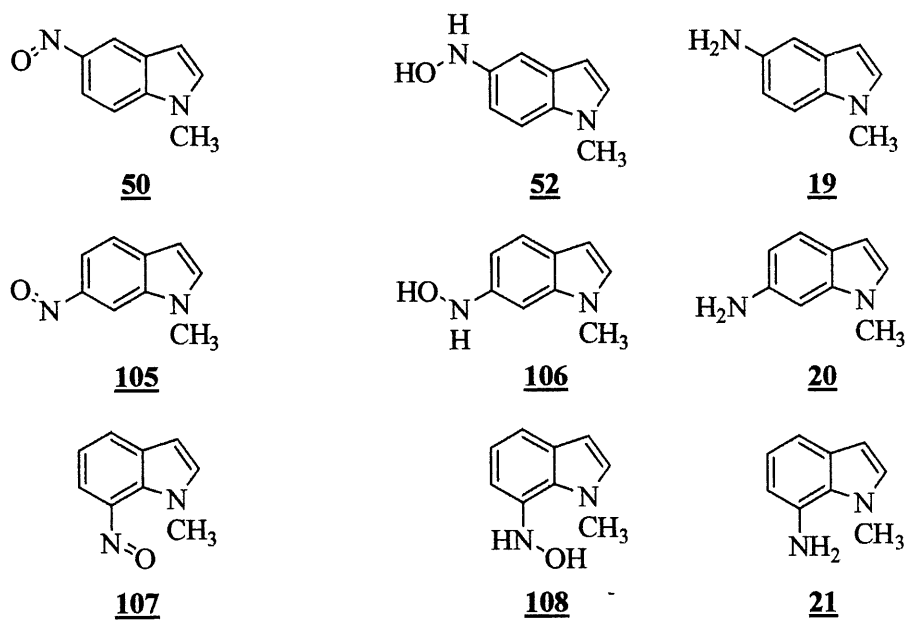


Figure 19. Les intermédiaires impliqués dans le mécanisme d'oligomérisation et/ou polymérisation.

Il faut également noter que, lors des HEC des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9), nous n'avons jamais isolé de composé azo. Les intermédiaires susceptibles de conduire à la formation de composés azo sont, en partie, les mêmes que ceux impliqués dans le mécanisme de polymérisation (voir schéma 28). Il semble donc qu'en milieu neutre, la formation des composés azo soit moins favorisée que la formation d'oligomères et/ou polymères.

3.3.3. Conclusion

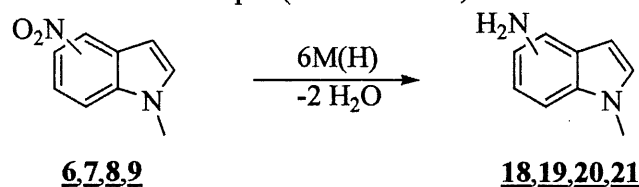
Il est donc possible d'obtenir sélectivement, mais avec de modestes rendements, les N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (18, 19, 20 et 21) suite aux HEC des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) en milieu hydroéthanolique neutre sur CuD. Le comportement des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) n'a pas été étudié en milieu neutre sur mercure par Marcotte ou Bouchard. Ces résultats constituent donc les premiers exemples de réduction sélective des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) en N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (18, 19, 20 et 21) en milieu neutre.

3.4. Étude des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) en milieu basique

3.4.1. Présentation des résultats

Les hydrogénations electrocatalytiques ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau (48:52 v/v) à pH basique (pH>13). Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 16 résume les résultats obtenus lors des HEC des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) sur cuivre de Devarda (CuD) en milieu hydroéthanolique basique.

Tableau 16. HEC des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu basique (0.15 M KOH; éthanol-eau 48:52 v/v).



Entrée	Substrat	E (V) ^a	Produit	Rend. Brut (%)	Rend. ^b (%)
1	<u>6</u>	-1.19	<u>18</u>	93-95	66-75
2	<u>7</u>	-1.18	<u>19</u>	100	100 ^c
3	<u>8</u>	-1.19	<u>20</u>	95-86	53-73
4	<u>9</u>	-1.18	<u>21</u>	88-98	71-75

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref.} ≅ E_{ECS}. b) Rendement en produit isolé par chromatographie éclair. c) Rendement en produit dosé par CPV.

3.4.2. Analyse des résultats

Dans tous les cas présentés au tableau 16, seule l'amine correspondante est obtenue soit les N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (18, 19, 20 et 21). Nous n'avons obtenons aucun aminoindole substitué ni aucun composé azo. Ces résultats montrent la capacité de la méthode de HEC à synthétiser les N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (18, 19, 20 et 21) en milieu hydroéthanolique basique. Le schéma 38 est utilisé pour illustrer le mécanisme de réduction des N-méthylnitroindoles 6, 7, 8 et 9.

Il est important de remarquer qu'aucune des réactions présentées aux entrées 1 à 4 du tableau 16 ne conduit à la formation d'aminoindoles substitués résultant de l'addition d'un nucléophile sur des intermédiaires électrophiles. Toutefois, nous savons grâce aux travaux de Bouchard¹² que les intermédiaires électrophiles 49⁺, 53⁺, 109⁺ et 110⁺ (figure 20) peuvent être formés en milieu basique puisque ce dernier a isolé, en très faibles rendements (~7%) des aminoindoles substitués lors de l'électroréduction sur mercure des N-méthyl-5- et 6-nitroindoles (7 et 8) en milieu basique. Dans nos conditions de réaction, ces intermédiaires électrophiles ne sont pas piégés par l'ion éthanolate probablement parce que leur concentration dans le milieu réactionnel est très faible pour les raisons déjà invoquées. Nous pouvons donc proposer deux voies possibles pour expliquer la formation des

amines 18, 19, 20 et 21 à partir du schéma 26. La première voie est composée des étapes A → D → H, la seconde est composée des étapes A → C → F → H, ces voies sont les mêmes que celles proposées pour le milieu neutre.

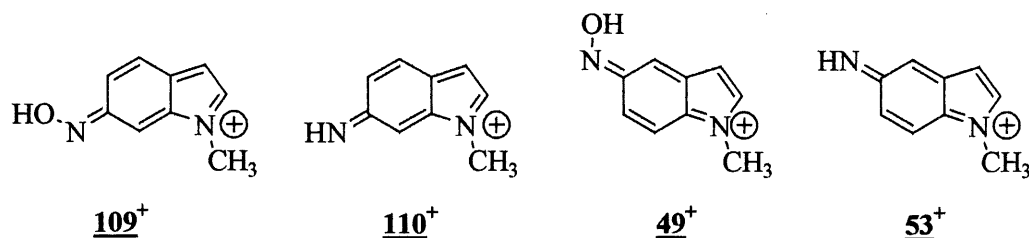


Figure 20. Les intermédiaires électrophiles.

Les rendements en produit brut varient de 86% à 100%. Les rendements en produit isolé varient de 53% à 100% (tableau 16). Lorsque l'on compare les rendements en produit isolé avec les rendements en produit brut, on note un écart indiquant une perte de matière. Ces pertes sont moins importantes que celles observées lors des HEC des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (18, 19, 20 et 21) en milieu neutre. L'hypothèse de l'oligomérisation et/ou de la polymérisation a alors été illustrée pour expliquer ce phénomène (voir schéma 7). Nous croyons que cette hypothèse est toute aussi valable dans le cas de la réduction électrochimique des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) en milieu basique. Ces résultats démontrent que l'électroréduction des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (6, 7, 8 et 9) est plus efficace en milieu basique qu'en milieu neutre.

Nous allons brièvement comparer les résultats obtenus lors des HEC des N-méthyl-5- et 6-nitroindole (7 et 8) sur CuD avec ceux obtenus lors des électrolyses préparatives sur cathode de mercure (Bouchard) en milieu basique.¹² L'électroréduction du N-méthyl-5-nitroindole (7) sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique basique produit un mélange composé de N-méthyl-5-aminoindole (19), de 4-méthoxy-N-méthyl-5-aminoindole (111) et de N-méthyl-5-azoindole (112) (figure 21). Les rendements en produits dosés sont respectivement de 2%, 7% et de 27%. Par comparaison, la réduction du composé 7 par HEC en milieu hydroéthanolique basique sur CuD conduit uniquement à la formation du N-méthyl-5-aminoindole (19). Les rendements en produit dosé sont de 100%. L'électroréduction du N-méthyl-6-nitroindole (8) sur cathode de mercure en milieu hydrométhanolique basique produit un mélange de N-méthyl-6-aminoindole (20), de 7-méthoxy-N-méthyl-6-aminoindole (113) et de N-méthyl-6-azoindole (114) (figure 21). Les rendements en produits

isolés sont respectivement de 4% ,7% et 62%. Par comparaison, la réduction du composé **8** par HEC en milieu hydroéthanolique basique sur CuD conduit principalement à la formation du N-méthyl-6-aminoindole (**20**). Les rendements en produit isolé varient entre 53% et 73%. Nous pouvons donc conclure que la méthode d'HEC est beaucoup plus efficace que la réduction par électrolyse préparative sur cathode de mercure pour la synthèse sélective des N-méthyl-5, et 6-aminoindoles (**19** et **20**) en milieu basique. Il est intéressant de noter que le produit majoritaire des électroréductions de **7** et de **8** sur mercure en milieu basique est le dérivé azo. Celui-ci n'est pas observé en électrohydrogénation sur CuD dans des conditions similaires (milieu basique) dans aucune des électrolyses du tableau 16. Force est de conclure que sur CuD, l'électrohydrogénation des intermédiaires nitroso et hydroxylamines est plus rapide que leur condensation probablement parce qu'ils sont adsorbés sur l'électrode et ne se retrouvent pas en solution.

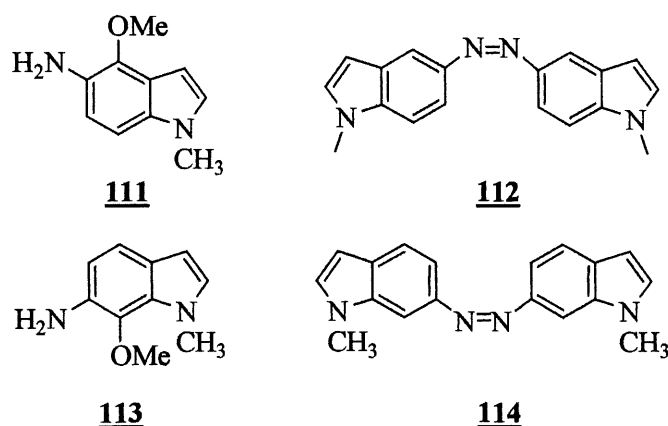


Figure 21. Le N-méthyl-4-méthoxy-5-aminoindole, le N-méthyl-5-azoindole, Le N-méthyl-7-méthoxy-6-aminoindole et le N-méthyl-6-azoindole.

3.4.3. Présentation des résultats des HEC en présence de thiophénol

Nous avons voulu vérifier si nous pouvons obtenir des produits d'addition nucléophile, sur les intermédiaires électrophiles cationiques générés lors d'HEC en milieu basique sur CuD sur le N-méthyl-5-nitroindole (**7**). Nous avons donc réalisé l'électrolyse de **7** sur CuD en milieu hydroéthanolique basique (pH>13) avec l'ajout d'un nucléophile, le thiophénol présent sous forme d'anion thiophénolate (schéma 29).

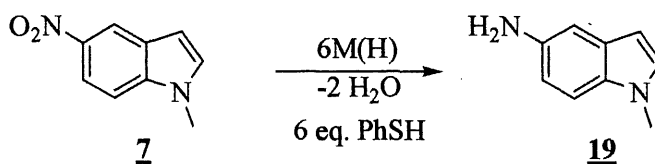


Schéma 29.

Les résultats de l'expérience ont été obtenus suite aux HEC sur CuD du N-méthyl-5-nitroindole (**7**) en milieu hydroéthanolique basique en présence de 6 équivalents de thiophénol. Nous avons choisi d'utiliser un excès de thiophénol pour maximiser les chances de piéger les intermédiaires électrophiles s'ils sont formés en solution. Le seul produit obtenu est le N-méthyl-5-aminoindole (**19**), isolé avec un rendement de 37%. L'absence d'aminoindole substitué montre que les intermédiaires électrophiles **49**⁺ et **53**⁺, qui ont été piégés par l'ion méthanolate lors des électrolyses sur mercure en milieu basique ne se retrouvent pas en solution lors des électrolyses sur CuD. Encore une fois, ceci suggère que s'ils sont formés, ils sont rapidement réduits probablement parce qu'ils sont adsorbés sur CuD alors qu'ils ne le seraient pas ou le seraient moins fortement sur mercure. Il faut noter que nous avons récupéré 62% de produit de départ après un temps d'électrolyse où normalement la conversion est complète. Ceci pourrait être attribué à la faible solubilité de **19** dans le milieu réactionnel. Nous avons également observé que la solubilité de **19** est diminuée par l'ajout de thiophénol.

3.4.4. Conclusion

Il est donc possible d'obtenir sélectivement mais avec des rendements variables les N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-aminoindoles (**18**, **19**, **20** et **21**) suite aux HEC des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles (**6**, **7**, **8** et **9**) en milieu hydroéthanolique basique sur CuD. Les N-méthyl-4- et 7-nitroindoles (**6** et **9**) n'ont pas été étudiés en milieu basique par Marcotte ou Bouchard. Ces résultats constituent donc les premiers exemples permettant la réduction sélective des N-méthyl-4- et 7-nitroindoles (**6** et **9**) en N-méthyl-4- et 7-aminoindoles (**18** et **21**) en milieu basique. De plus, il nous a été impossible de piéger les intermédiaires électrophiles suite au HEC en milieu basique du N-méthyl-5-nitroindole (**7**) en présence de thiophénol. Nous pouvons affirmer que la méthode d'HEC en milieu basique est plus efficace que l'électroréduction sur cathode de mercure pour obtenir sélectivement les N-méthyl-5- et 6-aminoindoles (**19** et **20**).

CHAPITRE 4 : HYDROGÉNATION ÉLECTROCATALYTIQUE DU 5-NITROBENZOFURANE, DU 5-NITROBENZOTHIOPHÈNE ET DU 3-NITROCARBAZOLE ET SYNTHÈSE DES AMINES CORRESPONDANTES

4.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous présenterons les synthèses du 5-nitrobenzofurane (**10**), du 5-nitrobenzothiophène (**11**) et du 3-nitrocarbazole (**12**) (figure 22) ainsi que la préparation des amines correspondantes **22**, **23** et **24** (figure 22) par réduction chimique des dérivés nitrés. Par la suite, nous allons étudier les HEC des composés **10**, **11** et **12** en milieu neutre et basique sur CuD dans un mélange d'éthanol et d'eau dans un ratio de 48:52 (v/v).

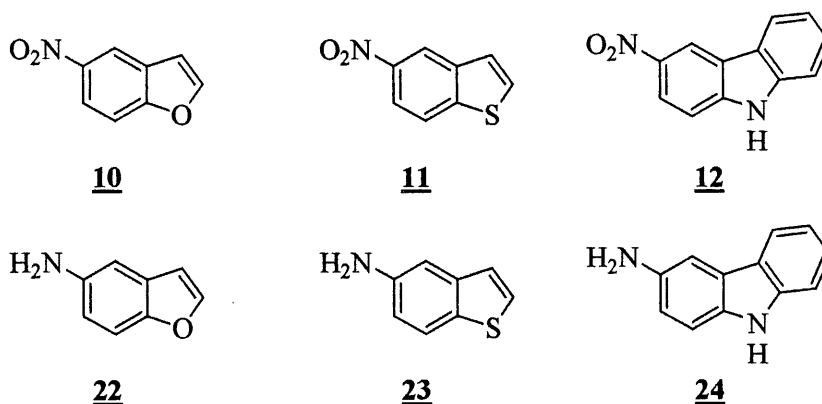


Figure 22. Le 5-nitrobenzofurane, le 5-nitrobenzothiophène, le 3-nitrocarbazole et les amines correspondantes.

4.2. Synthèse du 5-nitrobenzofurane (**10**), du 5-nitrobenzothiophène (**11**) et du 3-nitrocarbazole (**12**) et préparation des amines correspondantes

4.2.1. Synthèse du 5-nitrobenzofurane (**10**)

Le 5-nitrobenzofurane (**10**) n'est pas un produit commercial. Nous avons donc effectué la synthèse du composé **10** selon les modes opératoires utilisés par Marcotte¹⁰ et Bouchard.¹² Cette synthèse a été réalisée en deux étapes décrites au schéma 30.

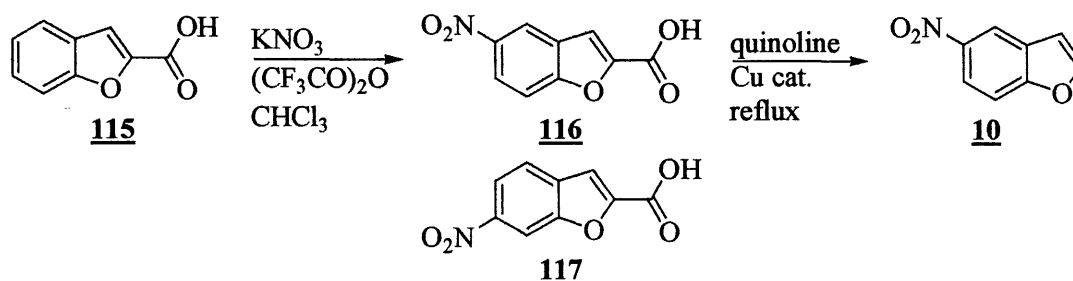


Schéma 30.

L'acide coumarilique **115** est commercial. Il peut cependant être obtenu à partir de l'acide 2-formylphénoxyacétique (**118**) (figure 23) dans les conditions de Suzuki.²⁴ La première étape donne un mélange de **116** et **117** (rapport 2:1 par CPV) duquel le composé **116** a été séparé par recristallisation fractionnée et obtenu avec un rendement de 43%. La réaction n'a pas été optimisée.

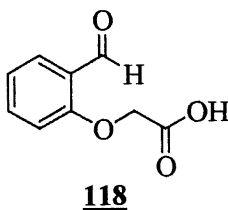


Figure 23. L'acide 2-formylphénoxyacétique.

La seconde partie de la synthèse du 5-nitrobenzofurane (**10**) est la décarboxylation de l'acide 5-nitrocoumarilique avec une quantité catalytique de cuivre. La réaction a lieu à reflux dans la quinoline. Le produit obtenu est le 5-nitrobenzofurane (**10**) dans un rendement en produit isolé de 76%.

4.2.2. Synthèse du 5-nitrobenzothiophène (**11**)

Le 5-nitrobenzothiophène (**11**) n'est pas un produit commercial. Nous en avons donc effectué la synthèse (schéma 31). La synthèse du 5-nitrobenzothiophène (**11**) a été réalisée en deux étapes selon les modes opératoires utilisées par Marcotte¹⁰ et Bouchard¹² et elle s'inspire de la méthode de Zambias.²⁵

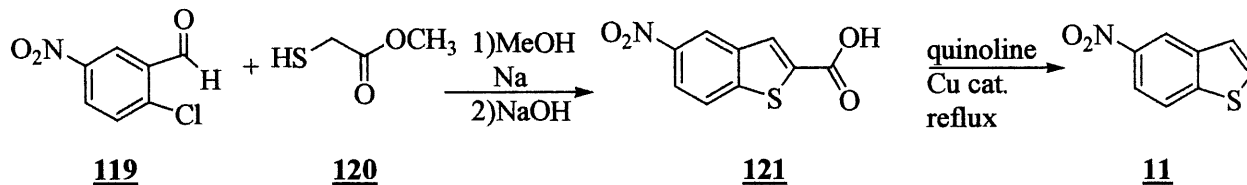


Schéma 31.

L'addition d'une solution méthanolique du 2-chloro-5-nitrobenzaldéhyde (**119**) à une solution de thioglycolate de méthyle (**120**) et de méthanolate de sodium dans le méthanol à 50°C permet de former l'ester méthylique (**122**) (figure 24). Ce dernier peut être isolé ou directement saponifié en acide **121**.

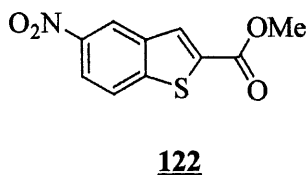


Figure 24. L'ester méthylique.

Nous avons donc obtenu l'acide 2-carboxy-5-nitrobenzothiophène (**121**) dans un rendement en produit isolé de 95% pour les deux étapes. La seconde partie de la synthèse du 5-nitrobenzothiophène (**11**) est la décarboxylation de l'acide **121** avec une quantité catalytique de cuivre. La réaction a lieu à reflux dans la quinoline et donne le 5-nitrobenzothiophène (**11**) dans un rendement en produit isolé de 78%.

4.2.3. Synthèse du 3-nitrocarbazole (**12**)

La synthèse du 3-nitrocarbazole (**12**) a été réalisée par nitration du carbazole (**123**) selon les procédures utilisées par Marcotte¹⁰ et Bouchard (schéma 32).¹²

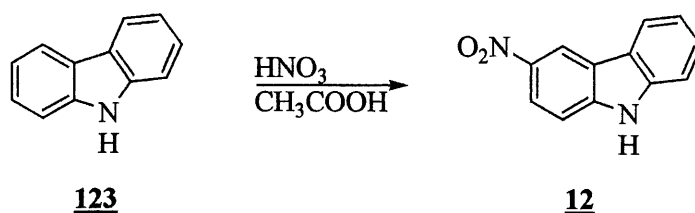


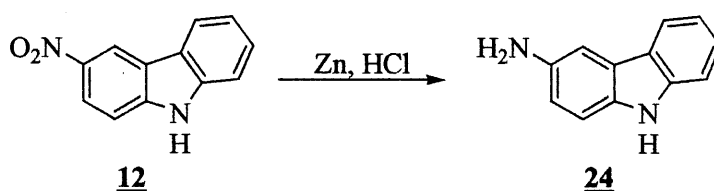
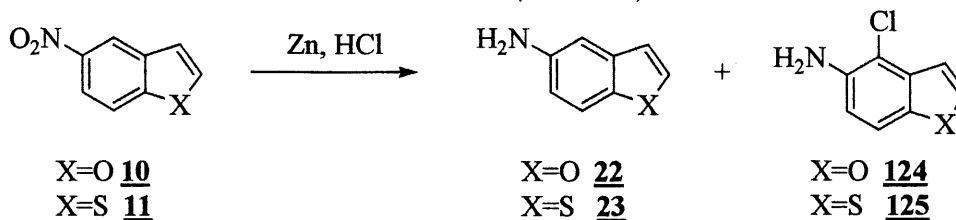
Schéma 32.

La nitration a été réalisée à l'aide de l'acide nitrique dans l'acide acétique à 50°C. Le rendement en 3-nitrocarbazole (**12**) isolé est de 47%. Le rendement de cette synthèse est modeste à cause de l'étape de recristallisation. Cette synthèse n'a été réalisée que deux fois et nous n'avons pas pris le temps de l'optimiser.

4.2.4. Synthèse du 5-aminobenzofurane (**22**), du 5-aminobenzothiophène (**23**) et du 3-aminocarbazole (**24**)

Nous allons maintenant décrire la préparation du 5-aminobenzofurane (**22**), du 5-aminobenzothiophène (**23**) et du 3-aminocarbazole (**24**) par réduction chimique des composés nitrés **10**, **11** et **12**. La réduction chimique a été effectuée sur du zinc activé en milieu acide. Le tableau 17 résume les résultats de ces synthèses.

Tableau 17. Synthèse du 5-aminobenzofurane (**22**), du 5-aminobenzothiophène (**23**) et du 3-aminocarbazole (**24**) par réduction chimique des analogues de nitroindoles **10**, **11** et **12** dans l'éthanol en milieu acide (HCl 5 M)



Entrée	Substrat	Produit	Rend. ^a (%)
1	10	22	73
		124	8
2	11	23	73
		125	23
3	12	24	98

a) Rendement en produit isolé par chromatographie éclair.

4.2.5. Analyse des résultats

La réduction chimique du 5-nitrobenzofurane (**10**) conduit à la formation du 5-aminobenzofurane (**22**) et du 4-chloro-5-aminobenzofurane (**124**) (entrée 1). Les rendements en produits isolés sont respectivement de 73% et de 8%. La réduction chimique du 5-nitrobenzothiophène (**11**) conduit à la formation du 5-aminobenzothiophène (**23**) et du 4-chloro-5-aminobenzothiophène (**125**) (entrée 2). Les rendements en produits isolés sont respectivement de 70% et de 23%. La réduction chimique du 3-nitrocarbazole (**12**) conduit à la formation du 3-aminocarbazole (**24**) avec un rendement en produit isolé de 98% (entrée 3). La formation de composés chlorés a déjà été observée lors de réduction chimique du N-méthyl-5-aminoindole (**19**). La formation des composés **124** et **125** n'est donc pas

surprenante. Le mécanisme de formation de ces derniers est similaire à celui de la formation du N-méthyl-4-chloro-5-aminoindole (96) : pour plus de détails, voir le schéma 24.

4.2.6. Conclusion

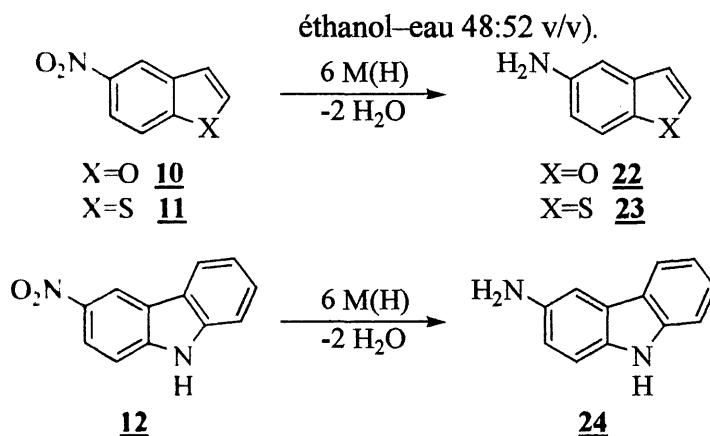
Nous avons donc effectué les synthèses du 5-nitrobenzofurane (10), du 5-nitrobenzothiophène (11) et du 3-nitrocarbazole (12) ainsi que celles des amines correspondantes. Les composés nitrés ainsi obtenus nous ont permis de réaliser les hydrogénations électrocatalytiques. De plus, les amines 22, 23 et 24 ont été utilisées pour effectuer les dosages par CPV des produits formés lors des HEC.

4.3. Étude du 5-nitrobenzofurane (10), du 5-nitrobenzothiophène (11) et du 3-nitrocarbazole (12) en milieu neutre

4.3.1. Présentation des résultats

Les hydrogénations électrocatalytiques ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau (48:52 v/v) à pH neutre (pH=6.5). Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 18 résume les résultats obtenus dans le cadre des hydrogénations électrocatalytiques du 5-nitrobenzofurane (10), du 5-nitrobenzothiophène (11) et du 3-nitrocarbazole (12) sur cuivre de Devarda (CuD) en milieu neutre.

Tableau 18. HEC du 5-nitrobenzofurane (**10**), du 5-nitrobenzothiophène (**11**) et du 3-nitrocarbazole (**12**) (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu neutre (0.37 M AcONa / 0.54 M AcOH ;



Entrée	Substrat	E (V) ^a	Produit	Rend. Brut (%)	Rend. ^b (%)
1	10	-0.69	22	93-96	53-67
			10		4-3
2	11	-0.69	23	92	72-76
			11		3
3	12	-0.70	24	99	35-39
			12		0-2

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref} ≅ E_{FCS}. b) Rendement en produit dosé par CPV.

4.3.2. Analyse des résultats

Nous observons dans chacun des cas présenté au tableau 18, la formation des amines correspondantes. Nous observons également la présence de traces de produit de départ dans presque tous les cas. La présence de produit de départ a déjà été observée et expliquée auparavant. Il faut également noter qu'aucun composé azo ni aucun dérivé aminé substitué résultant de l'addition à des intermédiaires électrophiles n'a été obtenu. Ces résultats montrent la capacité de la méthode d'HEC à préparer le 5-aminobenzofurane (**22**), le 5-aminobenzothiophène (**23**) et le 3-aminocarbazole (**24**) en milieu hydroéthanolique neutre à partir du dérivé nitré correspondant. Les mécanismes de réduction par HEC du 5-nitrobenzofurane (**10**) et du 5-nitrobenzothiophène (**11**) sont très similaires au mécanisme de réduction du N-méthyl-5-nitroindole (**7**) (voir schéma 26). Le mécanisme de réduction par HEC du 3-

nitrocarbazole (**24**) s'apparente pour sa part au mécanisme de réduction du 5-nitroindole (**2**) (schéma 18). C'est pourquoi les mécanismes de réduction de **10**, **11** et **12** ne sont pas présentés.

L'absence de dérivé aminé substitué a été observée suite aux HEC des composés nitrés **10**, **11** et **12** (entrées 1 à 3; tableau 18) et elle a également été observée lors des HEC du 5-nitroindole (**2**) et du N-méthyl-5-nitroindole (**7**) en milieu hydroéthanolique neutre. Les intermédiaires électrophiles cationiques **126⁺** à **131⁺** (figure 25), précurseurs des dérivés aminés substitués, ne sont pas formés dans nos conditions de réaction (milieu neutre), ou s'ils le sont, ils sont plus rapidement hydrogénés qu'ils ne diffusent en solution. Les plus faibles rendements en produit isolé sont obtenus suite aux HEC du 3-nitrocarbazole (**12**). Les intermédiaires **130** et **131** (figure 25) pourraient être formés et s'ils le sont, ils pourraient diffuser en solution plus rapidement qu'ils ne sont hydrogénés. Ils pourraient ainsi former des oligomères et/ou des polymères. À partir de ces informations, nous pouvons proposer deux voies pour expliquer la formation des amines **22**, **23** et **24**. En nous basant sur les schémas 18 et 26, la première voie est composée des étapes A → D → H, la seconde est composée des étapes A → C → F → H.

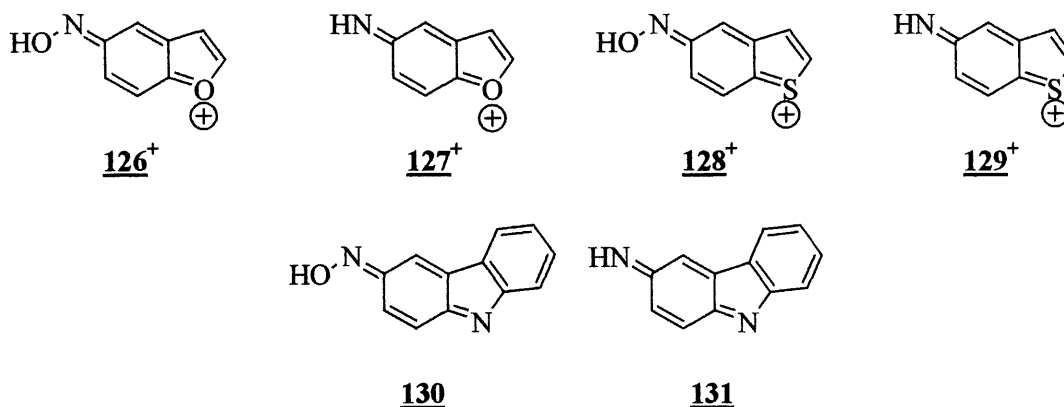


Figure 25. Les intermédiaires électrophiles.

Les rendements en produit brut varient de 92% à 99%. Les rendements en produit dosé varient de 53% à 76% pour les entrées 1 et 2 et varient de 35% à 39% pour l'entrée 3. Lorsque l'on compare les rendements en produit dosé par rapport aux rendements en produit brut, on note un écart indiquant la perte de matière, écart encore plus marqué dans le cas du 3-nitrocarbazole (**12**). Cet écart entre les rendements en produit brut et les rendements en produit dosé a déjà été observé lors des HEC du 5-nitroindole (**2**) et du N-méthyl-5-nitroindole (**7**) en milieu hydroéthanolique neutre. L'hypothèse de

l'oligomérisation et/ou de la polymérisation a alors été illustrée pour expliquer ce phénomène (voir schémas 19 et 28). Nous croyons que cette hypothèse est tout aussi valable dans le cas de la réduction électrochimique des composés **10**, **11** et **12**. Les intermédiaires nucléophiles et électrophiles susceptibles de conduire à la formation d'oligomères et/ou polymères sont présentés à la figure 26.

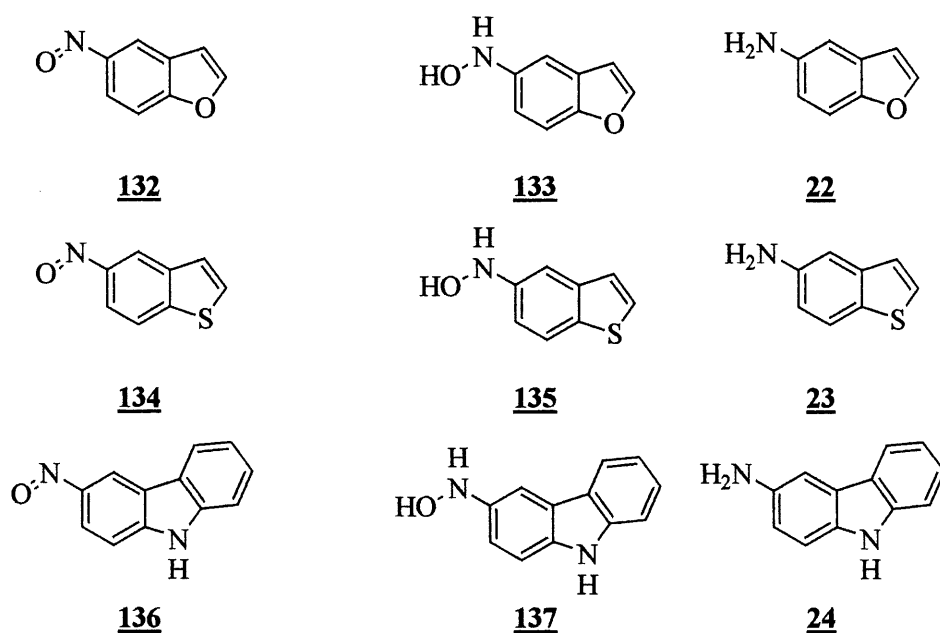


Figure 26. Les intermédiaires impliqués dans le mécanisme de polymérisation.

Il faut également rappeler que lors des HEC du 5-nitrobenzofurane (**10**), du 5-nitrobenzothiophène (**11**) et du 3-nitrocarbazole (**12**) nous n'avons jamais isolé de composé azo. Les intermédiaires susceptibles de conduire à la formation de composés azos sont également impliqués dans le mécanisme de polymérisation (voir schéma 3). Il semble donc que la formation des composés azos soit moins favorisée que la formation de polymères.

4.3.3. Conclusion

Ces études nous ont permis de démontrer qu'il est possible d'obtenir sélectivement le 5-aminobenzofurane (**22**), le 5-aminobenzothiophène (**23**) et le 3-aminocarbazole (**24**) par réduction électrochimique en milieu hydroéthanolique neutre. Toutefois, les rendements en produit dosé sont modestes. L'oligomérisation et/ou la polymérisation seraient responsables de ces rendements. Il est à

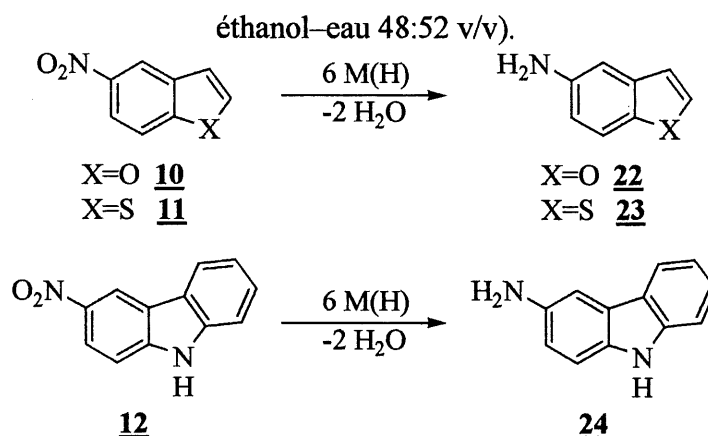
noter que ni Marcotte, ni Bouchard n'ont réalisé d'électrolyse préparative sur cathode de mercure en milieu neutre du 5-nitrobenzofurane (**10**), du 5-nitrobenzothiophène (**11**) et du 3-nitrocarbazole (**12**). Ceci constitue donc un premier exemple de réduction des composés **10**, **11** et **12** dans le but d'obtenir les amines correspondantes par HEC en milieu hydroéthanolique neutre.

4.4. Étude du 5-nitrobenzofurane (10**), du 5-nitrobenzothiophène (**11**) et du 3-nitrocarbazole (**12**) en milieu basique**

4.4.1. Présentation des résultats

Les hydrogénations électrocatalytiques ont été effectuées dans un mélange d'éthanol et d'eau (48:52 v/v) à pH basique (pH>13) Les détails concernant les milieux ainsi que les catalyseurs sont discutés dans la partie expérimentale de ce mémoire. Le tableau 19 résume les résultats obtenus dans le cadre des hydrogénations électrocatalytiques du 5-nitrobenzofurane (**10**), du 5-nitrobenzothiophène (**11**) et du 3-nitrocarbazole (**12**) sur cuivre de Devarda (CuD) en milieu basique.

Tableau 19. HEC du 5-nitrobenzofurane (**10**), du 5-nitrobenzothiophène (**11**) et du 3-nitrocarbazole (**12**) (12 mM) sur cuivre de Devarda en milieu basique (0.15 M KOH ;



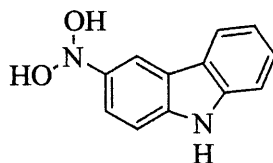
Entrée	Substrat	E (V) ^a	Produit	Rend. Brut (%)	Rend. ^b (%)
1	10	-1.18	22	93-100	72-76
			10		2
2	11	-1.19	23	96-100	79-85
			11		9-6
3	12	-1.19	24	95-97	45

a) E vs Ag/AgCl/Cl⁻, E_{ref.} ≅ E_{ECS}. b) Rendement en produit dosé par CPV.

4.4.2. Analyse des résultats

Les résultats présentés à l'entrée 1 du tableau 19 concernent les résultats obtenus suite aux HEC du 5-nitrobenzofurane (**10**). Les résultats présentés à l'entrée 2 du tableau 19 concernent les résultats obtenus suite aux HEC du 5-nitrobenzothiophène (**11**). Les résultats présentés à l'entrée 3 du tableau 19 concernent les résultats obtenus suite aux HEC du 3-nitrocarbazole (**12**). Les seuls produits obtenus sont les amines correspondantes soit, les composés **22**, **23** et **24**. Comme dans le cas des HEC du 5-nitroindole (**2**) et du N-méthyl-5-nitroindole (**7**) en milieu hydroéthanolique basique : i) il ne se forme pas de composé azo; ii) il ne se forme pas de dérivés aminés substitués résultant de l'addition de l'ion éthanolate aux intermédiaires électrophiles **126**⁺ à **131**; iii) ces résultats sont très différents de ceux obtenus par électroréduction sur mercure; iv) les rendements en produit isolé sont moindres que les rendements en produit brut pour les mêmes raisons que celles déjà invoquées (oligomérisation et/cu

La comparaison de ces résultats montre que sur CuD, l'hydrogénation des intermédiaires nitroso **132** et **134** et des hydroxylamines **133** et **135** (figure 26) est plus rapide que leur condensation probablement parce qu'ils sont adsorbés sur le CuD et sont hydrogénés plus rapidement qu'ils sont désorbés pour diffuser en solution. Dans les électroréductions sur mercure, où ces intermédiaires ne sont pas ou sont que très faiblement adsorbés, la condensation de ces intermédiaires en solution conduisant aux composés azo **138** et **139** (figure 27) est la réaction principale. Il est intéressant de souligner que, même sur le mercure, il ne se forme jamais de dérivé azo dans l'électroréduction du 3-nitrocarbazole (**12**). Les hydroxylamines non protonées ne sont pas réductibles par électronation-protonation généralement. Il y a deux possibilités : i) l'hydroxylamine **137** non protonée serait réductible (insertion de l'électron sur le noyau carbazole); ii) la déshydrogénation de **137** en diiminoquinone **131** (et/ou déshydrogénation de la dihydroxylamine **140** (figure 28) en hydroxydiiminoquinone **130**) serait très rapide et la réduction par transfert d'électrons plus rapide que l'addition de l'ion éthanolate. Il faut rappeler que sur CuD, des réactions d'oligomérisations et/ou polymérisations se produisent à la surface de l'électrode.



140

Figure 28. La dihydroxylamine.

4.4.3. Conclusion

Il est donc possible d'obtenir sélectivement le 5-aminobenzofurane (**22**), le 5-aminobenzothiophène (**23**) et le 3-aminocarbazole (**24**) par réduction électrochimique du 5-nitrobenzofurane (**10**), du 5-nitrobenzothiophène (**11**) et du 3-nitrocarbazole (**12**) en milieu hydroéthanolique basique et sur l'électrode de CuD. Cette méthode n'est toutefois pas la meilleure pour la réduction du 3-nitrocarbazole (**12**) en 3-aminocarbazole (**24**). Dans ce cas précis, l'électroréduction sur cathode de mercure semble beaucoup plus adéquate.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'analyse des résultats des HEC effectuées durant cette étude de la réduction sur électrodes poreuses de métaux de Raney en milieu hydroéthanolique des 4-,5-,6- et 7-nitroindoles, des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles, du 5-nitrobenzofurane, du 5-nitrobenzothiophène et du 3-nitrocarbazole nous permet de mieux comprendre leur comportement électrochimique. Associé aux travaux de Marcotte et de Bouchard, ce travail présente une base solide pour la compréhension des comportements en hydrogénation électrocatalytique des nitroindoles et de leurs analogues.

L'hydrogénation électrocatalytique du 5-nitroindole en milieu hydroéthanolique neutre et basique permet l'électrosynthèse du 5-aminoindole. En milieu neutre, les rendements sont modestes (de 53% à 80%) mais en milieu basique, nous obtenons de très bons rendements (de 84% à 90%). De plus, la HEC de la 5-nitroindoline en milieu hydroéthanolique neutre permet de préparer la 5-aminoindoline mais celle-ci, subit l'auto-oxydation en 5-aminoindole lorsqu'en contact avec l'air comme nous l'avons démontré. De même, l'hydrogénation électrocatalytique des 4-, 6- et 7-nitroindoles, des N-méthyl-4-, 5-, 6- et 7-nitroindoles du 5-nitrobenzofurane et du 5-nitrobenzothiophène donne les amines correspondantes comme seul produit isolé. Les rendements sont plus élevés en milieu basique (de 72% à 100%) qu'en milieu neutre (de 30% à 76%) et sont généralement nettement meilleurs que ceux obtenus par électroréduction sur mercure (de 2% à 88%).

Dans le cas du 3-nitrocarbazole, les rendements en amine correspondante sont moyens (de 35% à 45%) autant en milieu neutre qu'en milieu basique alors que l'électroréduction sur mercure en milieu basique donne le 3-aminocarbazole en excellent rendement (88%).

Lors des HEC des 4-, 5- et 6-nitroindoles en milieu hydroéthanolique basique, la formation d'intermédiaires de type quinonique a été prouvée par leur piégeage par l'ion thiophénolate dans une réaction d'addition nucléophile. Les intermédiaires n'ont pas été piégés dans la HEC du 7-nitroindole et du N-méthyl-5-nitroindole.

La méthode HEC est ainsi complémentaire de la méthode de réduction par le zinc en milieu acide et constitue une alternative intéressante pour la réduction de composés nitros portant des groupements fonctionnels sensibles aux acides.

Il serait intéressant de connaître les limites de la méthode d'hydrogénation électrocatalytique face à différents types de molécules autres que les nitroindoles. Ce qui nous permettrait, entre autre, d'étudier davantage la chimiosélectivité de la méthode HEC. De plus, il serait très intéressant de confirmer l'hypothèse selon laquelle l'oligomérisation et/ou la polymérisation serait responsable des faibles bilans de masse. La chromatographie d'exclusion ou la chromatographie-liquide à haute pression pourraient être envisagées pour mettre en évidence la présence de polymères ou d'oligomères, ces derniers étant trop fortement adsorbés sur le gel de silice ou l'alumine (chromatographie d'adsorption).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Au cours de ce chapitre, nous nous appliquerons à décrire le plus précisément possible les conditions expérimentales qui ont conduit aux résultats discutés dans les chapitres précédents. La première partie sera consacrée à la description des méthodes électrochimiques utilisées, la préparation des différents milieux utilisés ainsi que les méthodes de caractérisation employées. Par la suite, nous décrirons les méthodes de synthèse utilisées pour la préparation des produits non commerciaux. La dernière partie sera consacrée à la description des produits d'électrolyse obtenus.

Remarques générales

Pour l'ensemble des résultats qui sont présentés dans ce mémoire, deux milieux réactionnels différents ont été utilisés. Tous les mélanges ont été préparés à partir d'un mélange d'eau et d'éthanol. Pour chacun des milieux réactionnels, deux mélanges hydroalcooliques ont été utilisés. Le premier comprenait 90% d'éthanol et 10% d'eau (v/v) et le second 48% d'éthanol et 52% d'eau (v/v). La solution électrolytique en milieu basique est composée d'hydroxyde de potassium à une concentration de 0.15 M. La solution électrolytique en milieu neutre est composée d'un tampon acétate de sodium 0.37 M / acide acétique 0.54 M. Une solution tampon, en milieu neutre, de type Britton-Robinson²⁶ a également été utilisée. Le mélange hydroéthanolique utilisé est composé de 40% d'éthanol et de 60% d'eau (p/p). La solution tampon est composée d'un mélange d'une solution mère (0.04 M d'acide acétique, 0.04 M d'acide phosphorique et 0.04 M d'acide borique), d'une solution d'hydroxyde de sodium 0.2 M et de 0.1 M de nitrate de sodium en tant qu'électrolyte support. Les compositions des solutions utilisées sont présentées au tableau 20. Pour alléger le texte, l'abréviation correspondante sera utilisée pour désigner les divers milieux.

Tableau 20. Composition des solutions hydroéthanoliques utilisées lors des HEC.

Entrée	pH ^a	Abréviation	Composition
1	6.5	AcONa / AcOH	Acétate de sodium 0.37 M / Acide acétique 0.54 M Solution mère : 25 mL (0.04 M acide acétique, 0.04 M acide
2	7.2	BR-7	phosphorique, 0.04 M acide borique) Hydroxyde de sodium : 10 mL 0.2 M
3	13.5	KOH	Hydroxyde de potassium 0.15 M

a) Les pH des électrolytes ont été mesurés par Lavoie.²⁷

Tous les solvant utilisés ont été distillés au préalable. Tous les produits entrant dans la composition des solutions ont été achetés chez Aldrich, VWR ou Fisher. Le 5-nitroindole (**2**), la 5-nitroindoline (**5**), le 5-aminoindole (**14**) ainsi que le 4-nitroindole (**1**) proviennent de chez Aldrich. Le 6-nitroindole (**3**) provient de chez Pfaltz & Bauer. Le 7-nitroindole (**4**) a été synthétisé par L. Bouchard.¹²

Les produits bruts obtenus à la fin d'une électrolyse sont analysés à l'aide d'un chromatographe en phase vapeur de marque HP 5890 Series ayant comme détecteur un spectromètre de masse HP 5971 Mass Selective (CPV-SM). On effectue également des chromatographies sur couche mince (CCM) pour déterminer les conditions optimum de séparation. Les CCM ont été réalisées sur des plaques de 0.25 mm de gel de silice F-254 commerciales (E.M. Merck). On procède ensuite à la séparation des produits de réaction par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en utilisant du gel de silice recyclé de marque Silicycle (grosseur des particules = 40-60 µm). Dans certains cas, les rendements en produits d'électrolyse ont été déterminés par chromatographie en phase vapeur à l'aide d'un chromatographe de marque HP 5790A Series ayant un détecteur à ionisation de flamme en utilisant la méthode de l'étalon interne. Les produits bruts obtenus ont été dissous avec 15 mg de 2-nitroaniline dans 25 mL d'acétate d'éthyle.

Les produits isolés ont ensuite été identifiés et caractérisés grâce aux techniques suivantes. Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi et aucune correction n'a été apportée. Les spectres de masse basse résolution (SMBR) et haute résolution (SMHR) ont été obtenus sur un appareil VG modèle ZAB-2F. Les spectres infrarouges (IR) ont été pris entre deux plaques de NaCl sur un appareil Perkin-Elmer FTIR Paragon 1000 en utilisant le chloroforme (Anachemia) comme solvant. Les spectres de

résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été acquis dans des solvants deutérés sur un spectrophotomètre Bruker AC300 en utilisant les résonances du solvant comme référence. Les abréviations suivantes ont été utilisées pour l'analyse spectrale : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), b (bosse).

Études électrochimiques

Appareillage

Le système est alimenté à l'aide d'une unité de courant de marque Electrosynthesis Company (ECS), modèle 420A. Le potentiel est contrôlé avec un potentiostat de ECS, modèle 410. Sur le circuit auxiliaire, un coulomètre ECS 640 et un multimètre Dynascan corporation 2830 ou un multimètre Fluke 45 sont branchés en série.

Mode opératoire type d'une hydrogénation électrocatalytique sur électrode de métaux de Raney en mode potentiostatique

Les hydrogénations électrocatalytiques à potentiel contrôlé sur électrodes de métaux de Raney sont effectuées dans une cellule en H à deux compartiments (figure 29). Ils sont séparés par une membrane en Nafion de Ion Power inc. (N-324).

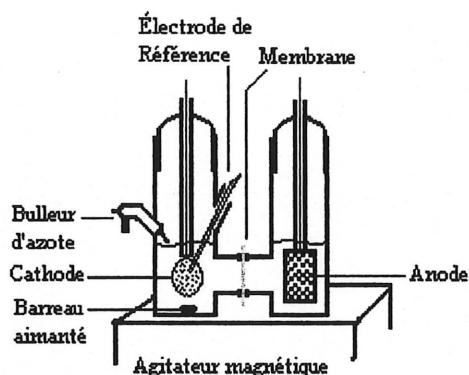


Figure 29. Cellule en H utilisée pour l'hydrogénation électrocatalytique.

L'électrode de référence est une électrode de Ag / AgCl / KCl. La concentration de la solution de KCl a été ajustée de façon à obtenir le même potentiel que celui d'une électrode au calomel saturé. La description ainsi que le mode de préparation de cette électrode sont expliqués dans le mémoire de Beaulieu.²⁸ L'électrode de référence est placée le plus près possible de la surface de l'électrode de travail. Elle doit être située entre l'électrode de travail et la contre électrode. La contre électrode est constituée selon les cas d'un grillage ou d'une plaque de platine de 2 cm² au minimum.

Les compartiments de la cellule sont remplis avec 25 mL de solution (tableau 20). La solution est dégazée par barbotage d'azote. Ensuite, tout au long de l'expérience, un flux d'azote est maintenu dans la solution. L'électrode de travail est mise sous tension après son immersion dans le catholyte. Avant d'ajouter le produit, une pré-électrolyse est effectuée pour charger l'électrode en hydrogène chimisorbé. La durée de la pré-électrolyse correspond au temps nécessaire pour faire circuler un courant de -100 mA durant 100 coulombs. On observe un fort dégagement d'hydrogène à la cathode durant cette période. Le potentiel est ensuite augmenté graduellement jusqu'à l'obtention d'un courant s'approchant le plus possible de 0 mA (~0.2 mA). Ce potentiel est considéré comme le potentiel «courant zéro». Le coulomètre est remis à zéro et 0.3 mmoles (0.012 M) de substrat est ajouté, ce qui entraîne une augmentation du courant (i_{\max}). Tout au long de l'électrolyse, des échantillons (~0.1 mL) sont prélevés pour suivre la progression de la réaction par CPV. Les électrolyses sont effectuées jusqu'à la disparition totale du substrat ou jusqu'à l'obtention d'un courant nul ($i < 5\%i_{\max}$).

L'électrolyse est arrêtée et le catholyte est récupéré. Le compartiment cathodique est rincé par trois fois avec à chaque fois 5 mL d'éthanol et 5 mL d'eau. La surface de l'électrode de travail est

minutieusement rincée de la même façon que le compartiment cathodique. Les solutions de lavage sont ensuite ajoutées au catholyte. Le pH de la solution cathodique est vérifié pour s'assurer qu'il est basique (pH > 10). La correction du pH de la solution est effectuée, au besoin, avec une solution d'hydroxyde de sodium 5 M dans l'eau. On ajoute 50 mL d'eau à la solution à extraire. On extrait avec 4 portions de 45 mL de dichlorométhane et une fois avec une solution aqueuse saturée en NaCl préalablement basifiée. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporée à sec. La masse du produit brut est alors notée et les produits peuvent être dosés par CPV ou purifiés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice.

Préparation des électrodes poreuses

Les électrodes de travail sont préparées en appliquant une pression de 5000 psi à 5 g de poudre dans un moule de 2 cm de diamètre. La composition et les caractéristiques des électrodes utilisées sont détaillées au tableau 21.

Les électrodes de travail sont constituées de métaux de Raney soit, le cuivre de Devarda, le cobalt de Raney et le nickel de Raney. Ces électrodes sont activées par lixiviation dans une solution d'hydroxyde de sodium 10% (p/v) à 50 °C durant une heure pour le cobalt et deux heures pour le cuivre et le nickel. Avant d'être utilisées, elles sont lavées avec de l'eau distillée. Si elles ne sont pas utilisées dans l'immédiat, les électrodes sont gardées immergées dans de l'eau distillée jusqu'à un maximum de une heure.

Tableau 21. Composition et caractéristiques des électrodes poreuses.

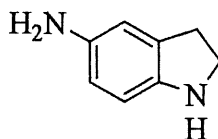
Entrée	Électrode	Nature de la poudre	Caractéristiques	Composition / g
1	Ni Raney	Alliage de Raney (Ni)	50 % Al, 50 % Ni	5
		Alliage de Raney (Co)	69 % Al, 31 % Co	3.68
2	Co Raney	+ Poudre de cobalt	99.1% Co (0.4Ni, 0.05 Fe) ou 99.9% Co	+ 1.32
		Alliage de Devarda	50% Cu, 45% Al, 5% Zn	4
3	Cu Devarda	+ Poudre de Cuivre	100% Cu	+ 1

Précisions sur la synthèse des produits non commerciaux

Les synthèses des produits non commerciaux ont été réalisées à partir des modes opératoires décrits dans les mémoires de L. Bouchard¹⁰ et de I. Marcotte.¹² Les spectres des produits ainsi obtenus ont pu être comparés aux leurs. Dans ces cas, les spectres RMN ¹³C ne seront pas rapportés ici puisque déjà détaillés dans les mémoires de L. Bouchard et de I. Marcotte. Dans le but de faciliter la manipulation de certaines amines, Marcotte et Bouchard avaient procédé à leur acétylation. En ce qui concerne les travaux de ce mémoire, nous n'avons pas pris cette précaution. C'est pourquoi nous présenterons la caractérisation complète des molécules concernées.

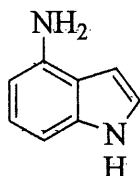
Modes opératoires : Synthèses des produits non commerciaux

5-Aminoindoline (17)



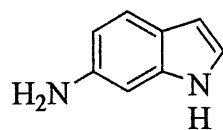
Le zinc (5 g, 76 mmoles) a été activé dans 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1 M durant 45 minutes. Le zinc a ensuite été filtré et rincé à l'eau distillée. Le zinc a été introduit dans un ballon de 250 mL avec 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M. La solution a été dégazée avec de l'azote et le bullage a été poursuivi tout au long de la réaction. La 5-nitroindoline (5) (0.82 g, 5 mmoles) a été dissoute dans 10 mL d'éthanol et ajoutée au mélange. Le contenant a été rincé avec 5 portions de 1 mL d'éthanol. Le pH de la réaction a été suivi régulièrement et des portions de 25 mL d'acide chlorhydrique 1 M ont été ajoutées pour conserver le pH à environ 2. La réaction, d'une durée de 90 à 180 minutes a été suivie par CPV. Une fois la disparition du produit de départ observée, la réaction a été arrêtée et la solution a été filtrée pour retirer le zinc. Le filtrat a été basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 M. L'apparition puis la disparition d'un précipité ont été observées. La solution a été extraite au dichlorométhane (5 fois 100 mL) et lavée avec de la saumure basifiée (1 fois). La phase organique a été séchée au sulfate de magnésium anhydre, filtrée mais non évaporée. Une solution mauve a été obtenue après chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'éther diéthylique (15 :85 à 55 :45 + 2% méthanol saturé en ammoniac). La solution a été gardée sous argon au réfrigérateur. Un solide mauve (410 mg, 61%) a été ainsi obtenu. P.f. décomposition. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1H, s, NH), 6.59 (1H, s, H₄), 6.53 (1H, d, J = 8.0 Hz, H₇), 6.42 (1H, dd, J = 2.3 Hz, J = 8.0 Hz, H₆), 3.50 (2H, t, J = 8.0 Hz, H₂), 3.34 (2H, s, NH₂), 2.96 (2H, t, J = 8.0 Hz, H₃). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 131.2, 125.0, 114.2, 113.1, 110.7, 47.6, 30.5. **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3364, 3000-2960 (br), 2853, 1616, 1496. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 134 (M⁺), 132 (100), 116 (15), 104 (16), 77 (15). **SMHR** calculé pour C₈H₁₀N₂: 134.0844, trouvé : 134.0841.

4-Aminoindole (13)



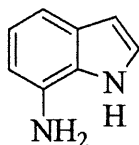
Le zinc (5 g, 76 mmoles) a été activé dans 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1 M durant 45 minutes. Le zinc a ensuite été filtré et rincé à l'eau distillée. Le zinc a été introduit dans un ballon de 250 mL avec 100 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2.5 M. Le 4-nitroindole (1) (201 mg, 1.24 mmoles) a été dissous dans 10 mL d'acétate d'éthyle et ajouté au mélange. Le pH de la réaction a été suivi régulièrement et des portions de 25 mL d'acide chlorhydrique 2.5 M ont été ajoutées pour conserver le pH à environ 2. La réaction, d'une durée de 90 à 180 minutes a été suivie par CPV. Une fois la disparition du produit de départ observée, la réaction a été arrêtée et la solution a été filtrée pour retirer le zinc. Le filtrat a été basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 M. L'apparition puis la disparition d'un précipité ont été observées. La solution a été extraite au dichlorométhane (4 fois 50 mL) et lavée avec de la saumure basifiée (1 fois). La phase organique a été séchée au sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (85:15 + 1% méthanol saturé en ammoniac). Un solide brun-jaune (133 mg, 81%) a été obtenu. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (1H, b, NH) 7.12 (1H, t, J = 3.1 Hz, H₂), 7.02 (1H, t, J = 8.0 Hz, H₆), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz, H₇), 6.48 (1H, t, J = 3.1 Hz, H₃), 6.41 (1H, d, J = 8.0 Hz, H₅), 3.94 (2H, b, NH₂). **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3482, 3017, 1652, 1516, 1216. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 132 (M⁺, 100), 104 (25). **SMHR** calculé pour C₈H₁₀N₂ : 132.0687, trouvé : 132.0684.

6-Aminoindole (15)



Le zinc (5 g, 76 mmoles) a été activé dans 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1 M durant 45 minutes. Le zinc a ensuite été filtré et rincé à l'eau distillée. Le zinc a été introduit dans un ballon de 250 mL avec 100 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2.5 M. Le 6-nitroindole (**3**) (1.63 g, 10 mmoles) a été dissous dans 30 mL d'éthanol et ajouté au mélange. Le pH de la réaction a été suivi régulièrement et des portions de 25 mL d'acide chlorhydrique 2.5 M ont été ajoutées pour conserver le pH à environ 2. La réaction, d'une durée de 90 à 180 minutes a été suivie par CPV. Une fois la disparition du produit de départ observée, la réaction a été arrêtée et la solution a été filtrée pour retirer le zinc. Le filtrat a été basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 M. L'apparition puis la disparition d'un précipité ont été observées. La solution a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (4 fois 50 mL) et lavée avec de la saumure basifiée (1 fois). La phase organique a été séchée au sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'éther diéthylique (25:75 + 1% méthanol saturé en ammoniac). Une huile brune (545 mg, 41%) a été obtenue. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 7.8 (1H, b, NH) 7.4 (1H, d, J = 8.4 Hz, H₄), 7.0 (1H, t, J = 3.0 Hz, H₂), 6.68 (1H, s, H₇), 6.59 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz, H₅), 6.40 (1H, d, J = 3.0 Hz, H₃), 3.6 (2H, b, NH₂). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 142, 137, 123, 121, 111, 102, 97. **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3018, 1640, 1524, 1208. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 132 (M⁺, 100), 104 (60). **SMHR** calculé pour C₈H₁₀N₂ : 132.0687, trouvé : 132.0683.

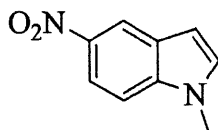
7-Aminoindole (**16**)



Le zinc (5 g, 76 mmoles) a été activé dans 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1 M durant 45 minutes. Le zinc a ensuite été filtré et rincé à l'eau distillée. Le zinc a été introduit dans un ballon de 250 mL avec 100 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2.5 M. Le 7-nitroindole (**4**) (550 mg, 3.4 mmoles) a été dissous dans 10 mL d'acétate d'éthyle et ajouté au mélange. Le pH de la réaction a été suivi régulièrement et des portions de 25 mL d'acide chlorhydrique 2.5 M ont été ajoutées pour conserver le pH à environ 2. La réaction, d'une durée de 90 à 180 minutes a été suivie par

CPV. Une fois la disparition du produit de départ observée, la réaction a été arrêtée et la solution a été filtrée pour retirer le zinc. Le filtrat a été basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 M. L'apparition puis la disparition d'un précipité ont été observées. La solution a été extraite au dichlorométhane (4 fois 50 mL) et lavée avec de la saumure basifiée (1 fois). La phase organique a été séchée au sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (85:15 + 1% méthanol saturé en ammoniac). Une huile brune (428 mg, 95%) a été obtenue. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (1H, b, NH) 7.22 (1H, d, J = 7.7 Hz, H₄), 7.03 (1H, t, J = 2.8 Hz, H₂), 6.99 (1H, t, J = 7.7 Hz, H₅), 6.57 (1H, d, J = 7.7 Hz, H₆), 6.52 (1H, t, J = 2.8 Hz, H₃), 3.38 (2H, b, NH₂). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 130.8, 129, 127, 124, 120.5, 113, 109, 103. **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3479, 3023, 1640, 1516, 1209. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 132 (M⁺, 100), 104 (34), 76 (19). **SMHR** calculé pour C₈H₁₈N₂ : 132.0687, trouvé : 132.0685.

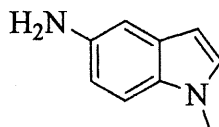
N-Méthyl-5-nitroindole (7)



Le 5-nitroindole (**2**) (0.500 g, 3.09 mmoles) a été dissous dans 250 mL de CH₃CN sec. Le mélange a été mis sous atmosphère d'azote. Ensuite, une solution de Bu₄NOH 25% dans le méthanol (3.64 ml, 3.46 mmoles, Baker) a été ajoutée. La solution est devenue rouge après environ 1 minute. L'iodométhane (379 µL, 6.18 mmoles) a ensuite été ajouté et le mélange réactionnel a été maintenu sous agitation à température ambiante durant 1.5 heures. Le suivi de la réaction a été fait par CCM. Le mélange réactionnel a ensuite été versé dans 600 mL d'éther diéthylique, lavé avec de l'eau (3 fois) et lavé avec de la saumure (1 fois). La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit a été recristallisé dans le méthanol. Un solide jaune (aiguilles, 0.455 g, 84%) a été obtenu. P.f. 169-170 °C. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (1H, d, J = 2.2 Hz, H₄), 8.13 (1H, dd, J = 2.2 Hz, J = 9.0 Hz, H₆), 7.34 (1H, d, J = 9.0 Hz, H₇), 7.20 (1H, d, J = 3.2 Hz, H₂), 6.67 (1H, d, J = 3.2 Hz, H₃), 3.87 (3H, s, CH₃). **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3019, 2977,

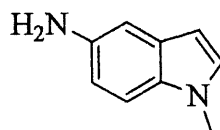
1514, 1332, 1223. **SMBR** (m/z , intensité relative) 176 (M^+ , 100), 130 (34), 103 (21). **SMHR** calculé pour $C_9H_8N_2O_2$: 176.0586, trouvé : 176.0583.

N-Méthyl-5-aminoindole (19)



Le zinc (5 g, 76 mmoles) a été activé dans 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1 M durant 45 minutes. Le zinc a ensuite été filtré et rincé à l'eau distillée. Le zinc a été introduit dans un ballon de 250 mL avec 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2.5 M. Le N-Méthyl-5-nitroindole (7) (106 mg, 0.6 mmoles) a été dissous dans 10 mL d'éthanol et ajouté au mélange. Le pH de la réaction a été suivi régulièrement et des portions de 25 mL d'acide chlorhydrique 2.5 M ont été ajoutées pour conserver le pH à environ 2. La réaction, d'une durée de 90 à 180 minutes a été suivie par CPV. Une fois la disparition du produit de départ observée, la réaction a été arrêtée et la solution a été filtrée pour retirer le zinc. Le filtrat a été basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 M. L'apparition puis la disparition d'un précipité ont été observées. La solution a été extraite au dichlorométhane (5 fois 50 mL) et lavée avec de la saumure basifiée (1 fois). La phase organique a été séchée au sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (9 :1 à 8 :2 + 1% méthanol saturé en ammoniac). Deux produits sont obtenus.

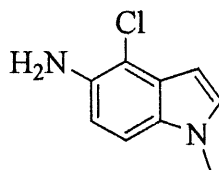
N-Méthyl-5-aminoindole (19)



Solide orange-brun (68 mg, 78%).

RMN ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz, H₇), 6.98 (1H, d, J = 3.0 Hz, H₂), 6.94 (1H, d, J = 2.0 Hz, H₄), 6.71 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 8.5 Hz, H₆), 6.31 (1H, d, J = 3.0 Hz, H₃), 3.75 (3H, s, CH₃), 3.5-3.25 (2H, b, NH₂). **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3022, 2975, 1643, 1515, 1415, 1208. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 146 (m⁺, 100), 131(41), 104(10). **SMHR** calculé pour C₉H₁₀N₂ : 146.0844, trouvé : 146.0847.

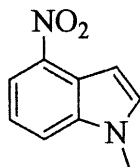
4-Chloro-N-méthyl-5-aminoindole (**112**)



Huile brune (18 mg, 17%).

RMN ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz, H₇), 7.00 (1H, d, J = 3.0 Hz, H₂), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz, H₆), 6.42 (1H, d, J = 3.0 Hz, H₃), 3.74 (3H, s, CH₃). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 136, 132, 129, 128, 112, 109, 108, 98, 33. **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3550, 3024, 2950, 1640, 1500, 1420, 1211. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 180 (M⁺, 100), 165 (29), 144 (10). **SMHR** calculé pour C₉H₉N₂Cl: 180.0454, trouvé : 180.0449.

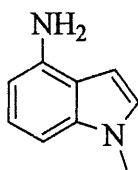
N-Méthyl-4-nitroindole (**6**)



Le 4-nitroindole (**1**) (400 mg, 2.47 mmoles) a été dissous dans 200 mL de CH₃CN sec. Le mélange a été mis sous atmosphère d'azote. Ensuite, une solution de Bu₄NOH 1.0 M dans le méthanol (2.96 ml, 2.96 mmoles) a été ajoutée. La solution est devenue rouge après environ 1 minute. L'iodométhane (308 μL, 4.94 mmoles) a ensuite été ajouté et le mélange réactionnel a été maintenu sous agitation à température ambiante durant 1.5 heures. Le suivi de la réaction a été fait par CCM (hexane / AcOEt 1 : 1 v/v). Le mélange réactionnel a ensuite été versé dans 150 mL d'éther diéthylique, lavé avec de l'eau (3 fois) et

lavé avec de la saumure (1 fois). La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit a été recristallisé dans le méthanol. Un solide orange (aiguilles, 0.266 g, 61%) a été obtenu. P.f. 115-116°C. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz, H₅), 7.62 (1H, d, J = 8.0 Hz, H₆ ou H₇), 7.29 (1H, d, J = 3.3 Hz, H₂), 7.23 (1H, s, H₇ ou H₆), 7.18 (1H, d, J = 3.3 Hz, H₃), 3.87 (3H, s, CH₃). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 140, 138, 133, 122.5, 120, 117, 116, 102, 33. **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3022, 2975, 1648, 1519, 1415, 1328, 1216. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 176 (M⁺, 100), 130 (46), 104 (27), 77 (33). **SMHR** calculé pour C₉H₈N₂O₂ : 176.0586, trouvé : 176.0581.

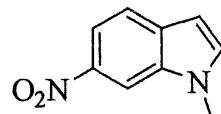
N-Méthyl-4-aminoindole (**18**)



Le zinc (5 g, 76 mmoles) a été activé dans 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1 M durant 45 minutes. Le zinc a ensuite été filtré et rincé à l'eau distillée. Le zinc a été introduit dans un ballon de 250 mL avec 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5 M. Le N-méthyl-4-nitroindole (**6**) (54 mg, 0.31 mmoles) a été dissous dans 5 mL d'acétate d'éthyle et ajouté au mélange. Le pH de la réaction a été suivi régulièrement et des portions de 25 mL d'acide chlorhydrique 2.5 M ont été ajoutées pour conserver le pH à environ 2. La réaction, d'une durée de 90 à 180 minutes a été suivie par CPV. Une fois la disparition du produit de départ observée, la réaction a été arrêtée et la solution a été filtrée pour retirer le zinc. Le filtrat a été basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 M. L'apparition puis la disparition d'un précipité ont été observées. La solution a été extraite au dichlorométhane (4 fois 50 mL) et lavée avec de la saumure basifiée (1 fois). La phase organique a été séchée au sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (85 :15 à 60 :40 + 1% méthanol saturé en ammoniac). Une huile brune (32 mg, 71 %) a été obtenue. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (1H, t, J = 7.8 Hz, H₆), 6.98 (1H, d, J = 3.3 Hz, H₂), 6.82 (1H, d, J = 7.8 Hz, H₇), 6.45-6.42 (2H, m, H₅ et H₃), 3.9 (2H, b, NH₂), 3.77 (3H, s, CH₃). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 139.5 138, 127, 123, 104, 101, 97, 33. **IR** (CHCl₃)

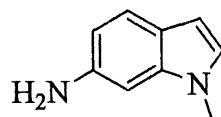
cm⁻¹ 3024, 2976, 1646, 1514, 1421, 1209. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 146 (M⁺, 100), 131 (31), 104 (12). **SMHR** calculé pour C₉H₁₀N₂ : 146.0844, trouvé : 146.0848.

N-Méthyl-6-nitroindole (**8**)



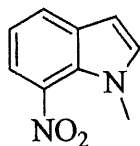
Le 6-nitroindole (**3**) (1.09 g, 6.75 mmoles) a été dissous dans 200 mL de CH₃CN sec. Le mélange a été mis sous atmosphère d'azote. Ensuite, une solution de Bu₄NOH 1.0 M dans le méthanol (8.1 ml, 8.1 mmoles) a été ajoutée. La solution est devenue rouge après environ 1 minute. L'iodométhane (840 µL, 13.5 mmoles) a ensuite été ajouté et le mélange réactionnel a été maintenu sous agitation à température ambiante durant 1.5 heures. Le suivi de la réaction a été fait par CCM. Le mélange réactionnel a ensuite été versé dans 200 mL d'éther diéthylique, lavé avec de l'eau (3 fois) et lavé avec de la saumure (1 fois). La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit a été recristallisé dans le méthanol et un solide orange (aiguilles, 0.706 g, 59%) a été obtenu. P.f. 76.0-76.5 °C. **RMN** ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (1H, s, H₇), 8.01 (1H, dd, J = 1.7 Hz, J = 8.8 Hz, H₅), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz, H₄), 7.35 (1H, d, J = 3.2 Hz, H₂), 6.59 (1H, d, J = 3.2 Hz, H₃), 3.87 (3H, s, CH₃). **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3023, 2972, 1647, 1519, 1420, 1334, 1209. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 176 (M⁺, 100), 146 (21), 130 (59), 103 (31), 77 (29). **SMHR** calculé pour C₉H₈N₂O₂ : 176.0586, trouvé : 176.0580.

N-Méthyl-6-aminoindole (**20**)



Le zinc (5 g, 76 mmoles) a été activé dans 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1 M durant 45 minutes. Le zinc a ensuite été filtré et rincé à l'eau distillée. Le zinc a été introduit dans un ballon de 250 mL avec 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5 M. Le N-méthyl-6-nitroindole **8** (360 mg, 2.05 mmoles) a été dissous dans 10 mL d'acétate d'éthyle et ajouté au mélange. Le pH de la réaction a été suivi régulièrement et des portions de 25 mL d'acide chlorhydrique 2.5 M ont été ajoutées pour conserver le pH à environ 2. La réaction, d'une durée de 90 à 180 minutes a été suivie par CPV. Une fois la disparition du produit de départ observée, la réaction a été arrêtée et la solution a été filtrée pour retirer le zinc. Le filtrat a été basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 M. L'apparition puis la disparition d'un précipité ont été observées. La solution a été extraite au dichlorométhane (4 fois 50 mL) et lavée avec de la saumure basifiée (1 fois). La phase organique a été séchée au sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (85 :15 à 60 :40 + 1% méthanol saturé en ammoniac). Une huile brun-jaune (218 mg, 73%) a été obtenue. **RMN** ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz, H₄), 6.98 (1H, d, J = 3.1 Hz, H₂), 6.22 (1H, s, H₇), 6.58 (1H, d, J = 8.1 Hz, H₅), 6.40 (1H, d, J = 3.1 Hz, H₃), 3.67 (3H, s, CH₃), 3.61 (2H, b, NH₂). **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3027, 2950, 1632, 1515, 1416, 1212. **SMBR** (m/z, intensité relative) 146 (M⁺, 100), 132 (50), 104 (12). **SMHR** calculé pour C₉H₁₀N₂ : 146.0844, trouvé : 146.0848.

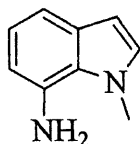
N-Méthyl-7-nitroindole (**9**)



Le 7-nitroindole (**4**) (1.09 g, 6.75 mmoles) a été dissous dans 200 mL de CH₃CN sec. Le mélange a été mis sous atmosphère d'azote. Ensuite, une solution de Bu₄NOH 1.0 M dans le méthanol (5 ml, 5 mmoles) a été ajoutée. La solution est devenue rouge après environ 1 minute. L'iodométhane (520 µL, 8.34 mmoles) a ensuite été ajouté et le mélange réactionnel a été maintenu sous agitation à température ambiante durant 1.5 heures. Le suivi de la réaction a été fait par CCM (hexane / AcOEt 1 :1 v/v). Le mélange réactionnel a ensuite été versé dans 200 mL d'éther diéthylique, lavé avec de l'eau (3 fois) et

lavé avec de la saumure(1 fois). La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit a été recristallisé dans le méthanol. Un solide orange (aiguilles, 0.725 g, 99%) a été obtenu. P.f. : 44-44.5 °C. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (1H, d, J = 7.8 Hz, H₆ ou H₄), 7.82 (1H, d, J = 7.8 Hz, H₄ ou H₆), 7.15-7.10 (2H, m, H₅ et H₂), 6.63 (1H, d, J = 3.3 Hz, H₃), 3.85 (3H, s, CH₃). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137, 134, 131, 129, 127, 120, 118, 103, 37. **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3022, 2975, 1648, 1511, 1416, 1362, 1208. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 176 (M⁺, 100), 162 (36), 130 (88), 116 (58), 103 (81), 77 (72). **SMHR** calculé pour C₉H₈N₂O₂ : 176.0586, trouvé : 176.0583.

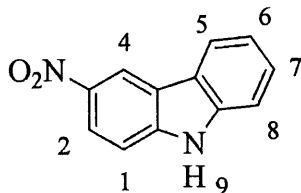
N-Méthyl-7-aminoindole (21)



Le zinc (5 g, 76 mmoles) a été activé dans 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1 M durant 45 minutes. Le zinc a ensuite été filtré et rincé à l'eau distillée. Le zinc a été introduit dans un ballon de 250 mL avec 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5 M. Le N-méthyl-7-nitroindole (**9**) (70 mg, 0.40 mmoles) a été dissous dans 10 mL d'acétate d'éthyle et ajouté au mélange. Le pH de la réaction a été suivi régulièrement et des portions de 25 mL d'acide chlorhydrique 2.5 M ont été ajoutées pour conserver le pH à environ 2. La réaction, d'une durée de 90 à 180 minutes a été suivie par CPV. Une fois la disparition du produit de départ observée, la réaction a été arrêtée et la solution a été filtrée pour retirer le zinc. Le filtrat a été basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 M. L'apparition puis la disparition d'un précipité ont été observées. La solution a été extraite au dichlorométhane (4 fois 50 mL) et lavée avec de la saumure basifiée (1 fois). La phase organique a été séchée au sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (85 :15 à 60 :40 + 1% méthanol saturé en ammoniac). Une huile brun-jaune (428 mg, 95%) a été obtenue. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (1H, d, J = 7.3 Hz, H₄), 6.93-6.88 (2H, m, H₂ + H₅), 6.48 (1H, d, J = 7.3 Hz, H₆), 6.40 (1H, d, J = 3.1 Hz, H₃), 4.10 (3H, s, CH₃), 3.75 (2H, b, NH₂). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 133, 131, 130, 127, 120, 113, 110, 101, 36.

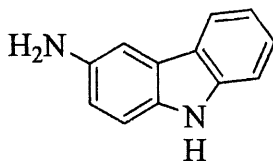
IR (CHCl₃) cm⁻¹ 3564, 3020, 2973, 1647, 1518, 1419, 1211. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 146 (M⁺, 100), 131 (28), 104 (32). **SMHR** calculé pour C₉H₁₀N₂ : 146.0844, trouvé : 146.0848.

3-Nitrocarbazole (**12**)



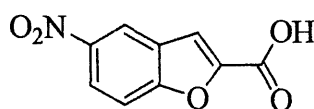
Le carbazole (2 g, 11.96 mmoles) a été dissous dans 200 mL d'acide acétique glacial. Ensuite, l'acide nitrique concentré (756 µL, 11.96 mmoles) a été ajouté puis le mélange a été chauffé à 50 °C durant 5.5 heures. Le mélange a été vidé dans 50 mL d'eau glacée. L'extraction à l'éther diéthylique (4 fois 125 mL) a été réalisée. La phase organique a été lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium dans l'eau (3 fois) et avec de l'eau (1 fois). La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le 3-nitrocarbazole (**12**) (R_f : 0.12, AcOEt / éther de pétrole 1 :9 v/v) a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (1 :9). Un solide orange (1.18 g, 47%) a été obtenu. P.f. 208-209 °C. **RMN** ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (1H, d, J = 2.2 Hz, H₄), 8.46 (1H, m, H₉), 8.36 (1H, dd, J = 2.2 Hz, J = 8.9 Hz, H₂), 8.15 (1H, d, J = 8.9 Hz, H₁), 7.54-7.46 (3H, m, H₅-H₇-H₈), 7.39-7.34 (1H, m, H₆). **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3154, 1605, 1473, 1385, 1278. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 212 (M⁺, 100), 166 (48), 139 (41). **SMHR** calculé pour C₁₂H₈N₂O₂ : 212.0586, trouvé : 212.0583.

3-Aminocarbazole (**24**)



Le zinc (5 g, 76 mmoles) a été activé dans 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1 M durant 45 minutes. Le zinc a ensuite été filtré et rincé à l'eau distillée. Le zinc a été introduit dans un ballon de 250 mL avec 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2.5 M. Le 3-nitrocarbazole (**12**) (176 mg, 0.83 mmoles) a été dissous dans 10 mL d'éthanol et ajouté au mélange. Le pH de la réaction a été suivi régulièrement et des portions de 25 mL d'acide chlorhydrique 2.5 M ont été ajoutées pour conserver le pH à environ à 2. La réaction, d'une durée de 90 à 180 minutes a été suivie par CPV. Une fois la disparition du produit de départ observée, la réaction a été arrêtée et la solution a été filtrée pour retirer le zinc. Le filtrat a été basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 M. L'apparition puis la disparition d'un précipité ont été observées. La solution a été extraite au dichlorométhane (5 fois 50 mL) et lavée avec de la saumure basifiée (1 fois). La phase organique a été séchée au sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit ainsi obtenue a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (95 :5 + 1% méthanol saturé en ammoniac). Un solide mauve (148 mg, 98%) a été obtenu. P.f. 204-206 °C. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (1H, b, NH), 7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.1 Hz, H₄), 7.28 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 2.1 Hz, J = 7.5 Hz, H₆), 4.34 (2H, b, NH₂). **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3600, 3018, 1620, 1519, 1216. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 182 (M⁺, 100), 154 (12). **SMHR** calculé pour C₁₂H₁₀N₂ : 182.0844, trouvé : 182.0847.

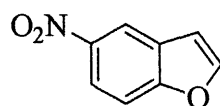
Acide 5-nitrocumarilique (**116**)



L'acide coumarilique (3.24 g, 20 mmoles), le KNO₃ (2.79 g, 27.61 mmoles), 35 mL de chloroforme et l'anhydride trifluoroacétique (12.68 mL, 90 mmoles), ont été introduits dans un ballon muni d'un réfrigérant (la réaction est exothermique). Le mélange a été agité à température ambiante jusqu'à dissolution complète du sel (3.5 heures). Le mélange réactionnel a été versé dans 50 mL d'eau et a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 fois 100 mL). La phase organique a été séchée avec du sulfate de

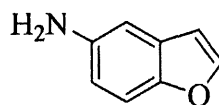
magnésium anhydre, filtrée et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Un mélange de 2 isomères (groupement nitro en position 5 et 6) a été obtenu. La recristallisation du mélange dans un mélange de méthanol et d'eau a permis de recueillir l'acide 5-nitrocoumarilique. Un solide beige (1.77g, 43%) a été obtenu. **RMN ¹H**, (300 MHz, Acétone-d₆) δ 8.79 (1H, d, J = 2.4 Hz, H₄), 8.42 (1H, dd, J = 2.4 Hz, J = 9.0 Hz, H₆), 7.92-7.89 (2H, m, H₇ + H₃).

5-Nitrobenzofurane (10)



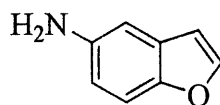
À 20 mL de quinoline fraîchement distillée, l'acide 5-nitrocoumarilique (1.7 g, 8.21 mmoles) et la poudre de cuivre (0.104 g, 1.64 mmoles) ont été ajoutés. Le mélange a été porté à reflux et l'évolution de la réaction a été suivie par CCM. Lorsqu'elle fut terminée, 40 mL d'eau ont été ajoutés au mélange et la solution a été acidifiée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5 M. Le mélange a été extrait à l'éther diéthylique (5 fois 50 mL). La phase organique a été lavée avec de la saumure et séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (8 :2). Un solide jaunâtre (1.02g, 76%) a été obtenu. P.f. 110-111 °C. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz, H₄), 8.23 (1H, dd, J = 2.4 Hz, J = 9.0 Hz, H₆), 7.79 (1H, d, J = 2.3 Hz, H₂), 7.60 (1H, d, J = 9.0 Hz, H₇), 6.94 (1H, d, J = 2.3 Hz, H₃). **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3019, 1645, 1520, 1345, 1211. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 163 (M⁺, 100), 133 (22), 117 (28), 89 (65). **SMHR** calculé pour C₈H₅NO₃ : 163.0269, trouvé : 163.0276.

5-Aminobenzofurane (22)



Le zinc (5 g, 76 mmoles) a été activé dans 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1 M durant 45 minutes. Le zinc a ensuite été filtré et rincé à l'eau distillée. Le zinc a été introduit dans un ballon de 250 mL avec 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2.5 M. Le 5-nitrobenzofurane (**10**) (152 mg, 0.93 mmoles) a été dissous dans 10 mL d'éthanol et ajouté au mélange. Le pH de la réaction a été suivi régulièrement et des portions de 25 mL d'acide chlorhydrique 2.5 M ont été ajoutées pour conserver le pH à environ 2. La réaction, d'une durée de 90 à 180 minutes a été suivie par CPV. Une fois la disparition du produit de départ observée, la réaction a été arrêtée et la solution a été filtrée pour retirer le zinc. Le filtrat a été basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 M. L'apparition puis la disparition d'un précipité ont été observées. La solution a été extraite au dichlorométhane (5 fois 50 mL) et lavée avec de la saumure basifiée (1 fois). La phase organique a été séchée au sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Un liquide orangé-rouge a été obtenu. Le produit a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (9 : 1 à 8 : 2 + 1% méthanol saturé en ammoniac). Deux produits ont été obtenus.

5-Aminobenzofurane (**22**)

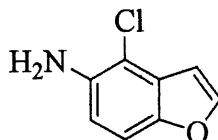


Huile orange (90 mg, 73%).

RMN ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (1H, d, J = 2.2 Hz, H₂), 7.30 (1H, d, J = 8.6 Hz, H₇), 6.87 (1H, d, J = 2.3 Hz, H₄), 6.68 (1H, dd, J = 2.3 Hz, J = 8.6 Hz, H₆), 6.62 (1H, d, J = 2.2 Hz, H₃), 3.50 (2H, b, NH₂).

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 149.5, 145, 142, 128, 113.5, 111.5, 106.1, 105.9. **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3550, 3019, 1640, 1510, 1226. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 133 (M⁺, 100), 104 (57). **SMHR** calculé pour C₈H₇NO : 133.0528, trouvé : 133.0530.

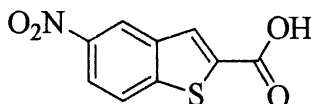
4-Chloro-5-aminobenzofurane (**141**)



Solide jaune-orange (12 mg, 8%).

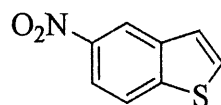
P.f. 85-87 °C. **RMN** ^1H , (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H_2), 7.22 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H_7), 6.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H_6), 6.75 (1H, s, H_3). **RMN** ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) δ 146, 138, 114, 110, 105. **IR** (CHCl_3) cm^{-1} 3600, 3021, 1651, 1516, 1206. **SMBR** (m/z , intensité relative) 167 (M^+ , 100), 132 (14), 104 (24). **SMHR** calculé pour $\text{C}_8\text{H}_6\text{NOCl}$: 167.0138, trouvé : 167.0140.

Acide 5-nitrobenzothiophène-2-carboxylique (121)



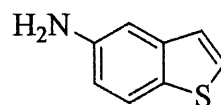
Le sodium métallique (603 mg, 26.2 mmoles) a été dissous dans 50 mL de méthanol absolu sous atmosphère d'azote. Après la dissolution complète du sodium, le thioglycolate de méthyle (1.93 mL, 21.6 mmoles) a été ajouté. La solution a été chauffée à 50°C. Ensuite, une solution de 2-chloro-5-nitrobenzaldéhyde (4.005 g, 21.6 mmoles) dans 50 mL de méthanol absolu a été additionnée au mélange réactionnel. Un précipité beige-jaune est apparu. La suspension est chauffée pendant 1 heure à 60°C. Le mélange réactionnel a été refroidi à la température ambiante. Une solution aqueuse de NaOH 2.5 M (50 mL) a été ajoutée et le mélange a été porté à reflux pendant 1.5 heures. Le mélange a été refroidi dans un bain de glace et a été acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré. De l'eau a été ajoutée lorsque nécessaire pour faciliter l'agitation. Le solide résiduel a été isolé par filtration, lavé avec de l'eau et séché sous vide. Le solide a été dissous dans une solution aqueuse de NaOH 0.2 M chaude. La solution a été acidifiée par addition goutte-à-goutte d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité a été récupéré par filtration et a été lavé avec de l'eau. Un solide beige (4.57 g, 95%) a été obtenu. **RMN** ^1H , (300 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H_4), 8.34 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, H_6), 8.28 (1H, s, H_7), 8.03 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H_3). **SMBR** (m/z , intensité relative) 223 (M^+ , 100), 177 (23), 133 (12). **SMHR** calculé pour $\text{C}_9\text{H}_5\text{NO}_4\text{S}$: 222.9939, trouvé : 222.9944.

5-nitrobenzothiophène (11)



À 25 mL de quinoline fraîchement distillée, l'acide 5-nitrobenzothiophène-2-carboxylique (4.57 g, 20.5 mmoles) et la poudre de cuivre (1.30 g, 20.5 mmoles) ont été ajoutés. Le mélange a été porté à reflux et l'évolution de la réaction a été suivie par CCM. Lorsqu'elle est terminée, 100 mL d'eau ont été ajoutés au mélange et la solution a été acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le mélange a été extrait à l'éther diéthylique (4 fois 75 mL). La phase organique a été lavée avec de la saumure, séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporé sous pression réduite. Le produit a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (8 :2). Un solide blanchâtre (2.87 g, 78%) a été obtenu. P.f. 148-149 °C. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (1H, J = 2.0 Hz, H₄), 8.17 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 9.0 Hz, H₆), 8.10 (1H, d, J = 9.0 Hz, H₇), 7.85 (1H, d, J = 5.5 Hz, H₂), 7.60 (1H, d, J = 5.5 Hz, H₃). **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3020, 1650, 1521, 1385, 1206. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 179 (M⁺, 100), 133 (56). **SMHR** calculé pour C₈H₅NO₂S : 179.0041, trouvé : 179.0043.

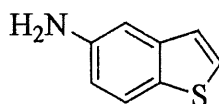
5-Aminobenzothiophène (23)



Le zinc (5 g, 76 mmoles) a été activé dans 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1 M durant 45 minutes. Le zinc a ensuite été filtré et rincé à l'eau distillée. Le zinc a été introduit dans un ballon de 250 mL avec 50 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2.5 M. Le 5-nitrobenzothiophène 11 (173 mg, 0.97 mmoles) a été dissous dans 10 mL d'éthanol et ajouté au mélange. Le pH de la réaction a été suivi régulièrement et des portions de 25 mL d'acide chlorhydrique 2.5 M ont été ajoutées pour conserver le pH à environ 2. La réaction, d'une durée de 90 à 180 minutes a été suivie par CPV. Une fois la disparition du produit de départ observée, la réaction a été arrêtée et la

solution a été filtrée pour retirer le zinc. Le filtrat a été basifié avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 M. L'apparition puis la disparition d'un précipité ont été observées. La solution a été extraite au dichlorométhane (5 fois 50 mL) et lavée avec de la saumure basifiée (1 fois). La phase organique a été séchée au sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (95 :5 + 1% méthanol saturé en ammoniac). Deux produits ont été obtenus.

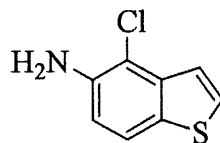
5-Aminobenzothiophène (23)



Solide rouge (101 mg, 70%)

P.f. 70-71 °C. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz, H₇), 7.39 (1H, d, J = 5.4 Hz, H₂), 7.15 (1H, d, J = 5.4 Hz, H₃), 7.10 (1H, d, J = 2.2 Hz, H₄), 6.78 (1H, dd, J = 2.2 Hz, J = 8.5 Hz, H₆), 3.70 (2H, b, NH₂). **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3550, 3018, 1640, 1500, 1204. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 149 (M⁺, 100), 121 (21). **SMHR** calculé pour C₈H₇NS : 149.0299, trouvé : 149.0303.

4-Chloro-5-aminobenzothiophène (142)

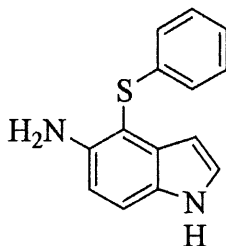


Solide orange (41 mg, 23%).

P.f. 69-70 °C. **RMN ¹H**, (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (1H, d, J = 8.5 Hz, H₇), 7.45 (1H, d, J = 5.5 Hz, H₂), 7.36 (1H, d, J = 5.5 Hz, H₃), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz, H₆), 4.10 (2H, b, NH₂). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 140, 138, 132, 128, 122, 121, 115, 112. **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3550, 3018, 1517, 1219. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 183 (M⁺, 100), 148 (7), 121 (17). **SMHR** calculé pour C₈H₆NSCl : 182.9909, trouvé : 182.9913.

Caractérisation des produits formés par hydrogénation électrocatalytique des nitroindoles en présence de thiophénol

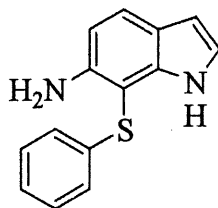
4-Phénylsulfanyl-5-aminoindole (70)



Huile brune

RMN ^1H , (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (1H, b, NH), 7.30 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H_7), 7.20-7.06 (6H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_5 + \text{Ph}$), 6.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H_6), 6.54 (1H, t, $J = 2.8$ Hz, H_3), 4.20 (2H, b, NH_2). **IR** (CHCl_3) cm^{-1} 3477, 3013, 1515, 1206. **SMBR** (m/z , intensité relative) 241 (M^+ , 81), 133 (100). **SMHR** calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$: 240.0721, trouvé : 240.0728.

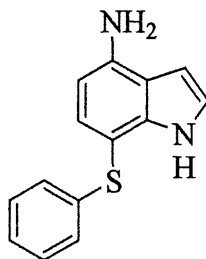
7-Phénylsulfanyl -6-aminoindole (87)



Huile brune

RMN ^1H , (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (1H, b, NH), 7.52 (1H, t, $J = 8.3$ Hz, H_2), 7.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H_4), 7.24-7.0 (6H, m, $\text{H}_3 + \text{Ph}$), 6.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H_5), 4.20 (2H, b, NH_2). 3482, 3024, 1652, 1519, 1215. **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, CDCl_3) δ 144, 133, 130, 129, 126, 125, 124, 114, 112, 102. **SMBR** (m/z , intensité relative) 241 (M^+ , 69), 218 (100), 109 (75). **SMHR** calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$: 240.0721, trouvé : 240.0726.

7-Phénylsulfanyl-4-aminoindole (86)



Huile brune

RMN ¹H, (300 MHz, CDCl₃) δ 8.4 (1H, b, NH), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz, H₆), 7.18-7.00 (6H, m, H₂ + Ph), 6.51 (1H, t, J = 2.7 Hz, H₃), 6.45 (1H, d, J = 8.0 Hz, H₅), 4.2 (2H, b, NH₂). **RMN ¹³C** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 141, 139, 132, 128, 125, 124, 122, 118, 105, 100. **IR** (CHCl₃) cm⁻¹ 3022, 1648, 1516, 1209. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 240 (M⁺, 100), 208 (27), 163 (42). **SMHR** calculé pour C₁₄H₁₂N₂S : 240.0721, trouvé : 240.0726.

Nom du produit	Molécule	Caractérisation					
		RMN-1H	RMN-13C	pt fusion	SMBR	SMHR	IR
5-Aminoindoline	<u>17</u>	oui	oui	décompo	oui	oui	oui
4-aminoindole	<u>13</u>	oui	non	non	oui	oui	oui
6-aminoindole	<u>15</u>	oui	oui	huile	oui	oui	oui
7-aminoindole	<u>16</u>	oui	oui	huile	oui	oui	oui
N-méthyl-5-nitroindole	<u>7</u>	oui	non	oui	oui	oui	oui
N-méthyl-5-aminoindole	<u>19</u>	oui	non	huile	oui	oui	oui
4-chloro-N-méthyl-5-aminoindole	<u>96</u>	oui	oui	huile	oui	oui	oui
N-méthyl-4-nitroindole	<u>6</u>	oui	oui	oui	oui	oui	oui
N-méthyl-4-aminoindole	<u>18</u>	oui	oui	huile	oui	oui	oui
N-méthyl-6-nitroindole	<u>8</u>	oui	non	oui	oui	oui	oui
N-méthyl-6-aminoindole	<u>20</u>	oui	non	huile	oui	oui	oui
N-méthyl-7-nitroindole	<u>9</u>	oui	oui	huile	oui	oui	oui
N-méthyl-7-aminoindole	<u>21</u>	oui	oui	huile	oui	oui	oui
3-nitrocarbazole	<u>12</u>	oui	non	oui	oui	oui	oui
3-aminocarbazole	<u>24</u>	oui	non	oui	oui	oui	oui
Acide 5-nitrocoumarilique	<u>116</u>	oui	non	non	non	non	non
5-nitrobenzofurane	<u>10</u>	oui	non	oui	oui	oui	oui
5-aminobenzofurane	<u>22</u>	oui	oui	huile	oui	oui	oui
4-chloro-5-aminobenzofurane	<u>124</u>	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Acide 5-nitrobenzothiophène carboxylique	<u>121</u>	oui	non	non	oui	oui	non
5-nitrobenzothiophène	<u>11</u>	oui	non	oui	oui	oui	oui
5-aminobenzothiophène	<u>23</u>	oui	non	oui	oui	oui	oui
4-chloro-5-aminobenzothiophène	<u>125</u>	oui	oui	oui	oui	oui	oui
4-phénylsulfanyl-5-aminoindole	<u>70</u>	oui	non	huile	oui	oui	oui
7-thiophénol-6-aminoindole	<u>87</u>	oui	oui	huile	oui	oui	oui
7-thiophénol-4-aminoindole	<u>86</u>	oui	oui	huile	oui	oui	oui

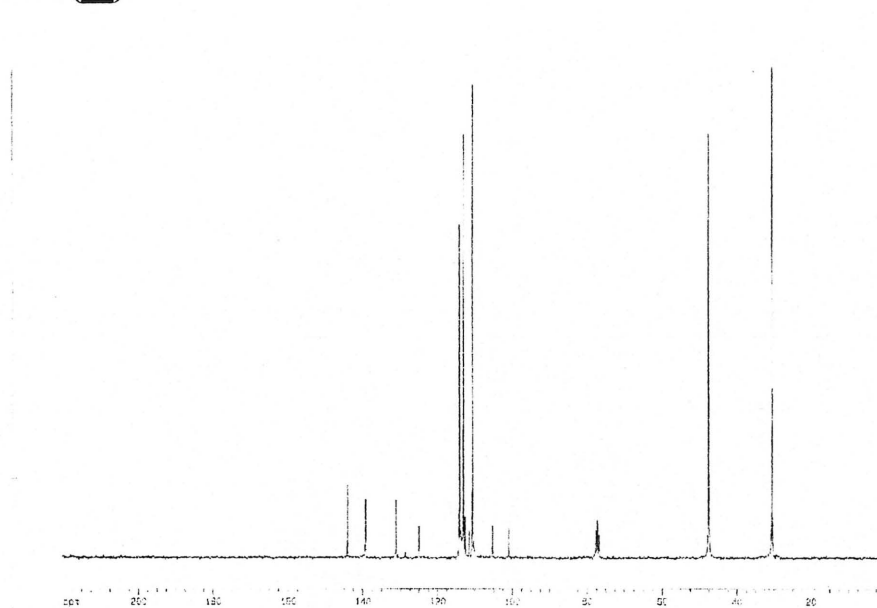
RÉFÉRENCES ET NOTES

- 1 *Organic electrochemistry: an introduction and a guide*, Lund, H. ; Baizer, M.M. ; E.d.; M. Dekker, New York, 1991, 1550 pages.
- 2 Johnson, H.E.; Crosby, D.G. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2794-2796.
- 3 Richardson, A. Jr. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2589-2593.
- 4 Wood, M.D. et al. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1598-1612.
- 5 Lim, Y.K.; Cho, C.G. *Tet. Let.*, **2004**, *45*, 1857-1859.
- 6 Sundberg, R.J. *The chemistry of Indoles*, Ed. Academic Press, New York, 1970.
- 7 Roessler, A.; Dossenbach, O.; Rys, P. *J. Electrochem. Soc.*, **2003**, *150*, D1-D5.
- 8 Korotaeva, L.M. ; Rubinskaya, T. Ya. ; Gul'tyai, V.P. *Russ. J. Electrochem.*, **2003**, *39*, 1203-1210.
- 9 Haber, F. Z. ; *Electrochem.*, **1898**, *4*, 506.
- 10 Marcotte, I. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, **1999**, 290 pages.
- 11 Marcotte, I.; Lavoie, M.; Dory, Y.; Chapuzet, J.M.; Lessard, L. *Acta Chem. Scand.*, **1999**, *53*, 849-856.
- 12 Bouchard, L. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, **2001**, 350 pages.
- 13 Bouchard, L.; Marcotte, I.; Chapuzet, J.M.; Lessard, J. *Can. J. Chem.*, **2003**, *81*, 1108-1118.
- 14 *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Flemming, I., E.d.; John Wiley & Sons, **1976**, 250 pages.
- 15 *Electrocatalysis*; Lipkowski, J. ; Ross, P.N., E.d.; Wiley-VCH, New York, **1998**, 376 pages.
- 16 Robin, D. ; Comtois, M. ; Martel, A. ; Lemieux, R. ; Cheong, A.K. ; Belot, G. ; Lessard, J. *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 1218-1227.
- 17 Vélin, A. et Lessard, J. *Proceedings of the Symposium in electrochemical engineering and small scale electrolytic processing*, E.d. C.W. Walton, J.N.Van Zee et R.D. Varjian. *The electrochemical society*, **1990**, *90-10*, 299-303.
- 18 Côté, B.J. ; Despres, D. ; Labrecque, R. ; Lamothe, J. ; Chapuzet, J.M. ; Lessard, J. *J. Electroanal. Chem.* **1993**, *355*, 219-233.
- 19 Chan-Shing, E.S. ; Boucher, D.; Lessard, J. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 687-694.
- 20 Chapuzet, J.M.; Labrecque, R.; Lavoie, M.; Martel, E.; Lessard, J. *J. Chim. Phys.*, **1996**, *93*, 601-610.

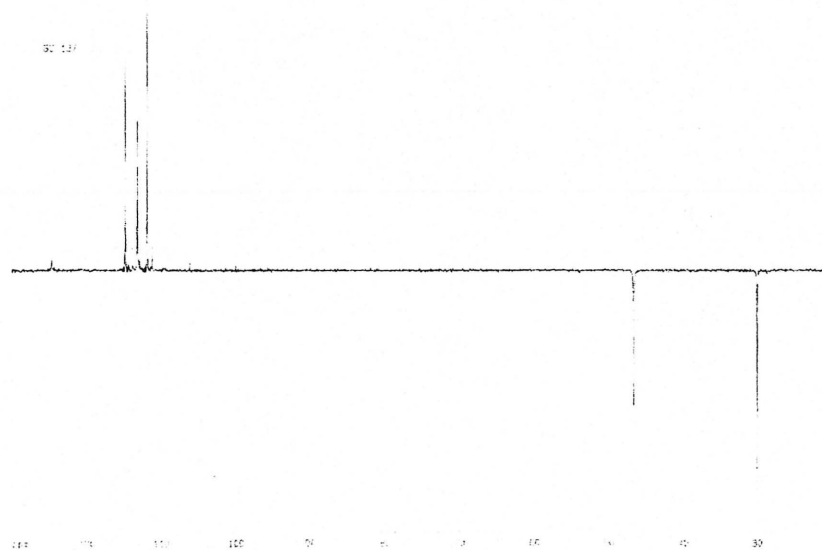
-
- ²¹ Chapuzet, J.M.; Coté, B.; Lavoie, M.; Martel, E.; Raffin, Lessard, J., *In Novel Trends in Electroorganic Synthesis*, E.d. ; Torii, S., Kodansha, **1995**, 321 pages.
- ²² Bryce, M.R. ; Gardiner, J.M. ; Hursthouse, M.B. ; Short, R.L. *Tet. Lett.*, **1987**, 28, 577-580.
- ²³ *Green Chemistry, Theory and Practice* Anastas, P; Warner, J.C. ; Oxford University Press, **1998**.
- ²⁴ Suzuki, T.; Horayuchi, T.; Shimizu, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 1267.
- ²⁵ Mailhot, J. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, **1992**, 83 pages.
- ²⁶ Chan-Shing, E.S. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, **1999**, 292 pages.
- ²⁷ Lavoie, M. *Mémoire de maîtrise*, Université de Sherbrooke, **1996**, 136 pages.
- ²⁸ Beaulieu, F. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, **1990**, 104 pages.

ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DE CARBONE

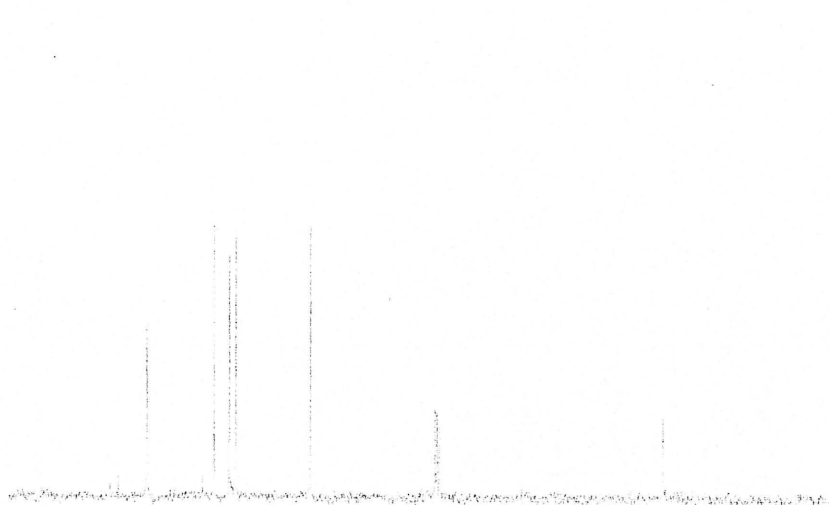
5-Aminoindoline (17)



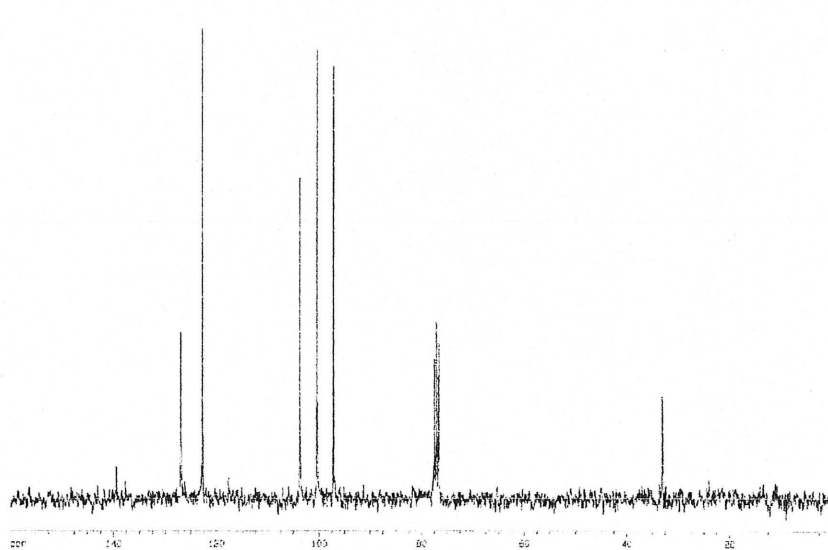
DEPT



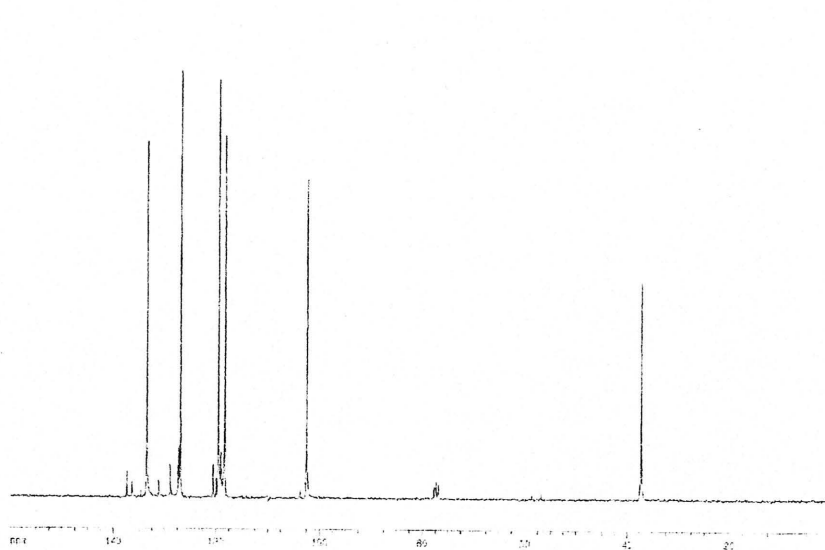
N-Méthyl-4-nitroindole (**6**)



N-Méthyl-4-aminoindole (**18**)



N-Méthyl-7-nitroindole (9)



N-Méthyl-7-aminoindole (21)

