

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

RÉARRANGEMENT AZA-CLAISEN DE SELS D'INDOLINES

**MÉMOIRE PRÉSENTÉ À
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES
COMME EXIGENCE PARTIELLE DE LA**

**MAÎTRISE EN CHIMIE EXTENSIONNÉE DE
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL**

**PAR
MIKAËL GÉLINAS**

DÉCEMBRE 2025

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire, de cette thèse ou de cet essai a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire, de sa thèse ou de son essai.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire, cette thèse ou cet essai. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire, de cette thèse et de son essai requiert son autorisation.

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

MAÎTRISE EN CHIMIE (3411)

Direction de recherche :

Benoit Daoust	Professeur, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR)
Prénom et nom	Directeur de recherche

Jury d'évaluation

Benoit Daoust	Professeur, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR)
Prénom et nom	Directeur de recherche

Ali Nazemi	Professeur, Université du Québec à Montréal (UQAM)
Prénom et nom	Fonction du membre de jury

Sébastien Cardinal	Professeur, Université du Québec à Rimouski (UQAR)
Prénom et nom	Fonction du membre de jury

Résumé

Le réarrangement aza-Claisen est un réarrangement analogue aux réarrangements de Cope et de Claisen. Celui-ci fait intervenir un hétéroatome d'azote et peut être réalisé et catalysé par plusieurs méthodes. Dans cet ouvrage, nous étudierons le réarrangement aza-Claisen sur trois sels d'indolinium allylés et arylés dans le but d'y observer les produits de réarrangement d'intérêt et, par la même occasion, d'observer la sélectivité de la réaction et de l'optimiser.

Tout d'abord, le projet ne se limite pas seulement à la synthèse conventionnelle. L'étude de la sélectivité sur les modèles de sels d'indolinium a aussi été réalisée avec l'aide d'un micro-ondes de laboratoire. Le but était d'être en mesure de réaliser les réarrangements plus rapidement dans des conditions semblables, mais aussi de comparer ces résultats avec ceux de la méthode par chauffage conventionnel.

À la lumière des résultats recueillis, le sel d'indolinium **1 (Figure 0.1)** a été synthétisé grâce à l'allylation de l'indoline suivi de l'arylation au moyen d'un intermédiaire benzyne. Le réarrangement aza-Claisen réalisé sur ce sel d'indoline arylé et allylé a donné les produits **1a**, **1b** et **1c (Figure 0.1)**. Selon les informations données par les spectres RMN de l'indoline non-fonctionnalisée, on peut croire que l'allylation en **position 7 (1a)** de la molécule est la plus favorable avec des rendements allant jusqu'à 57 % avec le chauffage conventionnel et 55 % avec le chauffage par micro-ondes. Les deux autres produits recueillis étaient généralement présents en quantités semblables et faibles. L'un d'eux était le produit **1b** portant le groupement allyle en **position ortho** sur le groupement phényle. La structure du dernier produit **1c** reste à valider. Les rendements de ces derniers étaient de 5 % lors du chauffage par méthode conventionnelle. Lorsque la réaction utilisait le chauffage par micro-ondes, on obtenait un rendement de 10 % pour l'espèce **1b** portant le groupement allyle en **position 9 ou 13** alors qu'on obtenait un rendement de 7 % pour l'espèce non validée **1c**. Parmi les autres indolines fonctionnalisées testées, le sel

d'indoline **2** portant un groupement méthyle en **position 7** a entraîné l'allylation en **position 9** ou **13** (**2a**) avec un rendement allant jusqu'à 28 % selon le chauffage conventionnel et jusqu'à 69 % par la synthèse avec le micro-ondes de laboratoire. Le produit de réarrangement du sel d'indoline **3** portant un groupement -OMe a aussi donné l'indoline correspondante allylée en **position 7** (**3a**) avec un rendement de 44 % pour le chauffage conventionnel et de 11 % pour le chauffage par micro-onde. Les sels d'indolines **4** et **5** portant le groupement -NO₂ et -Br en **position 5** n'ont pas pu être synthétisés.

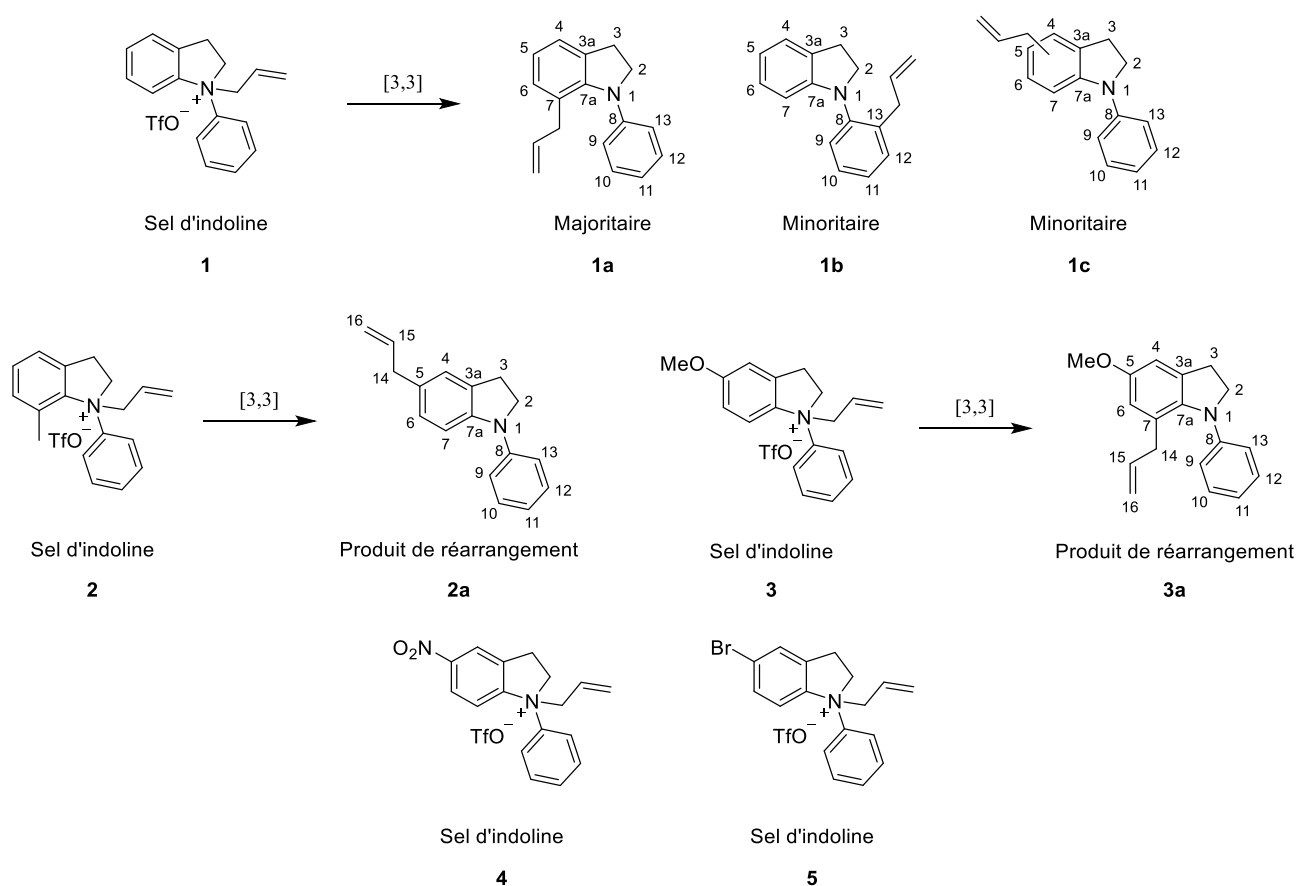


Figure 0.1 – Sels d'indolines et leurs produits majoritaires et minoritaires à la suite du réarrangement aza-Claisen.

Table des matières

Résumé	iii
Table des matières	v
Liste des figures	vii
Liste des schémas	viii
Liste des tableaux	x
Liste des annexes	xi
Liste des abréviations	xiii
Liste des symboles	xvi
Remerciements.....	xviii
Chapitre 1 – Introduction	1
Chapitre 2 - Le réarrangement de Claisen et Aza-Claisen	7
2.1 Réarrangement de Claisen	7
2.2 Réarrangement aza-Claisen.....	13
Chapitre 3 - Préparation du sel d'indoline.	19
3.1 Préparation du sel par arylation suivi de l'allylation.	19
3.2 Préparation du sel par allylation suivi de l'arylation.	29
Chapitre 4 – Premier test de réarrangement aza-Claisen et identification d'un produit par RMN ¹ H.	34
4.1 Réarrangement aza-Claisen du sel d'indoline 1.	34
4.2 Identification d'un des produits par RMN ¹ H.	35
Chapitre 5 - Optimisation du réarrangement aza-Claisen sur le sel d'indolinium allylé et arylé..	39
5.1 Optimisation par GC-MS.....	39

5.2	Optimisation par RMN ^1H	43
5.3	Optimisation par micro-ondes.	47
5.4	Réalisation du réarrangement aza-Claisen.....	49
Chapitre 6 - Synthèse de différents modèles de sels d'indoline.		51
Chapitre 7 – Réarrangement aza-Claisen des dérivés d'indolines.		60
Conclusion		66
Partie expérimentale		69
Références		102
Annexe		106

Liste des figures

Figure 0.1 – Sels d'indolines et leurs produits majoritaires et minoritaires à la suite du réarrangement aza-Claisen.	iv
Figure 1.1 - Indoline, <i>N</i> -phénylindoline, sel d'indolinium allylé et arylé et produits de réarrangement possibles.	4
Figure 2.1 - États de transition d'un allyle vinyle éther.	9
Figure 2.2 - Dérivés d'allyle vinyle éther synthétisés par Carpenter. [14]	11
Figure 2.3 - Dérivés d'allyle vinyle éther avec un substituant -CF ₃	11
Figure 2.4 - Dérivés d'allyle vinyle éther avec un substituant -OMe.....	12
Figure 2.5 - État de transition pseudo-chaise pour le réarrangement aza-Claisen.	14
Figure 2.6 - Paire d'électrons de l'azote sur un allyle vinyle azoté et sur la <i>N</i> -allylaniline.	15
Figure 3.1 - Structure du <i>N</i> -phénylindoline.....	20
Figure 5.1 - Structure de la <i>N</i> -phénylindoline.	41
Figure 6.1 - Structure des indoles fonctionnalisés choisis.	51

Liste des schémas

Schéma 1.1 - Couplage entre la pyrrolidin-2-one 6 et le <i>trans</i> -1,2-diiodoéthène 7	1
Schéma 1.2 - Synthèse d'un dérivé β -allyloxyénamide.....	2
Schéma 1.3 - Réarrangement de Claisen sur un dérivé γ,δ -insaturé et α -azoté.....	2
Schéma 1.4 - Réarrangement aza-Claisen d'allyle vinyle sulfonamides.....	3
Schéma 1.5 - Réarrangement aza-Claisen sur un sel d'anilinium.....	3
Schéma 1.6 - Chemin initial proposé pour l'étude du réarrangement aza-Claisen sur les sels d'indolinium allylés et arylés.....	5
Schéma 2.1 - Réarrangement d'un acétoacétate d'éthyle <i>O</i> -allylé.....	7
Schéma 2.2 - Réarrangement de Claisen et espèce carbonylée gamma-delta insaturée.....	8
Schéma 2.3 - Mécanisme général des réarrangements de Claisen et de Cope.	8
Schéma 2.4 - Réarrangement de Claisen catalysé par un acide de Lewis.....	13
Schéma 2.5 - Réarrangement aza-Claisen.	14
Schéma 2.6 - Exemple d'un réarrangement aza-Claisen catalysé par un acide de Lewis.	15
Schéma 2.7 - Réarrangement aza-Claisen catalysé par un acide de Brønsted ainsi que les indoles et indolines pouvant être générés.	17
Schéma 2.8 - Réarrangement aza-Claisen sur un substrat quaternisé.....	17
Schéma 2.9 - Réarrangement de l'indoline allylé 69 pour obtenir l'indoline 70 et réarrangement du sel d'indoline 71 pour obtenir le produit 72 selon Katayama [29].....	18
Schéma 3.1 - Création du sels d'indoline en passant par l'arylation et allylation en premier.	19
Schéma 3.2 - Arylation de l'indoline 74 [31].	21
Schéma 3.3 - Arylation de l'indole selon Johnson. [31]	23
Schéma 3.4 - Arylation de l'indole 77 et réduction du <i>N</i> -phénylindole 76	24
Schéma 3.5 - Arylation de l'indole selon Antilla [32].	24
Schéma 3.6 - Arylation de l'indoline. [32]	26
Schéma 3.7 - Réduction du <i>N</i> -phénylindole 76 en <i>N</i> -phénylindoline 75	27
Schéma 3.8 - Allylation du <i>N</i> -phénylindoline 75 par une réaction de type S_N2	28
Schéma 3.9 - Nouveau chemin réactionnel pour la synthèse d'un sel d'indolinium 79	30

Schéma 3.10 - Alkylation de l'indoline 74 selon Anderson [34].	30
Schéma 3.11 - Mécanisme de la réaction d'arylation selon la méthode proposée par Hirsch [35].	31
Schéma 3.12 - Réaction d'arylation du <i>N</i> -allylindoline 69 [35].	32
Schéma 4.1 - Réarrangement aza-Claisen du sel d'indolinium arylé et allylé 1 .	34
Schéma 4.2 - Réarrangement aza-Claisen sur la <i>N</i> -allylindoline 69 à l'aide de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et H_2SO_4 [29].	36
Schéma 4.3 - Arylation du 7-allylindoline 70 [35].	37
Schéma 5.1 - Réaction optimisée du réarrangement aza-Claisen du sel d'indolinium allylé et arylé 1 .	47
Schéma 5.2 - Réaction optimisée du réarrangement aza-Claisen du sel d'indolinium allylé et arylé par chauffage au micro-onde de laboratoire.	49
Schéma 5.3 - Réarrangement aza-Claisen selon la méthode optimisée par chauffage conventionnel et par micro-onde.	49
Schéma 6.1 - Réduction, alkylation et arylation du 7-méthylindole 92 pour la synthèse de 2 . [34, 35, 37].	52
Schéma 6.2 - Réduction, alkylation et arylation du 5-méthoxyindole 91 pour la synthèse de 3 [34, 35, 37].	53
Schéma 6.3 - Réduction, alkylation et arylation du 5-nitroindole 89 pour la synthèse de 4 [34, 35, 37].	55
Schéma 6.4 - Réduction, alkylation et arylation du 5-bromoindole 90 pour la synthèse de 5 .	57
Schéma 6.5 - Rendement obtenu à chaque étape de synthèse du sel d'indoline et de ses dérivés.	59
Schéma 7.1 - Réarrangement du sel d'indoline 3 en utilisant le chauffage conventionnel et le chauffage par micro-ondes.	60
Schéma 7.2 - Réarrangement du sel d'indoline 2 en utilisant le chauffage conventionnel et le chauffage par micro-onde.	62
Schéma 7.3 - Rendement associé aux produits de réarrangement aza-Claisen obtenu lors du projet.	63

Liste des tableaux

Tableau 3.1 - Rendements et modifications apportées à la réaction illustrée au schéma 3.2.	21
Tableau 3.2 - Rendements et modifications apportées à la réaction illustrée au schéma 3.5.	25
Tableau 3.3 - Rendement et modifications apportés à la réaction décrite par le schéma 3.8.	28
Tableau 3.4 - Rendements et conditions de l'arylation de la <i>N</i> -allylindoline 69 [35].	32
Tableau 5.1 - Paramètres changés lors de l'optimisation de la réaction aza-claisen.	40
Tableau 5.2 - Rendements calculés lors des tests de contrôle pour la courbe d'étalonnage.	43
Tableau 5.3 - Paramètres changés lors de l'optimisation de la réaction de réarrangement aza-Claisen.	44
Tableau 5.4 - Conditions testées et rendement calculé pour le produit majoritaire du réarrangement aza-Claisen sur le sel d'indolinium allylé et arylé 1 par chauffage au micro-ondes de laboratoire.	48
Tableau 6.1 - Rendements et conditions utilisées lors de la réaction d'allylation illustrée au schéma 6.3.	56

Liste des annexes

Annexe A.1 - Spectre RMN ^1H du sel d'indoline 1	106
Annexe A.2 - Spectre RMN ^{13}C du sel d'indoline 1	107
Annexe A.3 - Spectre RMN ^1H du produit de réarrangement 1a	108
Annexe A.4 - Spectre RMN ^{13}C du produit de réarrangement 1a	109
Annexe A.5 - Spectre RMN ^1H du produit de réarrangement 1b	110
Annexe A.6 - Spectre RMN ^{13}C du produit de réarrangement 1b	111
Annexe A.7 - Spectre RMN ^1H du produit de réarrangement 1c	112
Annexe A.8 - Spectre RMN ^{13}C du produit de réarrangement 1c	113
Annexe A.9 - Spectre RMN ^1H du sel d'indoline 2	114
Annexe A.10 - Spectre RMN ^{13}C du sel d'indoline 2	115
Annexe A.11 - Spectre RMN ^1H du produit de réarrangement 2a	116
Annexe A.12 - Spectre RMN ^{13}C du produit de réarrangement 2a	117
Annexe A.13 - Spectre RMN ^1H du sel d'indoline 3	118
Annexe A.14 - Spectre RMN ^{13}C du sel d'indoline 3	119
Annexe A.15 - Spectre RMN ^1H du produit de réarrangement 3a	120
Annexe A.16 - Spectre RMN ^{13}C du produit de réarrangement 3a	121
Annexe A.17 - Spectre RMN ^1H du <i>N</i> -allylindoline 69	122
Annexe A.18 - Spectre RMN ^{13}C du <i>N</i> -allylindoline 69	123
Annexe A.19 - Spectre RMN ^1H du 7-allylindoline 70	124
Annexe A.20 - Spectre RMN ^{13}C du 7-allylindoline 70	125
Annexe A.21 - Spectre RMN ^1H du <i>N</i> -phénylindoline 75	126
Annexe A.22 - Spectre RMN ^{13}C du <i>N</i> -phénylindoline 75	127
Annexe A.23 - Spectre RMN ^1H du <i>N</i> -phénylindole 76	128
Annexe A.24 - Spectre RMN ^{13}C du <i>N</i> -phénylindole 76	129
Annexe A.25 - Spectre RMN ^1H du 7-méthylindoline 93	130
Annexe A.26 - Spectre RMN ^{13}C du 7-méthylindoline 93	131
Annexe A.27 - Spectre RMN ^1H du 7-méthyl- <i>N</i> -allylindoline 94	132

Annexe A.28 - Spectre RMN ^{13}C du 7-méthyl- <i>N</i> -allylindoline 94	133
Annexe A.29 - Spectre RMN ^1H du 5-méthoxyindoline 95	134
Annexe A.30 - Spectre RMN ^{13}C du 5-méthoxyindoline 95	135
Annexe A.31 - Spectre RMN ^1H du 5-méthoxy- <i>N</i> -allylindoline 96	136
Annexe A.32 - Spectre RMN ^{13}C du 5-méthoxy- <i>N</i> -allylindoline 96	137
Annexe A.33 - Spectre RMN ^1H du 5-nitroindoline 97	138
Annexe A.34 - Spectre RMN ^{13}C du 5-nitroindoline 97	139
Annexe A.35 - Spectre RMN ^1H du 5-nitro- <i>N</i> -allylindoline 98	140
Annexe A.36 - Spectre RMN ^{13}C du 5-nitro- <i>N</i> -allylindoline 98	141
Annexe A.37 - Spectre RMN ^1H du 5-bromoindoline 99	142
Annexe A.38 - Spectre RMN ^{13}C du 5-bromoindoline 99	143
Annexe A.39 - Spectre RMN ^1H du 5-bromo- <i>N</i> -allylindoline 100	144
Annexe A.40 - Spectre RMN ^{13}C du 5-bromo- <i>N</i> -allylindoline 100	145

Liste des abréviations

A. L.	Acide de Lewis
Ar	Aromatique
BHT	Hydroxytoluène butylé
Bu	Butyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CPG-SM	Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
CLHP-SM	Chromatographe Liquide à haute pression couplé à un spectromètre de masse
d	Doublet
dd	Doublet de doublets
ddd	Doublet de doublets de doublets
ddt	Doublet de doublets de triplets
dt	Doublet de triplets
dtd	Doublet de triplets de doublets
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DMEDA	1,2-diméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde

Équiv.	Équivalent
ESI	Ionisation par électronébuliseur (Electrospray Ionization)
Et	Éthyle
Et ₂ O	Éther diéthylique
Et ₃ N	Triéthylamine
f	Faible
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
i	Intense
<i>In situ</i>	À l'endroit même
IR	Infrarouge
J ₁	Constante de couplage 1
J ₂	Constante de couplage 2
J ₃	Constante de couplage 3
KO ^t Bu	<i>tert</i> -butylate de potassium
m	Multiplet (RMN)
m	Moyen (IR)
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
min	Minute
MeOH	Méthanol
Ph	Phényle
PMA	Acide phosphomolybdique

<i>p</i> -TsOH	Acide paratoluènesulfonique
Q-TOF	Quadrupole couplé à un temps de vol (<i>Quadrupole Time-Of-Flight</i>)
R _f	Ratio frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
sl	Singulet large
SM	Spectrométrie de Masse
SM-HR	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
S _N 2	Substitution nucléophile bimoléculaire
t	Triplet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
td	Triplet de doublets
TBAB	Bromure de tetrabutylammonium
Tf	Triflate
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane
q	Quadruplet

Liste des symboles

α	Alpha
β	Beta
δ	Delta (Déplacement chimique)
Δ	Delta (Chaleur)
=	Égal
γ	Gamma
%	Pourcentage
°C	Degré Celsius
cm	Centimètre
cm ⁻¹	Par centimètre
g	Gramme
mg	Milligramme
h	Heure
Hz	Hertz
L	Litre
mL	Millilitre
M	Molaire
mol	Mole
mmol	Millimole
ppm	Partie par million

« Boil water? What am I, a chemist? »

-Stan Smith

Remerciements

Avant de débiter, je tiens à remercier tous ceux qui m'ont permis d'atteindre la fin de mon parcours en chimie. Les compétences et les connaissances acquises au fil de ces années constituent un bagage précieux qui me servira tout au long de ma vie. La patience, la persévérance et la capacité à réfléchir à des solutions même lorsque tout semble perdu sont des qualités qui me resteront inestimables.

Je tiens à remercier profondément ma famille, dont le soutien m'a accompagné tout au long de ce parcours. Leur présence, leurs encouragements et leur confiance en moi, même dans les moments les plus difficiles, ont été une source constante de motivation.

Je souhaite également exprimer toute ma gratitude à Simon Ricard, pour son soutien constant, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet. Sa présence apaisante, ses encouragements dans les moments de doute et son aide précieuse, tant sur le plan moral que pratique, ont grandement contribué à la réalisation de ce mémoire.

Je tiens à remercier tout particulièrement mon ami Érik Bergeron, sans qui ce parcours n'aurait peut-être jamais commencé. C'est grâce à ses encouragements et ses mots justes que j'ai eu le courage de me lancer dans cette maîtrise. Son soutien dès le départ a été déterminant.

Je tiens également à remercier du fond du cœur mes ami(e)s Frédérique Chamberland et Hugo Bertrand, dont le soutien a été essentiel au maintien de ma santé mentale tout au long de cette aventure. Leur écoute, leur humour, leur présence constante et leur capacité à m'offrir des moments de répit ont été d'un réconfort inestimable.

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à mon directeur de maîtrise, Benoit Daoust, pour son accompagnement tout au long de ce projet. Sa rigueur scientifique, sa disponibilité, ses conseils et sa confiance ont été des éléments clés dans la réalisation de ce mémoire. Son encadrement m'a permis de progresser tant sur le plan académique que personnel.

Chapitre 1 – Introduction

Pour certains scientifiques, le développement de la science s'effectue au cœur d'un projet individuel alors que d'autres travaillent au sein d'un groupe pour enjamber des problèmes plus complexes. Peu importe le type de projet, la connaissance et les découvertes sont d'une valeur inestimable pour tous ceux qui auront la chance de s'y référer. En chimie, le type de projet peut être vaste. Des projets visent à synthétiser des molécules complexes, d'autres cherchent des façons créatives d'améliorer le rendement, les conditions ou même de trouver des alternatives plus vertes pour un type de réaction déjà connu. Des projets visent aussi à la création de nouvelles réactions chimiques et aussi à l'application de certaines réactions à de nouvelles molécules.

Il y a déjà un moment, le laboratoire Daoust tentait d'utiliser la chimie radicalaire pour la synthèse d'énamides β -fonctionnalisés. Étant donné que la méthode était peu efficace, le projet s'est plutôt dirigé vers la synthèse de ces mêmes molécules à l'aide de la chimie du cuivre. C'est ainsi que le laboratoire a synthétisé avec succès des énamides β -fonctionnalisés tel que **8** par une méthode impliquant un couplage au cuivre avec l'espèce **6** et **7** (**Schéma 1.1**) [1].

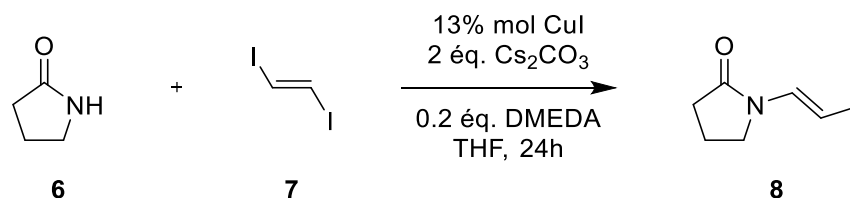


Schéma 1.1 - Couplage entre la pyrolidin-2-one **6** et le *trans*-1,2-diiodoéthène **7**.

Étant donné le succès du projet précédent, le laboratoire s'est lancé sur la synthèse de dérivés β -allyloxyénamides tel que **10** (**Schéma 1.2**). La méthode impliquait encore une fois un couplage au cuivre (I) à partir de **8** et **9** et donnait des rendements allant jusqu'à 94 % [2].

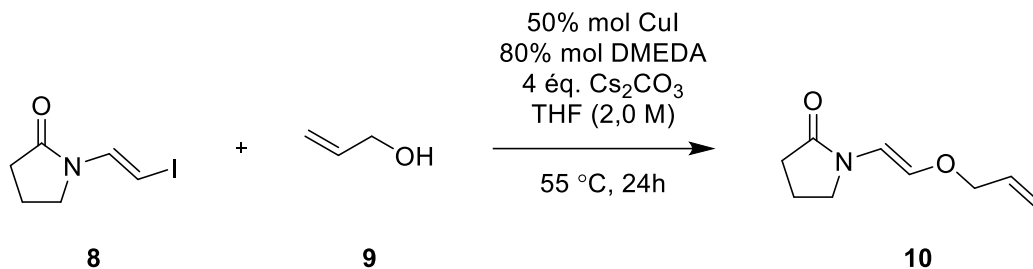


Schéma 1.2 - Synthèse d'un dérivé β-allyloxyénamide.

La préparation de dérivés β-allyloxyénamides étant un succès, le projet continua ensuite vers le réarrangement de Claisen de ces dérivés pour atteindre des dérivés d'aldéhydes γ,δ-insaturés et α-azotés tel que **11** à partir de **10** (**Schéma 1.3**). Les produits de ces réactions correspondent aussi à des précurseurs d'acides aminés non naturels [2].

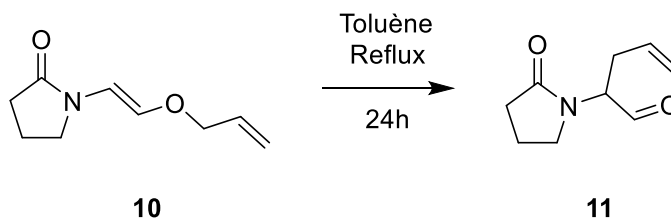


Schéma 1.3 - Réarrangement de Claisen sur un dérivé γ,δ-insaturé et α-azoté.

Ensuite, l'intérêt s'est plutôt dirigé sur le réarrangement de type aza-Claisen. En effet, le laboratoire s'était lancé vers la modélisation pour l'étude de ce réarrangement. Selon les résultats obtenus, le groupe s'est rendu compte que les sulfonamides tel que **12** étaient de bons candidats pour amorcer l'étude (**Schéma 1.4**). La synthèse de dérivés d'allyle vinyle sulfonamides tel que **12** pour obtenir **13** a donc été amorcée pour vérifier ces résultats [3].

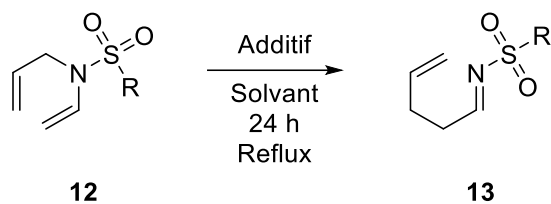


Schéma 1.4 - Réarrangement aza-Claisen d'allyle vinyle sulfonamides.

Cependant, à la suite du réarrangement, les produits d'intérêts n'ont pas été observés. Heureusement, le projet a pu se rediriger. Lors de la modélisation, on a aussi pu observer une diminution de l'énergie requise pour réaliser le réarrangement aza-Claisen lorsque le substrat utilisé présentait une charge positive sur l'azote. C'est ainsi que l'intérêt s'est dirigé vers la synthèse de sels organiques tel que **14** dans l'idée de leur faire subir un réarrangement aza-Claisen pour obtenir un produit ortho allylé tel que **15** (Schéma 1.5) [3].

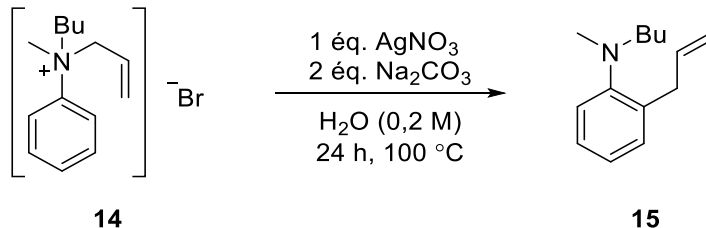


Schéma 1.5 - Réarrangement aza-Claisen sur un sel d'anilinium.

Évidemment, ce type de réarrangement n'est pas inconnu, cependant encore très peu de publications montrent son implication dans la famille des indolines **16** et de ses dérivés (Figure 1.1). De plus, on reconnaît les indolines et ses dérivés comme des molécules hétérocycliques. Celles-ci sont généralement reconnues pour leurs effets biologiques. Ceci les rend pertinentes dans le domaine de la santé. D'abord, le réarrangement aza-Claisen est un réarrangement analogue au réarrangement de Claisen. Contrairement au réarrangement de Claisen, qui lui implique un hétéroatome d'oxygène, ce nouveau réarrangement implique cette fois-ci un atome

d'azote. Dans la littérature, on démontre plusieurs façons de catalyser la réaction de réarrangement aza-Claisen, mais, dans notre cas, on s'est penché sur l'utilisation d'un sel quaternisé tel que **18** comme substrat principal de la réaction. En effet, la présence d'une charge positive a le potentiel de faciliter le réarrangement. Un sel quaternisé désignera une molécule organique azoté constituée d'une charge positive et d'un contre-ion porteur d'une charge négative. Dans le cas d'un sel impliquant l'azote, il faudra créer un quatrième lien pour induire la charge positive voulue et donc synthétiser notre sel organique. Selon le modèle illustré dans le **schéma 1.5**, le réarrangement devait forcément se réaliser en **position ortho**. L'ajout du groupement phényle à l'azote tel que le modèle **17** était alors intéressant pour offrir une position supplémentaire pour le réarrangement et d'en étudier la sélectivité entre les modèles **19** et **20**. Dans certains cas, le réarrangement aza-Claisen peut aussi se réaliser en **position para** par migration du cation allylique, menant aux modèles **21** et **22**, tel qu'on l'a déjà observé lors d'un réarrangement du même type dans des publications et mémoires du laboratoire Daoust (**Figure 1.1**) [2, 3].

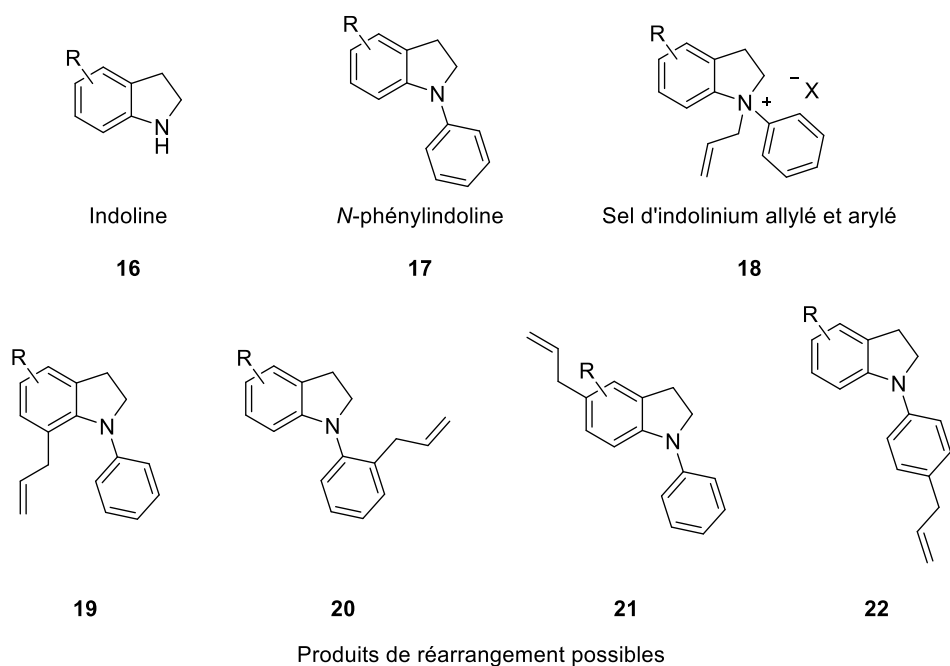


Figure 1.1 - Indoline, *N*-phénylindoline, sel d'indolinium allylé et arylé et produits de réarrangement possibles.

Le chemin initial proposé pour l'étude du réarrangement aza-Claisen sur les sels d'indolinium allylés et arylés semblait assez simple (**Schéma 1.6**). On proposa d'abord de procéder à l'arylation d'un indoline tel que **16** par un couplage croisé afin d'obtenir une liaison C-N porteuse du groupement aryle. Ensuite, on pourra procéder à l'allylation de cette nouvelle molécule **17** à l'aide de **24** par une S_N2 . La molécule résultante, un sel d'indolinium tel que **18**, pourra alors être utilisé pour effectuer le réarrangement aza-Claisen. Les produits résultants seront aussi caractérisés et quantifiés pour être en mesure d'étudier la sélectivité de la réaction entre les modèles obtenus tel que **19**, **20**, **21** et **22**. Une fois que la méthode a été développée, il a aussi été intéressant de synthétiser des dérivés du sel d'indoline pour être en mesure d'observer l'impact d'un groupement électroattracteur ou électrodonneur sur la sélectivité et sur le rendement de la réaction.

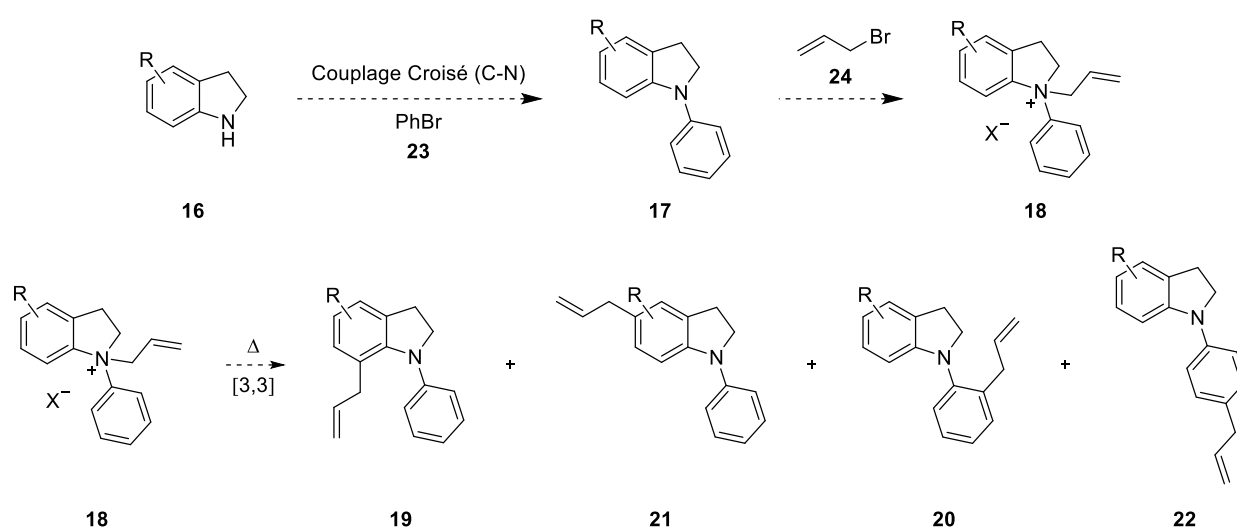


Schéma 1.6 - Chemin initial proposé pour l'étude du réarrangement aza-Claisen sur les sels d'indolinium allylés et arylés.

Pour faire suite aux éléments déjà mentionnés, l'étude du réarrangement aza-Claisen sur les indolines a été amorcée. Le but de ce présent projet étaient donc les suivants :

- Réaliser la synthèse d'un sel d'indoline arylé et allylé.
- Trouver des conditions étant en mesure de réaliser un réarrangement aza-Claisen sur les indolines et ses dérivés fonctionnalisés en explorant différents paramètres comme la température, le temps et le solvant.
- Étudier la sélectivité de la réaction en observant la proportion des produits récoltés.

Chapitre 2 - Le réarrangement de Claisen et Aza-Claisen

2.1 Réarrangement de Claisen

En 1912, on a vu l'apparition des premières publications des travaux de M. Ludwig Claisen en ce qui concerne le réarrangement de Claisen. Dans cet article, M. Claisen a décrit la transformation d'un acétoacétate d'éthyle *O*-allylé **25** en un isomère *C*-allylé **26** (**Schéma 2.1**) [4].

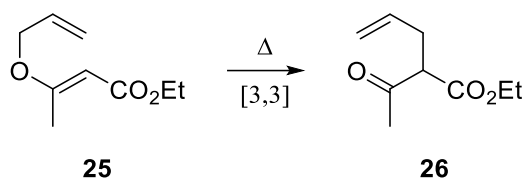


Schéma 2.1 - Réarrangement d'un acétoacétate d'éthyle *O*-allylé.

Depuis une centaine d'années, les chimistes organiciens ont adopté le réarrangement de Claisen pour une multitude de projets nécessitant la préparation d'espèces carbonylées γ,δ -insaturées tel que **28** à partir de **27** (**Schéma 2.2**). Le réarrangement de Claisen est une réaction définie comme étant un réarrangement sigmatropique [3,3] suprafacial concerté ayant besoin de chaleur pour être mis de l'avant. Un réarrangement est d'ailleurs sigmatropique lorsqu'il y a migration d'une liaison σ et une modification significative au système π de la molécule [5]. Le réarrangement peut aussi être décrit comme une isomérisation thermique d'un allyl vinyl éther.

gardant à l'esprit les produits prédits pour chaque conformation possible. Dans ces cas, les produits associés au réarrangement avec l'état de transition de forme pseudo-chaise ont été favorisés [7] [8]. Dans d'autres cas, l'énergie relative aux états de transition de forme pseudo-chaise **33a** et pseudo-bateau **33b** a été calculée. Les résultats de ces calculs ont démontré que l'état de transition pseudo-chaise avait l'énergie la plus basse [9]. Malgré le fait que l'état de transition du réarrangement de Claisen reste encore incertain, plusieurs preuves pointent vers la forme pseudo-chaise **33a**.

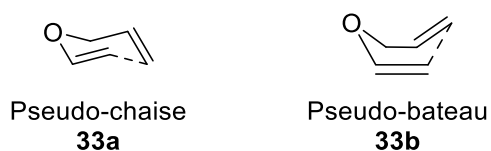


Figure 2.1 - États de transition d'un allyle vinyle éther.

Évidemment, comme toute réaction, le réarrangement de Claisen est influencé par les conditions choisies. La température demeure un élément clé, étant donné que le réarrangement de Claisen est décrit comme thermique. Il nécessite donc de l'énergie pour être mis de l'avant.

Le choix du solvant est aussi un facteur pouvant influencer le réarrangement de Claisen, aza-Claisen et thio-Claisen. En effet, ce paramètre a été étudié par Debnath grâce à la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [10]. Dans cette étude, l'auteur indique que plus la constante diélectrique d'un solvant est élevée, plus l'énergie d'activation nécessaire au réarrangement sera basse. Cependant, l'effet du solvant est, selon Debnath, plutôt minime face à la présence de substituants. De plus, l'effet de solvant sur la cinétique a été démontré par White en 1970. Les résultats obtenus par celui-ci ont démontré que parmi 17 solvants de polarité variée, le réarrangement d'un allyl *p*-tolyl éther à 170 °C se réarrange significativement plus rapidement dans un solvant protique plutôt qu'un solvant aprotique [11]. Parmi ceux-ci, l'utilisation du *p*-chlorophénol entraîne une accélération 300 fois supérieure à celle observée sans solvant. Ce

constat est d'ailleurs vérifié par un autre précédent où l'on décrit que l'addition indépendante d'un composé phénolique mène à l'accélération de la réaction. Lors d'un réarrangement donnant lui-même des composés phénoliques, on voit aussi une accélération notable ce qui suppose un phénomène d'autocatalyse par les produits formés [12]. Dans un article de Gajewski [13], on a aussi démontré l'effet de solvant sur le réarrangement de Claisen. Dans son cas, le réarrangement dans l'eau est 214 fois plus rapide que dans le cyclohexane. Le test a aussi été fait dans un solvant avec une polarité semblable à celle de l'eau, c'est-à-dire le 2,2,2-trifluoroéthanol. Ce dernier test a révélé une accélération 7 fois plus grande dans l'eau. Selon ces résultats, on peut observer que la polarité n'est pas nécessairement la raison de cette accélération. De plus, la capacité du 2,2,2-trifluoroéthanol à réaliser des liaisons hydrogène est supérieure, on ne peut donc pas non plus dire que l'accélération est la conséquence de la capacité du solvant à former des liaisons hydrogène. L'hypothèse apportée par Gajewski serait donc que cette accélération s'explique par un effet hydrophobe. L'état réactif du substrat est davantage déstabilisé que l'état de transition, cela réduirait donc la barrière énergétique de la réaction [13]. Le réarrangement de Claisen est donc définitivement influencé par le solvant en particulier par les solvants protiques mais, dans certains cas par l'effet hydrophobe.

La présence de substituants sur le substrat utilisé lors du réarrangement est aussi à considérer. En effet, encore aujourd'hui, nous étudions l'effet des substituants sur la cinétique de beaucoup de réactions connues. Pour le réarrangement de Claisen, l'ajout de substituants électroattracteurs et électrodonneurs a définitivement un impact. Pour démontrer l'impact des substituants sur la réaction, il est pertinent de visiter quelques précédents de la littérature. D'abord, Carpenter a réalisé une étude sur l'influence du groupement -CN sur le substrat du réarrangement de Claisen (**Figure 2.2**). Lors de cette étude, cinq substrats ayant le groupement -CN a des positions différentes ont été synthétisés (**34**, **35**, **36**, **37** et **38**) [14].

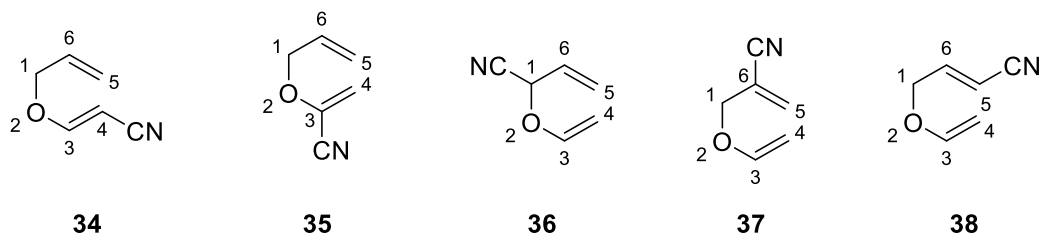


Figure 2.2 - Dérivés d'allyle vinyle éther synthétisés par Carpenter. [14]

À la suite du réarrangement de ces cinq molécules, Carpenter a démontré qu'il y avait une augmentation de la vitesse de réaction lorsque le groupement -CN était situé en **position 3 (35), 1 (36) ou 6 (37)**. Lorsque le substituant se retrouvait en **position 4 (34) ou 5 (38)**, il a observé un temps de réaction plus long. Selon l'auteur, l'accélération de la réaction impliquant le substrat **35, 36 et 37** était dû à un effet électronique du groupement -CN [14]. L'un des problèmes avec l'utilisation d'un groupement électroattracteur comme -CN était que le groupement est en mesure de jouer le rôle de stabilisateur de radicaux. Le groupement -CN peut stabiliser un radical sur le carbone adjacent en délocalisant l'électron célibataire dans son orbital π . Cet effet rend l'interprétation du rôle du groupement moins facile à évaluer. D'autres études ont donc préféré vérifier l'effet du substituant -CF₃ puisqu'il a aussi un effet électroattracteur sans l'effet stabilisant pour les radicaux (**Figure 2.3**) [15]. Dans ce cas-ci, les molécules **39** et **40** sont mises de l'avant.

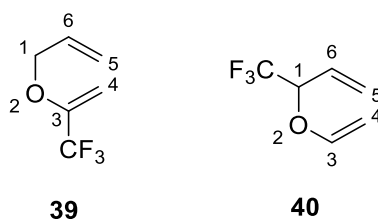


Figure 2.3 - Dérivés d'allyle vinyle éther avec un substituant -CF₃.

Les résultats ont démontré qu'avec le substituant -CF₃ en **position 3 (39)**, on voyait une accélération de la vitesse de réaction alors que l'isomère avec le -CF₃ en **position 1 (40)** ne voyait

aucun changement au niveau de sa vitesse. Selon l'auteur, l'ajout d'un groupement $-CF_3$ en **position 3 (39)** déstabilise l'état fondamental de l'allyl vinyl éther. Cette déstabilisation était donc à l'origine de l'accélération de la réaction. L'hypothèse selon laquelle l'effet de diminution de la vitesse de réaction est en fait lié à l'habilité du $-CN$ à stabiliser les radicaux semble donc vraie [15]. D'ailleurs, une autre étude a été réalisée sur les groupements $-OMe$ pour déterminer leur influence sur le réarrangement (**Figure 2.4**).

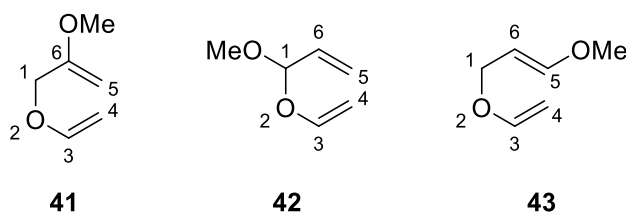


Figure 2.4 - Dérivés d'allyl vinyl éther avec un substituant $-OMe$.

En général, le réarrangement de Claisen sur un substrat portant un groupement électrodonneur tel que $-OMe$ diminue l'énergie d'activation de la réaction. À la suite du réarrangement des dérivés **41**, **42** et **43**, il a été démontré qu'il y a une accélération du réarrangement lorsque le substituant $-OMe$ serait situé en **position 1 (42) ou 5 (43)** alors que l'isomère ayant le groupement $-OMe$ en **position 6 (41)** avait entraîné une diminution de la vitesse de réaction [16]. Selon l'auteur, l'accélération observée pour les dérivés **42** et **43** portant un groupement $-OMe$ provient de l'augmentation du caractère dipolaire de leur état de transition. La délocalisation partielle d'une paire d'électrons non liante stabilise cet état de transition davantage que celui de la molécule non fonctionnalisée. Face à ces exemples, il est clair que les substituants exercent une influence sur la cinétique du réarrangement de Claisen.

Le réarrangement de Claisen peut aussi être catalysé par un acide de Lewis. En effet, l'ajout d'un acide de Lewis permet de créer une charge partielle positive sur l'oxygène permettant d'affaiblir les liaisons adjacentes (**Schéma 2.4**). Ceci aura pour effet d'abaisser l'énergie d'activation du

réarrangement étant donné que les liaisons seront plus faciles à briser. Il a été démontré que le réarrangement de Claisen d'un éther tel que **44** a été catalysé grâce à l'acide de Lewis BCl_3 (**Schéma 2.4; A.L. = BCl_3**) pour donner un phénol correspondant **47** en passant par les espèces **45** et **46** [17] [18]. Un autre acide de Lewis a fait ses preuves pour la catalyse de la réaction. L'acide de Lewis R_2AlCl , où R représente diverses chaînes aliphatiques, a pu catalyser le réarrangement de Claisen sur un modèle aromatique allyle phényle éther. Le phénol correspondant a d'ailleurs été récupéré avec des rendements pouvant aller jusqu'à 93 % [19]. Plusieurs autres acides de Lewis du même genre comme le R_3Al , Et_2AlSPh , R_2AlX et $\text{Et}_2\text{AlCl-PPH}_3$ ont été utilisés avec succès pour catalyser le réarrangement de Claisen [20]. Les sels de palladium peuvent aussi être utilisés pour la catalyse de la réaction. L'un des cas étant le réarrangement de Claisen d'allyle vinyle éthers 2-alkoxycarbonylés [21].

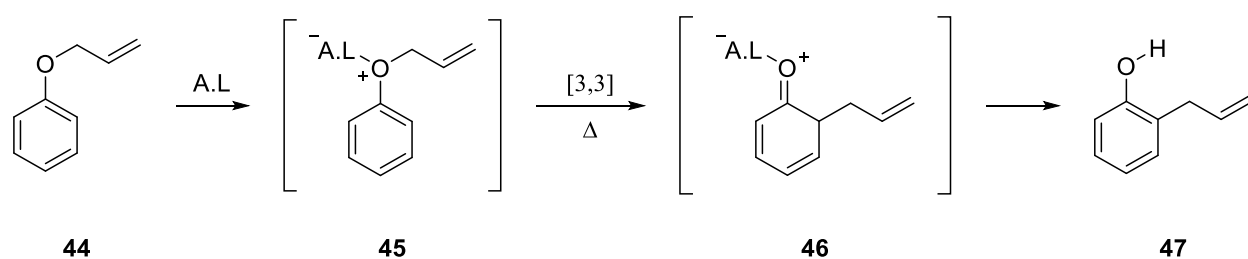


Schéma 2.4 - Réarrangement de Claisen catalysé par un acide de Lewis.

2.2 Réarrangement aza-Claisen

Le réarrangement aza-Claisen, autrement appelé le réarrangement amino-Claisen ou aza-Cope, quant à lui, est une variante azotée du réarrangement de Claisen. Le réarrangement de **48** vers **49** en est un exemple (**Schéma 2.5**). Tout comme le réarrangement de Claisen, il est considéré comme un réarrangement sigmatropique [3,3] suprafacial concerté.

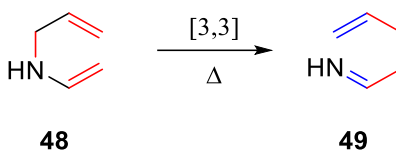


Schéma 2.5 - Réarrangement aza-Claisen.

Le réarrangement aza-Claisen est moins employé puisque qu'il nécessite des conditions moins douces que son analogue oxygéné, le réarrangement de Claisen. Généralement, le réarrangement aza-Claisen sur des substrats aromatiques et aliphatiques nécessite des températures allant de 200 à 350 °C [22] avant d'obtenir les produits recherchés, ce qui demeure un réel problème lors des réactions impliquant des substrats thermosensibles. Par exemple, les premières études du réarrangement aza-Claisen portant sur les dérivés *N*-allylaniline n'ont pas été concluantes et n'ont donné que des produits de décomposition [23]. Mécanistiquement, le réarrangement aza-Claisen semble se dérouler de façon semblable à son analogue oxygéné, selon les hypothèses les plus acceptées il emploierait un état de transition sous forme pseudo-chaise tel que **50 (Figure 2.5)** [6]. Cependant, la demande supplémentaire en énergie peut s'expliquer par la différence qu'un atome d'azote a sur l'état de transition lors du réarrangement aza-Claisen. Par exemple, comme on l'explique dans les travaux de Marcinkiewicz, l'énergie associée à l'état de transition est moins importante quand la structure de l'état de transition est coplanaire avec la C=C du cycle aromatique. Étant donné que la géométrie de l'azote est pyramidale, plus d'énergie est requise pour atteindre cet état coplanaire [23].

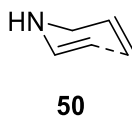


Figure 2.5 - État de transition pseudo-chaise pour le réarrangement aza-Claisen.

Tel que mentionné plus haut, le réarrangement aza-Claisen se différencie du réarrangement de Claisen classique par la présence d'un hétéroatome d'azote. La présence d'azote ouvre la porte à plusieurs avenues en ce qui concerne la catalyse. En effet, la paire d'électrons libre présente sur l'azote tel qu'illustré sur la molécule **51** et **52** (**Figure 2.6**) peut être utilisée soit pour lier un acide de Lewis ou de Brønsted, soit pour sa quaternisation dans un contexte de réduction de l'apport d'énergie nécessaire pour amorcer la réaction.

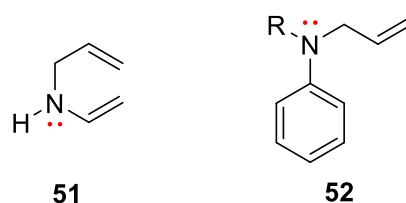


Figure 2.6 - Paire d'électrons de l'azote sur un allyle vinyle azoté et sur la *N*-allylaniline.

En effet, l'une des méthodes pour amorcer un réarrangement aza-Claisen dans des conditions plus douces est l'utilisation d'un acide de Lewis. Le réarrangement de **53** pour atteindre **56** en passant par **54** et **55** en est un exemple général (**Schéma 2.6**). Le concept n'est pas inconnu : en utilisant un acide de Lewis, on parvient à créer une pseudo-charge positive sur l'azote. Celle-ci diminue l'énergie nécessaire pour que la réaction soit amorcée.

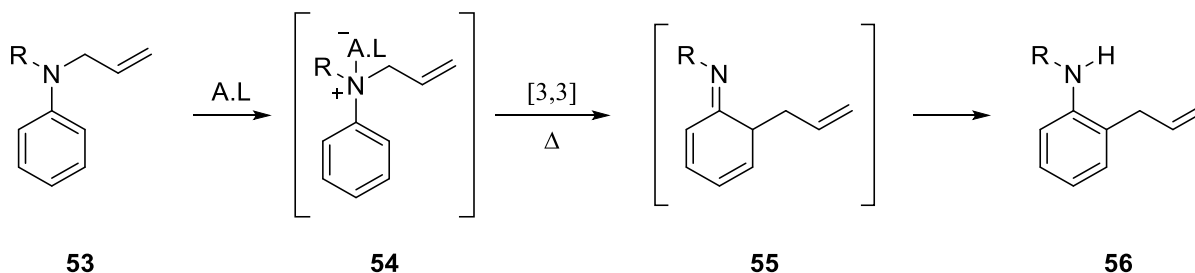


Schéma 2.6 - Exemple d'un réarrangement aza-Claisen catalysé par un acide de Lewis.

Une étude de Stille démontre d'ailleurs que certains acides de Lewis auraient le potentiel d'avoir un effet plus important que d'autres en ce qui concerne la diminution de la barrière d'énergie nécessaire pour mettre la réaction de l'avant. En effet, selon ces travaux, l'utilisation d'un acide de Lewis pourrait diminuer la température requise pour le réarrangement jusqu'à une température d'environ 140 °C. Dans son cas, les acides de Lewis ayant eu un impact le plus important sur la température étaient le AlCl₃, le ZnCl₂ et le BF₃·Et₂O. Les autres acides de Lewis testés étaient donc moins efficaces selon ces travaux. Parmi ceux-ci, on retrouvait le TiCl₄, le MgBr₂, le (ArO)₂AlMe, le FeCl₃, le Me₂AlCl et le MeAlCl₂ [24].

D'autres catalyseurs ont été rapportés, un exemple étant lors de la catalyse du réarrangement aza-Claisen avec un complexe de palladium sur un substrat benzimidate [25]. Dans un autre cas, l'utilisation de sels d'or (I) a permis de catalyser une série de réactions du même type sur des substrats allyl ynényl éther pour obtenir des furanes polysubstitués [26]. La réaction a aussi pu être catalysée avec un complexe de ruthénium dans le cas du réarrangement de la 2-isopropényl-2-méthyl-*N*-(4-nitrophényl) aziridine pour obtenir la 2,5-1*H*-benzo[*b*]azépine [27].

Le réarrangement aza-claisen peut être catalysé par un acide de Lewis, mais aussi par un acide de Brønsted. En effet, dans la même étude de Stille, le réarrangement aza-Claisen a pu être effectué via la protonation d'un substrat tel que **53** dans le but de créer une charge positive qui sert de force motrice à la réaction pour atteindre un produit tel que **56** en passant par **57**, **58** et **59** (**Schéma 2.7**). Dans son cas, le réarrangement a été un succès. Cependant, selon ses résultats, l'utilisation d'un acide fort entraînait parfois la formation de dérivés indoles et indolines tel que **62** et **63** sur les produits testés (**Schéma 2.7**) [24]. La méthode serait donc, selon lui, moins efficace sur les dérivés *N*-allyle aniline [24]. Dans une autre étude, l'acide *p*-TsOH est utilisé pour protoner le substrat et donc le réarrangement a pu être réalisé avec des conditions plus douces en évitant la majorité des produits secondaires indésirables. [28] L'utilisation d'un acide semble d'ailleurs être intéressante au point de vue de la synthèse étant donné que la charge positive créée par la présence de H⁺ peut facilement être enlevée par une réaction acide-base.

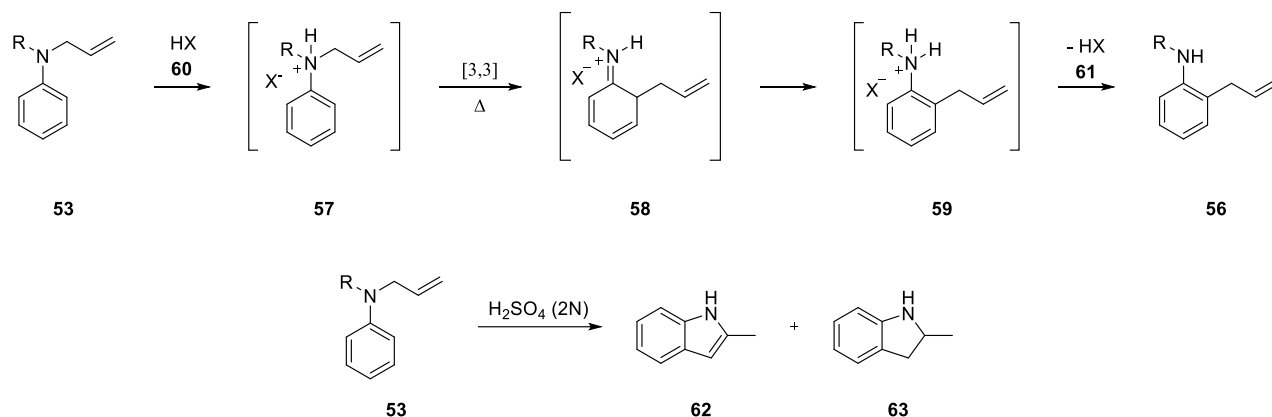


Schéma 2.7 - Réarrangement aza-Claisen catalysé par un acide de Brønsted ainsi que les indoles et indolines pouvant être générés.

Encore dans l'étude réalisée par Stille, la création de sels quaternaires tel que **66** en utilisant **64** et **65** entraîne elle aussi une diminution de la température requise pour le réarrangement aza-Claisen (**Schéma 2.8**). Bien que la température soit bien diminuée, la méthode n'est pas exempte de problèmes. En effet, lors du réarrangement, certains produits de dé-allylation ont parfois été observés [24]. Malgré l'apparition de ces produits indésirables, l'utilisation d'un sel quaternaire comme substrat a quand même un avantage. Le réarrangement sur un sel permet d'utiliser la force motrice apportée par la charge positive de l'azote sans nécessairement être coincé dans un milieu acide qui pourrait favoriser des réactions indésirables.

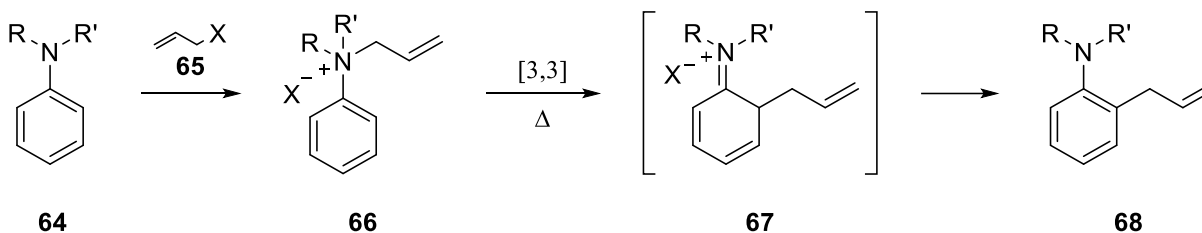


Schéma 2.8 - Réarrangement aza-Claisen sur un substrat quaternisé.

Avant d'amorcer le projet, il est important de mentionner les travaux qui ont déjà été réalisés en ce qui concerne le réarrangement aza-Claisen sur l'indole et ses dérivés. En effet, le réarrangement de **69** pour obtenir **70** a déjà été réalisé à l'aide d'un acide fort tel que H_2SO_4 et aussi à l'aide d'acides de Lewis tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et ZnCl_2 (**Schéma 2.9**) [29, 30]. Un sel d'indoline **71** a aussi subi le réarrangement pour obtenir le produit **72**, cependant le sel réalisé ne permet pas d'étudier la sélectivité autant qu'avec nos modèles (**Schéma 2.9**) [29]. Les modèles choisis pour notre étude comportent un groupement phényle lié à l'azote de l'indoline alors que celui mentionné dans l'article de Katayama comprend seulement un groupement méthyle. Le groupement phényle qu'on a ajouté lors de cette étude donne une position supplémentaire pour le réarrangement du groupement allyle. De plus, dans notre cas, la recherche ne s'arrête pas seulement à l'indoline allylé et arylé. Des dérivés fonctionnalisés avec des groupements électroattracteurs et électrodonneurs ont aussi été testés. Il reste encore beaucoup de travail à faire en ce qui concerne le réarrangement aza-Claisen sur des sels azotés quaternaires. C'est pourquoi ce projet de réarrangement des dérivés d'indolines est pertinent à mettre de l'avant.

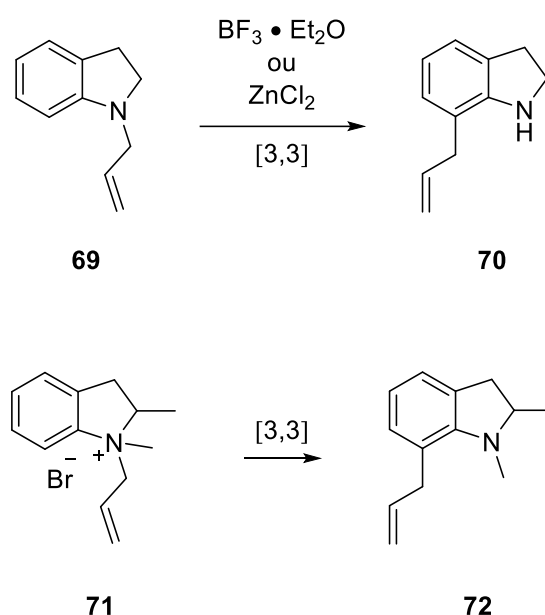


Schéma 2.9 - Réarrangement de l'indoline allylé **69** pour obtenir l'indoline **70** et réarrangement du sel d'indoline **71** pour obtenir le produit **72** selon Katayama [29].

Chapitre 3 - Préparation du sel d'indoline.

3.1 Préparation du sel par arylation suivi de l'allylation.

D'abord, afin d'aborder le réarrangement aza-Claisen sur les indolines allylés et arylés, il fallait commencer par la synthèse d'un sel quaternisé tel que **18**. Évidemment, quand on pense à la création d'un tel sel, deux options nous viennent en tête. Il y a le choix de procéder à l'arylation ou l'allylation en premier (**Schéma 3.1**).

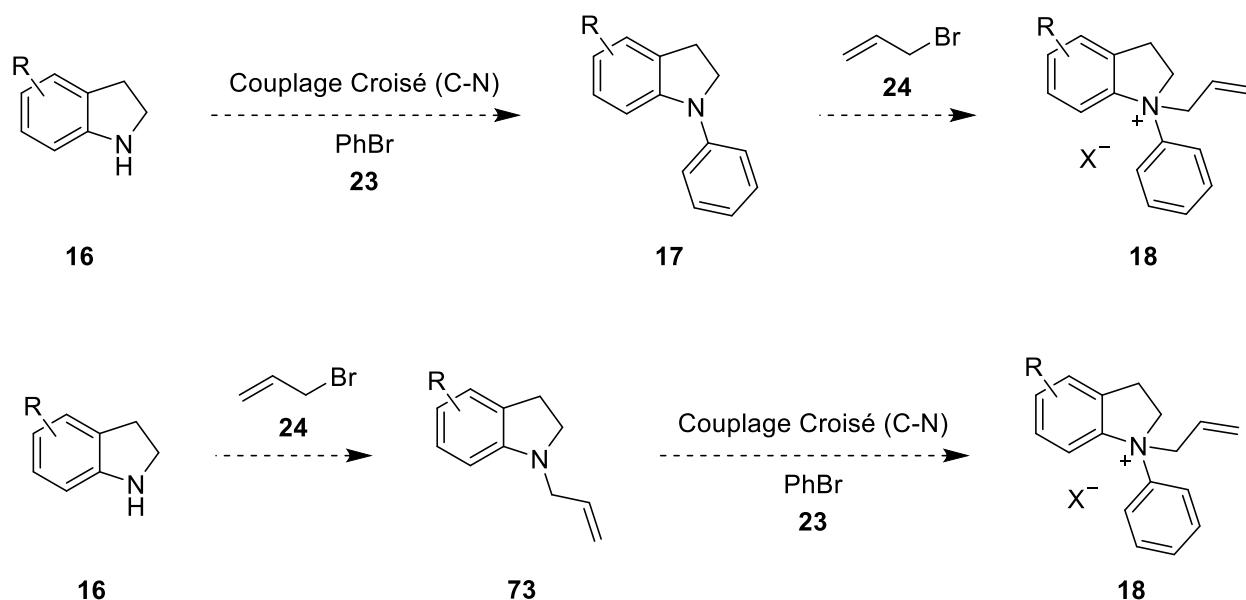


Schéma 3.1 - Création du sels d'indoline en passant par l'arylation et allylation en premier.

Dans notre cas, nous choisirons de procéder à l'arylation avec le substrat **23** pour obtenir le produit **17** et synthétiser le sel **18** à l'aide de **24**. La littérature rapporte plus fréquemment l'allylation par un mécanisme de type S_N2 sur une amine tertiaire que l'arylation sur une amine tertiaire. On en a déduit que la route où l'on propose l'allylation de **16** avec le substrat **24** pour obtenir un produit tel que **73**, puis l'arylation pour obtenir le sel recherché **18** à l'aide de **23** ne se

fait pas aussi facilement. Le substrat initial utilisé lors de ce projet sera l'indoline **74** (**Figure 3.1**). On s'est procuré celle-ci d'une source extérieure. Dans notre cas, l'indoline non fonctionnalisée est achetée. Ceci implique donc que les étapes suivantes, c'est à dire l'arylation de l'indoline puis l'allylation de cette dernière a été effectuée au laboratoire Daoust. La première étape du projet sera donc l'arylation de l'indoline **74** pour obtenir **75**. Une fois cette étape franchie, on pouvait procéder à l'allylation de cette indoline arylée **75** pour obtenir notre sel d'indoline allylé et arylé.

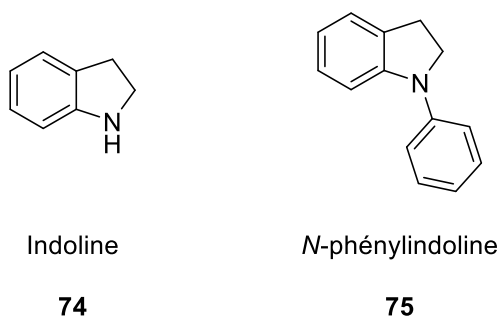
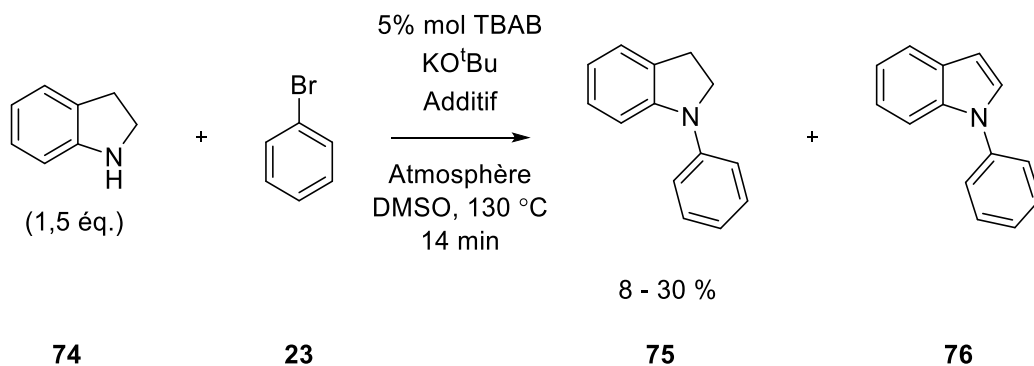


Figure 3.1 - Structure du *N*-phénylindoline.

Pour amorcer la synthèse, les travaux de Johnson ont été consultés [31]. Lors de ses expériences, l'équipe de Johnson a rapporté une réaction rapide permettant l'arylation d'un azote tertiaire avec des conditions exemptes de métaux avec des rendements assez satisfaisants (**Schéma 3.2**). Cette méthode était intéressante étant donné que la plupart des réactions de ce type demandent des complexes contenant du palladium, qui sont souvent chers et toxiques.

Schéma 3.2 - Arylation de l'indoline **74** [31].Tableau 3.1 - Rendements et modifications apportées à la réaction illustrée au **schéma 3.2**.

Entrée	Équivalence KO ^t Bu	Additif	Atmosphère	Rendement produit 75 (%)
1	1,5	Aucun	Air	8
2	3,0	Aucun	Air	30
3	3,0	BHT	Air	0
4	3,0	Aucun	Azote	-

Le plan était donc de suivre le schéma réactionnel en utilisant l'indoline **74** et le bromobenzène **23** comme substrats dans le but d'obtenir le produit recherché **75**. L'expérience a été réalisée quatre fois. La première fois, la réaction a été lancée telle que la méthode est décrite dans l'article de Johnson [31]. Cependant, le rendement obtenu de **75** était de 8 % (**Entrée 1, Tableau 3.1**), ce qui n'était pas très satisfaisant pour amorcer la synthèse en plusieurs étapes pour obtenir le sel d'indolinium recherché. Dans cette optique, certains paramètres de la réaction ont été modifiés. Premièrement, la décision d'augmenter la quantité de bases a été prise. Lors du second essai, la quantité de *tert*-butylate de potassium a donc été augmentée à trois équivalents alors que la méthode proposait d'en introduire 1,5 équivalents. Avec ces nouvelles conditions, le rendement obtenu est passé de 8 % à 30 % (**Entrée 2, Tableau 3.1**). Cependant, lors de l'examen du spectre RMN ¹H et du spectre GC-MS, nous avons décelé la présence de *N*-phénylindole **76**. Cette dernière

molécule était assez difficile à séparer de la *N*-phénylindoline **75** étant donné qu'elles avaient un R_f semblable lors de la migration par colonne chromatographique sur gel de silice. La séparation du produit était aussi possible par recristallisation dans l'hexane. Cependant, même en suivant les règles de l'art, l'isolement par cette méthode s'est révélé difficile en raison de la faible quantité de produit disponible. Une bonne quantité de produit était donc requise pour être en mesure de l'isoler. Il était donc impératif de trouver un moyen d'empêcher la formation du produit indésirable, c'est-à-dire le produit d'oxydation, le *N*-phénylindole **76**. La solution choisie était l'utilisation d'un anti-oxydant, nous avons donc introduit, en plus de l'équivalence supplémentaire de KO^tBu , deux équivalents de BHT. Malheureusement, l'utilisation du BHT a freiné complètement l'apparition du produit recherché (**Entrée 3, Tableau 3.1**). Étant donné qu'initialement on croyait que le produit indésirable provenait d'une réaction d'oxydation, nous avons essayé de réaliser l'expérience sous une atmosphère inerte. Une fois la réaction terminée, le produit brut a été injecté au GC-MS et nous avons ensuite observé que le ratio entre le *N*-phénylindole **76** et le *N*-phénylindoline **75** était encore défavorable. Le produit n'a donc pas été séparé par souci d'économie de solvant (**Entrée 4, Tableau 3.1**). Nous avons ensuite dirigé nos efforts vers un autre moyen de synthèse de la *N*-phénylindoline **75**.

Avant de nous diriger vers une méthode complètement différente pour la synthèse de notre produit d'intérêt, nous avons d'abord essayé de commencer par la synthèse du *N*-phénylindole **76** étant donné que celle-ci est déjà mentionnée dans le projet de Johnson (**Schéma 3.3**) [31]. Dans le cas où cette synthèse s'avérait être un succès, il serait ensuite possible d'employer une réaction de réduction pour être en mesure d'obtenir la *N*-phénylindoline **75**.

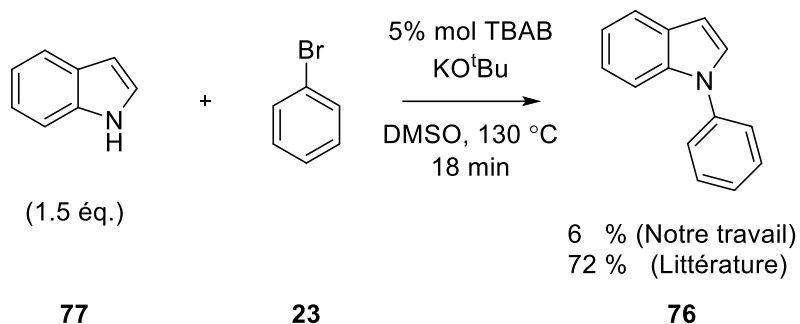


Schéma 3.3 - Arylation de l'indole selon Johnson. [31]

La réaction a été lancée selon les conditions décrites dans l'article de référence. Lors de cette réaction, on a obtenu le produit d'intérêt **76**, c'est-à-dire un produit liquide huileux ayant une couleur jaunâtre, avec une pureté acceptable. Cependant, le rendement obtenu n'est pas le même que celui rapporté dans la littérature. La réaction nous offre un rendement de 6 % alors que celui indiqué dans la littérature est de 72 %. Étant donné que la méthode n'a pas l'air de fonctionner avec les ressources disponibles dans notre laboratoire, on décide de trouver un autre moyen de synthèse.

À la suite de la recherche dans la littérature, il semblait plus facile avec nos ressources de procéder à la synthèse de notre *N*-phénylindoline **75** en deux étapes (**Schéma 3.4**). La première étape consistait à l'arylation d'un indole **77** au moyen d'un couplage de style Buckwald-Hartwig avec le bromobenzène **23** pour donner le *N*-phénylindole **76** et la deuxième étape, une réduction avec un réducteur doux comme le NaBH₃CN.

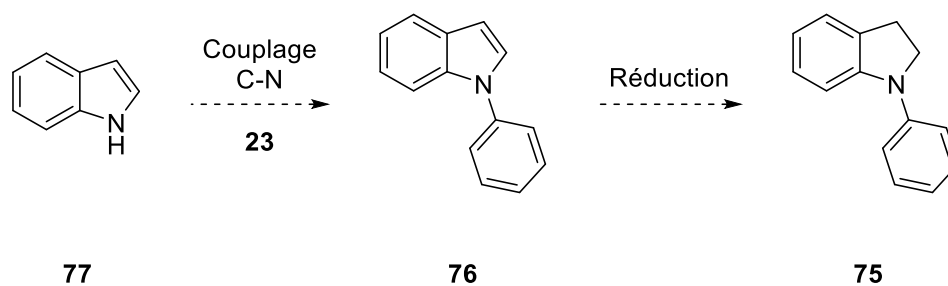


Schéma 3.4 - Arylation de l'indole **77** et réduction du *N*-phénylindole **76**.

En ce qui concerne la première étape de la synthèse de la *N*-phénylindoline **75**, nous avons d'abord consulté la méthode décrite par les travaux de Antilla (**Schéma 3.5**) [32]. Ces travaux proposent une méthode d'arylation de **77** avec **23**, du cuivre (I) et d'un ligand choisi parmi plusieurs options pour obtenir le produit **76**.

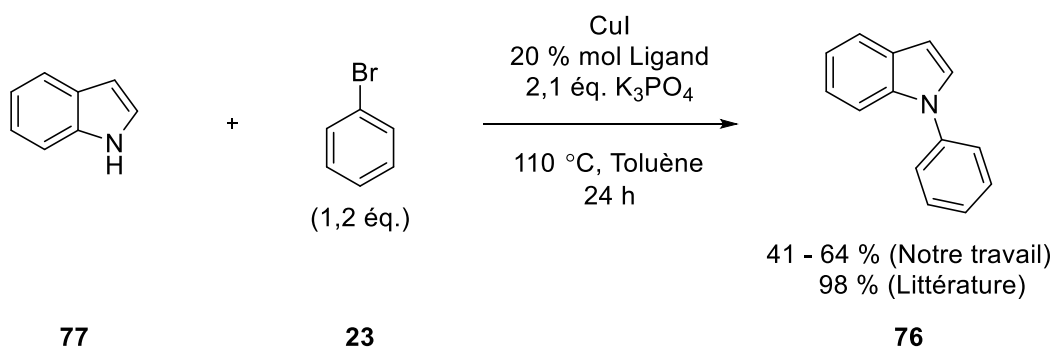


Schéma 3.5 - Arylation de l'indole selon Antilla [32].

Tableau 3.2 - Rendements et modifications apportées à la réaction illustrée au schéma 3.5.

Entrée	Quantité CuI (% mol)	Ligand	Rendement produit 76 (%)
1	5	DMEDA	55
2	10	DMEDA	64
3	10	DMEDA	59
4	5	<i>trans</i> -1,2-cyclohexanediamine	46
5	5	<i>trans</i> -1,2-cyclohexanediamine	58
6	10	<i>trans</i> -1,2-cyclohexanediamine	41

La réaction d'arylation présentée ci-dessus a été réalisée un total de six fois. Comme à l'habitude, la réaction a été lancée selon les mêmes conditions décrites dans l'article consulté. Une fois le temps d'attente terminé, le produit a été isolé et nous avons obtenu un liquide huileux jaunâtre avec un rendement de 55 % (**Entrée 1, Tableau 3.2**). Ce rendement était assez satisfaisant pour réaliser une synthèse à plusieurs étapes. Cependant, il était pertinent de savoir si le rendement de la réaction pouvait être amélioré en changeant quelques paramètres. L'un des paramètres changés était le pourcentage molaire de CuI. Au départ, l'article suggérait 5 % molaire de CuI. Nous avons donc choisi de doubler cette valeur. Lorsque la réaction a été réalisée avec 10 % molaire de CuI avec le même ligand, le DMEDA, nous avons obtenu un rendement de 64 et 59 % (**Entrées 2 et 3, Tableau 3.2**). Les valeurs étaient semblables, mais on observait quand même une petite amélioration au niveau des rendements obtenus. À la suite de ces essais, on a décidé de changer le ligand choisi. On a décidé de lancer la réaction avec le *trans*-1,2-cyclohexanediamine étant donné que l'auteur a obtenu des rendements assez élevés avec celui-ci. En gardant la valeur initiale de CuI requise, c'est à dire 5 % molaire, on a obtenu des rendements de 58 et 46 % (**Entrées 4 et 5, Tableau 3.2**). Lorsqu'on a décidé d'employer 10 % molaire de cuivre en plus de la substitution du DMEDA pour le *trans*-1,2-cyclohexanediamine, nous avons obtenu un rendement de 41 % (**Entrée 6, Tableau 3.2**). Étant donné que les rendements les plus élevés impliquaient l'utilisation de DMEDA et d'une quantité supplémentaire de CuI, ces paramètres ont été conservés tout au long du projet.

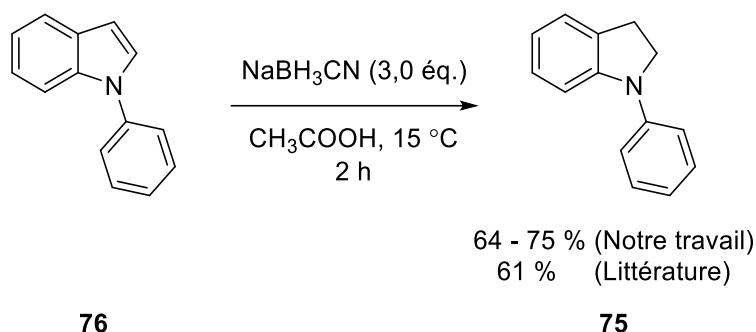
Étant donné que la réaction offrait le *N*-phénylindole **76** avec des rendements satisfaisants, on a décidé de tenter cette même réaction sur l'indoline **74** (Schéma 3.6). Cet essai était pertinent étant donné que sa réussite aurait permis de réaliser directement la synthèse du *N*-phénylindoline **75** et d'éliminer l'étape de réduction nécessaire pour transformer le *N*-phénylindole **76** en *N*-phénylindoline **75**.



Schéma 3.6 - Arylation de l'indoline. [32]

La réaction a été réalisée avec les conditions initiales décrites dans l'article ciblé. Lors de l'examen des produits détectés lors d'une analyse GC-MS du brut, on a observé la présence de deux produits. Le premier est le substrat non-réagit **74** et le deuxième est le *N*-phénylindole **76**. En effet, la réaction n'avait pas fonctionné, mais on a pu croire qu'une petite quantité du substrat ait été oxydée en indole **77**. Cette dernière aurait subi la réaction de couplage pour former le *N*-phénylindole **76** observé. Il était donc impossible pour nous d'utiliser cette réaction dans le but de synthétiser la molécule recherchée.

Étant donné que la synthèse du *N*-phénylindole **76** était un succès, on a décidé de se lancer dans la deuxième étape menant à la synthèse du *N*-phénylindoline **75** (Schéma 3.7). Pour ce faire on a décidé d'utiliser la méthode décrite dans les travaux de Gribble [33].



Sch\u00e9ma 3.7 - R\u00e9duction du *N*-ph\u00e9nylindole **76** en *N*-ph\u00e9nylindoline **75**.

Lors de ce projet, la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e quatre fois sur le substrat obtenu \u00e0 l'\u00e9tape pr\u00e9c\u00e9dente. Dans tous les cas, la r\u00e9action s'est d\u00e9roul\u00e9e selon les conditions propos\u00e9es dans l'article de r\u00e9f\u00e9rence. Lors de la premi\u00e8re tentative, la r\u00e9action s'est pass\u00e9e comme pr\u00e9vu. Cependant, \u00e9tant donn\u00e9 que le R_f des deux produits \u00e9tait trop similaire, le seul moyen de s\u00e9parer le produit du substrat non r\u00e9agi \u00e9tait la recrystallisation dans l'hexane. \u00c9tant donn\u00e9 que l'hexane a un point d'\u00e9bullition de 69 \u00b0C et que la substance \u00e0 recrystalliser avait un point de fusion de 52-54 \u00b0C, le produit \u00e9tait difficile \u00e0 recrystalliser dans l'hexane bouillant puisque le produit devenait liquide. Pour cette raison, nous obtenions le solide blanc pur avec un rendement de seulement 5 %. Lors des essais suivants, on a utilis\u00e9 le m\u00eame solvant de recrystallisation en s'assurant que la temp\u00e9rature du solvant ne d\u00e9passe pas la temp\u00e9rature du point de fusion. L'hexane est donc chauff\u00e9 \u00e0 environ 40 \u00b0C pour y solubiliser le maximum de produit. Par cette nouvelle fa\u00e7on de proc\u00e9der, nous obtenions finalement des rendements de 64, 67 et 75 %.

\u00c9tant donn\u00e9 que la *N*-ph\u00e9nylindoline **75** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement satisfaisant, on pouvait finalement proc\u00e9der \u00e0 l'allylation. La m\u00e9thode consistait \u00e0 mettre en contact le *N*-ph\u00e9nylindoline **75** avec du bromure d'allyle **24** dans diverses conditions pour obtenir le sel d\u00e9sir\u00e9 **78** (Sch\u00e9ma 3.8).

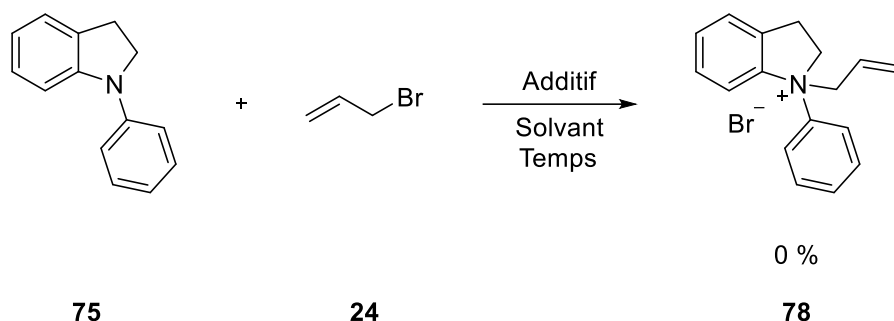
Schéma 3.8 - Alkylation de *N*-phénylindoline **75** par une réaction de type S_N2 .

Tableau 3.3 - Rendement et modifications apportés à la réaction décrite par le schéma 3.8.

Entrée	Solvant	Additif	Température (°C)	Temps (h)	Rendement produit 78 (%)
1	Aucun	Aucun	71	4	0
2	Aucun	DMF	21	24	0
3	MeCN	DMF	21	24	0
4	MeCN	NaI / DMF	21	24	0
5	MeCN	NaI / DMF	21	24	0
6	MeCN	AgNO ₃ / DMF	21	0,25	0
7	MeCN	AgNO ₃ / DMF	21	24	0
8	MeCN	AgNO ₃ / DMF	21	48	0
9	PhCN	DMF	191	24	0

Dans un premier cas, la réaction a été tentée en mettant en contact la *N*-phénylindoline **75** avec le bromure d'allyle **24**. Le mélange a ensuite été porté à reflux pendant 4 h. Malheureusement, la réaction n'a pas fonctionné et donc aucun produit n'a été formé (**Entrée 1, Tableau 3.3**). On a lancé encore une fois la réaction pour une période de 24 h en ajoutant quelques gouttes de DMF. Ces gouttes de DMF avaient pour but d'augmenter le caractère nucléophile de notre substrat en solvant efficacement les contre-ions positifs tout en conservant les charges négatives exposées. Celles-ci étaient ainsi plus disponibles pour attaquer un autre substrat. Malheureusement, le produit n'a encore pas été observé (**Entrée 2, tableau 3.3**). Pour le prochain essai, on a tenté

d'ajouter un solvant, c'est-à-dire le MeCN. La réaction a été lancée à température pièce pendant 24 h. Le rendement est demeuré inchangé et donc, le produit n'a donc pas été observé (**Entrée 3, Tableau 3.3**). On a ensuite tenté d'ajouter un additif, le NaI, au milieu réactionnel. En ajoutant ce dernier, on espérait la formation d'iodure d'allyle par une réaction de Finkelstein *in situ* dans le but d'améliorer la réactivité du bromure d'allyle **24**. L'ajout de NaI n'a pas changé le résultat lors de deux essais, aucun produit n'a été récupéré (**Entrées 4 et 5, Tableau 3.3**). Par la suite, on a pensé à ajouter un autre type d'additif, le AgNO₃. Généralement l'ajout de AgNO₃ dans le milieu réactionnel contenant une espèce halogénée diminuera la force de la liaison C-X. Par cette diminution de la force du lien C-Br, on espérait augmenter la réactivité du bromure d'allyle **24** pour faire fonctionner la réaction. Cette réaction a été tentée trois fois avec des temps différents pour vérifier si le temps de réaction plus ou moins long avait un effet de dégradation du substrat ou du produit. On a agité pendant 15 minutes, 24 h et 48 h. À la suite de ces réactions, aucun produit n'a été détecté (**Entrées 6,7 et 8, Tableau 3.3**). Par la suite, un solvant ayant une température d'ébullition plus élevée a été testé dans le but de fournir plus d'énergie dans le milieu et peut-être atteindre plus facilement l'énergie d'activation requise pour faire fonctionner la réaction. Avec le nouveau solvant, le benzonitrile, le constat est demeuré inchangé. Aucun produit n'a été formé lors de cette tentative (**Entrée 9, Tableau 3.3**). Vraisemblablement, l'allylation de la *N*-phénylindoline **75** n'était pas faisable selon les conditions choisies. On a donc tenté de trouver un nouveau chemin réactionnel.

3.2 Préparation du sel par allylation suivi de l'arylation.

Étant donné que le chemin réactionnel initial ne permettait pas la formation du sel d'indolinium recherché pour être en mesure de poursuivre notre étude du réarrangement aza-Claisen, on a décidé de prendre une toute nouvelle approche. Le plan initial était de procéder à l'arylation de l'indoline **74** suivi de l'allylation du *N*-phénylindoline **75**. Dans ce nouveau plan, on a décidé d'inverser ces étapes (**Schéma 3.9**). Le plan était donc de procéder à l'allylation de l'indoline **74**

pour ensuite lancer une réaction d'arylation sur le produit obtenu **69** à la suite de l'allylation pour obtenir un sel tel que **79**.

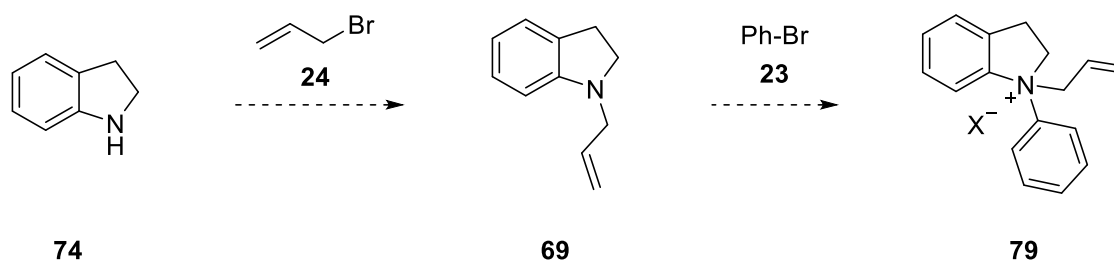


Schéma 3.9 - Nouveau chemin réactionnel pour la synthèse d'un sel d'indolinium **79**.

Pour être en mesure de procéder à la première étape pour la synthèse de notre sel, on décide de faire appel à la méthode décrite par Anderson (**Schéma 3.10**). Dans cet article, l'équipe propose un moyen d'allyler l'indoline **74** grâce au bromure d'allyle **24** pour synthétiser la *N*-allylindoline **69** [34].

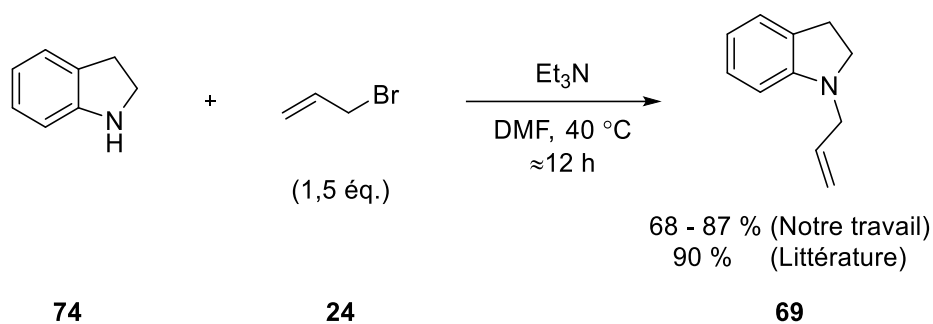


Schéma 3.10 - Allylation de l'indoline **74** selon Anderson [34].

La réaction d'allylation a été tentée un total de dix fois. En réalisant la réaction, on a découvert que celle-ci se déroule assez bien sans effectuer aucun changement aux conditions décrites dans la littérature. Les rendements obtenus se situaient donc entre 68 à 87 %.

Une fois que la *N*-allylindoline **69** a été synthétisée, on pouvait maintenant passer à l'étape suivante de la synthèse, soit la synthèse du sel d'indolinium allylé et arylé **1**. Pour être en mesure de réaliser cette synthèse, on a emprunté la méthode décrite par Hirsch [35]. La méthode décrite dans cet article permet la synthèse de sel quaternaire azoté en utilisant un intermédiaire de type benzyne **81** (Schéma 3.11) qu'on synthétise *in situ* avec du triflate de 2-(triméthylsilyl)phényle **80** et du CsF dans le MeCN. Étant donné que cette réaction passe souvent inaperçue, il peut être bon de décrire le mécanisme de la réaction de façon plus détaillée.

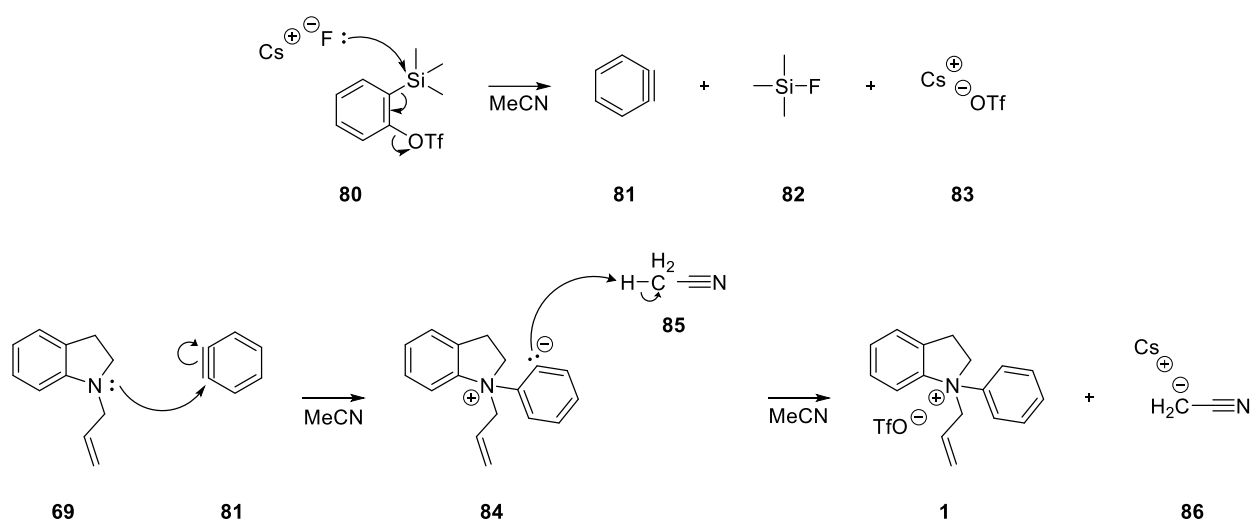


Schéma 3.11 - Mécanisme de la réaction d'arylation selon la méthode proposée par Hirsch [35].

Tout d'abord, le substrat triflate **80** est acheté ou peut être synthétisé assez simplement au laboratoire [36]. La réaction commence par l'attaque du fluor sur l'atome de silicium présent dans le groupement TMS situé sur le cycle aromatique **80**. Le retour des électrons résultant de cette attaque aboutie à l'expulsion du groupement -OTf de la molécule pour former un intermédiaire benzyne instable **81**, du fluorotriméthylsilane **82** et un sel de césium **83**. Une fois cette espèce formée, la paire d'électrons disponibles sur l'azote de l'indoline **69** attaque rapidement l'intermédiaire benzyne **81** pour former une espèce intermédiaire zwitterionique **84**. Une

déprotonation du solvant **85** complète la réaction pour obtenir le produit recherché **1** et un autre sel de césium **86**.

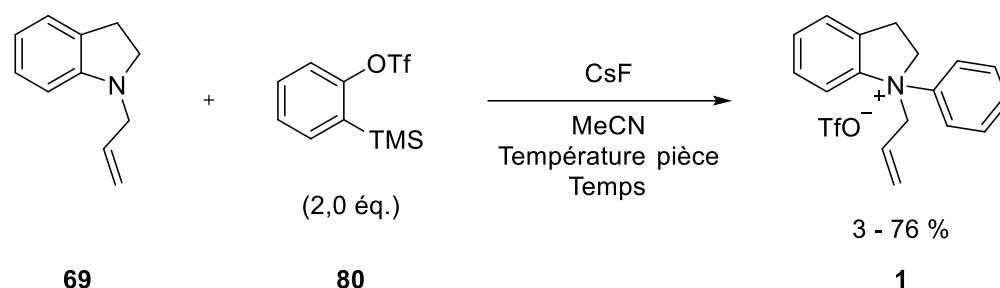


Schéma 3.12 - Réaction d'arylation de la *N*-allylindoline **69** [35].

Tableau 3.4 - Rendements et conditions de l'arylation de la *N*-allylindoline **69** [35].

Essai	Temps (h)	Solvant séché avant le lancement	Rendement produit 1 (%)
1	16,0	Non	-
2	0,5	Non	49
3 - 5	1,0	Non	3 - 70
6	2,5	Non	43
7 - 11	1,0	Oui	44 - 76

Tout d'abord, la réaction a été tentée selon les conditions décrites dans l'article de référence (**Schéma 3.12**) [35]. Une fois le temps d'attente terminée, on a vérifié la progression de la réaction par chromatographie sur couche mince. Une fois qu'on a constaté la disparition du substrat **69**, le produit recherché a été séparé par colonne chromatographique sur gel de silice. Malheureusement, lors de cette séparation, la colonne utilisée s'est brisée. Le produit a donc été perdu lors de cet essai (**Essai 1, Tableau 3.4**). Lors des prochains tests, un suivi de contrôle a été réalisé par GC-MS pour vérifier la présence du substrat dès que la réaction a été lancée étant donné que le sel est plus difficile à voir sur la chromatographie sur couche mince. Donc, lors du

deuxième essai, le spectre GC-MS obtenu nous a permis de voir un seul signal. Celui-ci représente le *N*-allylindoline **69** qui devait éventuellement disparaître au fil des suivis effectués. Le deuxième suivi a été réalisé 30 minutes après le lancement de la réaction. Sur le chromatogramme obtenu, on constate l'absence du pic initial. L'absence de ce signal nous a laissé croire que la réaction était terminée. Le produit obtenu à la suite de cette réaction était un liquide ionique jaune pâle qui se décomposait assez rapidement, visible par l'apparition d'une couleur bleu foncé. Le rendement associé à cette première tentative réussie était de 49 % (**Essai 2, Tableau 3.4**). L'analyse RMN démontrait d'ailleurs que ce produit est très instable. Plusieurs spectres RMN ¹H ont été pris pour observer l'apparition de pics indésirables qui démontrait la dégradation du produit. L'entreposage au réfrigérateur dans le chloroforme semblait être en mesure de conserver le produit pour une période assez raisonnable. En effet, lors de l'entreposage au réfrigérateur, le sel semblait rester stable pour une période minimale d'un mois. Lors de la troisième tentative, le temps de réaction de 1 heure a été testé et le rendement obtenu est passé de 49 à 70 % (**Essais 3 – 5, Tableau 3.4**). Étant donné que le rendement avait augmenté significativement, le temps de réaction de 1 heure a été conservé. Les deux prochaines synthèses ne se sont pas déroulées de façons aussi favorables. Les rendements associés à ces tentatives étaient respectivement de 43 et 3 % (**Essais 3 – 5, Tableau 3.4**). Un temps de réaction plus long a donc été testé. La prochaine réaction a donc été lancée et le contenu du ballon a été agité pendant 2h30. Le rendement de réaction demeurait un peu faible avec une valeur de 43 % (**Essai 6, Tableau 3.4**). Les essais précédents semblaient donc conclure que la diminution de rendement observé au fil des tentatives n'était pas la conséquence du temps de réaction. L'essai suivant a donc été réalisé dans un solvant fraîchement séché. Le rendement obtenu par cette tentative était de 76 % (**Essais 7 – 11, Tableau 3.4**). Les essais suivants ont donc été réalisés dans un solvant fraîchement séché. Malgré tous les efforts pour obtenir un rendement constant, on a obtenu des rendements de 60, 44, 61 et 52 % (**Essais 7 – 11, Tableau 3.4**). La raison pour laquelle le rendement variait de façon significative lors de la synthèse demeure peu claire. Étant donné que le rendement semblait être plus élevé lorsque le solvant était fraîchement sec, on peut croire que le taux d'humidité dans le laboratoire peut exercer une influence sur le rendement de la réaction.

Chapitre 4 – Premier test de réarrangement aza-Claisen et identification d'un produit par RMN ^1H .

4.1 Réarrangement aza-Claisen du sel d'indoline 1.

Malgré les petits ennuis associés à la réaction d'arylation, la création du sel d'indolinium **1** voulu a été un succès. La prochaine étape consistait à réaliser le réarrangement aza-Claisen du sel quaternisé **1**. Avant de débiter l'étape d'optimisation du réarrangement aza-Claisen sur le sel d'indoline non-fonctionnalisé, il était important de vérifier si le réarrangement fonctionne selon les conditions générales décrites dans la littérature pour les sels quaternaire. Nous avons donc décidé de s'inspirer des travaux de Katayama [29] pour être en mesure de commencer à étudier le réarrangement aza-Claisen sur notre sel d'indoline **1** (**Schéma 4.1**). En effet, les travaux de ce dernier impliquent différents dérivés d'indoline qui subissent un réarrangement aza-Claisen dans différentes conditions tel que celles indiquées dans le **schéma 4.1**. Ces travaux semblaient donc être un bon point pour débiter l'optimisation de notre méthode. Dans l'article mentionné plus haut, le NaHCO_3 a été employée à la toute fin dans l'étape d'extraction. Cependant, par la lecture d'autres travaux publiés par le laboratoire Daoust et Katayama [3, 29], on se rend compte que l'acidité générée par la réaction peut engendrer des réactions secondaires indésirables. On a donc décidé d'inclure la base **87** dans le lancement de la réaction.

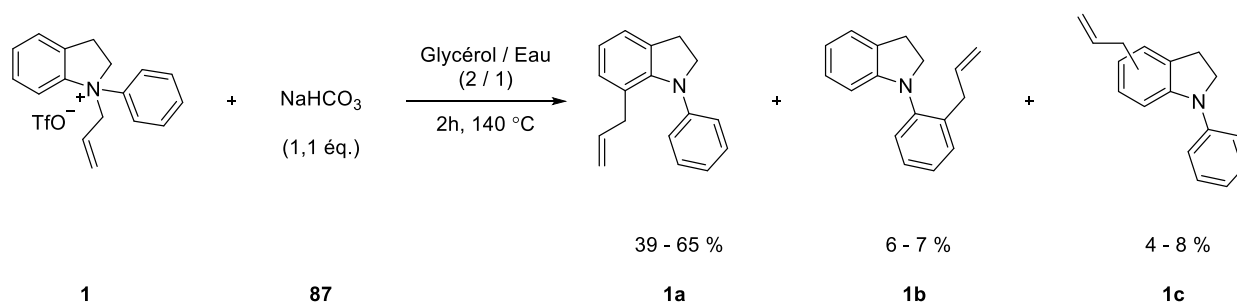


Schéma 4.1 - Réarrangement aza-Claisen du sel d'indolinium arylé et allylé **1**.

La réaction a été réalisée trois fois. Dans chaque cas, la réaction s'est déroulée selon les conditions indiquées dans le **schéma 4.1**. Lors de ces tentatives de synthèse, on s'est rendu compte que le sel d'indolinium **1** synthétisé précédemment n'était pas très soluble dans le mélange d'eau et de glycérol. On a quand même tenté de réaliser la réaction malgré ce problème. Lors des deux premières synthèses, on a obtenu 39 et 45 % de rendement pour le produit **1a**. En ce qui concerne le produit **1b**, nous avons obtenu 6 et 7 % de rendement. Pour le dernier produit **1c**, les rendements obtenus ont été de 4 et 6 %. La proportion entre les trois produits récoltés après la purification était donc assez semblable et nous donnait trois produits huileux avec une teinte légèrement jaunâtre. Le produit **1a** était le produit majoritaire, celui-ci correspond au réarrangement du groupement allyle en **position ortho** du cycle aromatique déjà présent sur la molécule d'indoline. Le produit **1b** correspond au produit allylé en position *ortho* sur le groupement phényle et la structure du produit **1c** n'a malheureusement pas encore été élucidée. En ce qui concerne le troisième essai, les conditions réactionnelles sont demeurées inchangées. Malgré ceci, le rendement obtenu pour cette tentative était beaucoup plus élevé que les deux derniers essais. Pour cette tentative les rendements étaient donc de 65 % pour le produit **1a**, de 7 % pour le produit **1b** et de 8 % pour le produit **1c**. Malheureusement, il était difficile de trouver la raison de cette augmentation de rendement. Comme mentionné précédemment, le sel quaternaire utilisé n'était pas très soluble dans le milieu, une certaine quantité de sel restait donc collée sur les parois du ballon. On peut alors soupçonner que le sel sur les parois recevait plus de chaleur que le sel en suspension dans le milieu. Le sel a alors peut-être été réarrangé davantage pour cette raison.

4.2 Identification d'un des produits par RMN ¹H.

Étant donné que les produits recueillis sont difficiles à distinguer par RMN ¹H, nous avons pensé utile de synthétiser l'un des produits de la réaction de manière à être certain de sa structure. Étant donné la difficulté à synthétiser certains des produits obtenus précédemment, nous avons priorisé la synthèse du produit le plus atteignable avec les ressources disponibles au laboratoire. Nous

avons donc synthétisé le produit allylé en **position ortho** du cycle aromatique déjà présent sur le noyau indoline et nous avons ensuite pu comparer le spectre RMN ^1H obtenu avec le produit de réarrangement **1a** précédemment synthétisé pour confirmer sa structure.

La première étape pour arriver à ce produit **1a** était l'allylation de l'indoline **74**. Ce produit allylé **69** était déjà disponible puisqu'on l'a synthétisé lors de la préparation du sel d'indolinium grâce à la méthode décrite par Anderson [34]. La prochaine étape était donc d'effectuer le réarrangement selon les conditions générales décrites par Katayama (**Schéma 4.2**) [29] pour obtenir le 7-allylindoline **70**. Dans cet article, on décrit une méthode de réarrangement à l'aide de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ **88** et une autre avec le H_2SO_4 .

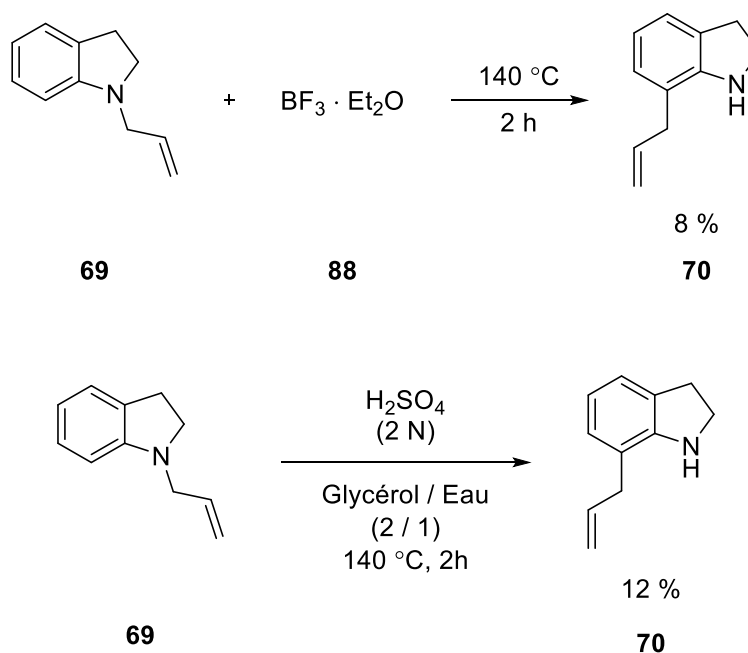


Schéma 4.2 - Réarrangement aza-Claisen sur la N-allylindoline **69** à l'aide de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et H_2SO_4 [29].

La réaction employant le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$ **88** a été lancée selon les conditions décrites dans l'article, cependant le rendement n'a atteint que 8 %. Le produit obtenu **70** était une huile jaunâtre. La réaction qui implique le H_2SO_4 a aussi été lancée au même moment. Le lancement se déroule comme indiqué dans la littérature. À la suite de la réaction, nous avons obtenu un liquide jaunâtre avec un rendement de 12 %. Entre les deux expériences, la quantité obtenue n'était pas énorme. Assez de produit a quand même été recueilli pour passer à la prochaine étape. Après une lecture plus détaillée, on se rend compte que la réaction a déjà été réalisée dans l'article de Anderson [34] avec un rendement de 47 % avec une température de 200 – 210 °C. Cependant, la réaction n'a pas encore été relancée en raison du manque de temps et de ressources.

Aucun protocole n'a été trouvé concernant l'arylation de notre molécule **70**. Nous avons cependant décidé d'employer la méthode d'arylation impliquant le substrat **80** décrite dans l'article de Hirsch (**Schéma 4.3**) pour obtenir le produit **1a** [35].

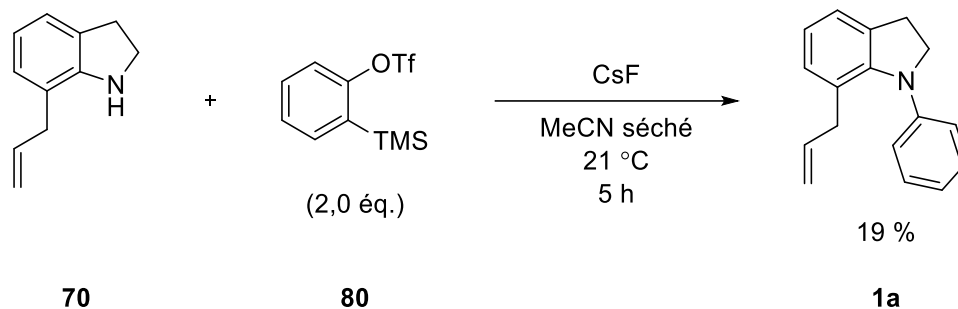


Schéma 4.3 - Arylation du 7-allylindoline **70** [35].

La réaction a été lancée et la progression a été suivie par chromatographie sur couche mince. Après 5 heures, la réaction semblait être terminée. Le produit recueilli a pris l'apparence d'une huile ayant une couleur jaunâtre. Le spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C de la molécule recueillie a été enregistrée et celui-ci concorde avec ceux du produit majoritaire de la réaction aza-Claisen sur notre sel d'indolinium allylé et arylé **1**. On a donc pu croire que le produit majoritaire **1a** de la

réaction illustrée au **schéma 4.1** était bel et bien le 7-allyl-*N*-arylindoline **1a**. Le spectre RMN ^1H du produit **2a** du **schéma 4.1**, était différent en comparaison à celui du produit **1a** et semblait bien concorder au deuxième produit de réarrangement **1b**, c'est-à-dire le produit auquel le groupement allyle se retrouve en **position ortho** sur le cycle aromatique ajouté à la molécule. Le produit **1c** n'est pas encore élucidé, mais on a quand même pu proposer une structure où le groupement allyle se retrouve en **position 5** de notre molécule. C'est à dire en **position para** à l'atome d'azote présent dans l'hétérocycle. Les spectres RMN 2D ont d'ailleurs été réalisés pour l'identification. Malheureusement, les spectres HMBC, HSQC et COSY n'ont pas été en mesure de nous aider à l'élucider.

Chapitre 5 - Optimisation du réarrangement aza-Claisen sur le sel d'indolinium allylé et arylé.

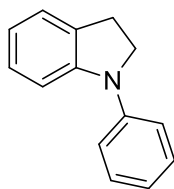
5.1 Optimisation par GC-MS.

Une fois que le réarrangement a été réalisé, on a décidé de commencer l'étape d'optimisation en s'inspirant des conditions utilisées précédemment. Pour débiter l'étape d'optimisation, on a décidé de réaliser une courbe d'étalonnage par GC-MS. Comme on l'a reporté précédemment, le sel se réarrangeait à 140 °C. Il n'était donc pas impossible que le sel se réarrange lors de l'injection au GC-MS. Cependant, on a choisi de procéder par cette méthode quand même pour être en mesure d'observer certains de nos produits qui sont plutôt difficiles à distinguer en RMN ¹H. Cette méthode nous a aussi permis de découvrir les produits indésirables générés par la réaction de façon plus simple. Pour la création de notre courbe d'étalonnage, on a utilisé le 1-naphtol comme standard et le produit majoritaire **1a** de la réaction de réarrangement aza-Claisen déjà réalisée. Grâce à cette courbe d'étalonnage, nous avons pu déterminer un rendement estimé sans effectuer la séparation par colonne chromatographique sur gel de silice. De cette façon, nous avons pu réaliser beaucoup plus de tests en moins de temps. La méthode repose sur le ratio entre l'aire sous le pic du 1-naphtol et du produit majoritaire **1a**. En connaissant la masse exacte de standard utilisé, nous pouvions alors calculer le rendement de la réaction.

Tableau 5.1 - Paramètres changés lors de l'optimisation de la réaction aza-claisen.

Entrée	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Rendement calculé 1a (%)
1	DMF	140	2	53
2	DMSO	140	2	47
3	1,4-Dioxane	Reflux (Bain d'huile à 140 °C)	2	55
4	Éthanol	Reflux (Bain d'huile à 140 °C)	2	60
5	<i>o</i> -Xylène	140	2	53
6	DMF	70	2	46
7	DMSO	70	2	46
8	1,4-Dioxane	70	2	56
9	Éthanol	70	2	58
10	<i>o</i> -Xylène	70	2	61
11	1,4-Dioxane	21	2	50
12	Éthanol	21	2	46
13	<i>o</i> -Xylène	21	2	37
14	1,4-Dioxane	21	12	39
15	Éthanol	21	12	43
16	<i>o</i> -Xylène	21	12	38
17	1,4-Dioxane	21	24	109
18	Éthanol	21	24	80
19	1,4-Dioxane	21	18	96
20	1,4-Dioxane	21	24	126

En premier lieu, on a tenté de faire la réaction en conservant quelques paramètres comme le temps et la température. Initialement, on a voulu tester un total de cinq solvants pour déterminer le meilleur candidat. Lors des trois premières tentatives, on a testé le DMF, le DMSO et le 1,4-dioxane. Respectivement, nous avons obtenu des rendements calculés de 53, 47 et 55 %. (**Entrées 1 – 3, Tableau 5.1**) En analysant les spectres GC-MS obtenus, on s'est rendu compte qu'un produit indésirable se manifestait. Le signal correspond à un produit de déallylation déjà connu, c'est-à-dire la *N*-phénylindoline **75** (**Figure 5.1**).



75

Figure 5.1 - Structure de la N-phénylindoline.

Malheureusement, il nous était impossible de séparer le produit indésirable **75** de notre produit **1b** par colonne chromatographique sur gel de silice. Ces solvants, à cette température, ont donc été exclus de la liste de conditions possible pour le réarrangement. En ce qui concerne les autres solvants, ceux-ci ne semblaient pas affecter la déallylation du produit **1**. Ces conditions n'ont donc pas été exclues des possibilités. Le rendement calculé pour ces tentatives était de 60 % pour l'éthanol et 53 % pour le *o*-xylène (**Entrées 4 et 5, Tableau 5.1**). Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature [11], car les rendements sont plus élevés avec des solvants plus polaires. Toutefois, la différence de rendements est relativement minime. Rappelons-nous que selon Debnath [10], ce sont plutôt la nature des substituants qui aura un impact significatif sur l'énergie d'activation de la réaction. Une fois que tous les solvants ont été testés à 140 °C, on décide de diminuer la température pour avoir une idée de l'énergie requise pour amorcer le réarrangement. Pour ce faire, on a diminué la température de moitié. Les prochains tests ont donc été réalisés à une température de 70 °C. Les cinq solvants initiaux ont encore été testés. Les deux premières tentatives c'est-à-dire les synthèses impliquant le DMF et le DMSO ont toutes les deux donné un rendement de 46 % (**Entrées 6 et 7, Tableau 5.1**). Cependant, ceux-ci ont subi le même phénomène décrit plus haut. Le produit **1b** est contaminé par la *N*-phénylindoline **75** et donc, ils n'ont pas pu être employés dans la réaction optimisée dans ces conditions. Les trois prochains solvants testés ont été exempts de contaminants. Pour ceux-ci, on a calculé un rendement de 56 % pour le 1,4-dioxane, de 58 % pour l'éthanol et de 61 % pour le *o*-xylène (**Entrées 8 – 10, Tableau 5.1**). Ensuite, on a cherché à savoir si la réaction fonctionne sans chauffage. Trois tests ont été effectués à température pièce pour vérifier cette hypothèse. En ce qui concerne le test avec le 1,4-dioxane, on a obtenu un rendement calculé de 50 % (**Entrée 11, Tableau 5.1**). Pour le test

impliquant l'éthanol, le rendement calculé était de 46 % alors que le rendement du *o*-xylène était de 37 % (**Entrées 12 et 13, Tableau 5.1**). D'autres tentatives ont été réalisées à température pièce sur de plus longues périodes. Trois autres tests ont donc été réalisés à température pièce pour 12 heures. On a utilisé les trois mêmes solvants que les tests précédents. Pour le 1,4-dioxane on a calculé un rendement de 39 % et de 43 % pour l'éthanol (**Entrées 14 et 15, Tableau 5.1**). La synthèse impliquant le *o*-xylène a dévoilé un rendement calculé de 38 % (**Entrée 16, Tableau 5.1**). On a ensuite tenté de réaliser les prochains réarrangements pour une période de 24 heures. Deux solvants ont été testés cette fois-ci. Avec l'utilisation du 1,4-dioxane, on a calculé un rendement de 109 % (**Entrée 17, Tableau 5.1**). Lorsqu'on utilise l'éthanol, le rendement calculé était de 80 % (**Entrée 18, Tableau 5.1**). À cette étape, on s'est rendu compte que les résultats ne font pas de sens par rapport aux résultats récoltés depuis le début de l'optimisation. On a donc décidé de refaire des expériences déjà réalisées, c'est-à-dire la réaction avec le 1,4-dioxane et l'éthanol à température pièce pendant 12 et 24 heures. La première réaction a été arrêtée un peu trop tard, on la laisse donc réagir 6 heures de trop pour un total de 18 heures. On a calculé 96 % de rendement pour ce test alors que la réaction sur 24 heures a dévoilé un rendement calculé de 126 % (**Entrées 19 et 20, Tableau 5.1**). À la suite de ces observations, on a injecté le sel seul dans le GC-MS pour se rendre compte que le sel d'indolinium **1** se réarrange dans le GC-MS puisqu'on y a observé les trois signaux caractéristiques de nos produits sur le chromatogramme correspondant. Les rendements calculés pour nos expériences étaient donc probablement faux. Face à cette nouvelle information, on aurait quand même pu croire que les rendements calculés soient en mesure de nous donner une tendance associée au rendement sans nécessairement être exacte. La prochaine idée était de savoir environ quelle quantité de sel se réarrange dans le GC-MS. Avant de s'y lancer, on a décidé de faire deux tests de contrôle pour vérifier l'exactitude de la courbe d'étalonnage.

Tableau 5.2 - Rendements calculés lors des tests de contrôle pour la courbe d'étalonnage.

Entrée	Rendement calculé 1a (%)
1	291
2	137

En ayant visé différents points dans la courbe, nous avons obtenu des rendements de 291 % et de 137 % (**Entrées 1 et 2, Tableau 5.2**), ce qui ne concordait pas avec les valeurs désirées. Malgré le coefficient de corrélation de 0,99 obtenu, la courbe n'était quand même pas assez fiable pour déterminer les rendements associés à nos expériences. Cependant, ces tests n'étaient pas perdus puisqu'ils nous ont permis de déterminer quels solvants étaient à éviter lors du réarrangement. En effet, le DMF et le DMSO étaient des solvants qui avaient le potentiel de générer des produits de déallylation non désirés. Le 1,4-dioxane quant à lui pouvait aussi entraîner l'apparition de la *N*-phénylindoline **75** dans des conditions plus violentes. Ces tests ont donc pu servir de référence dans notre prochaine étape d'optimisation.

5.2 Optimisation par RMN ¹H.

Pour la prochaine étape, nous avons décidé d'utiliser le RMN ¹H pour être en mesure de déterminer le rendement. Étant donné que cette méthode d'optimisation se déroulait à température pièce, le sel ne risquait pas de se réarranger et fausser les résultats. Tout comme l'étape précédente, nous nous sommes inspirés des travaux de Katayama pour débiter notre optimisation.

En utilisant une quantité connue du standard 3,4,7,8-tetraméthyl-1,10-phénanthroline, on a pu effectuer le ratio entre un pic connu du standard et un pic connu du produit majoritaire **1a** pour

calculer le rendement de la réaction sans effectuer de colonne chromatographique sur gel de silice. Cette méthode nous a permis de tester plusieurs conditions sans prendre le temps d'effectuer cette étape de séparation qui peut parfois être très longue.

Tableau 5.3 - Paramètres changés lors de l'optimisation de la réaction de réarrangement aza-Claisen.

Entrée	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Base	Rendement calculé 1a (%)
1	Éthanol	Reflux (Bain d'huile à 140 °C)	2	NaHCO ₃	64
2	<i>o</i> -Xylène	140	2	NaHCO ₃	58
3	Éthanol	70	2	NaHCO ₃	32
4	<i>o</i> -Xylène	70	2	NaHCO ₃	55
5	1,4-Dioxane	70	2	NaHCO ₃	31
6	DMF	TP	2	NaHCO ₃	-
7	DMSO	TP	2	NaHCO ₃	-
8	<i>o</i> -Xylène	TP	2	NaHCO ₃	-
9	<i>o</i> -Xylène	70	2	NaHCO ₃	56
10	<i>o</i> -Xylène	70	6	NaHCO ₃	67
11	Éthanol	70	6	NaHCO ₃	57
12	1,4-Dioxane	70	6	NaHCO ₃	56
13	Éthanol	70	16	NaHCO ₃	69
14	Éthanol	Reflux (Bain d'huile à 140 °C)	2	NaHCO ₃	65
15	Éthanol	Reflux (Bain d'huile à 85 °C)	2	NaHCO ₃	65
16	Éthanol	Reflux (Bain d'huile à 85 °C)	2	Et ₃ N	55
17	Éthanol	Reflux (Bain d'huile à 85 °C)	2	DABCO	8
18	Éthanol	Reflux (Bain d'huile à 85 °C)	2	Cs ₂ CO ₃	3

Lors de l'étape d'optimisation au GC-MS, nous avons découvert que l'utilisation du DMF et du DMSO à 140 et 70 °C entraînait la formation d'un produit secondaire trop difficile à séparer du mélange de nos trois produits d'intérêt. Nous n'avons donc pas testé ces solvants dans le bain d'huile à 140 °C. Pour nos premiers tests, on a donc testé les deux solvants possibles dans le bain d'huile à cette température. En ce qui concerne le test impliquant l'éthanol, on a obtenu un rendement calculé de 64 % (**Entrée 1, Tableau 5.3**). Avec le *o*-xylène, on a obtenu un rendement de 58 % (**Entrée 2, Tableau 5.3**). Une fois que les tests dans le bain d'huile à 140 °C étaient terminés, on a pu passer à la prochaine étape. Cette fois-ci, la température choisie était de 70 °C. En ayant observé les résultats recueillis dans l'étape d'optimisation par GC-MS, on savait déjà que trois solvants pouvaient être utilisés pour la réaction à 70 °C. À cette température, les expériences avec le DMF et le DMSO permettent la création d'un produit de déallylation trop difficile à séparer des produits désirés. En réalisant l'expérience avec l'éthanol, on a obtenu un rendement de 32 % (**Entrée 3, Tableau 5.3**). Avec *o*-xylène, on a calculé un rendement de 55 % alors que le rendement calculé pour l'expérience avec le 1,4-dioxane était de 31 % (**Entrées 4 et 5, Tableau 5.3**). On savait maintenant que le réarrangement fonctionnait lorsque la température était de 70 °C. Ensuite, on cherchait à savoir s'il y aura l'apparition de produits à température pièce. Avec ces conditions, on a aussi testé le réarrangement avec le DMF, le DMSO et le *o*-xylène. Après ces trois premiers tests à température pièce, aucun produit n'apparaissait à la suite de la réaction (**Entrées 6 – 8, Tableau 5.3**). Pour sauver du temps, on a décidé de ne pas réaliser les tests avec l'éthanol et le 1,4-dioxane étant donné que la réaction ne semblait pas fonctionner à température pièce. Pour s'assurer de la reproductivité des résultats, on a retesté des conditions ayant eu un bon rendement calculé et on a encore obtenu une valeur semblable. Le test a révélé un rendement calculé de 56 % lorsque le réarrangement était réalisé à 70 °C dans le *o*-xylène pendant six heures alors qu'on a calculé un rendement de 55 % pour l'expérience déjà réalisée (**Entrées 9 et 4, Tableau 5.3**). À la suite de cette étape, on a décidé d'augmenter le temps de réaction de 2 à 6 heures à 70 °C. Les trois solvants que nous avons pu utiliser à 70 °C ont tous été testés. En effet, lors de l'étape d'optimisation au GC-MS, l'utilisation du DMF et du DMSO a entraîné la formation de *N*-phénylindoline **75**. Cette dernière était un produit indésirable à éviter étant donné qu'elle contaminait l'un des produits lors de la séparation avec la colonne chromatographique sur gel de silice. D'abord, avec le *o*-

xylène, on a obtenu un rendement de 67 % et on a obtenu un rendement calculé de 57 % avec l'éthanol (**Entrées 10 et 11, Tableau 5.3**). Avec le 1,4-dioxane, nous avons obtenu un rendement calculé de 56 % (**Entrée 12, Tableau 5.3**). On a remarqué par les expériences réalisées que les meilleurs solvants pour la réaction étaient le *o*-xylène et l'éthanol. En effet, les expériences utilisant le *o*-xylène offraient des rendements allant de 56 à 67 % alors que l'éthanol offraient des rendements allant de 32 à 69 %. Les rendements semblent légèrement supérieurs lorsque des solvants polaires sont utilisés, ceci est en accord avec la littérature [11]. Étant donné que l'éthanol rend les manipulations plus faciles par son point d'ébullition moins élevé, on a décidé d'écarter le *o*-xylène de nos choix. Les prochaines étapes d'optimisation seront donc réalisées avec l'éthanol. La réaction a été tentée dans un bain d'huile à 70 °C pendant 16 heures. Le rendement calculé associé à cette tentative était de 69 % (**Entrée 13, Tableau 5.3**). Le rendement calculé du produit majoritaire **1a** était plus élevé que tous les autres essais. On a retenté la réaction dans un bain d'huile à 140 °C pendant 2 heures pour obtenir un rendement 65 % (**Entrée 14, Tableau 5.3**). La dernière fois que cette expérience a été réalisée, nous avons obtenu un rendement de 64 % (**Entrée 1, Tableau 5.3**). Pour le prochain essai, on a diminué la température du bain d'huile pour atteindre une température plus proche de celle du point d'ébullition de l'éthanol. Le bain d'huile a donc atteint une température de 85 °C pour la prochaine étape. Avec cette température pendant 2 heures, nous avons obtenu un rendement calculé de 65 % (**Entrée 15, Tableau 5.3**). Cette dernière valeur était identique à la valeur reportée en laissant le bain d'huile à 140 °C. Le seul paramètre choisi était donc le solvant, c'est-à-dire l'éthanol. Maintenant qu'une bonne gamme de températures ont été testées, on a choisi de réaliser la réaction optimisée dans l'éthanol à reflux. Il restait donc un paramètre à choisir, la base. Pour ce faire, nous avons utilisé le solvant à la température choisie en changeant seulement la base. Pour les prochaines tentatives, nous avons donc essayé la triéthylamine, le DABCO et le Cs₂CO₃. Respectivement, les rendements calculés pour ces essais étaient de 55, 8 et 3 %. (**Entrées 16 – 18, Tableau 5.3**) La meilleure base pour la réaction de réarrangement aza-Claisen sur le sel d'indolinium allylé et arylé **1** était donc le NaHCO₃ puisque le rendement associé à cette base a atteint une valeur de 65 % avec le solvant et la température choisis. Les conditions choisies étaient donc l'éthanol à reflux et le NaHCO₃ (**Schéma 5.1**).

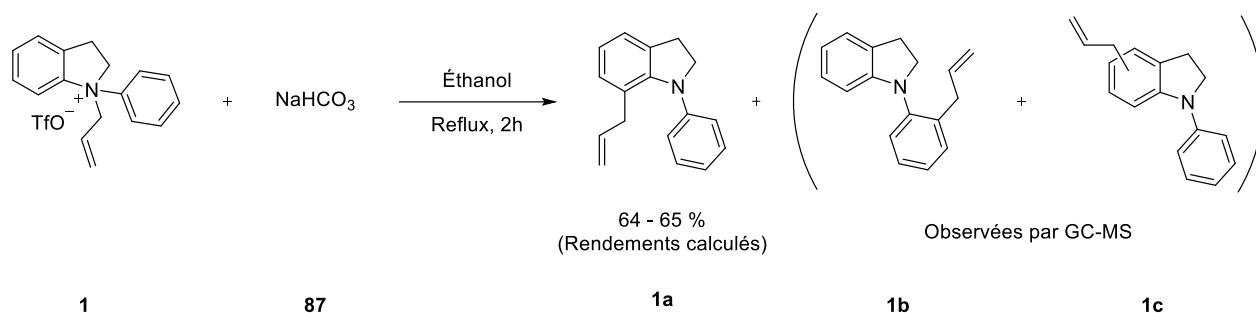


Schéma 5.1 - Réaction optimisée du réarrangement aza-Claisen du sel d'indolinium allylé et arylé

1.

5.3 Optimisation par micro-ondes.

La méthode a aussi été optimisée pour l'utilisation de micro-ondes de laboratoire (**Schéma 5.2**). Le micro-ondes utilisé lors des divers réarrangements de ce projet était de marque Anton Paar Monowave Series. L'optimisation s'est déroulée selon la même méthode que l'optimisation selon la méthode de chauffage conventionnelle. La méthode de dosage par RMN ^1H a donc encore une fois été utilisée pour calculer le rendement sans avoir à séparer chaque produit par colonne chromatographique sur gel de silice. Cela nous a permis de gagner du temps pour trouver les conditions optimales à utiliser pour le réarrangement.

Tableau 5.4 - Conditions testées et rendement calculé pour le produit majoritaire du réarrangement aza-Claisen sur le sel d'indolinium allylé et arylé **1** par chauffage au micro-ondes de laboratoire.

Entrée	Solvants	Température (°C)	Temps (Min)	Rendement calculé 1a (%)
1	Éthanol	120	10	64
2	Éthanol	140	10	64
3	<i>o</i> -Xylène	120	14	50
4	Éthanol	140	5	63

D'abord, en regardant les résultats de l'optimisation de la méthode par chauffage conventionnel, on s'est rendu compte que deux solvants ont offert les meilleurs rendements. Nous avons donc décidé d'effectuer nos tests sur l'éthanol et le *o*-xylène. Plus de tests ont été réalisés sur l'éthanol étant donné que son point d'ébullition plus bas permettait de faciliter les manipulations lors de l'étape d'extraction. Pour les premiers tests, nous avons utilisé l'éthanol à 120 et 140 °C pendant 10 minutes. Dans les deux cas, ces conditions nous ont donné des rendements calculés de 64 % (**Entrées 1 et 2, Tableau 5.4**). Par souci de tester un solvant différent, on a décidé de tenter le réarrangement dans le *o*-xylène à 120 °C pendant 14 minutes. Ces conditions nous ont offert un rendement calculé de 50 % (**Entrée 3, Tableau 5.4**), ce qui est moins élevé que les tests impliquant l'éthanol. On a donc décidé de se concentrer sur l'éthanol puisque le rendement y était plus élevé. On a ensuite tenté de réduire le temps de réaction de 10 à 5 minutes à 140 °C. Face à ces conditions, nous avons obtenu un rendement calculé de 63 % (**Entrée 4, Tableau 5.4**). Ce rendement était assez semblable et donc, nous avons décidé de conserver ces conditions pour notre réaction optimisée.

À la suite de la séparation, on a encore obtenu trois produits. Les produits **1b** et **1c** nous offrent un modeste 5 % de rendement alors que le produit majoritaire **1a** nous offre un rendement de 57 %. Ce qui correspondait assez fidèlement au rendement calculé lors de l'étape d'optimisation, c'est-à-dire 65 %. En ce qui concerne la méthode au micro-ondes de laboratoire, nous avons obtenu un rendement de 55 % pour le produit majoritaire **1a**, c'est-à-dire, le produit portant le groupement allyle en **position ortho** sur le cycle aromatique déjà présent dans la molécule d'indoline. Pour les produits minoritaires **1b** et **1c**, on a obtenu un rendement de 10 % pour l'espèce portant le groupement allyle en **position ortho** sur le cycle aromatique ajouté sur la molécule d'indoline et on a aussi obtenu 7 % pour la molécule encore inconnue. Lorsqu'on a pris le temps de comparer les deux méthodes, on s'est rendu compte que la méthode de synthèse n'avait pas vraiment d'influence sur le rendement de la réaction. Cependant la méthode par chauffage au micro-onde de laboratoire a permis de diminuer grandement le temps de réaction.

Chapitre 6 - Synthèse de différents modèles de sels d'indoline.

À cette étape du projet, nous avons donc jusque-là préparé un modèle simple de sel d'indoline et réussi son réarrangement. Il était donc temps de tester les limites de la méthode en réarrangeant différents dérivés selon les conditions choisies lors de l'optimisation. Évidemment, la synthèse de nouveaux sels impliquait que certaines étapes menant à leurs synthèses risquaient de subir quelques changements selon la nature du dérivé employé. Pour toutes les synthèses, nous avons débuté par l'indole correspondant. Les indoles ont été sélectionnés dans le but de maximiser l'information recueillie. C'est donc pour cette raison que nous avons utilisé des dérivés portant des groupements électroattracteurs et électrodonneurs. Les indoles choisis pour répondre à ces conditions ont donc été le 5-nitroindole **89** et le 5-bromoindole **90** pour les indoles portant un groupement électroattracteur. On a choisi le 5-méthoxyindole **91** comme dérivé portant un groupement électrodonneur. Étant donné que le produit obtenu lors du réarrangement aza-Claisen sur le modèle de base de l'indoline allylé et arylé se réarrangeait pour obtenir le produit allylé en **position 7**, on a décidé d'utiliser aussi le 7-méthylindole **92** pour observer le résultat de réarrangement du sel correspondant lorsque la **position 7** était occupée par un groupement méthyle.

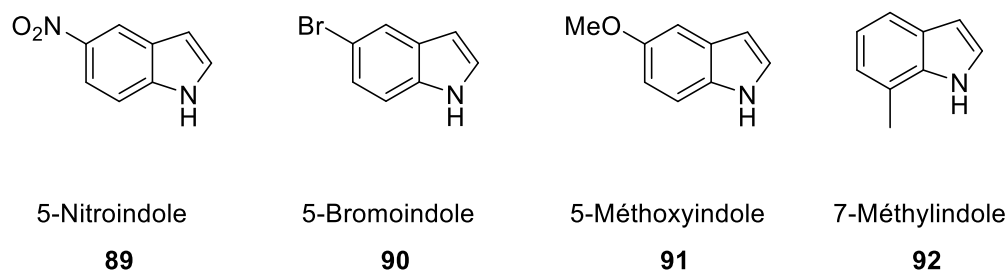


Figure 6.1 - Structure des indoles fonctionnalisés choisis.

En premier lieu, nous avons commencé par la réduction de ces indoles pour obtenir les indolines correspondantes. Ensuite, l'allylation de ces indolines était possible en employant une réaction

de type S_N2 . Finalement, la synthèse des sels organiques correspondants aux dérivés choisis a été effectuée au moyen d'un intermédiaire benzyne *in situ*.

On a débuté l'étape de réduction sur le dérivé 7-méthylindole **92**. Pour y arriver, nous avons utilisé la même méthode que décrite précédemment dans l'article de Rimpiläinen (**Schéma 6.1**) [37].

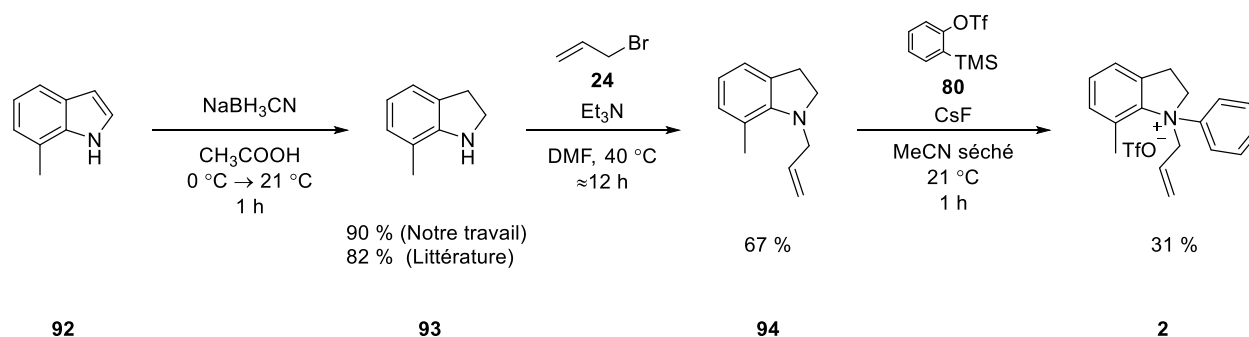


Schéma 6.1 - Réduction, allylation et arylation du 7-méthylindole **92** pour la synthèse de **2**. [34, 35, 37]

Le mécanisme de cette réaction repose sur la formation d'un iminium en milieu acide qui sera ensuite réduit par le NaBH_3CN . La réduction illustrée dans le **schéma 6.1** a été réalisée une seule fois et la disparition du substrat a été confirmée par chromatographie sur couche mince une fois que le temps de réaction a été écoulé. À la suite de l'extraction et la séparation sur colonne chromatographique sur gel de silice, nous avons obtenu **93** sous forme d'un liquide rougeâtre avec un rendement de 90 %. Ce rendement était assez satisfaisant pour passer à la prochaine étape de synthèse, l'allylation de la 7-méthylindoline **93**. Pour cette étape d'allylation, on utilise encore une fois la méthode décrite dans l'article d'Anderson [34]. Cette fois-ci, le dérivé voulu n'était pas mentionné dans l'article. Il fallait donc particulièrement s'assurer de la complétion de la réaction par chromatographie sur couche mince avant de mettre la réaction à terme. L'allylation a alors été lancée selon les conditions décrites par la littérature [34, 35]. La chromatographie sur couche mince a bien été utilisée pour vérifier la complétion de la réaction. Une fois complété, le produit

94 obtenu a pris la forme d'un liquide jaunâtre. Le rendement associé à la quantité de produit récupéré était de 67 %. La quantité obtenue était d'ailleurs suffisante pour passer à la prochaine étape d'arylation. La réaction suivante a donc été lancée selon les conditions illustrées dans le **schéma 6.1**. La présence de substrat a été vérifiée par chromatographie sur couche mince pour être en mesure d'évaluer la formation du sel recherché. À la suite de l'acquisition du produit recherché **2**, on n'a pas obtenu un liquide ionique comme le premier sel synthétisé. On a plutôt obtenu un solide blanc, devenant rosé au fil du temps. L'apparition de cette couleur rose était liée à l'instabilité du produit. En effet, le groupement -Me rend la molécule plus riche en électrons, ce qui la rend plus sensible aux réactions indésirables telles que l'oxydation. Le rendement de cette synthèse était de 31 %. Heureusement, la quantité était assez élevée pour réaliser le réarrangement selon les conditions optimisées trouvées précédemment.

Pour poursuivre, il était temps de passer à la synthèse suivante. Afin d'effectuer la réaction de réduction du 5-méthoxyindole **91** pour obtenir la 5-méthoxyindoline **95**, nous utilisons la méthode décrite dans les travaux de Rimpiläinen (**Schéma 6.2**) [37].

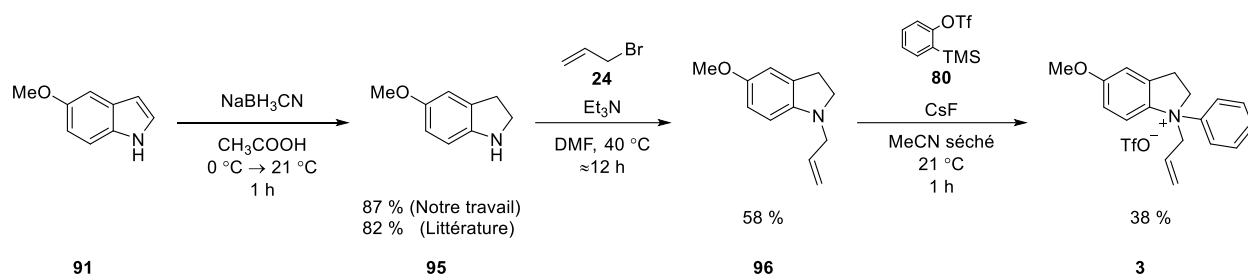


Schéma 6.2 - Réduction, allylation et arylation du 5-méthoxyindole **91** pour la synthèse de **3** [34, 35, 37].

Dans cet article, une méthode pour la réduction de ce dérivé d'indoline est décrite avec un rendement de 82 %. La réaction de réduction du 5-méthoxyindole **91** en 5-méthoxyindoline **95** n'a été réalisée qu'une seule fois. La réaction a été lancée selon la méthode décrite dans l'article

de Rimpiläinen [37] sans changement. Une fois que le produit a été séparé par colonne chromatographique sur gel de silice, le rendement associé au produit jaunâtre recueilli à la suite de la réaction était de 87 %. Ce rendement était supérieur au rendement mentionné dans la littérature, c'est-à-dire 82 %. Le rendement obtenu lors de cet essai était donc suffisant pour passer à la prochaine étape, l'allylation de la 5-méthoxyindoline **95**. Pour effectuer cette allylation, nous avons utilisé les travaux de Anderson [34] que nous avons déjà consulté précédemment lors de la synthèse de la *N*-allylindoline **69**. La réaction a été lancée selon les mêmes conditions que décrites dans la littérature. Une fois le temps d'attente et la séparation terminés, on a encore obtenu un liquide jaunâtre avec un rendement de 58 %. Le rendement était assez satisfaisant pour passer à la prochaine étape de synthèse, c'est-à-dire l'arylation de la 5-méthoxy-*N*-allylindoline **96**. L'arylation du produit précédent était la dernière étape pour la synthèse du sel correspondant **3**. La méthode choisie pour l'arylation était la même que celle utilisée lors de la synthèse du sel **1**. Le sel correspondant à la 5-méthoxy-*N*-allylindoline **96** a donc été synthétisé à l'aide d'un intermédiaire benzyne *in situ* tel que décrit dans l'article de Hirsch [35]. La réaction a été lancée selon les conditions optimisées lors de l'arylation de la *N*-allylindoline **69**. À la fin du temps d'attente, on a réalisé une CCM pour être certains de la disparition des substrats. Étant donné qu'à ce moment le substrat semblait être totalement consommé, on a décidé d'arrêter la réaction. On a donc obtenu un liquide ionique jaunâtre avec un rendement de 38 %. Le rendement n'était pas aussi élevé que l'on aurait préféré, mais, étant donné que la formation du premier sel d'indoline n'offrait pas de rendement constant, on pouvait supposer que de façon semblable au premier sel synthétisé, la réaction a été influencée par des éléments inconnus. On a quand même pu supposer que l'humidité était l'un des facteurs majeurs. Avec le rendement obtenu de 38 %, la quantité était assez élevée pour lancer le réarrangement aza-Claisen selon notre méthode optimisée par chauffage conventionnel et par chauffage par micro-onde.

La synthèse du prochain dérivé choisi a commencé par la synthèse de la 5-nitroindoline **97** (**Schéma 6.3**). Pour ce faire, nous avons commencé par la réduction du 5-nitroindole **89** pour obtenir le produit recherché. Le produit réduit a ensuite été utilisé en tant que substrat pour une réaction d'allylation menant à la 5-nitro-*N*-allylindoline **98**. Ce dernier a ensuite été arylé pour

crée le sel d'indoline recherché **4**. Étant donné le caractère électro attracteur de la fonction $-NO_2$, on a employé une méthode un peu différente que celle utilisée précédemment pour la réduction vers la 5-nitroindoline **97** [37]. En effet, un groupement électro attracteur peut influencer négativement le rendement de la réaction puisqu'il diminue la nucléophilie de l'indoline de départ.

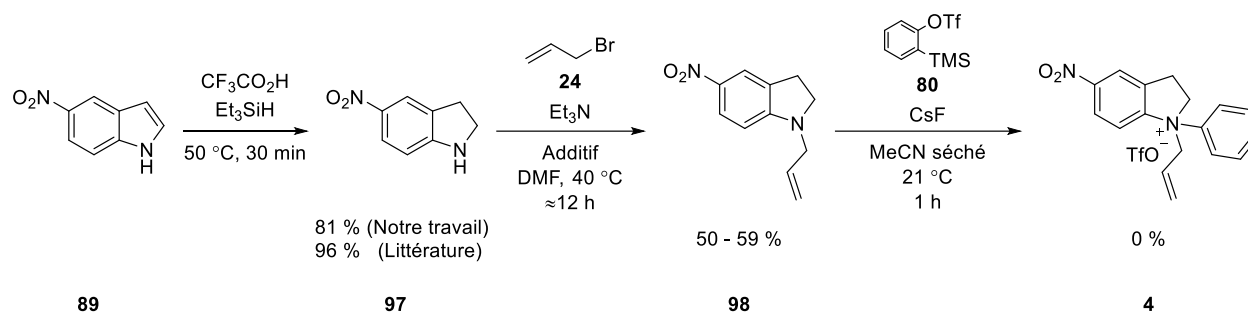


Schéma 6.3 - Réduction, allylation et arylation du 5-nitroindole **89** pour la synthèse de **4** [34, 35, 37].

La réaction a été réalisée une seule fois lors de ce projet. Les conditions ont donc été exécutées selon celles décrites dans la littérature. Le produit **97** résultant de cette réaction était un solide orange obtenu avec un rendement de 81 %. La quantité de produit était d'ailleurs suffisante pour passer à la prochaine étape de la synthèse du sel correspondant. En effet, dès que la 5-nitroindoline **97** fut disponible, nous avons pu passer à l'étape d'allylation. Comme pour les dérivés suivants, la méthode décrite par Anderson [34] a été utilisée.

Tableau 6.1 - Rendements et conditions utilisées lors de la réaction d'allylation illustrée au schéma 6.3.

Essai	Additif	Rendement produit 98 (%)
1	Aucun	28
2 - 3	HMPA (5 % mol)	50 - 69

Au total, cette réaction a été réalisée trois fois. Cette réaction a été réalisée plus qu'une fois étant donné qu'une stagiaire présente au laboratoire a brièvement travaillé sur la synthèse du dérivé allylé. Au moment où la synthèse du dérivé devait être poursuivie, la molécule synthétisée n'était plus utilisable et a dû être resynthétisée. Étant donné qu'aucun protocole spécifique au dérivé choisi n'a été trouvé au moment du lancement de la réaction, on a tenté de lancer la réaction une première fois selon les conditions indiquées dans les travaux de Anderson [34]. Le solide récupéré suite à la réaction était jaune-brunâtre. Le rendement obtenu pour cette tentative était de 28 % (**Essai 1, Tableau 6.1**), ce qui était un peu bas. On a donc décidé d'ajouter du HMPA en raison de sa capacité à trapper les cations disponibles dans le milieu. Cet effet accélère généralement les réactions de type S_N2 . Comme discuté, on a intégré dans les deux réactions suivantes (**Essais 2 et 3, tableau 6.1**) 5 % molaire de HMPA. Avec ces nouvelles conditions, on a obtenu des rendements respectifs de 50 et 69 %. La quantité de produit recueilli était d'ailleurs suffisante pour passer à l'étape suivante. La synthèse du sel d'indolinium correspondant **4** pouvait maintenant être réalisée en suivant le schéma réactionnel utilisé pour les autres dérivés. La méthode utilisée pour l'arylation de la 5-nitro-*N*-allylindoline **98** est décrite dans les travaux de Hirsch [35]. Tel qu'à l'habitude, la réaction a été lancée selon les modifications apportées lors de la création du premier sel d'indoline. Le temps de réaction était donc d'une heure alors que la réaction décrite dans l'article est de 16 h. Après une heure, la CCM indiquait que la réaction était terminée. Le travail d'extraction et la purification par chromatographie sur gel de silice ont alors été réalisés. Cependant, aucun produit n'a pu être isolé, ce qui suggère soit que la réaction n'était pas terminée à ce moment, soit la survenue d'une réaction secondaire indésirable comme l'oxydation du

produit dans la colonne chromatographique sur gel de silice. Malheureusement, la synthèse du sel recherché n'a pas encore été retenue en raison du manque de temps.

Il était maintenant temps d'effectuer la synthèse de la 5-bromoindoline **99** à partir de 5-bromoindole **90** dans le but de l'allyler lors de la seconde étape de la synthèse (**Schéma 6.4**). Une fois l'allylation de la 5-bromoindoline **99** terminée, la synthèse du sel correspondant **5** a pu être amorcée. Avant de parler de la synthèse de ce dérivé bromé, il fallait garder en tête une information importante. Le groupement -Br en **position 5** de notre molécule est considéré comme électroattracteur. La présence d'un tel groupement diminue le caractère nucléophile de l'indole de départ. Étant donné que la molécule était moins nucléophile, il était donc possible que le rendement soit influencé de façon négative. La synthèse de la 5-bromoindoline **99** a donc été réalisée selon une méthode semblable à celle utilisée précédemment. Celle-ci était, en revanche, aussi décrite dans les travaux de Liu [38]. On a plutôt utilisé cette référence puisque ce dérivé était utilisé et synthétisé dans l'article.

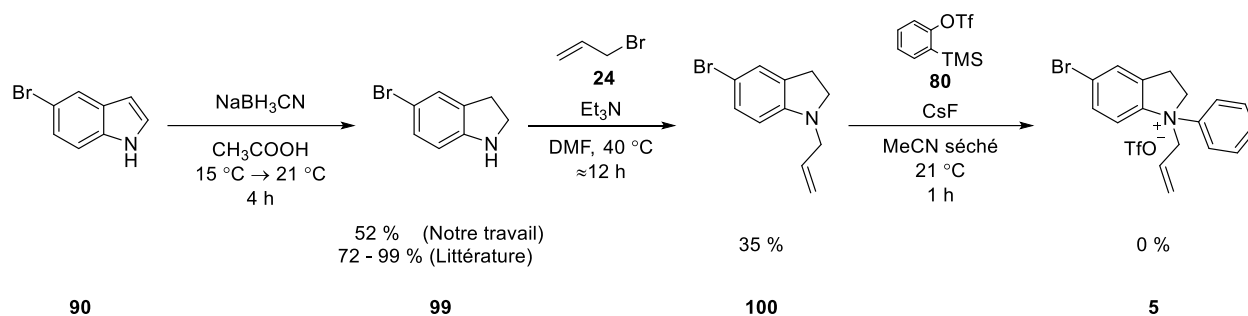


Schéma 6.4 - Réduction, allylation et arylation du 5-bromoindole **90** pour la synthèse de **5**.

La réaction est donc lancée telle que décrite dans l'article de référence [38]. Le produit récupéré **99** prend l'aspect d'un solide brunâtre ayant un rendement de 52 %. Cependant, le produit brut n'a été séparé qu'une semaine après l'extraction de celui-ci. Ceci peut être une raison pour laquelle le rendement a été un peu plus bas que lors de la synthèse de nos derniers dérivés. Cette

tentative nous a quand même offert assez de produit pour aller de l'avant avec nos prochaines manipulations. Pour donner suite à la synthèse de la 5-bromoindoline **99**, nous pouvions maintenant passer à l'étape d'allylation. L'allylation de la 5-bromoindoline **99** a été réalisée par la même méthode que les autres dérivés choisis. On a donc emprunté la méthode décrite dans l'article de Anderson [34]. La synthèse de **100** à l'aide de **24** s'est encore déroulé telle que décrite dans la littérature. Contrairement à la 5-bromoindoline **99**, le produit résultant de la réaction était liquide et jaunâtre. Le rendement obtenu pour ce dérivé allylé **100** est de 35 %, ce qui était peu élevé en comparaison avec les autres dérivés choisis. Cependant, on avait assez de produit pour poursuivre la synthèse du sel d'indoline bromé **5**. L'obtention de la 5-bromo-N-allylindoline **100** nous a donc permis de lancer la réaction permettant la synthèse du sel correspondant **5** avec le substrat **80**. On utilisa la même méthode que les autres dérivés pour sa création. La synthèse modifiée de Hirsch [35] a donc été employée. La synthèse s'est déroulé selon les conditions du **schéma 6.4**. Le produit obtenu a pris la forme d'un liquide ionique jaunâtre. En raison d'un problème technique, la quantité de sel obtenu n'était pas suffisante pour avoir un spectre RMN permettant de confirmer la nature du produit recueilli. Malheureusement, le temps n'a pas permis de refaire l'expérience et caractériser le produit correctement. En revanche, si le produit correspondait bel et bien au sel **5**, le rendement correspondant était de 19 %. De plus, la quantité obtenue ne nous a pas permis de passer à l'étape du réarrangement aza-Claisen selon notre méthode optimisée. Il est possible qu'une certaine quantité de substrat n'ait pas complètement réagi lors de la réaction, dans ce cas il faudra augmenter le temps de réaction. Malheureusement, en raison du manque de temps, la synthèse du sel d'indoline bromé **5** n'a pas encore été retenue.

Dès que certains sels d'indolines ont pu être synthétisés, il était possible de comparer les résultats obtenus lors des différentes étapes de la synthèse des sels d'indolinium (**Schéma 6.5**). Pour une comparaison plus représentative, on a aussi inclus le sel d'indoline synthétisé au début du projet.

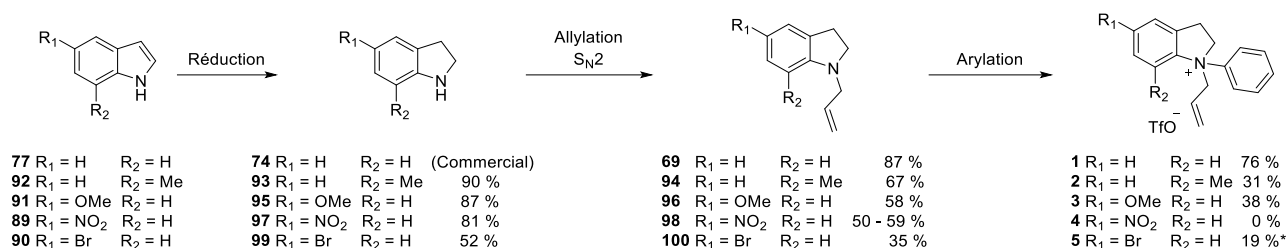


Schéma 6.5 - Rendement obtenu à chaque étape de synthèse du sel d'indoline et de ses dérivés.

En général, tel qu'on a pu remarquer dans le **schéma 6.5**, les rendements étaient semblables pour la plupart des dérivés sur les étapes de réduction et d'allylation. Cependant, le dérivé bromé avait un rendement visiblement moins élevé que les autres sels synthétisés. Évidemment, le caractère électroattracteur du groupement -Br rendait la molécule moins nucléophile. L'autre dérivé ayant un groupement électroattracteur -NO₂ avait un rendement plus élevé, mais, les réactions utilisées lors de la réduction et de l'allylation n'étaient pas tout à fait les mêmes que celles utilisées lors de la réaction avec le groupement -Br. Dans les articles consultés, on ne mentionne pas de précautions particulières en ce qui concerne ce dernier et donc, aucune précaution particulière n'a été prise. Malheureusement, le temps ne nous a pas permis de modifier les conditions pour obtenir un meilleur rendement. En ce qui concerne l'étape d'arylation pour arriver aux sels voulus, les dérivés portant un groupement électrodonneur ont été formés avec un rendement semblable à celui ne portant aucun groupement supplémentaire sachant que le rendement de la formation du sel initial était assez irrégulier. Pour les dérivés portant un groupement électroattracteur, le sel n'a pas été formé. En effet, le caractère électroattracteur rend ces dérivés moins nucléophiles. Cette diminution de la nucléophilicité est la raison la plus probable de l'incapacité à obtenir les produits voulus.

Chapitre 7 – Réarrangement aza-Claisen des dérivés d'indolines.

Les sels **2** et **3** ayant été synthétisés, il était maintenant temps de leur faire subir le réarrangement aza-Claisen selon nos méthodes optimisées du **chapitre 5 (Schéma 5.3)**.

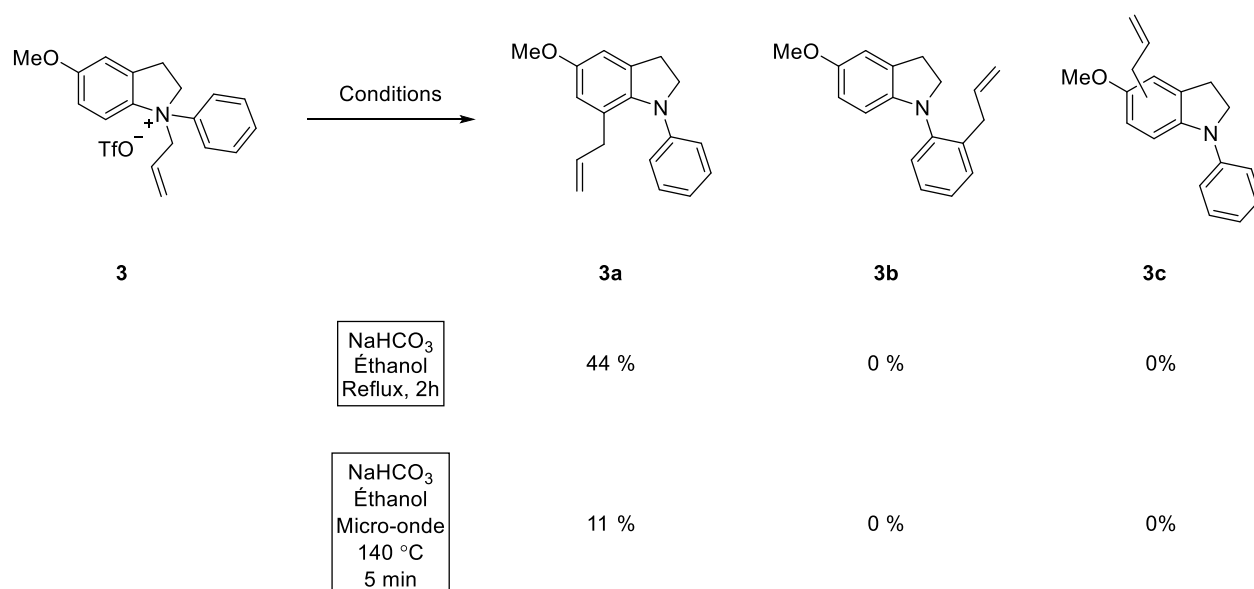


Schéma 7.1 - Réarrangement du sel d'indoline **3** en utilisant le chauffage conventionnel et le chauffage par micro-ondes.

Le réarrangement aza-Claisen a été tenté selon les conditions optimisées (**Schéma 7.1**). À la suite de la réaction, un produit huileux et jaunâtre **3a** a été isolé par colonne chromatographique sur gel de silice avec un rendement de 44 %. Le spectre RMN ¹H a permis de déterminer la structure par la présence de deux singulets associés à la partie benzénoïques du cycle indolique parmi les multiplets de la région des signaux d'hydrogène aromatique. En effet, dans un premier temps, le produit ne pouvait pas être celui où le réarrangement se fait en **position 5** de notre molécule étant donné que celle-ci est déjà occupée par le groupement électrodonneur -OMe. De plus, ces

singulets ont permis d'écarter la structure résultant du déplacement du groupement allyle vers le cycle aromatique ajouté lors de l'étape d'arylation, c'est-à-dire la structure **3b**, puisque le signal RMN ^1H du cycle de la partie indolique serait alors composé d'un singulet et de deux doublets. Le produit trouvé était donc celui auquel le groupement allyle est positionné en **position 7**, c'est-à-dire la **position ortho** sur le cycle aromatique déjà présent sur la molécule d'indoline.

Le sel d'indolinium **3** subit aussi le réarrangement selon la méthode optimisée par micro-ondes. Encore une fois, on a obtenu un liquide huileux jaunâtre. Cette fois-ci, le rendement était moins élevé que celui obtenu par la méthode impliquant le chauffage plus conventionnel. Le rendement de 11 % obtenu peut être expliqué par une plus longue séparation dans la colonne chromatographique de gel de silice. Lors du test par chauffage conventionnel, on a utilisé de l'hexane avec 1 % d'éther comme éluant pour la séparation. Pour avoir un spectre de meilleure qualité, on a décidé d'utiliser seulement de l'hexane pour améliorer la séparation du produit. Malheureusement, le produit semble s'être décomposé dans la colonne, le produit a donc été obtenu en moins grande quantité que celui recueilli lors de l'expérience précédente. Étant donné le caractère électrodonneur du substituant en **position 5**, la molécule était plus nucléophile. Cette caractéristique le rendait plus susceptible aux réactions indésirables et le rendait plus fragile. C'est probablement la raison pourquoi aucun des produits minoritaires n'ont été récupérés. La molécule plus nucléophile avait donc réagi dans la colonne chromatographique sur gel de silice pour donner une espèce que l'on n'a pas été en mesure de récupérer. On suppose d'ailleurs que l'espèce non-récupéré soit le produit de l'oxydation du produit **3a**, c'est-à-dire l'indole allylé et arylé correspondant. Le spectre RMN ^1H du produit majoritaire **3a** récupéré est identique à celui enregistré au test précédent.

Le réarrangement aza-Claisen sur le sel **2** a été lancé selon la méthode par chauffage conventionnelle optimisée au laboratoire (**Schéma 7.2**).

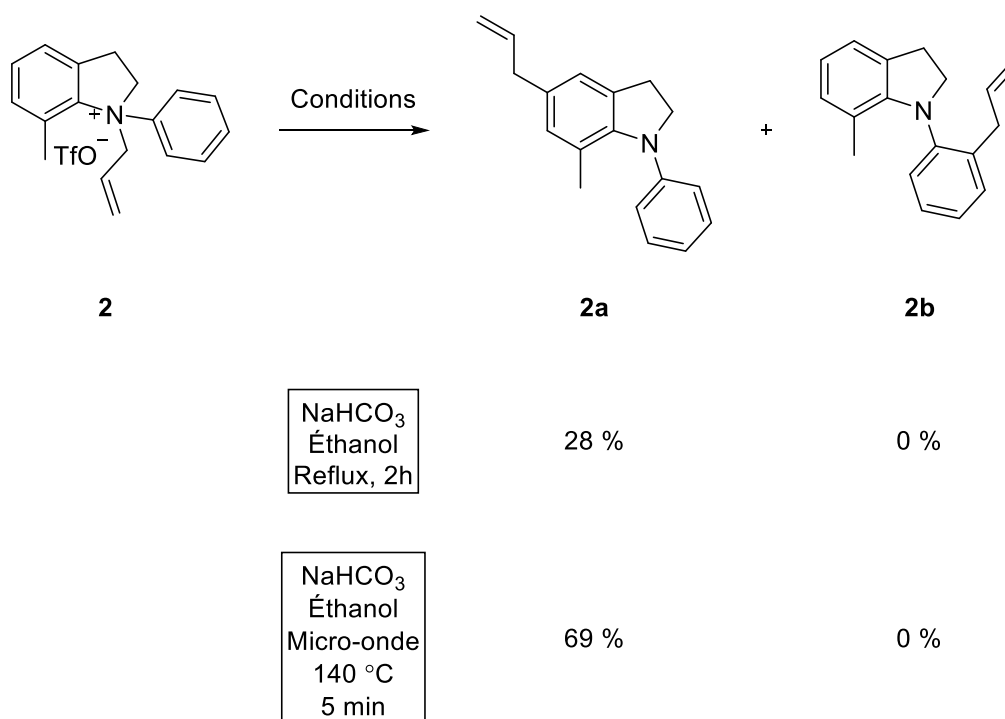


Schéma 7.2 - Réarrangement du sel d'indoline **2** en utilisant le chauffage conventionnel et le chauffage par micro-onde.

À la suite de la réaction, nous avons obtenu un liquide à apparence jaunâtre avec un rendement de 28 %. La présence d'un singulet dans la région des protons aromatiques du spectre RMN ¹H indique que ce proton n'avait pas de proton voisin. Seulement le produit **2a** pouvait avoir un tel signal étant donné que le produit **2b** n'avait aucun proton n'ayant aucun proton voisin. Le produit obtenu semblait donc être le résultat d'un réarrangement du groupement allyle vers la **position para** du cycle aromatique déjà présent sur l'indoline méthylée. Évidemment, ce positionnement implique la présence de deux singulets. Étant donné que la région des aromatiques comportait plusieurs signaux, le deuxième singulet était forcément présent dans un autre multiplet. Ces singulets ne seraient pas présent sur le spectre RMN ¹H dans le cas où le groupement allyle ne se retrouvait pas en **position para**, mais plutôt en **position ortho** sur le cycle aromatique ajouté lors de l'arylation. Nous pouvons maintenant passer à la méthode optimisée par micro-ondes. La réaction a été lancée selon les conditions illustrées dans le **schéma 7.2**. Une fois la réaction terminée, on a encore une fois obtenu un liquide jaunâtre avec un rendement de 69 %. Le spectre

RMN ^1H recueilli était identique au spectre obtenu lors de la méthode par chauffage conventionnel. Le produit obtenu semblait alors être le même. Le rendement semblait être plus élevé lors de cet essai en comparaison avec celui réalisé par chauffage conventionnel, c'est-à-dire 28 %. Généralement, l'utilisation du micro-onde peut empêcher la formation d'états de transition indésirables en apportant un meilleur contrôle de la chaleur envoyée dans le milieu. On suppose donc que dans ce cas, le produit ne s'est pas dégradé en produits indésirables et que le rendement est donc supérieur lors de la synthèse par micro-ondes.

Maintenant que les sels obtenus ont été réarrangés, on a finalement pu prendre un moment pour comparer les résultats correspondants (**Schéma 7.3**).

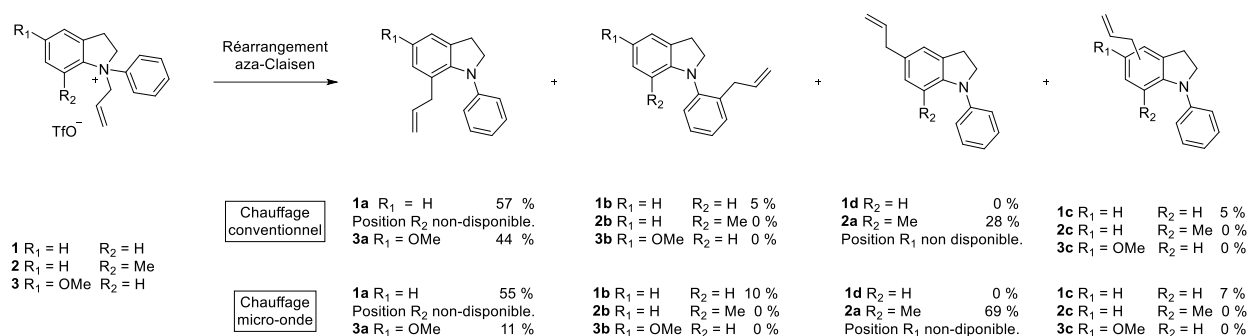


Schéma 7.3 - Rendement associé aux produits de réarrangement aza-Claisen obtenu lors du projet.

Premièrement, en raison de manque de temps, seulement le sel d'indoline initial ainsi que les dérivés de sels d'indoline ayant des groupements électrodonneurs ont pu être testés. Lorsqu'on a observé les résultats obtenus lors du réarrangement du sel initial **1** et du sel portant un groupement -OMe en **position 5 (3)**, on n'a pas remarqué de différence notable en ce qui concerne le rendement. Dans les deux cas, le produit résultant de la réaction était d'ailleurs celui où le groupement allyle s'est réarrangé en **position 7** sur la molécule. On n'a pas réussi à récupérer une grande quantité de produits secondaires lors de la réaction sur le sel initial, on a aussi pu dire la

même chose du produit portant le groupement -OMe. Aucun produit secondaire n'a été récupéré lors de cette dernière. En ce qui concerne ces deux sels, on a obtenu des rendements semblables et des produits semblables. Si on compare ces résultats avec la méthode par chauffage micro-ondes, on remarque que le rendement pour le sel initial **1** est assez semblable à celui de la méthode de chauffage conventionnel. Cependant, pour le dérivé **3a** portant le groupement -OMe, le rendement était plus bas. Malheureusement, lors de la séparation du produit, le produit s'est partiellement perdu dans la colonne. En effet, l'éluant choisi pour la séparation par colonne chromatographique sur gel de silice était moins polaire pour cette tentative puisqu'on espérait obtenir des spectres plus propres en séparant le produit plus lentement. Cependant, puisque le produit était plus nucléophile en raison de son groupement électrodonneur -OMe, le produit s'est transformé dans la colonne. Une bonne partie de produit a donc été perdue. On suppose encore une fois que le produit s'est oxydé dans la colonne pour donner un produit que nous n'avons pas pu récupérer. En revanche, si on suit la tendance observée lors de la création et le réarrangement des autres sels, on croit que le rendement aurait dû être semblable à celui du sel non fonctionnalisé lorsque le produit est séparé plus rapidement. Le temps ne nous a pas encore permis de tester cette hypothèse.

Maintenant, en ce qui concerne le dérivé portant le groupement -Me en **position 7**, on a vu un rendement de seulement 28 % pour le chauffage par méthode conventionnelle et un rendement de 69 % avec le chauffage par micro-ondes. Dans ce cas-ci, aucun changement particulier n'a été appliqué à la méthode de séparation utilisée. L'utilisation du micro-ondes a permis d'empêcher la formation d'états de transition problématiques lors de la réaction. En effet, en utilisant le micro-ondes, on contrôle davantage l'énergie fourni au milieu et on peut donc éviter d'atteindre les barrières menant à la formation de produits indésirables. C'est pour cette raison que le rendement a pu être augmenté de 28 à 69 %. En ce qui concerne les produits de réarrangement obtenus, on n'obtient aucun produit allylé en **position 7** pour le réarrangement du sel **2**. Ceci est normal étant donné que le produit a déjà un groupement -Me en cette position. Le produit majoritaire de cette réaction est donc le produit allylé en **position para** sur le cycle aromatique déjà présent sur le cœur d'indoline. De plus, étant donné que le sel **3** était plus nucléophile en raison de son

groupe électrodonneur -OMe, il était susceptible à l'oxydation dans la colonne chromatographique sur gel de silice. Ceci est l'une des raisons qui peut affecter le rendement de la réaction vers des valeurs moindres. Il faut d'ailleurs aussi noter qu'étant donné les petites quantités utilisées lors des réarrangements des sels fonctionnalisés, il est possible que certains produits secondaires n'aient pas été observés.

Conclusion

En conclusion, la synthèse du sel d'indoline allylé et arylé non fonctionnalisé **1** a été un succès. Ce sel a été synthétisé avec des rendements allant de 3 à 76 %. Lors d'un premier temps, la synthèse a été tentée d'abord par la synthèse de *N*-phénylindoline **75** par différentes méthodes. Une fois cette étape complétée, l'allylation de celle-ci a été tentée par diverses méthodes impliquant différents solvants, températures et additifs. Malheureusement l'allylation permettant la synthèse du sel organique quaternaire n'a porté aucun fruit. Les étapes de synthèses ont été inversées pour être en mesure d'arriver au produit. L'indoline a donc été allylée par une méthode déjà connue et est arylée par une méthode impliquant un intermédiaire très réactif, le benzyne.

Le sel **1** a ensuite été utilisé pour l'optimisation d'une méthode reproductible permettant le réarrangement aza-Claisen. Cette optimisation a été réalisée selon l'utilisation de chauffage conventionnel et nous a permis d'obtenir des rendements de 57 % pour le produit **1a** et de 5 % pour les produits **1b** et **1c**.

En ce qui concerne le chauffage par un micro-ondes de laboratoire. Une fois l'étape d'optimisation terminée, le réarrangement a été testé et on a obtenu les trois produits attendus. On obtient par cette méthode optimisée des rendements de 55 % pour le produit **1a**, de 10 % pour le produit **1b** et de 7 % pour le produit **1c**.

La méthode a ensuite été testée en tentant de réarranger différents sels d'indolines fonctionnalisés. Ces sels d'indolines fonctionnalisés ont été synthétisés par la réduction de la 7-méthylindole **92**, 5-méthoxyindole **91**, 5-nitroindole **89** et 5-bromoindole **90**. Une fois ces indoles réduits, ils ont été allylés et arylés pour obtenir les sels **2** et **3** avec des rendements de 31 % et de 38 %. Les sels **4** et **5** portant un groupement électroattracteur n'ont pas été obtenus à la suite de l'arylation étant donné leur nucléophilicité réduite.

Le réarrangement de ces derniers a été réalisé par une méthode optimisée par RMN ^1H par la méthode de chauffage conventionnelle et par la méthode de chauffage par micro-ondes. Ainsi, le réarrangement du sel **2** nous a donné un rendement de 28 % pour le produit **2a** lorsque la méthode par chauffage conventionnelle fut utilisée. Le même réarrangement a été réalisé par micro-onde nous a donné un rendement de 69 % pour l'espèce **2a**. La hausse du rendement par la méthode de chauffage par micro-ondes a pu être expliquée par la facilité de contrôler la chaleur appliquée au milieu réactionnel et d'éviter d'atteindre les niveaux d'énergie permettant la formation de produits indésirables. En ce qui concerne le sel **3**, nous avons obtenu 44 % de rendement pour le produit résultant **3a**. Avec la méthode de chauffage par micro-ondes, le rendement de la molécule **3a** a été de 11 %. La diminution du rendement lors de la méthode par chauffage avec micro-ondes peut être expliquée par l'oxydation des produits d'intérêts dans la colonne chromatographique sur gel de silice. Le réarrangement des dérivés ne donne qu'une seule molécule. Il faut toutefois garder en tête que les substrats utilisés sont fragilisés par leur nucléophilicité plus ample. De plus ces réarrangements ont été réalisés sur de petites quantités.

En ce qui concerne la sélectivité des molécules récupérées, on a vu que dans la majorité du temps le produit mène à un produit allylé en **position 7**. C'est d'ailleurs le cas pour les molécules **1a** et **3a** recueilli à la suite du réarrangement de **1** et **3**. Lors du réarrangement du sel **1**, nous avons obtenu deux produits minoritaires **1b** et **1c**. Le produit **1b** est allylé en **position ortho** sur le cycle aromatique ajouté sur l'indoline lors de l'étape de l'arylation de l'indoline. Le deuxième produit **1c** n'a pas encore été élucidé. La proportion entre ces produits était trop semblable pour être en mesure d'évaluer si l'un d'entre eux est favorisé par rapport à l'autre. Lors du réarrangement de **2**, l'allylation en **position 7** n'était pas permise étant donné que celle-ci était déjà occupée par le groupement méthyle. Le réarrangement a donc permis d'obtenir le produit **2a** avec le groupement allyle en **position 5**. Encore une fois, il faut garder en tête que les substrats utilisés sont fragilisés par leur nucléophilicité plus ample. De plus ces réarrangements ont été réalisés sur de petites quantités.

Somme toutes, les objectifs de l'étude ont été réalisés. La synthèse de plusieurs sels d'indolines ont été réalisés et ceux-ci ont été réarranger grâce à une méthode optimisée par RMN ^1H par une méthode de chauffage conventionnelle et par la méthode de chauffage avec micro-ondes de laboratoire dans le but d'étudier leurs sélectivités. À l'avenir, il sera intéressant de tester plusieurs autres dérivés et de réaliser les réarrangements sur de plus grande quantité.

Partie expérimentale

Les produits utilisés lors de ce projet ont pour la plupart été achetés à la compagnie Sigma-Aldrich et VWR. Les produits achetés ont aussi été utilisés sans purifications particulières. Cependant, les solvants utilisés ont tous été distillés avant leur utilisation. Les plaques de chromatographie sur couche mince (CCM) étaient recouvertes de 250 μm de gel de silice contenant le révélateur F-254. Ces plaques sont obtenues chez la compagnie Silicycle. Les révélateurs utilisés pour la révélation sont l'UV et une solution aqueuse d'acide d'ammonium heptamolybdate.

Lors de l'optimisation par GC-MS, le rendement calculé était déterminé par l'intégration d'un produit de réaction et celui d'un standard. On utilise la chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse à basse résolution (CPG-SM). L'appareil utilisé était un Agilent 6890N avec un détecteur de masse à impact électronique Agilent 5973.

Lors de ce projet, on a obtenu des produits liquides et solides. Les spectres infrarouges (IR) ont été obtenus en déposant le liquide ou solide directement sur le diamant du spectrophotomètre FTIR Thermo is10. On a exprimé les bandes d'absorption en cm^{-1} . On a aussi utilisé les abréviations suivantes pour décrire l'intensité des signaux IR : f (faible), m (moyen) et i (intense).

En ce qui concerne les points de fusion, on a utilisé un appareil Electrothermal IA9100 pour tous les solides obtenus lors de ce projet.

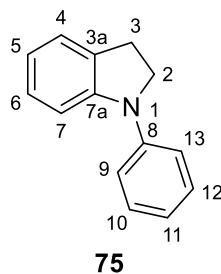
Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés grâce à un appareil Bruker Avance NEO 400 MHz. Les spectres de protons utilisent le CDCl_3 ($\delta = 7,26$ ppm) ou le TMS ($\delta = 0$ ppm) comme référence. Semblablement, les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) ont aussi été effectués avec un appareil Bruker Avance NEO 400

MHz. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) utilisent aussi le TMS ($\delta = 0$ ppm) comme référence. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm. On représente aussi les constantes de couplage en Hz et la multiplicité des spectres RMN ^1H par les abréviations suivantes : s (singulet), sl (singulet large) d (doublet), dd (doublet de doublets), ddd (doublet de doublets de doublets) dt (doublet de triplets), ddt (doublet de doublets de triplets), dtd (doublet de triplets de doublets), t (triplet), td (triplet de doublets), qx (quintuplet), sx (sextuplet) et m (multiplet).

Tous les spectres de masse haute résolution (SM-HR) ont été pris sur un système de chromatographie liquide à haute pression couplée à un spectromètre de masse (CLHP-MS). L'appareillage est composé d'un appareil Agilent 1200 series HPLC muni d'un détecteur MS 6210 Quadrupole Time-of-Flight (Q-TOF). L'astérisque (*) a été utilisée pour indiquer qu'un pic dépasse le seuil d'intensité lié à la réponse du détecteur.

Synthèse du *N*-phénylindoline **75** :

Dans un ballon, on a mis en contact l'indoline **74** (0,8 mL, 7,14 mmol, 1,5 éq) et le bromobenzène **23** (0,5 mL, 4,74 mmol, 1 éq) dans le DMSO (7,5 mL, 0,7 M) fraîchement séché sur CaH_2 . On y a ensuite ajouté du *tert*-butylate de potassium (0,8041 g, 7,17 mmol, 1,5 éq) et 5 % molaire de TBAB (0,0883 g, 0,27 mmol). Le mélange a été agité à 130 °C pendant 14 minutes. Une fois que le mélange est revenu à température pièce, on a extrait le produit brut avec de l'eau et trois portions d'acétate d'éthyle. Celles-ci ont été lavées avec une solution d'eau saturée en NaCl. Les fractions organiques récupérées ont ensuite été séchées à l'aide de MgSO_4 anhydre puis concentré sous vide. Le brut obtenu séparé par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant à 100 % d'hexane.

N-phénylindoline :

8 % Solide Blanc.

Point de fusion : 52,5 – 53,8 °C

RMN ^1H (CDCl_3): 3,13 (t, $J = 8,4$ Hz, C_2H , 2H), 3,96 (t, $J = 8,5$ Hz, C_3H , 2H), 6,75 (t, $J = 7,3$ Hz, C_7H , 1H), 6,97 (t, $J = 7,3$ Hz, C_5H , 1H), 7,07 (t, $J = 7,7$ Hz, C_{11}H , 1H), 7,14 – 7,18 (m, C_4H et C_6H 2H), 7,24 (d, $J = 7,7$ Hz, C_{12}H et C_{10}H , 2H), 7,35 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 7,4$ Hz, C_{13}H et C_9H , 2H).

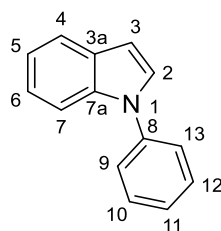
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 28,0 (C_3), 51,9 (C_2), 108,0 (C_5), 117,5 (C_9 et C_{13}), 118,7 (C_{11}), 120,8 (C_7), 124,9 (C_4), 126,9 (C_6), 129,0 (C_{10} et C_{12}), 131,1 (C_{3a}), 144,0 (C_{7a}), 146,9 (C_8).

IR: 3057 (f), 3036 (f), 2925 (f), 2857 (f), 1609 (f), 1592 (i).

Les données spectrales correspondent avec celles disponibles dans la littérature. [39]

Synthèse du *N*-phénylindole **76** :

Dans un ballon, on a mis en contact le bromobenzène **23** (0,8298 g, 5,29 mmol, 1,0 éq) et l'indole **77** (0,9326 g, 5,29 mmol, 1,5 éq) dans le DMSO (8 mL, 0,6 M) séché sur CaH₂. On y a ajouté du TBAB (0,0843 g, 0,26 mmol) et du *tert*-butylate de potassium (1,7862 g, 15,92 mmol, 3 éq). Le contenu du ballon a été agité à 130 °C pendant 18 minutes. Le ballon a ensuite été retiré de l'élément chauffant et remis à température pièce. Le produit brut a été extrait avec de l'eau distillée et trois portions d'acétate d'éthyle. Les portions organiques résultantes ont été récupérées et lavées avec une solution d'eau saturée en NaCl. Les fractions organiques ont encore été récupérées et séchées sur MgSO₄ anhydre. Le brut a ensuite été concentré sous vide. Le produit d'intérêt **76** a ensuite été séparé par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant 100 % hexane.

N-phénylindole :**76**

6 %, liquide jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3): 6,68 (d, $J = 3,2$ Hz, C_3H , 1H), 7,15 – 7,23 (m, C_5H et C_6H , 2H), 7,33 – 7,37 (m, C_9H et C_{13}H , 2H), 7,49 – 7,52 (m, C_2H , C_{10}H , C_{11}H et C_{12}H , 4H) 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, C_7H , 1H) 7,69 (d, $J = 7,7$ Hz, C_4H , 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 103,6 (C_3), 110,5 (C_7), 120,4 (C_5), 121,1 (C_4), 122,4 (C_{11}), 124,4 (C_9 et C_{13}), 126,5 (C_6), 128,0 (C_2), 129,3 (C_{3a}), 129,6 (C_{10} et C_{12}), 135,9 (C_{7a}), 139,9 (C_8).

IR : 3053 (m), 1596 (m).

Les données spectrales correspondent avec celles disponibles dans la littérature. [32, 40]

Synthèse du *N*-phénylindole **76** :

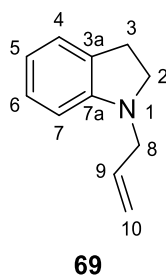
Dans un ballon, on a mis en contact du K_3PO_4 (2,3486 g, 11,06 mmol, 2 éq), l'indole **77** (0,6010 g, 6,28 mmol, 1 éq) et 10 % molaire de CuI (0,0971 g, 0,51 mmol). On y a ajouté du toluène (5,2 mL, 1 M), 1,2 équivalents le bromobenzène **23** (0,9854 g, 6,28 mmol, 1,2 éq) et 20 % molaire de DMEDA (0,0970 g, 1,10 mmol). Le contenu du ballon a été porté à reflux pour une période de 24 heures. Une fois terminé, le ballon a été porté à température pièce avant de procéder à l'extraction. Le produit a été extrait avec de l'eau et 3 portions d'acétate d'éthyle. Le brut a ensuite été lavé à l'aide d'une solution d'eau saturée de $NaCl$ avant d'être séché à l'aide de $MgSO_4$ anhydre. Le brut a alors été récupéré et concentré sous vide. Le produit attendu **76** (64 %) est séparé par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant composé à 1 % d'acétate d'éthyle et 99 % d'hexane.

Réduction du *N*-phénylindole **76** :

Dans un ballon, on a mis en contact du *N*-phénylindole **76** (1,0919 g, 5,65 mmol, 1,0 éq) dans l'acide acétique glacial (15 mL, 0,4 M). On s'est ensuite assuré du déroulement de la réaction en conditions inerte en remplaçant l'air dans le ballon par de l'azote. On a ensuite ajouté 3 équivalents de $NaBH_3CN$ (1,0755 g, 17,11 mmol, 3,0 éq) en portions en conservant notre atmosphère inerte et une température de 15 °C. Le contenu du ballon a alors été agité pendant une période de 2 h à 15 °C. Une fois l'attente terminée, le ballon a désormais pu revenir à température pièce. Une quantité d'eau a alors été ajoutée au ballon. On y a ensuite ajouté une solution de $NaOH$ 50 % jusqu'à ce que le mélange ait un pH basique. L'extraction a alors été effectuée avec de l'eau distillée et 3 portions d'éther. Les portions organiques récupérées ont été séchées par $MgSO_4$ puis concentrées sous vide pour enlever le solvant en trop et obtenir notre produit brut. Le produit attendu **75** (75 %) a été obtenu par recristallisation dans l'hexane à une température d'environ 40 °C.

Protocole général pour l'allylation des indolines :

Dans un ballon, on a ajouté 1 équivalent d'indoline **74**, **91**, **93** ou **99** dans le DMF 4,5 M et on y a ajouté 1,5 équivalents de triéthylamine. Lors de l'allylation de **97**, on a ajouté 5 % molaire de HMPA dans le mélange réactionnel. Le mélange a ensuite été porté à une température de 0 °C pour ajouter goutte à goutte 1,5 équivalent de bromure d'allyle **24**. Le mélange a ensuite été porté à 40 °C pendant environ 12 heures. À la suite du temps d'attente, on a ajouté de l'eau froide au mélange et on a extrait le produit à l'aide d'eau distillée et 3 portions de DCM. Un dernier lavage a ensuite été effectué avec de l'eau froide et les portions organiques ont été séchées à l'aide de MgSO₄ anhydre. Le brut a alors été concentré sous vide et notre produit d'intérêt a finalement été purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant à 5 % d'acétate d'éthyle et 95 % d'hexane.

N-allylindoline :

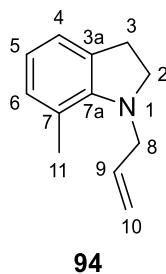
87 %, Liquide jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,95 (t, $J = 8,3$ Hz, C_3H , 2H), 3,33 (t, $J = 8,3$ Hz, C_2H , 2H), 3,70 (dt, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, C_8H , 2H), 5,18 (dd, $J_1 = 10,2$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, C_{10}H , 1H), 5,28 (dd, $J_1 = 17,1$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, C_{10}H , 1H), 5,86 - 5,96 (m, C_9H , 1H), 6,50 (d, $J = 7,8$ Hz, C_7H , 1H), 6,65 (t, $J = 7,3$ Hz, C_5H , 1H), 7,04 (d, $J = 7,8$ Hz, C_4H , 1H), 7,07 (d, $J = 7,0$ Hz, C_6H , 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 28,5 (C_3), 52,1 (C_8), 53,2 (C_2), 107,3 (C_7), 117,3 (C_{10}), 117,7 (C_5), 124,4 (C_4), 127,2 (C_6), 130,2 (C_{3a}), 134,2 (C_9), 152,2 (C_{7a}).

IR: 3073 (m), 3048 (m), 3025 (m), 2950 (m), 2918 (m), 2811 (i), 1644 (f), 1606 (m).

Les données spectrales correspondent avec celles disponibles dans la littérature. [34]

7-méthyl-N-allylindoline:

67 %, Liquide jaunâtre.

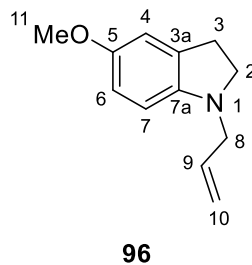
RMN ^1H (CDCl_3) : 2,32 (s, C_{11}H , 3H), 2,96 (t, $J = 8,5$ Hz, C_3H , 2H), 3,38 (t, $J = 8,6$ Hz, C_2H , 2H), 3,85 - 3,88 (m, C_8H , 2H), 5,13 - 5,27 (m, C_{10}H , 2H), 5,83 - 5,94 (m, C_9H , 1H), 6,66 (t, $J = 7,4$ Hz, C_5H , 1H), 6,84 (d, $J = 6,9$ Hz, C_4H , 1H), 6,95 (d, $J = 7,1$ Hz, C_6H , 1H).

Les signaux RMN ^1H de ce produit sont doublés en raison de la présence de conformères.

RMN ^{13}C (CDCl_3): 19,3 (C_{11}), 28,9 (C_3), 53,4 (C_8), 54,7 (C_2), 116,8 (C_{10}), 119,4 (C_5), 120,3 (C_{3a}), 122,4 (C_4), 130,5 (C_6), 131,5 (C_7), 135,1 (C_9), 150,1 (C_{7a}).

IR: 3073 (f), 3046 (f), 3010 (f), 2946 (i), 2915 (i), 2847 (i), 1642 (f), 1601 (m).

SM-HR: m/z trouvée = 174,1276 et calculée = 174,1277 pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5-méthoxy-N-allylindoline:

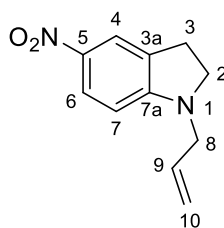
58 %, Liquide Jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,90 (t, $J = 8,1$ Hz, C_3H , 2H), 3,26 (t, $J = 8,1$ Hz, C_2H , 2H), 3,62 (dt, $J_1 = 6,1$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, C_8H , 2H), 3,73 (s, C_{11}H , 3H), 5,16 – 5,30 (m, C_{10}H , 2H), 5,92 (ddt, $J_1 = 17,1$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, $J_3 = 6,1$ Hz, C_9H , 1H), 6,44 (d, $J = 8,4$ Hz, C_7H , 1H), 6,61 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, C_6H , 1H), 6,729-6,735 (m, C_4H , 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 28,9 (C_3), 53,5 (C_8), 54,0 (C_{11}), 56,0 (C_2), 108,0 (C_7), 111,7 (C_4), 112,0 (C_6), 117,3 (C_{10}), 132,0 (C_{3a}), 134,6 (C_9), 146,6 (C_{7a}), 153,0 (C_5).

IR: 3075 (f), 2947 (m), 2828 (m), 1644 (f), 1594 (m).

SM-HR: m/z trouvée = 190,1219 et calculée = 190,1226 pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5-nitro-N-allylindoline:**98**

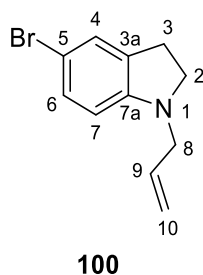
59 %, Solide brun-jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,08 (t, $J = 8,7$ Hz, C_3H , 2H), 3,66 (t, $J = 8,7$ Hz, C_2H , 2H), 3,85 (dt, $J_1 = 5,7$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, C_8H , 2H), 5,22-5,28 (m, C_{10}H , 2H), 5,81 (ddt, $J_1 = 17,3$ Hz, $J_2 = 9,9$ Hz, $J_3 = 5,7$ Hz, C_9H , 1H), 6,28 (d, $J = 8,3$ Hz, C_7H , 1H), 7,89 (s, C_4H , 1H), 8,03 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, C_6H , 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 27,1 (C_3), 49,6 (C_8), 52,3 (C_2), 103,7 (C_{10}), 118,2 (C_7), 120,8 (C_6), 126,6 (C_4), 129,9 (C_{3a}), 131,7 (C_9), 138,0 (C_5), 156,8 (C_{7a}).

IR: 3084 (f), 2965 (f), 2868 (m), 1643 (f), 1607 (m), 1586 (m), 1516 (m), 1309 (m).

SM-HR: m/z trouvée = 205,0963 et calculée = 205,0972 pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5-bromo-N-allylindoline:

35 %, Liquide jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3): 2,94 (t, $J = 8,4$ Hz, C_3H , 2H), 3,35 (t, $J = 8,4$ Hz, C_2H , 2H), 3,67 (dt, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, C_8H , 2H) 5,18-5,29 (m, C_{10}H , 2H), 5,86 (ddt, $J_1 = 17,1$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, $J_3 = 6,0$ Hz, C_9H , 1H), 6,33 (d, $J = 8,2$ Hz, C_7H , 1H), 7,11-7,14 (m, C_4H et C_6H , 2H).

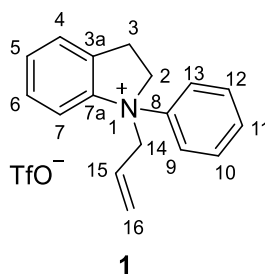
RMN ^{13}C (CDCl_3): 28,3 (C_3), 51,8 (C_8), 53,2 (C_2), 108,4 (C_7), 109,1 (C_5), 117,6 (C_{10}), 127,4 (C_6), 129,8 (C_4), 132,6 (C_{3a}), 133,5 (C_9), 151,2 (C_{7a}).

IR: 3076 (f), 2957 (f), 2918 (m), 2819 (m), 1643 (f), 1598 (m).

SM-HR : m/z trouvée = 238,0200 et calculée = 238,0226 pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Arylation des *N*-allylindolines **69, 94, 96, 98** et **100**:

Dans un ballon sec, on a ajouté quelques tamis moléculaires activés et 5 équivalents de CsF. On a ensuite ajouté le MeCN 0,2 M fraîchement séché. Le mélange a été purgé à l'azote pour assurer un milieu inerte. On a ensuite ajouté le triflate **80** et finalement la *N*-allylindoline **69, 94, 96, 98** ou **100** à la suspension. Le mélange a été agité à température pièce pendant 1 heure. Le produit a été extrait à l'aide d'une solution d'eau saturée en NaCl et 3 portions de DCM. Les fractions organiques ont été séchées sur MgSO₄ anhydre et le brut a été obtenu par concentration sous vide des fractions organiques récupérées. Le sel d'intérêt a été séparé par colonne chromatographique sur gel de silice. On a utilisé un éluant 100 % acétate d'éthyle pour l'élution des produits non-chargés indésirés et finalement un éluant 100 % méthanol pour le produit chargé voulu. Puisque le méthanol est reconnu pour solubiliser des espèces non voulues présentes dans la silice, le produit a été concentré sous vide et a été filtré pour obtenir seulement l'espèce d'intérêt. Parfois, le produit voulu n'est pas d'une pureté optimale et doit être re-purifié par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant de 5 % méthanol et 95 % chloroforme.

Sel d'indoline 1 :

76 %, Liquide jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,21-3,29 (m, C_3H , 1H), 3,38 (ddd, $J_1 = 16,4$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, $J_3 = 5,0$ Hz, C_3H , 1H), 4,57 (ddd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 7,9$ Hz, $J_3 = 4,7$ Hz, C_2H , 1H), 4,83-4,91 (m, C_2H et C_{14}H , 2H), 5,16-5,21 (m, C_{16}H , 1H), 5,54-5,65 (m, C_{14}H et C_{16}H , 2H), 5,84 (dd, $J_1 = 15,3$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, C_{15}H , 1H), 7,46-7,63 (m, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$, 9H).

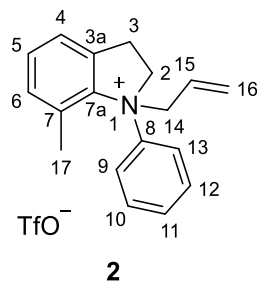
RMN ^{13}C (CDCl_3): 27,7 (C_3), 68,9 (C_2), 70,4 (C_{14}), 119,0 (CF_3), 120,8 (C_7), 121,5 (C_9 et C_{13}), 130,6 (C_{10} et C_{12}), 135,5 (C_{3a}), 142,4 (C_8), 146,1 (C_{7a}).

Carbones non assignés : 122,3, 124,4, 127,2, 129,1, 130,2 et 131,7 (C_4 , C_5 , C_6 , C_{11} , C_{15} et C_{16}).

IR : 3069 (i), 1589 (f), 1487 (f), 1459 (f)

SM-HR : m/z trouvée = 236,1434 et calculée = 236,1434 pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}$ (M^+).

L'analyse SM-HR omet la présence du contre-ion -OTf.

Sel d'indoline 2 :

31 %, Solide blanc.

Point de fusion : 115,5 – 116,9 °C.

RMN ^1H (CDCl_3): 2,03 (s, C_{17}H , 3H), 3,26-3,40 (m, C_3H , 2H), 4,41-4,48 (m, C_2H , 1H), 4,73 (dd, $J_1 = 12,7$ Hz, $J_2 = 5,1$ Hz, C_2H , 1H), 4,99-5,06 (m, C_{14}H , 1H), 5,38-5,48 (m, C_{14}H , 1H), 5,57 (d, $J = 10,2$ Hz, C_{16}H , 1H), 5,65 (dd, $J_1 = 12,8$ Hz, $J_2 = 8,9$ Hz, C_{16}H , 1H), 6,04 (d, $J = 16,7$ Hz, C_{15}H , 1H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, C_6H , 1H), 7,40 (d, $J = 7,6$ Hz, C_4H , 1H) 7,52-7,59 (m, C_5H , C_9H , C_{10}H , C_{11}H , C_{12}H et C_{13}H , 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 18,4 (C_{17}), 28,7 (C_3), 67,0 (C_2), 72,6 (C_{14}), 119,2 (CF_3), 120,9 (C_9 et C_{13}), 131,1 (C_{10} et C_{12}), 133,0 (C_7), 136,8 (C_{3a}), 140,6 (C_8), 147,4 (C_{7a}).

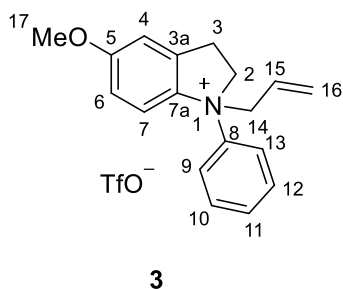
Carbones non assignés : 122,4, 123,9, 125,0, 130,0, 130,5, 130,7 et 132,1 (C_4 , C_5 , C_6 , C_{11} , C_{15} et C_{16}).

Présence d'un signal supplémentaire en raison de conformères.

IR : 3014 (i), 1590 (f), 1494 (f), 1458 (f).

SM-HR : m/z trouvée = 250,1582 et calculée = 250,1590 pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}$ (M^{*+}).

L'analyse SM-HR omet la présence du contre-ion -OTf.

Sel d'indoline 3 :

38 %, Liquide jaune.

RMN ^1H (CDCl_3): 3,17-3,26 (m, C_3H , 1H), 3,33 (ddd, $J_1 = 16,3$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, $J_3 = 4,5$ Hz, C_3H , 1H), 3,88 (s, C_{17}H , 3H), 4,54 (ddd, $J_1 = 12,1$ Hz, $J_2 = 7,7$ Hz, $J_3 = 4,5$ Hz, C_2H , 1H), 4,77-4,86 (m, C_2H et C_{14}H , 2H), 5,09-5,15 (m, C_{14}H , 1H), 5,55-5,69 (m, C_{16}H , 2H), 5,83 (d, $J = 16,5$ Hz, C_{15}H , 1H), 7,05 (d, $J = 9,8$ Hz, C_9H et C_{13}H , 2H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, C_6H , 1H), 7,48-7,57 (m, C_4H , C_7H , C_{10}H , C_{11}H et C_{12}H , 5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 27,9 (C_3), 56,1 (C_{17}), 69,2 (C_2), 70,6 (C_{14}), 111,2 (C_4), 115,7 (C_6), 119,2 (CF_3), 121,5 (C_9 et C_{13}), 130,6 et 130,7 (C_{10} et C_{12}), 134,8 (C_{3a}), 137,3 (C_8), 146,5 (C_{7a}) 162,0 (C_5).

Carbones non assignés : 121,7, 122,4, 124,8 et 130,0 (C_7 , C_{11} , C_{15} , C_{16}).

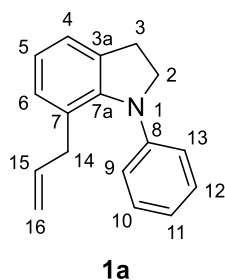
IR : 3074 (i), 1602 (m).

SM-HR : m/z trouvée = 266,1534 et calculée = 266,1539 pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ (M^{*+}).

L'analyse SM-HR omet la présence du contre-ion -OTf.

Réarrangement aza-Claisen :

Dans un ballon, on a ajouté le sel d'indoline **1** (1,4485 g, 3,76 mmol, 1,0 éq). On a ajouté ensuite un mélange 2/1 de glycérol et d'eau (11,3 mL, 0,3 M). On a ensuite ajouté le NaHCO_3 (0,3432 g, 4,09 mmol, 1,1 éq) et on a laissé agiter pendant 2 heures à 140 °C. Le ballon a ensuite été mis de côté jusqu'à ce qu'il atteigne la température pièce. On a extrait le produit brut à l'aide d'eau distillée et 3 portions de DCM. Le produit a été séché à l'aide de MgSO_4 anhydre et le brut a été concentré sous vide. Le produit d'intérêt a ensuite été séparé par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant constitué à 100 % d'hexane.

Produit de réarrangement 1a :

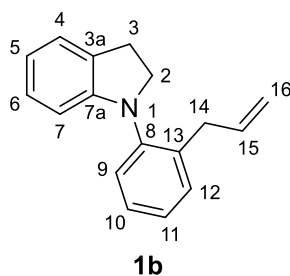
65 %, Liquide jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3): 2,99 (d, $J = 6,8$ Hz, C_{14}H , 2H), 3,06 (t, $J = 8,2$ Hz, C_3H , 2H), 3,99 (t, $J = 8,2$ Hz, C_2H , 2H), 4,88-4,98 (m, C_{16}H , 2H), 5,77 (ddt, $J_1 = 16,9$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz, $J_3 = 6,8$ Hz, C_{15}H , 1H), 6,88 (t, $J = 7,4$ Hz, C_5H , 1H), 6,93-6,99 (m, C_4H , C_6H , C_9H et C_{11}H , 4H), 7,09 (d, $J = 7,1$ Hz, C_{13}H , 1H), 7,24 (t, $J = 7,9$ Hz, C_{10}H et C_{12}H , 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 29,5 (C_3), 36,4 (C_{14}), 57,7 (C_2), 115,9 (C_{16}), 120,6 (C_9 et C_{13}), 121,6 (C_{11}), 121,8 (C_4), 122,6 (C_6), 126,1 (C_7), 128,2 (C_5), 128,6 (C_{10} et C_{12}), 133,7 (C_{3a}), 136,2 (C_{15}), 145,8 (C_{7a}), 148,8 (C_8).

IR: 3059 (f), 2975 (f), 2877 (f), 2846 (f), 1638 (f), 1589 (m).

SM-HR : m/z trouvée = 236,1434 et calculée = 236,1361 pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Produit de réarrangement **1b** :

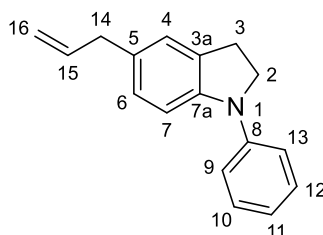
7 %, Liquide jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3): 3,09 (t, $J = 8,4$ Hz, C_3H , 2H), 3,31 (d, $J = 6,7$ Hz, C_{14}H , 2H), 3,93 (t, $J = 8,4$ Hz, C_2H , 2H), 5,02-5,11 (m, C_{16}H , 2H), 5,96 (ddt, $J_1 = 16,9$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz, $J_3 = 6,8$ Hz, C_{15}H , 1H), 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, C_7H , 1H), 6,93 (t, $J = 7,3$ Hz, C_{11}H , 1H), 7,00 (sl, C_5H , 1H), 7,08 (d, $J = 8,1$ Hz, C_9H , 1H), 7,20 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, C_{10}H et C_{12}H , 2H), 7,32 (t, $J = 7,9$ Hz, C_4H et C_6H , 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 28,1 (C_3), 39,7 (C_{14}), 52,1 (C_2), 108,0 (C_{16}), 115,2 (C_{11}), 117,2 (C_7 et C_9), 120,5 (C_5), 125,3 (C_4), 126,9 (C_6), 129,1 (C_{10} et C_{12}), 130,5 (C_{13}), 131,7 (C_{3a}), 138,3 (C_{15}), 144,3 (C_{7a}), 145,3 (C_8).

IR: 3059 (f), 2922 (m), 2847 (m), 1637 (f), 1597 (m).

SM-HR : m/z trouvée = 236,1434 et calculée = 236,1361 pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Produit de réarrangement 1c :

Structure proposée
1c

8 %, Liquide jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3): 3,14-3,21 (m, C_3H , 2H), 3,49 (dd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 6,7$ Hz, C_{14}H , 2H), 3,80 (sl, C_2H , 2H), 5,04-5,13 (m, C_{16}H , 2H), 5,93-6,08 (m, C_{15}H , 1H), 6,24 (dd, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, C_7H , 1H), 6,72 (dtd, $J_1 = 12,8$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 0,9$ Hz, C_6H , 1H), 7,01 (dt, $J_1 = 11,4$ Hz, $J_2 = 7,7$ Hz, C_{11}H , 1H), 7,17-7,39 (m, C_4H , C_9H , C_{10}H , C_{12}H et C_{13}H , 5H).

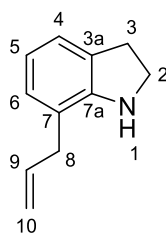
RMN ^{13}C (CDCl_3): 29,0 (C_3), 35,6 (C_{14}), 55,5 (C_2), 108,2 (C_{16}), 115,8 et 117,9 (C_9 et C_{13}), 124,6 (C_7), 125,2 (C_{11}), 126,2 (C_6), 127,2 et 127,7 (C_{10} et C_{12}), 130,1 (C_5), 130,4 (C_4), 137,5 (C_{15}), 138,5 (C_{3a}), 143,8 (C_{7a}), 151,4 (C_8).

IR: 3071 (m), 3024 (m), 2922 (m), 2843 (m), 1636 (f), 1607 (m), 1596 (m), 1579 (m).

SM-HR : m/z trouvée = 236,1434 et calculée = 236,1361 pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Réarrangement de la *N*-allylindoline **69** avec BF₃ :

Dans un ballon, on a ajouté le *N*-allylindoline **69** (0,3411 g, 2,14 mmol, 1,0 éq) et du BF₃ · Et₂O (0,5423 g, 3,82 mmol, 1,8 éq). Le mélange a été agité pendant 2 h à 140 °C. Le mélange est alors refroidi à température pièce. L'extraction du brut a été effectuée avec de l'eau distillée saturée en NaHCO₃ et 3 portions d'éther. Les fractions recueillies ont été séchées à l'aide de MgSO₄ anhydre et le brut a été concentré sous vide. Le produit attendu a été retiré du brut à l'aide d'une colonne chromatographique sur gel de silice. On a utilisé un éluant à 1 % d'éther et 99 % hexane pour retirer le *N*-allylindoline non réagis et on a retiré le produit d'intérêt avec un éluant 100 % éther.

7-Allylindoline :**70**

8 %, Liquide jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3): 3,04 (t, $J = 8,4$ Hz, C_3H , 2H), 3,26 (d, $J = 6,4$ Hz, C_8H , 2H), 3,55 (t, $J = 8,4$ Hz, C_2H , 2H), 5,08-5,13 (m, C_{10}H , 2H), 5,93 (ddt, $J_1 = 16,9$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, $J_3 = 6,4$ Hz, C_9H , 1H), 6,69 (t, $J = 7,4$ Hz, C_5H , 1H), 6,87 (d, $J = 7,4$ Hz, C_6H , 1H), 7,03 (d, $J = 7,2$ Hz, C_4H , 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 29,8 (C_3), 36,4 (C_8), 47,1 (C_2), 115,7 (C_{10}), 118,8 (C_4), 120,5 (C_7), 122,7 (C_6), 127,5 (C_5), 129,2 (C_{3a}), 136,0 (C_9), 150,1 (C_{7a}).

IR: 3377 (m), 3050 (f), 2927 (f), 2846 (m), 1636 (m), 1600 (m).

Les données spectrales correspondent avec celles disponibles dans la littérature. [34]

Réarrangement de la *N*-allylindoline **69** avec H₂SO₄:

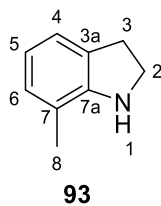
Dans un ballon, on a ajouté un mélange de glycérol et d'eau distillée (2/1) (2,1 mL, 0,8 M) suivi d'acide sulfurique concentré (0,3mL, 5,62 mmol, 3,4 éq). On y a ensuite ajouté de la *N*-allylindoline **56** (0,2645 g, 1,66 mmol, 1,0 éq). Le tout a été agité pendant 24 h à 140 °C. Le mélange a ensuite été refroidi à température pièce. Une fois le temps d'attente terminé, la mixture a été basifiée et extraite à l'aide d'eau distillée et 4 portions d'éther. Les portions organiques ont été lavées à l'aide d'une solution d'eau saturée en NaCl. Les portions organiques récupérées lors de l'extraction ont été séchées par MgSO₄ anhydre et le brut a été concentré sous vide. Le produit d'intérêt a été obtenu par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant composé à 100 % d'hexane pour retirer le substrat non voulu et ensuite un éluant constituer de 1 % d'acétone et 99% hexane a été employé pour retrouver le produit d'intérêt **70** (12 %).

Arylation de la 7-allylindoline **70** :

Dans un ballon sec, on a ajouté une quantité de MeCN (0,8 mL, 0,5 M) fraîchement séché. On y a ensuite ajouté du CsF (0,0612 g, 0,40 mmol, 2,1 éq) et quelques tamis moléculaires. L'atmosphère contenue dans le ballon a été remplacée par de l'azote et la 7-allylindoline **70** (0,0305 g, 0,19 mmol, 1,0 éq) a été ajoutée goutte à goutte à la suspension. Le mélange a été agité à température pièce pendant 5 h. Le brut a été récupéré à la suite de l'extraction à l'aide d'eau distillée et de 3 portions d'acétate d'éthyle. Une fois les portions organiques récupérées, on a séché à l'aide de MgSO₄ anhydre et on a obtenu le produit brut en concentrant sous vide. Le produit voulu **1a** (19 %) est ensuite séparé par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant à 100 % d'hexanes.

Réduction des indoles **90**, **91** et **92**.

Dans un ballon, on a ajouté 1 équivalent d'indole **90**, **91** ou **92** et de l'acide acétique glacial 0,1 M. Après avoir refroidi le mélange à 0 °C, on y a ajouté 3 équivalents de NaBH₃CN en plusieurs portions. En ce qui concerne l'indoline **90**, on a plutôt refroidi le mélange à 15 °C et on y a ajouté 5,5 équivalents de NaBH₃CN. On a agité ce mélange pendant 5 minutes avant de le laisser agiter pendant 1 à 4 h à température pièce. Le mélange a ensuite été extrait avec de l'eau distillée et 3 portions de DCM. Le brut a été récupéré par concentration sous vide. Le produit d'intérêt a ensuite été séparé du brut par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant allant de 5 à 20 % d'acétate d'éthyle complété par de l'hexane.

7-méthylindoline :

90 %, Liquide rougeâtre.

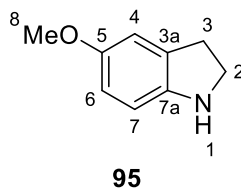
RMN ^1H (CDCl_3): 2,12 (s, C_8H , 3H), 3,04 (t, $J = 8,4$ Hz, C_3H , 2H), 3,55 (t, $J = 8,4$ Hz, C_2H , 2H), 6,65 (t, $J = 7,4$ Hz, C_5H , 1H), 6,85 (d, $J = 7,0$ Hz, C_4H , 1H), 6,98 (d, $J = 7,2$ Hz, C_6H , 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 16,8 (C_8), 30,1 (C_3), 47,2 (C_2), 118,8 (C_5), 118,9 (C_7), 122,1 (C_4), 128,1 (C_6), 128,6 (C_{3a}), 150,1 (C_{7a}).

IR: 3370 (i), 3049 (f), 3021 (f), 2930 (i), 2847 (m), 1602 (m).

SM-HR: m/z trouvée = 134,0966 et calculée = 134,0964 pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Les données spectrales correspondent avec celles disponibles dans la littérature. [41]

5-méthoxyindoline :

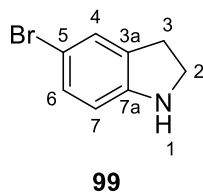
87 %, Liquide jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3): 3,01 (t, $J = 8,3$ Hz, C_3H , 2H), 3,53 (t, $J = 8,3$ Hz, C_2H , 2H), 3,74 (s, C_8H , 3H), 6,59 (d, $J = 1,4$ Hz, C_7H , 2H), 6,76 (t, $J = 1,3$ Hz, C_4H , 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 30,5 (C_3), 47,8 (C_2), 56,0 (C_8), 110,1 (C_4), 111,6 (C_6), 112,1 (C_7), 131,2 (C_{3a}), 145,3 (C_{7a}), 153,5 (C_5).

IR: 3362 (m), 3027 (f), 2937 (m), 2831 (m), 1596 (m).

Les données spectrales correspondent avec celles disponibles dans la littérature. [41]

5-bromoindoline:

52 %, Solide brun.

Point de fusion : 35,7 – 37,5 °C.

RMN ^1H (CDCl_3): 3,01 (t, $J = 8,4$ Hz, C_3H , 2H), 3,56 (t, $J = 8,4$ Hz, C_2H , 2H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, C_7H , 1H), 7,09 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, C_6H , 2H), 7,19 (s, C_4H , 1H).

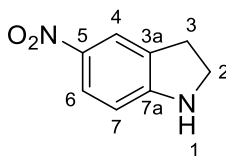
RMN ^{13}C (CDCl_3): 29,7 (C_3), 47,6 (C_2), 110,1 (C_5), 110,5 (C_7), 127,6 (C_6), 129,8 (C_4), 131,8 (C_{3a}), 150,7 (C_{7a}).

IR: 3376 (m), 3061 (f), 2996 (f), 2936 (m), 2876 (m), 1600 (m).

Les données spectrales correspondent avec celles disponibles dans la littérature. [42]

Réduction du 5-nitroindole **89** :

Dans un ballon, on a ajouté le 5-nitroindole **89** (0,5044 g, 3,11 mmol, 1,0 éq) et le TFA (4,5 mL, 0,7 M). On a ensuite ajouté du triéthylsilane (1,3 mL, 8,16 mmol, 2,6 éq) et on a agité le mélange à 50 °C pendant 30 minutes. Une fois le temps d'attente terminé, on a refroidi le mélange à température pièce et on a neutralisé l'acide à l'aide d'une solution d'eau à 50 % de NaOH. L'extraction a alors été réalisée à l'aide d'eau distillée et 3 portions de DCM. Les portions récupérées ont été séchées sur Na₂SO₄ anhydre et le brut a été récupéré par concentration sous vide. Le produit a été récupéré par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant à 30 % d'acétate d'éthyle complété par de l'hexane.

5-nitroindoline :**97**

81 %, Solide orange.

Point de fusion : 92,3 – 93,7 °C.

RMN ^1H (CDCl_3): 3,12 (t, $J = 8,4$ Hz, C_3H , 2H), 3,76 (td, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, C_2H , 2H), 4,51 (sl, NH , 1H), 6,5 (d, $J = 8,7$ Hz, C_7H , 1H), 7,94 (s, C_4H , 1H), 7,99 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, C_6H , 1H).

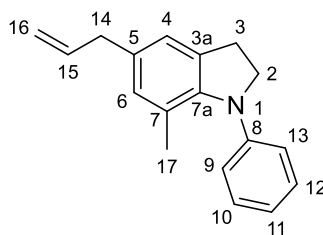
RMN ^{13}C (CDCl_3): 28,4 (C_3), 47,4 (C_2), 106,2 (C_7), 121,1 (C_6), 126,2 (C_4), 129,1 (C_{3a}), 139,1 (C_5), 157,4 (C_{7a}).

IR: 3343 (i), 3017 (f), 2954 (f), 2914 (f), 2888 (f), 1610 (i), 1509 (i), 1345 (f).

Les données spectrales correspondent avec celles disponibles dans la littérature. [37]

Réarrangement aza-Claisen optimisé général pour les sels d'indoline :

Dans un ballon, on a ajouté 1 équivalent de sel d'indoline **1**, **2** ou **3** suivis de l'éthanol 0,1 M. On a ensuite ajouté 1,5 équivalent de NaHCO₃ et ce mélange a ensuite été agité pendant 2 h à reflux. L'extraction du produit brut a été réalisée à l'aide d'eau distillée et de 3 portions de DCM. Les fractions organiques réunies ont été séchées à l'aide de Na₂SO₄ puis le solvant a été retiré par évaporateur rotatif. Le produit d'intérêt **1a** (57 %), **1b** (5 %), **1c** (5 %), **2a** (28 %) et **3a** (44 %) ont été retiré du mélange brut par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant allant de 0 à 1 % d'éther et de 99 à 100 % d'hexanes.

Produit de réarrangement 2a :**2a**

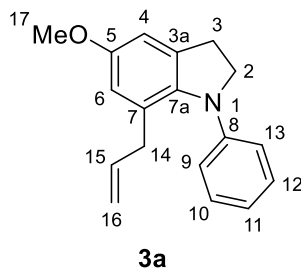
28 %, Liquide jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,89 (s, C_{17}H , 3H), 3,02 (t, $J = 8,2$ Hz, C_3H , 2H), 3,31 (d, $J = 6,8$ Hz, C_{14}H , 2H), 4,00 (t, $J = 8,2$ Hz, C_2H , 2H), 5,02-5,12 (m, C_{16}H , 2H), 5,97 (ddt, $J_1 = 16,9$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, $J_3 = 6,8$ Hz, C_{15}H , 1H), 6,76 (s, C_6H , 1H), 6,89 (d, $J = 7,5$ Hz, C_4H , C_{10}H et C_{12}H , 3H), 6,94 (t, $J = 7,3$ Hz, C_{11}H , 1H), 7,21-7,25 (m, C_9H et C_{13}H , 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 19,2 (C_{17}), 29,7 (C_3), 39,8 (C_{14}), 57,9 (C_2), 115,3 (C_{16}), 120,4 (C_9 et C_{13}), 121,4 (C_{11}), 122,5 (C_4), 124,0 (C_5), 128,6 (C_{10} et C_{12}), 129,7 (C_6), 133,4 (C_7), 133,9 (C_{3a}), 138,2 (C_{15}), 144,6 (C_{7a}), 148,7 (C_8).

IR: 3059 (f), 3003 (f), 2946 (m), 2899 (m), 2847 (m), 1637 (f), 1595 (m).

SM-HR : m/z trouvée = 250,1590 et calculée = 250,1518 pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Produit de réarrangement 3a:

44 %, Liquide jaunâtre.

RMN ^1H (CDCl_3): 3,00 (d, $J = 6,8$ Hz, C_3H et C_{14}H , 4H), 3,78 (s, C_{17}H , 3H), 4,01 (t, $J = 7,2$ Hz, C_2H , 2H), 4,94-5,01 (m, C_{16}H , 2H), 5,81 (ddt, $J_1 = 16,9$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz, $J_3 = 6,8$ Hz, C_{15}H , 1H), 6,57 (s, C_6H , 1H), 6,72 (s, C_4H , 1H), 6,88 (d, $J = 7,9$ Hz, C_9H et C_{13}H , 2H), 6,93 (t, $J = 7,5$ Hz, C_{11}H , 1H), 7,21-7,25 (m, C_{10}H et C_{12}H , 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 30,2 (C_3), 36,5 (C_{14}), 55,7 (C_2), 58,5 (C_{17}), 109,0 (C_6), 113,1 (C_4), 116,4 (C_9 et C_{13}), 119,9 (C_{16}), 121,3 (C_{11}), 128,2 (C_7), 128,7 (C_{10} et C_{12}), 135,7 (C_{3a}), 136,1 (C_{15}), 139,6 (C_{7a}), 149,8 (C_8), 155,8 (C_5).

IR: 3060 (f), 3027 (f), 2937 (m), 2900 (m), 2833 (f), 1595 (m).

SM-HR : m/z trouvée = 266,1539 et calculée = 266,1467 pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Réarrangement aza-Claisen optimisé général pour les sels d'indoline par micro-onde.

Dans un vial micro-onde, on ajoute 1 équivalent de sel d'indoline **1**, **2** ou **3** et l'éthanol 0,1 M. Ensuite, on ajoute 1,5 équivalent de NaHCO₃. Le mélange est inséré dans le micro-ondes de laboratoire. La rotation est ajustée à 1000 rpm, la température à 140 °C et le temps de réaction est ajusté à 5 minutes. Une fois le vial refroidi jusqu'à température pièce, l'extraction est réalisée à l'aide d'eau distillée et de 3 portions de DCM. Les fractions organiques recueillies sont séchées avec Na₂SO₄ et le solvant est ensuite retiré concentration sous vide pour obtenir le produit brut. Le produit d'intérêt **1a** (55 %), **1b** (10 %), **1c** (7 %), **2a** (69 %) et **3a** (11 %) est retiré du mélange brut par colonne chromatographique sur gel de silice avec un éluant constitué de 0 à 1 % d'éther et de 99 à 100 % d'hexanes.

Références

1. Sanapo, G.F. and B. Daoust, *Copper-promoted iodovinylolation of amides: synthesis of β -functionalized enamides*. Tetrahedron Letters, 2008. **49**(26): p. 4196-4199.
2. Ricard, S., et al., *Synthesis of γ,δ -Unsaturated α -Aminoaldehydes Using a Copper-Catalyzed Vinylolation Reaction Followed by a Claisen Rearrangement*. The Journal of Organic Chemistry, 2016. **81**(12): p. 5066-5073.
3. Couture, G., *Étude systématique du réarrangement aza-Claisen : le réarrangement des sulfonamides*. 2022, Université du Québec à Trois-Rivières: Trois-Rivières. p. 217.
4. Claisen, L., *Über Umlagerung von Phenol-allyläthern in C-Allyl-phenole*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1912. **45**(3): p. 3157-3166.
5. Martín Castro, A.M., *Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades*. Chemical Reviews, 2004. **104**(6): p. 2939-3002.
6. Dewar, M.J.S., *Aromaticity and Pericyclic Reactions*. Angewandte Chemie International Edition in English, 1971. **10**(11): p. 761-776.
7. E. Doering, W.v. and W.R. Roth, *The overlap of two allyl radicals or a four-centered transition state in the cope rearrangement*. Tetrahedron, 1962. **18**(1): p. 67-74.
8. Fráter, G., et al., *Zur Stereochemie der aromatischen CLAISEN-Umlagerung*. Helvetica Chimica Acta, 1969. **52**(1): p. 335-361.
9. Vance, R.L., et al., *Transition structures for the Claisen rearrangement*. Journal of the American Chemical Society, 1988. **110**(7): p. 2314-2315.
10. Debnath, S. and S. Mondal, *A computational (DFT) study on aza-Claisen rearrangement: Effect of temperature, solvent and substitution on activation barrier*. Comput. Theor. Chem., 2014. **1046**: p. 42-48.
11. White, W.N. and E.F. Wolfarth, *The o-Claisen rearrangement. VIII. Solvent effects*. The Journal of Organic Chemistry, 1970. **35**(7): p. 2196-2199.
12. Kincaid, J.F. and D.S. Tarbell, *The Claisen Rearrangement. I. A Kinetic Study of the Rearrangement of Allyl p-Tolyl Ether in Diphenyl Ether Solution*. Journal of the American Chemical Society, 1939. **61**(11): p. 3085-3089.

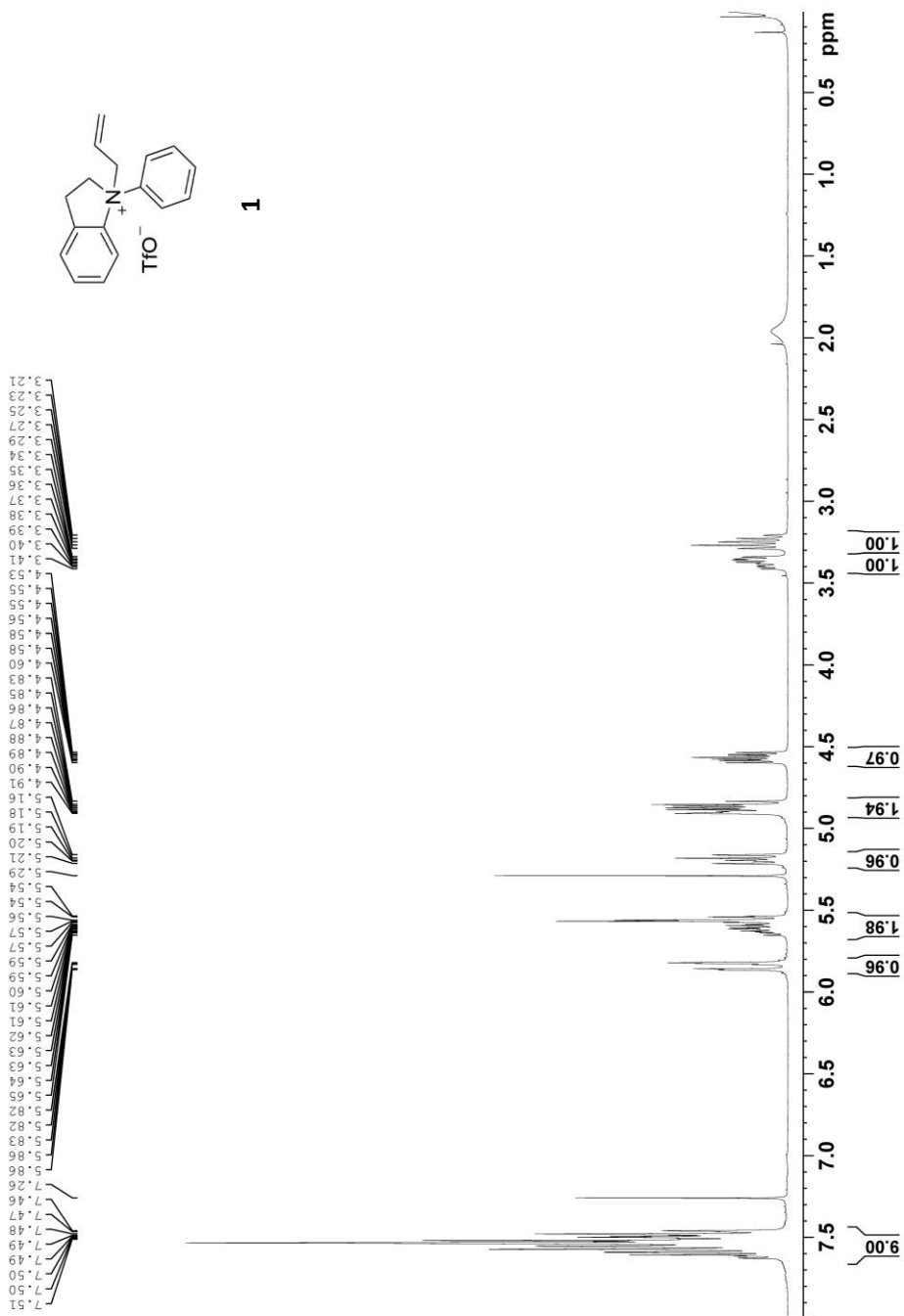
13. Gajewski, J.J., *The Claisen Rearrangement. Response to Solvents and Substituents: The Case for Both Hydrophobic and Hydrogen Bond Acceleration in Water and for a Variable Transition State*. Accounts of Chemical Research, 1997. **30**(5): p. 219-225.
14. Burrows, C.J. and B.K. Carpenter, *Substituent effects on the aliphatic Claisen rearrangement. 1. Synthesis and rearrangement of cyano-substituted allyl vinyl ethers*. Journal of the American Chemical Society, 1981. **103**(23): p. 6983-6984.
15. Gajewski, J.J., K.R. Gee, and J. Jurayj, *Energetic and rate effects of the trifluoromethyl group at C-2 and C-4 on the aliphatic Claisen rearrangement*. The Journal of Organic Chemistry, 1990. **55**(6): p. 1813-1822.
16. Coates, R.M., et al., *Synthesis and Claisen rearrangement of alkoxyallyl enol ethers. Evidence for a dipolar transition state*. Journal of the American Chemical Society, 1987. **109**(4): p. 1160-1170.
17. Borgulya, J., et al., *Umlagerung von Allyl-aryläthern und Allyl-cyclohexadienonen mittels Bortrichlorid*. Helvetica Chimica Acta, 1973. **56**(1): p. 14-75.
18. Lutz, R.P., *Catalysis of the Cope and Claisen rearrangements*. Chemical Reviews, 1984. **84**(3): p. 205-247.
19. Sonnenberg, F.M., *Rearrangement of allyl phenyl ethers*. The Journal of Organic Chemistry, 1970. **35**(9): p. 3166-3167.
20. Takai, K., et al., *Aliphatic claisen rearrangement promoted by organoaluminium compounds*. Tetrahedron Letters, 1981. **22**(40): p. 3985-3988.
21. Hiersemann, M., *The Pd(II)-Catalyzed and the Thermal Claisen Rearrangement of 2-Alkoxy carbonyl-Substituted Allyl Vinyl Ethers*. Synlett, 1999. **1999**(11): p. 1823-1825.
22. Jolidon, S. and H.-J. Hansen, *Untersuchungen über aromatische Amino-Claisen-Umlagerungen*. Helvetica Chimica Acta, 1977. **60**(3): p. 978-1032.
23. Marcinkiewicz, S., J. Green, and P. Mamalis, *The relation between the Claisen rearrangement of allyl ethers and their electronic structure: Rearrangement of N-allylamines*. Tetrahedron, 1961. **14**(3): p. 208-222.
24. Beholz, L.G. and J.R. Stille, *Lewis acid-promoted 3-aza-Cope rearrangement of N-alkyl-N-allylanilines*. The Journal of Organic Chemistry, 1993. **58**(19): p. 5095-5100.

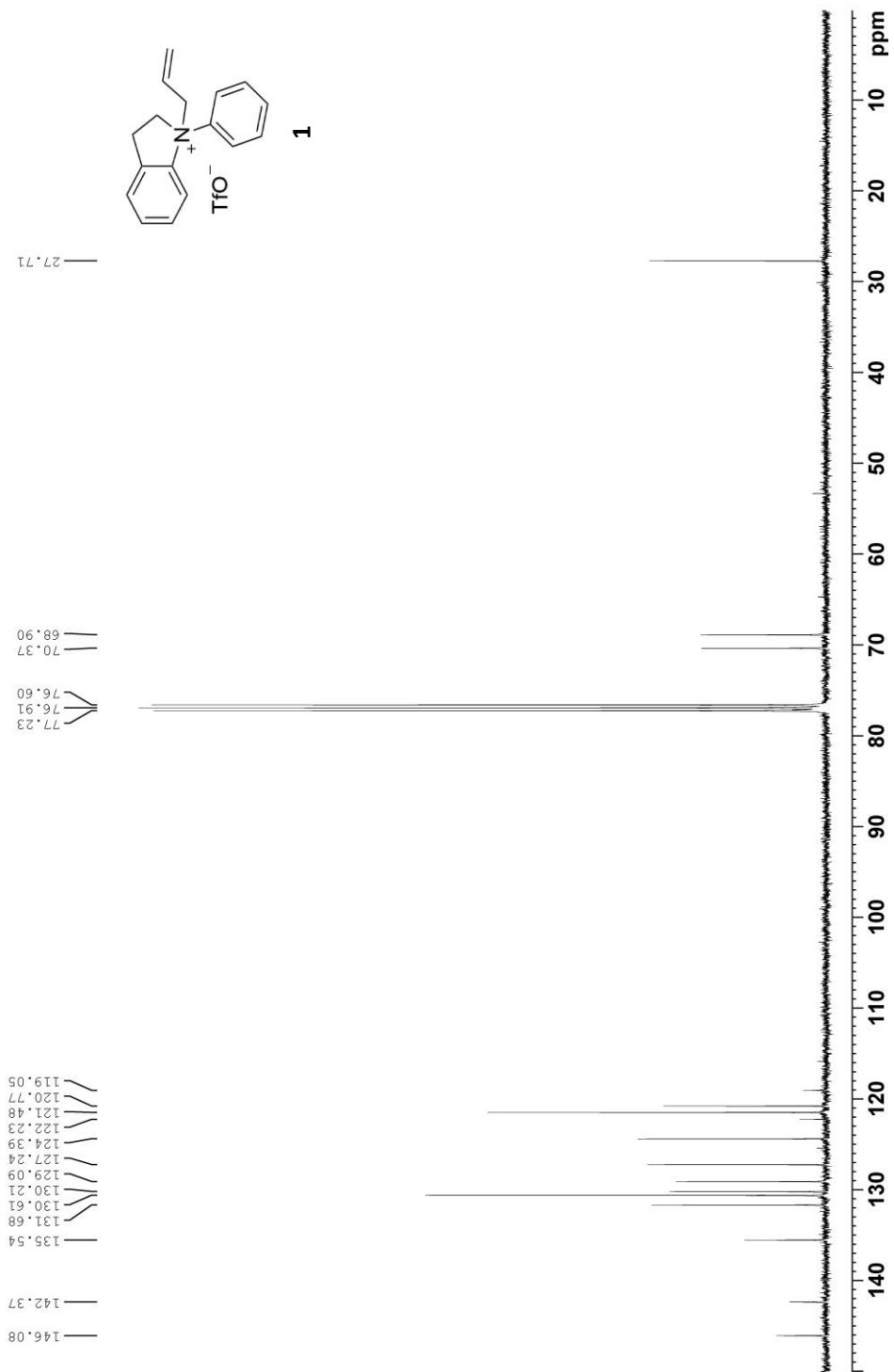
25. Wanniarachchi, Y.A., Y. Kogiso, and L.M. Slaughter, *Chiral Palladium Bis(acyclic diaminocarbene) Complexes as Enantioselective Catalysts for the Aza-Claisen Rearrangement*. *Organometallics*, 2008. **27**(1): p. 21-24.
26. Istrate, F.M. and F. Gagosz, *Gold(I)-catalyzed formation of furans by a Claisen-type rearrangement of ynenyl allyl ethers*. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2011. **7**: p. 878-885.
27. Piangiolino, C., et al., *The [Ru(CO)(porphyrin)]-Catalyzed Synthesis of N-Aryl-2-vinylaziridines*. *European Journal of Organic Chemistry*, 2007. **2007**(5): p. 743-750.
28. Cooper, M.A., et al., *A Convenient Method for the Aromatic Amino-Claisen Rearrangement of N-(1,1-Disubstituted-allyl)anilines*. *Synthesis*, 2001. **2001**(04): p. 0621-0625.
29. Katayama, H. and N. Takatsu, *Amino-Claisen Rearrangement. II. Quaternary Amino-Claisen Rearrangement of Anilinium Compounds with ortho Substituents*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1981. **29**(9): p. 2465-2477.
30. Izumi, T. and A. Kasahara, *The acid-catalyzed rearrangement of 1-N-allylindolines*. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1990. **27**(5): p. 1173-1175.
31. Johnson, C.R., M.I. Ansari, and A. Coop, *Tetrabutylammonium Bromide-Promoted Metal-Free, Efficient, Rapid, and Scalable Synthesis of N-Aryl Amines*. *ACS Omega*, 2018. **3**(9): p. 10886-10890.
32. Antilla, J.C., A. Klapars, and S.L. Buchwald, *The Copper-Catalyzed N-Arylation of Indoles*. *Journal of the American Chemical Society*, 2002. **124**(39): p. 11684-11688.
33. Gribble, G.W. and J.H. Hoffman, *Reactions of Sodium Borohydride in Acidic Media; VI. Reduction of Indoles with Cyanoborohydride in Acetic Acid*. *Synthesis*, 1977. **1977**(12): p. 859-860.
34. Anderson, W.K. and G. Lai, *Boron Trifluoride-Diethyl Ether Complex Catalyzed Aromatic Amino-Claisen Rearrangements*. *Synthesis*, 1995. **1995**(10): p. 1287-1290.
35. Hirsch, M., S. Dhara, and C.E. Diesendruck, *N-Arylation of Tertiary Amines under Mild Conditions*. *Organic Letters*, 2016. **18**(5): p. 980-983.
36. Lakshmi, B., U. Wefelscheid, and U. Kazmaier, *ChemInform Abstract: Synthesis of Aryl Stannanes from Silyl Triflates via Aryne Intermediates*. *Synlett*, 2011. **42**: p. 345-348.

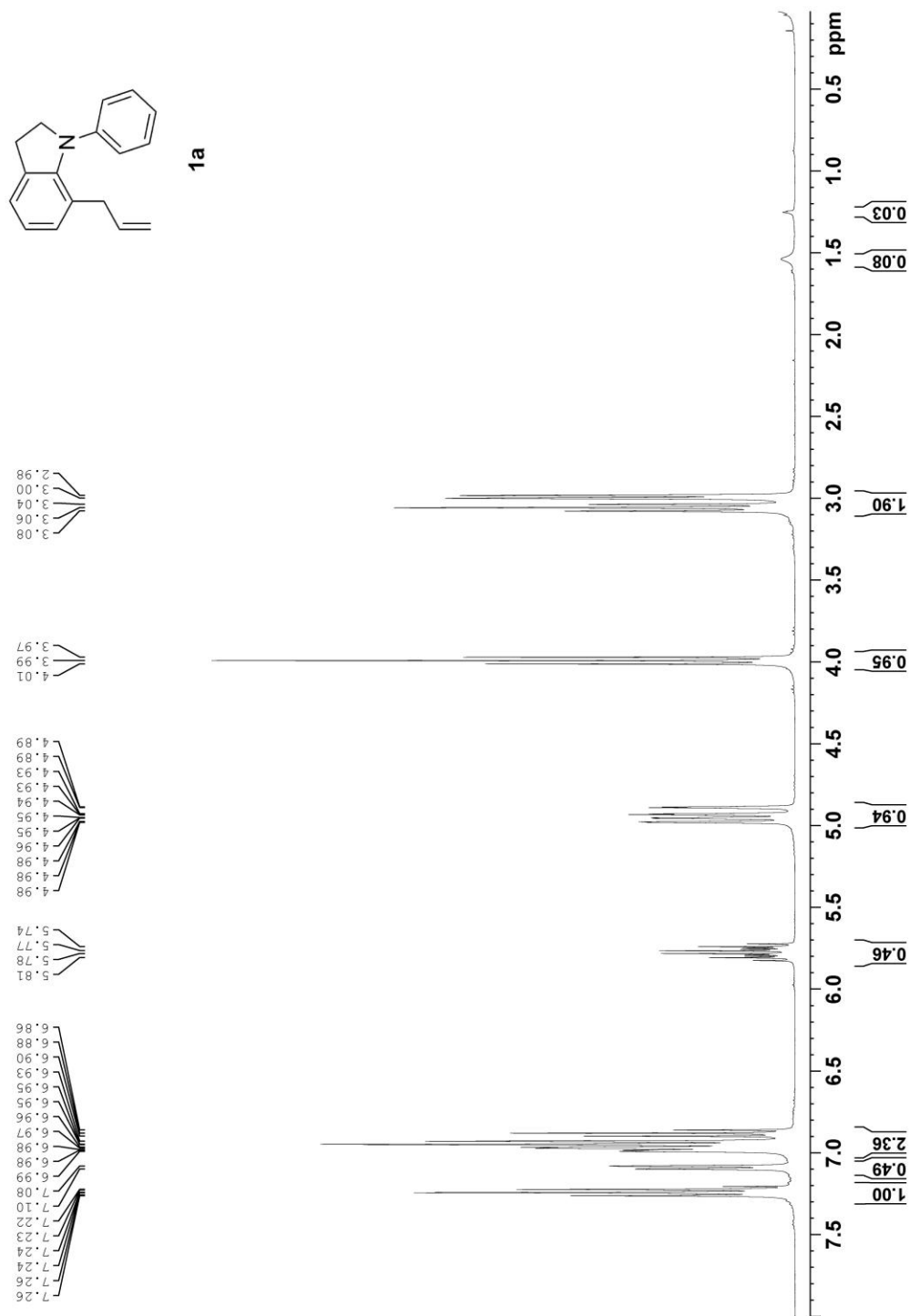
37. Rimpiläinen, T., et al., *Increased antibacterial properties of indoline-derived phenolic Mannich bases*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2021. **220**: p. 113459.
38. Liu, H., et al., *Immobilization of Cyclometalated Iridium Complex onto Multiwalled Carbon Nanotubes for Dehydrogenation of Indolines in Aqueous Solution*. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2017. **56**(40): p. 11413-11421.
39. Sharma, U., et al., *Palladium-Catalyzed Annulation of Diarylamines with Olefins through C-H Activation: Direct Access to N-Arylindoles*. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014. **53**(44): p. 11895-11899.
40. Yu, Y.-J., et al., *Lewis Base-Boryl Radicals Enabled the Desulfurizative Reduction and Annulation of Thioamides*. *Org. Lett.*, 2018. **20**(1): p. 24-27.
41. Cho, H., F. Toeroek, and B. Toeroek, *Selective reduction of condensed N-heterocycles using water as a solvent and a hydrogen source*. *Org. Biomol. Chem.*, 2013. **11**(7): p. 1209-1215.
42. Sharma, D.K., et al., *Design and synthesis of novel N,N'-glycoside derivatives of 3,3'-diindolylmethanes as potential antiproliferative agents*. *MedChemComm*, 2012. **3**(9): p. 1082-1091.

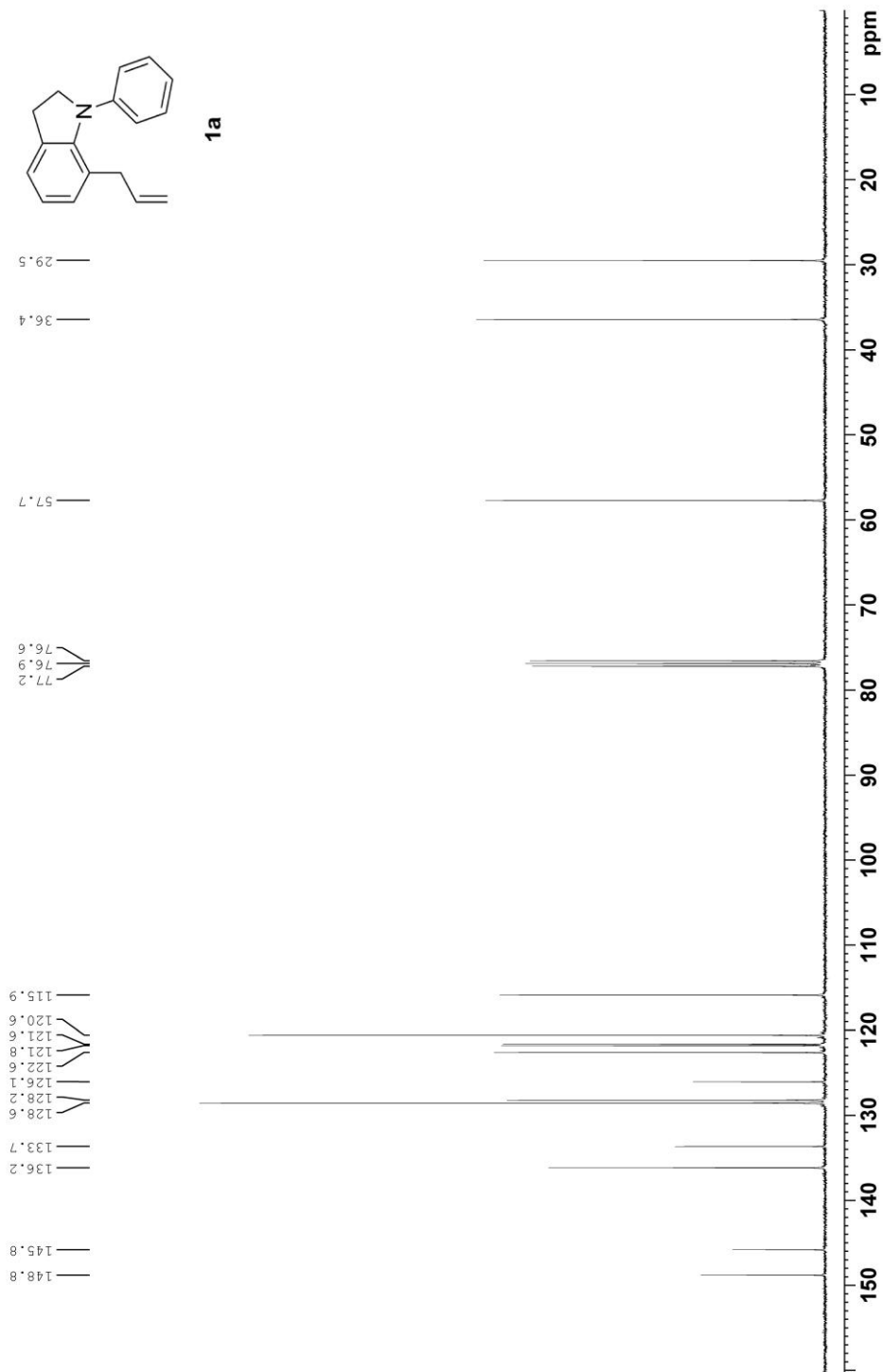
Annexe

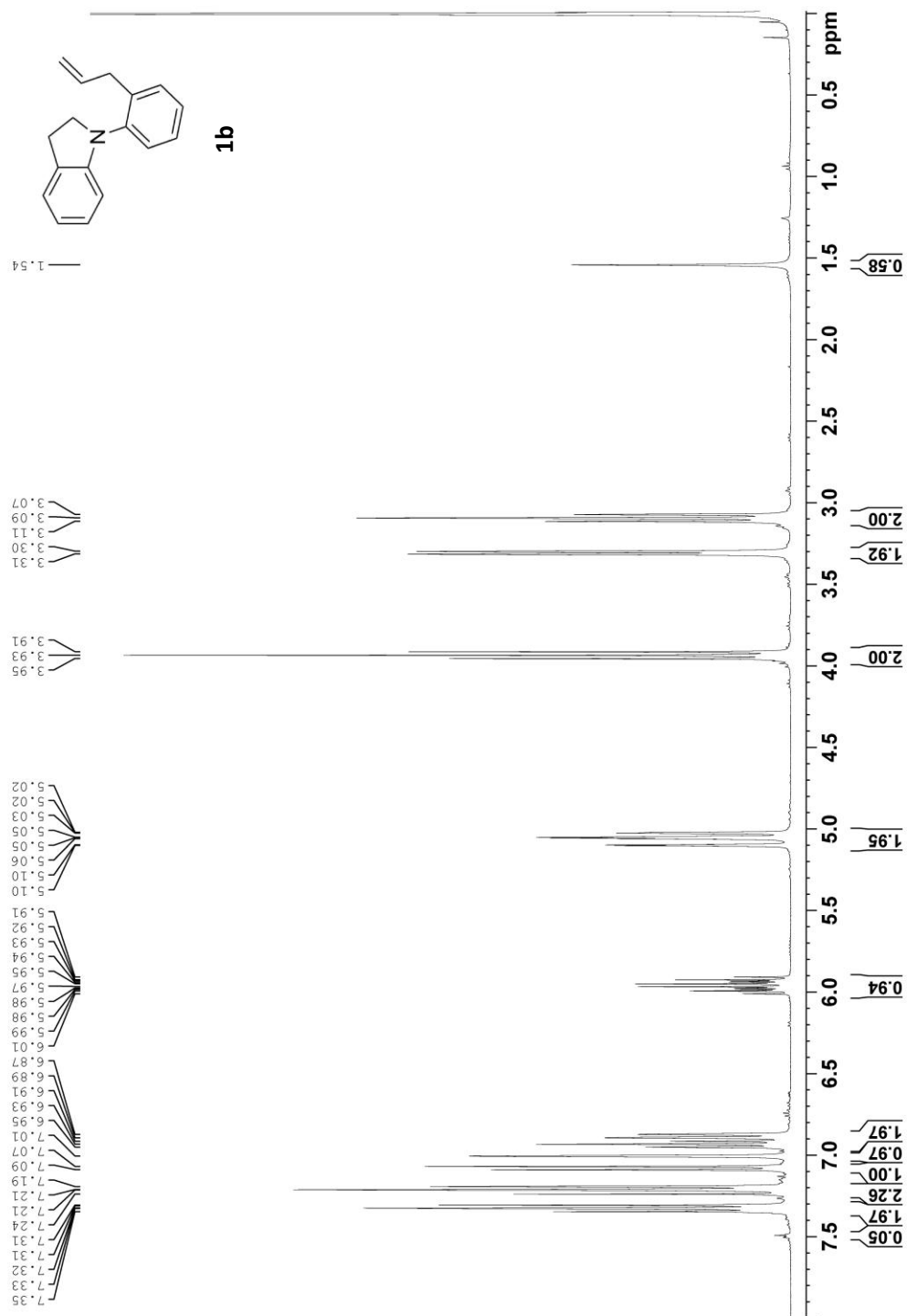
Annexe A.1 - Spectre RMN ^1H du sel d'indoline **1**.

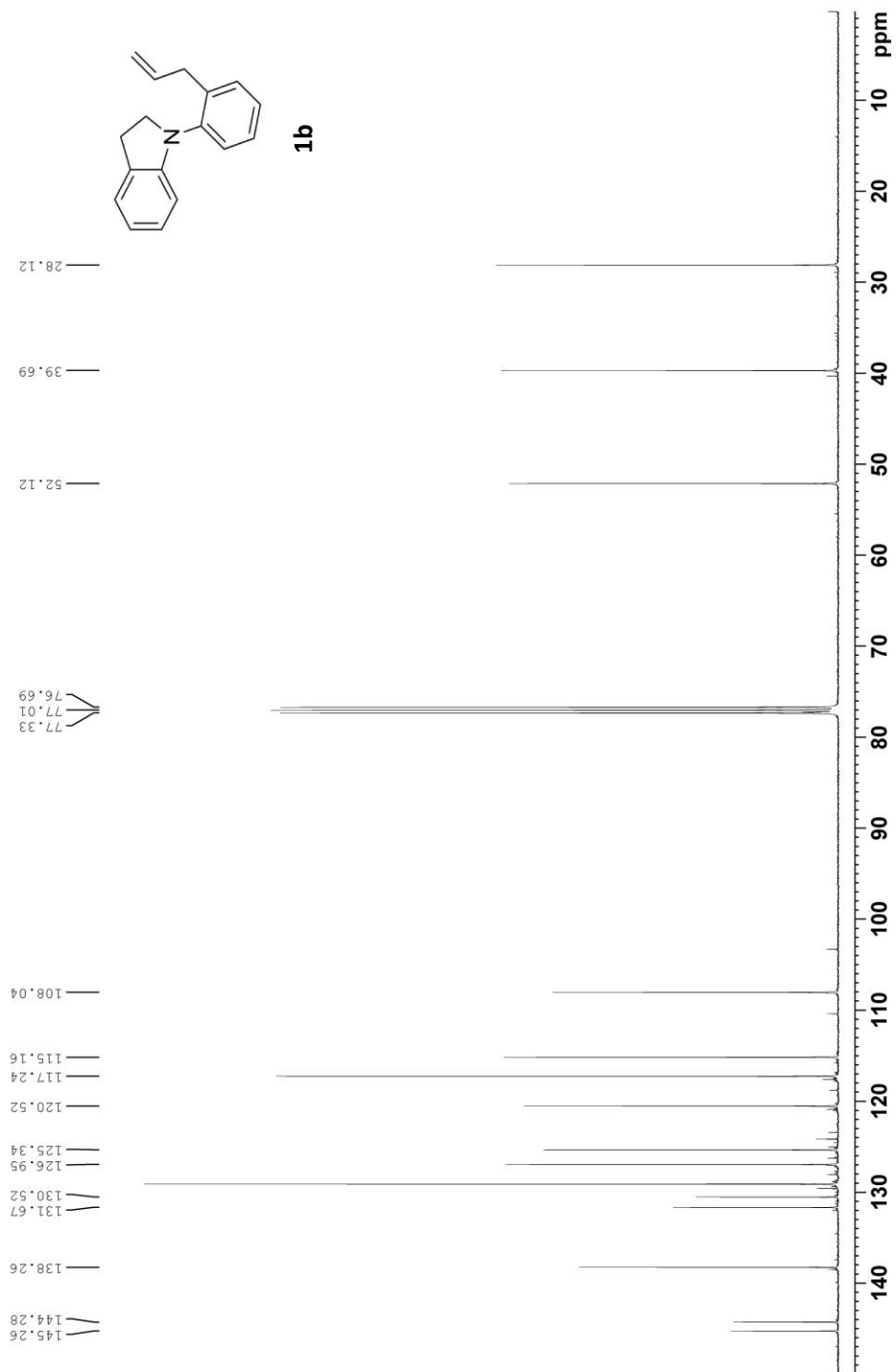


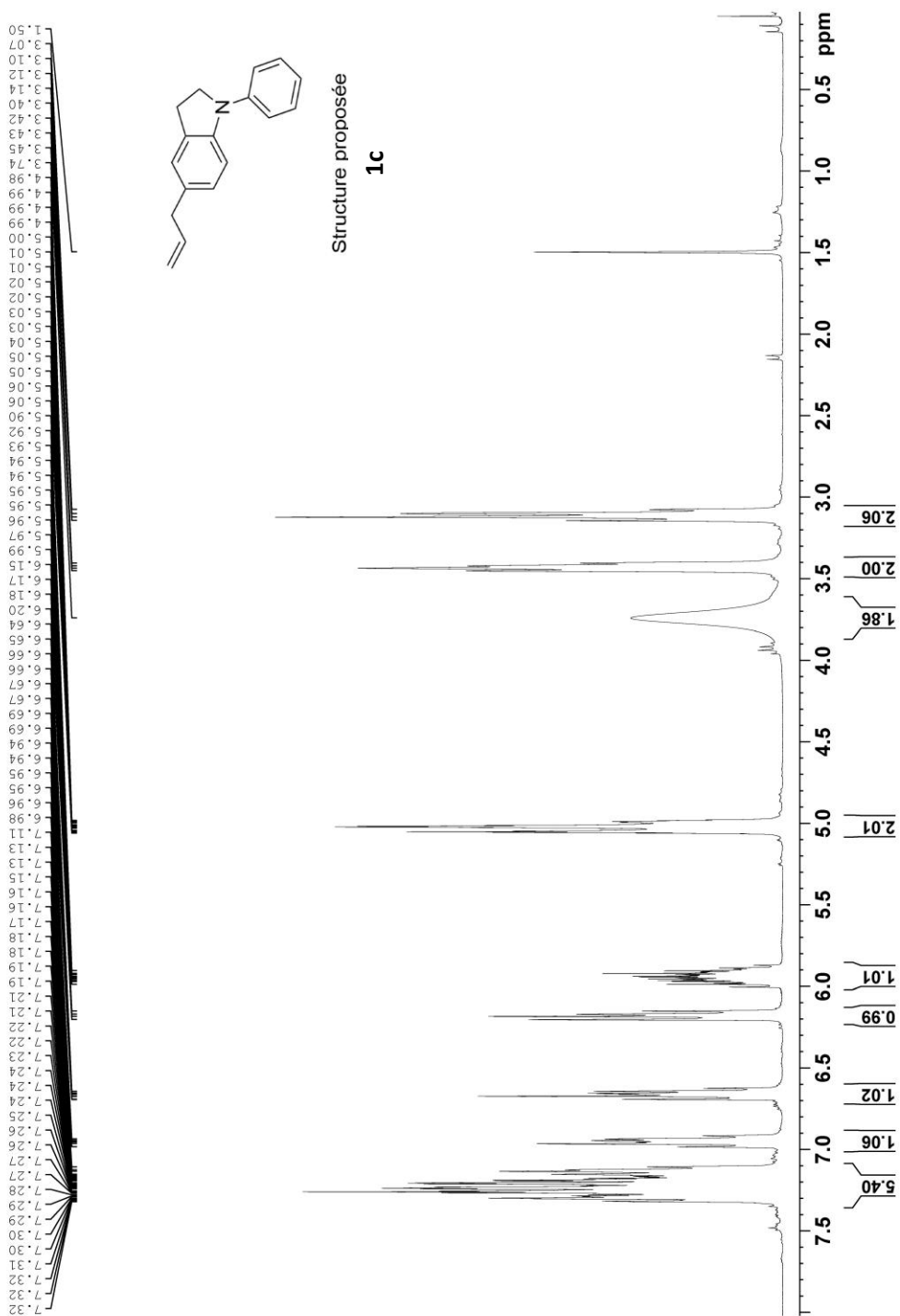
Annexe A.2 - Spectre RMN ^{13}C du sel d'indoline **1**.

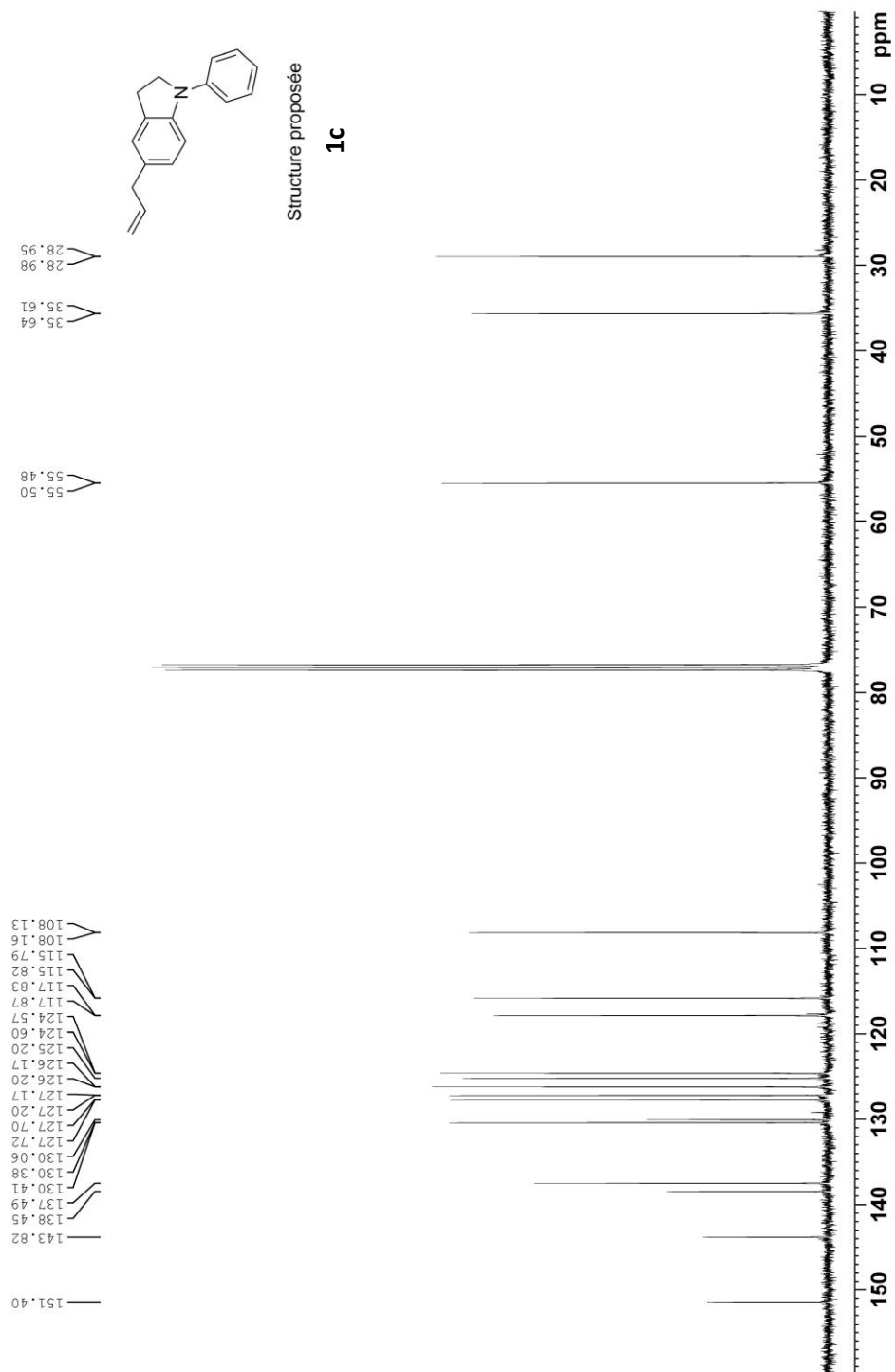
Annexe A.3 - Spectre RMN ^1H du produit de réarrangement **1a**.

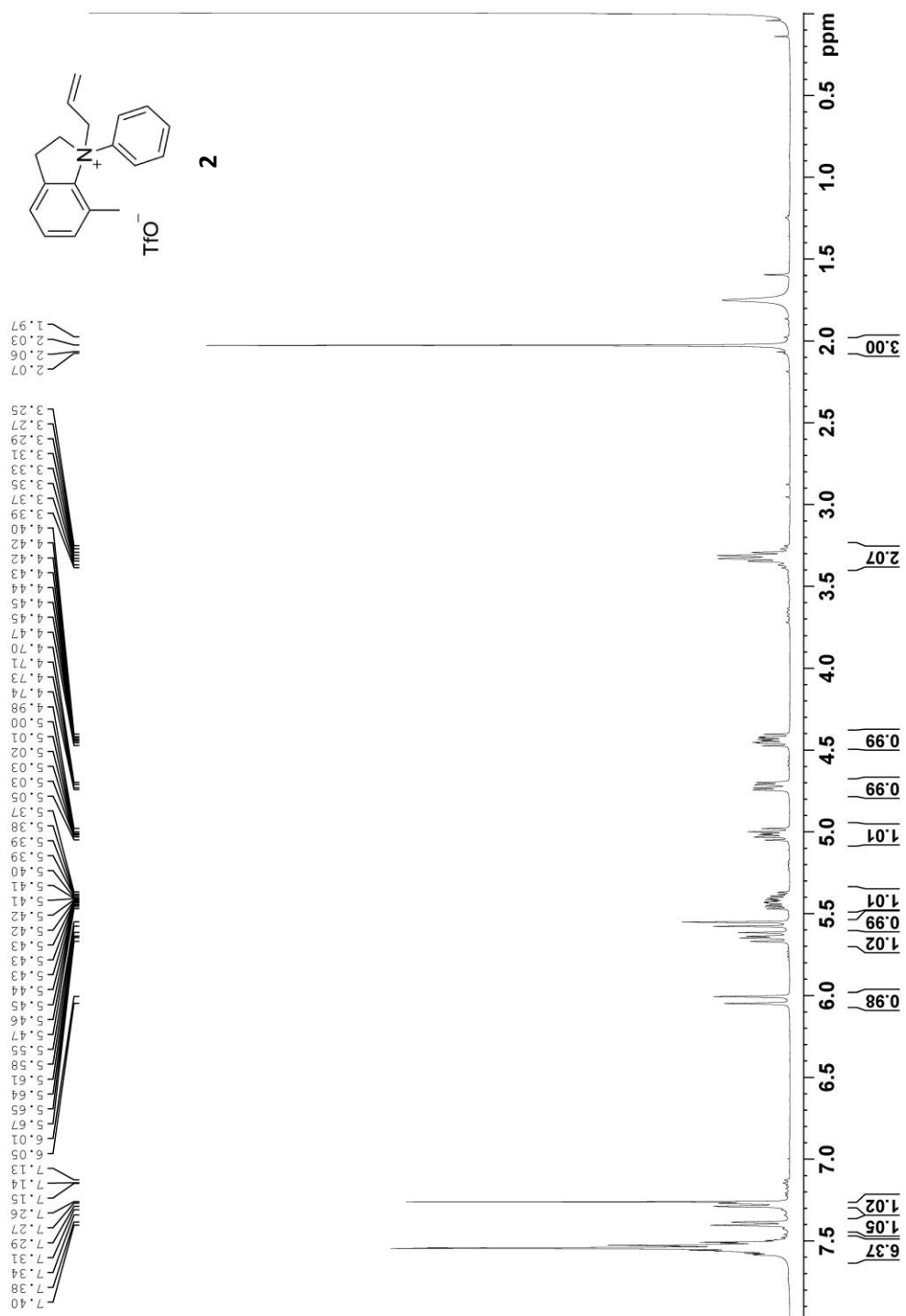
Annexe A.4 - Spectre RMN ^{13}C du produit de réarrangement **1a**.

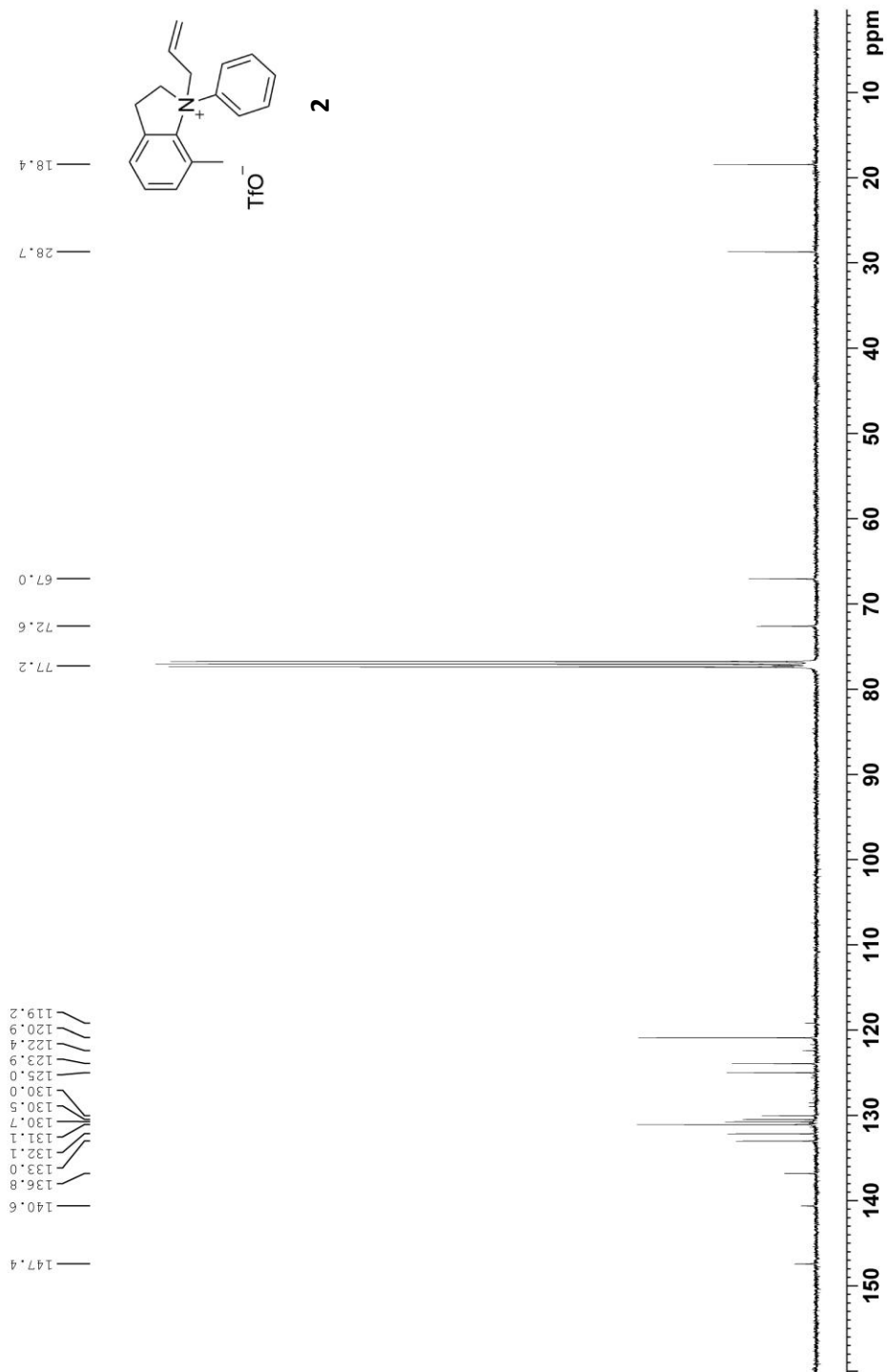
Annexe A.5 - Spectre RMN ^1H du produit de réarrangement **1b**.

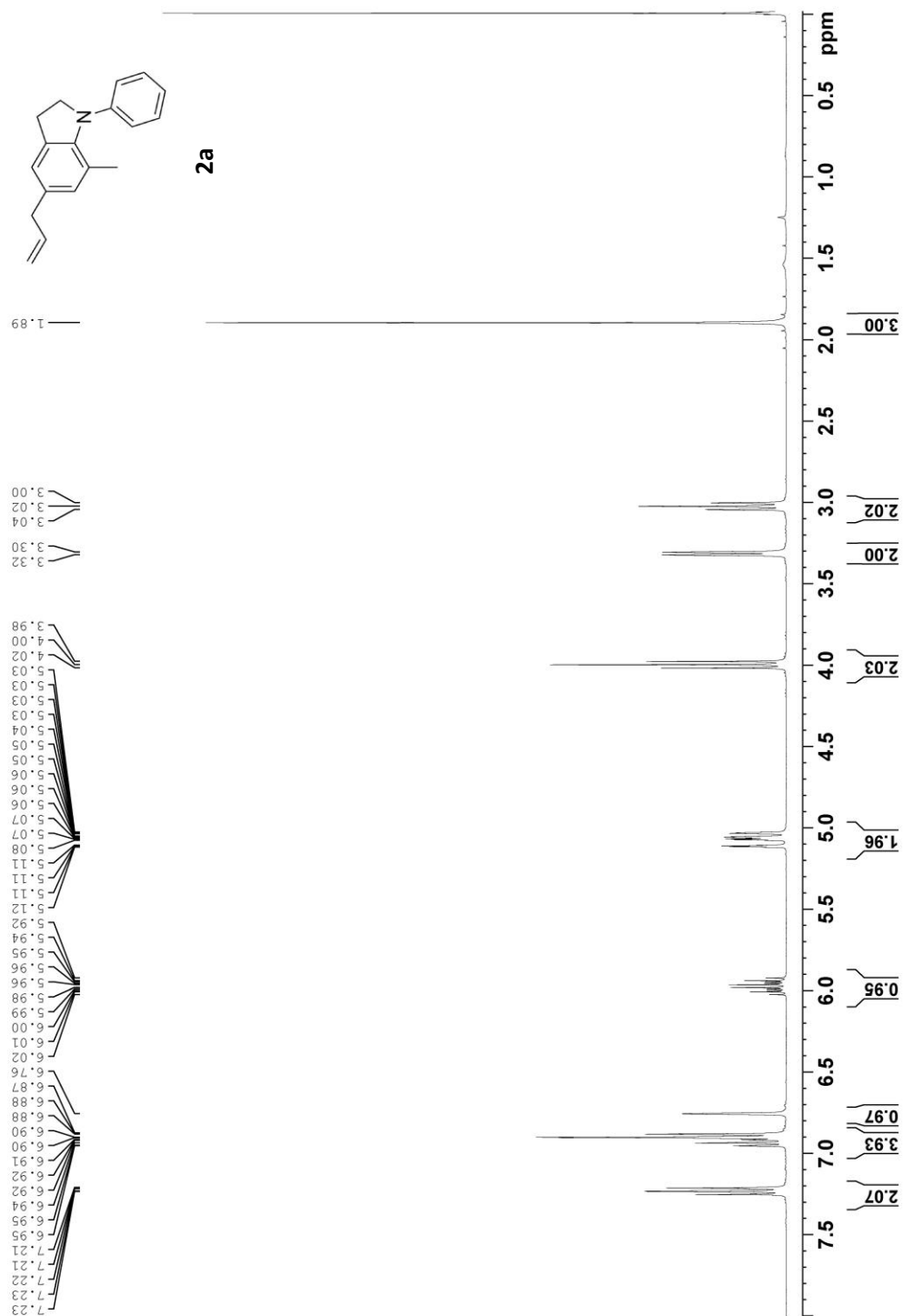
Annexe A.6 - Spectre RMN ^{13}C du produit de réarrangement **1b**.

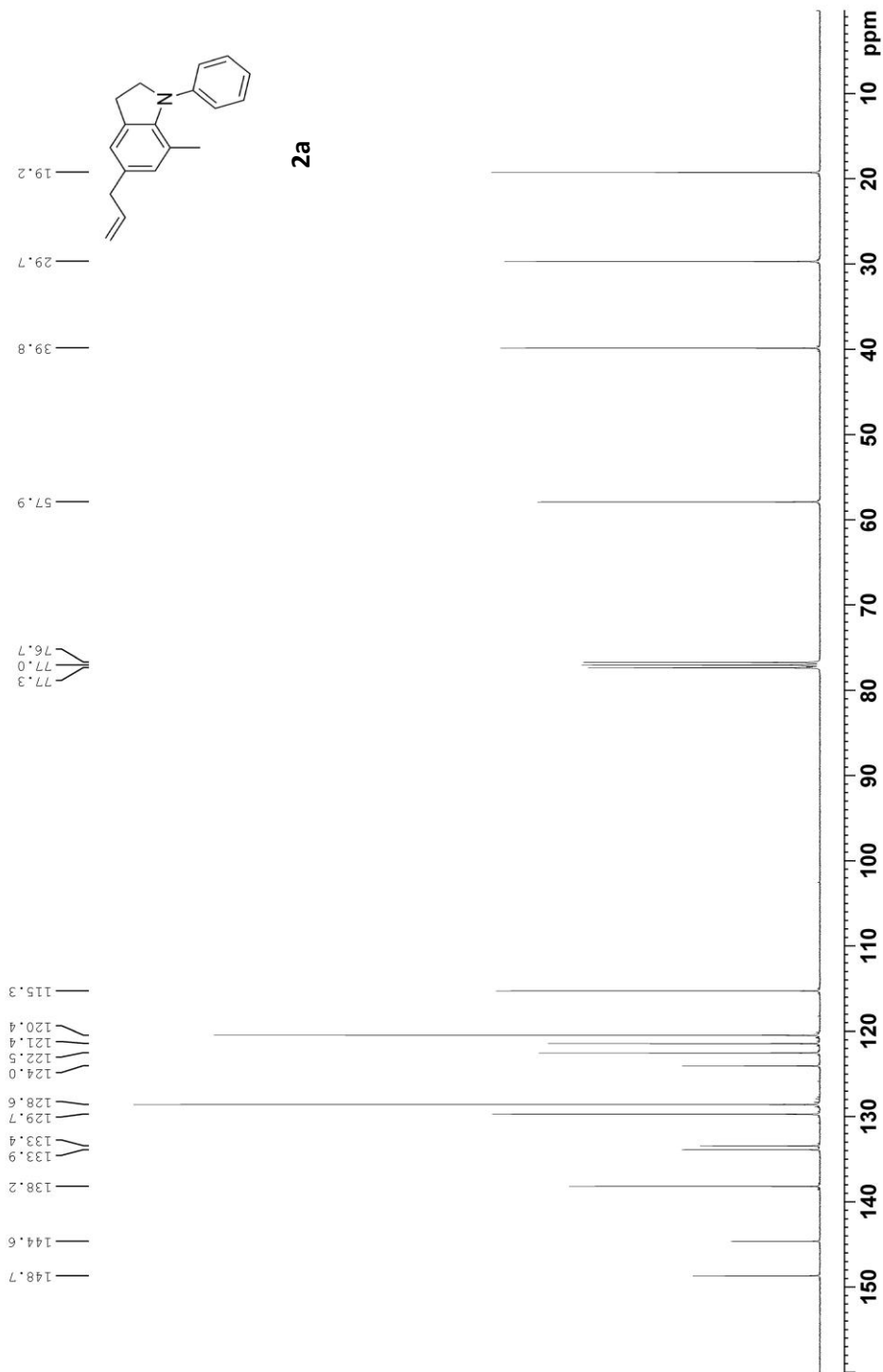
Annexe A.7 - Spectre RMN ^1H du produit de réarrangement **1c**.

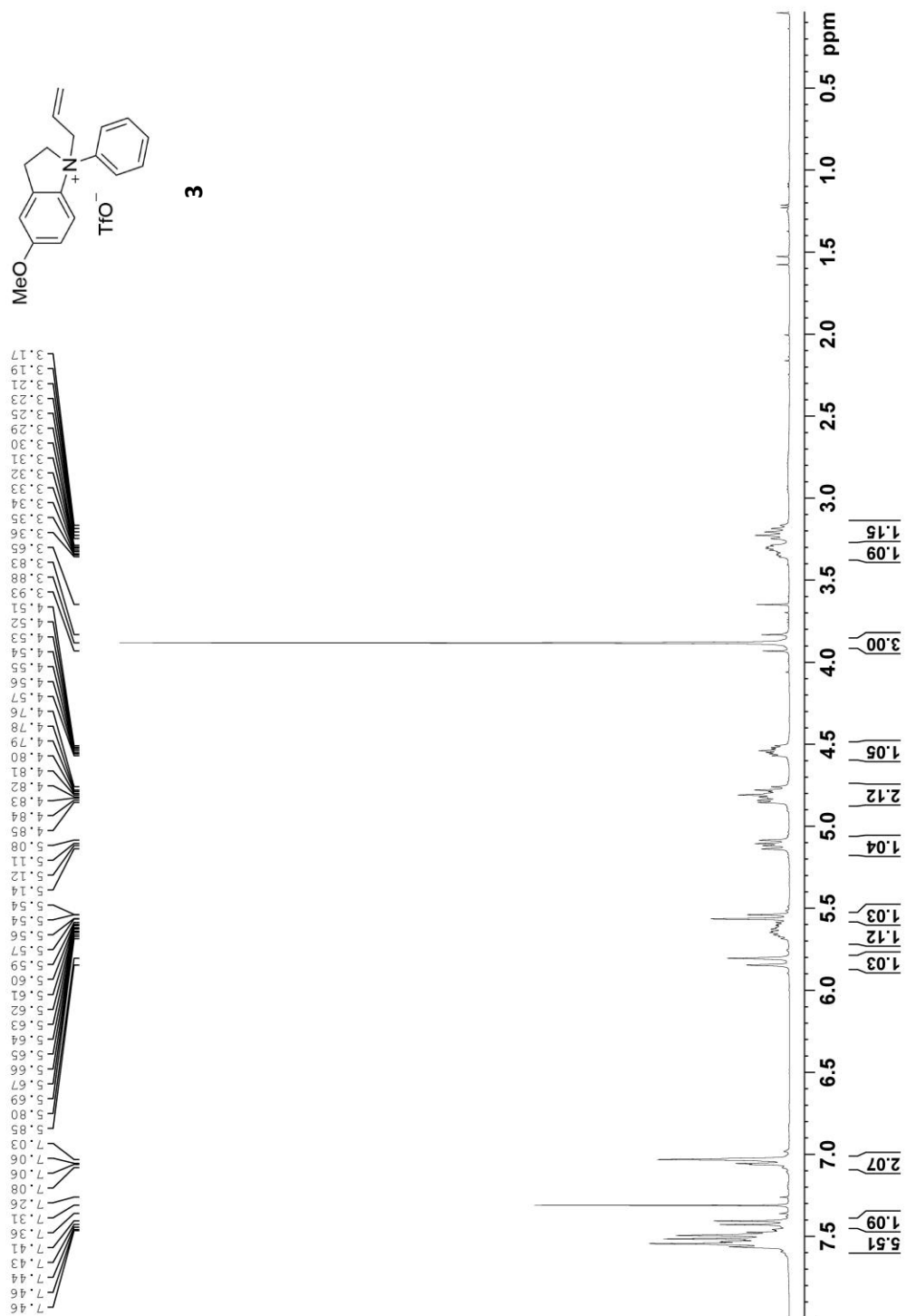
Annexe A.8 - Spectre RMN ^{13}C du produit de réarrangement **1c**.

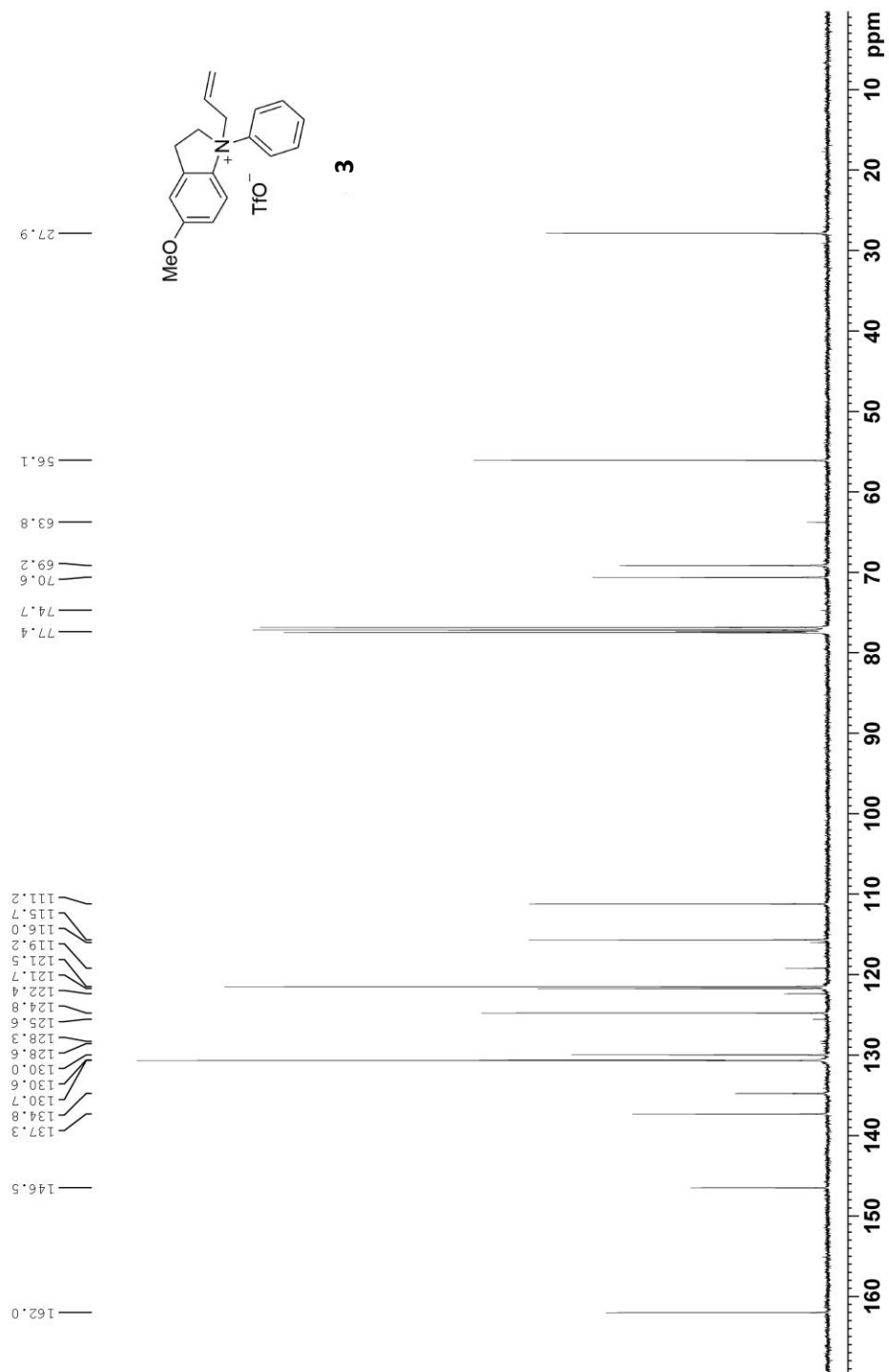
Annexe A.9 - Spectre RMN ^1H du sel d'indoline **2**.

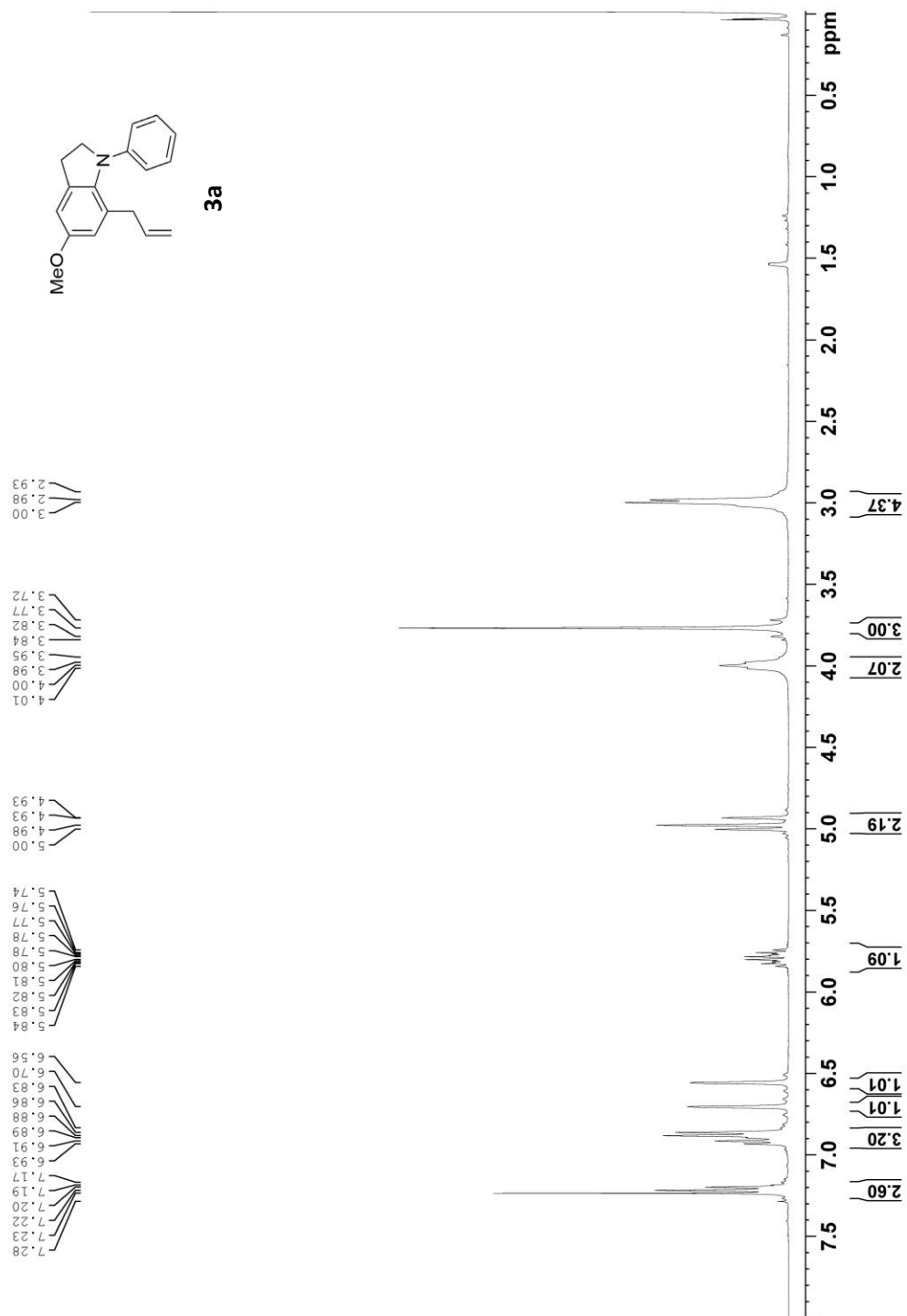
Annexe A.10 - Spectre RMN ^{13}C du sel d'indoline **2**.

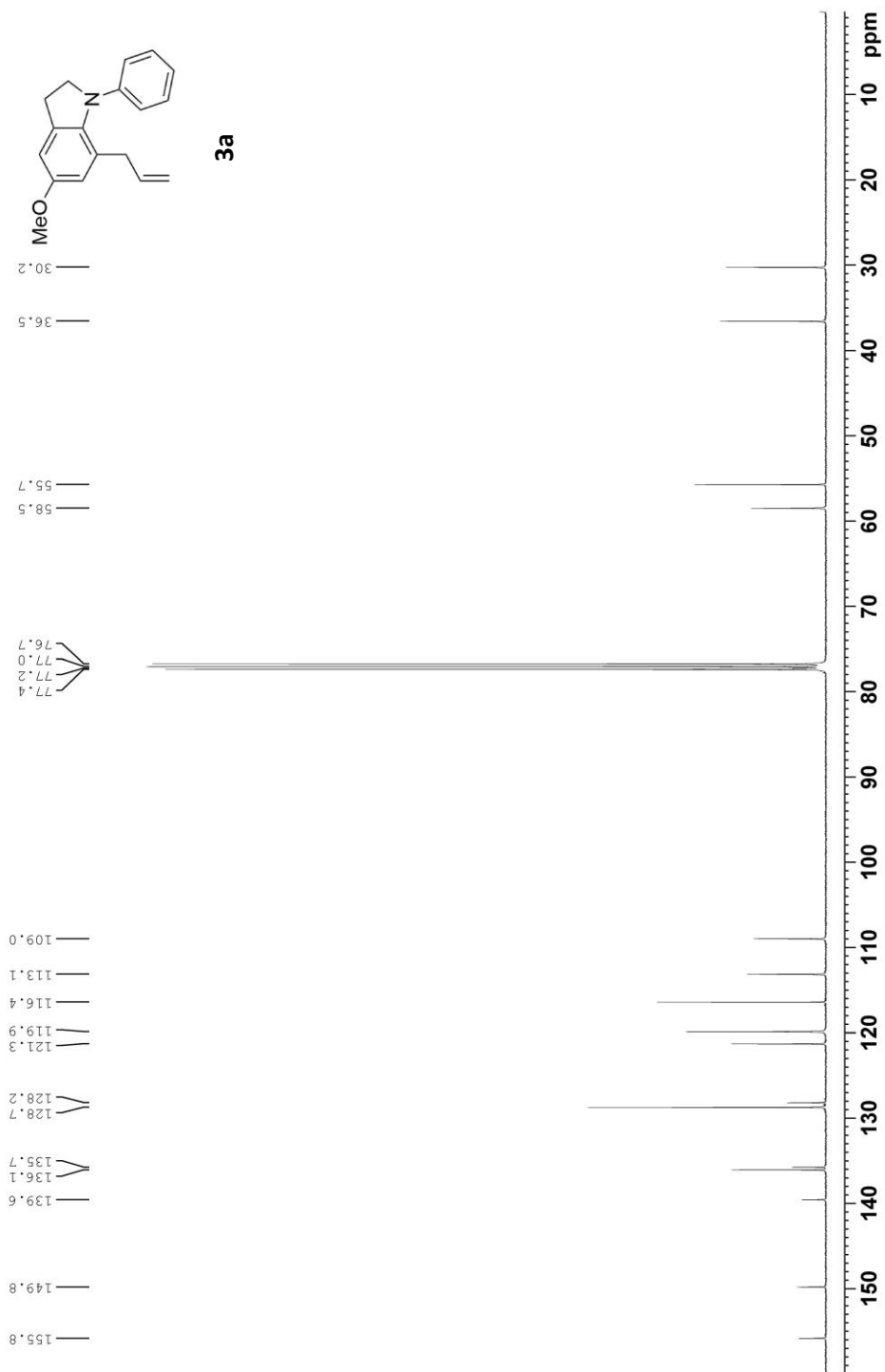
Annexe A.11 - Spectre RMN ^1H du produit de réarrangement **2a**.

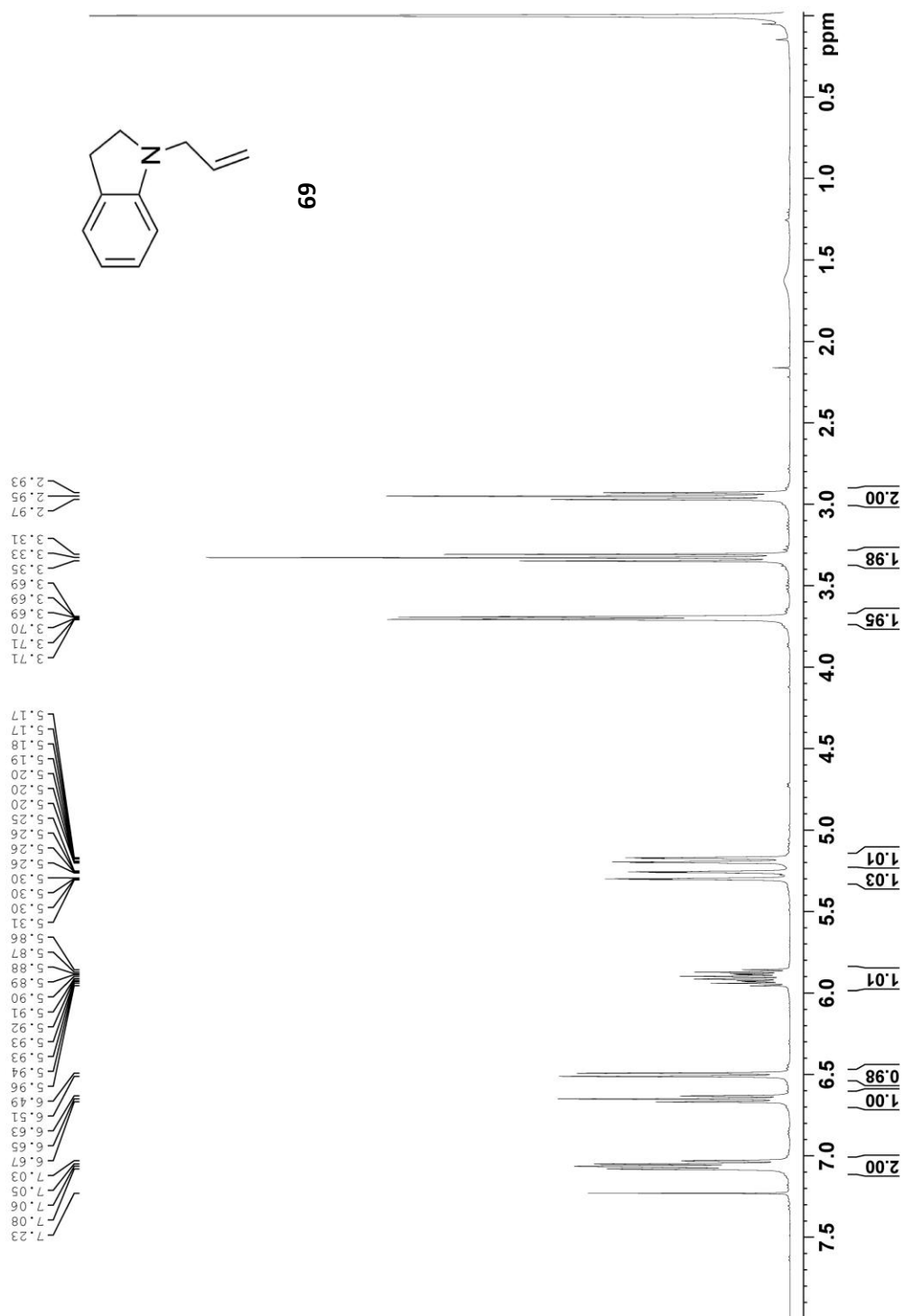
Annexe A.12 - Spectre RMN ^{13}C du produit de réarrangement **2a**.

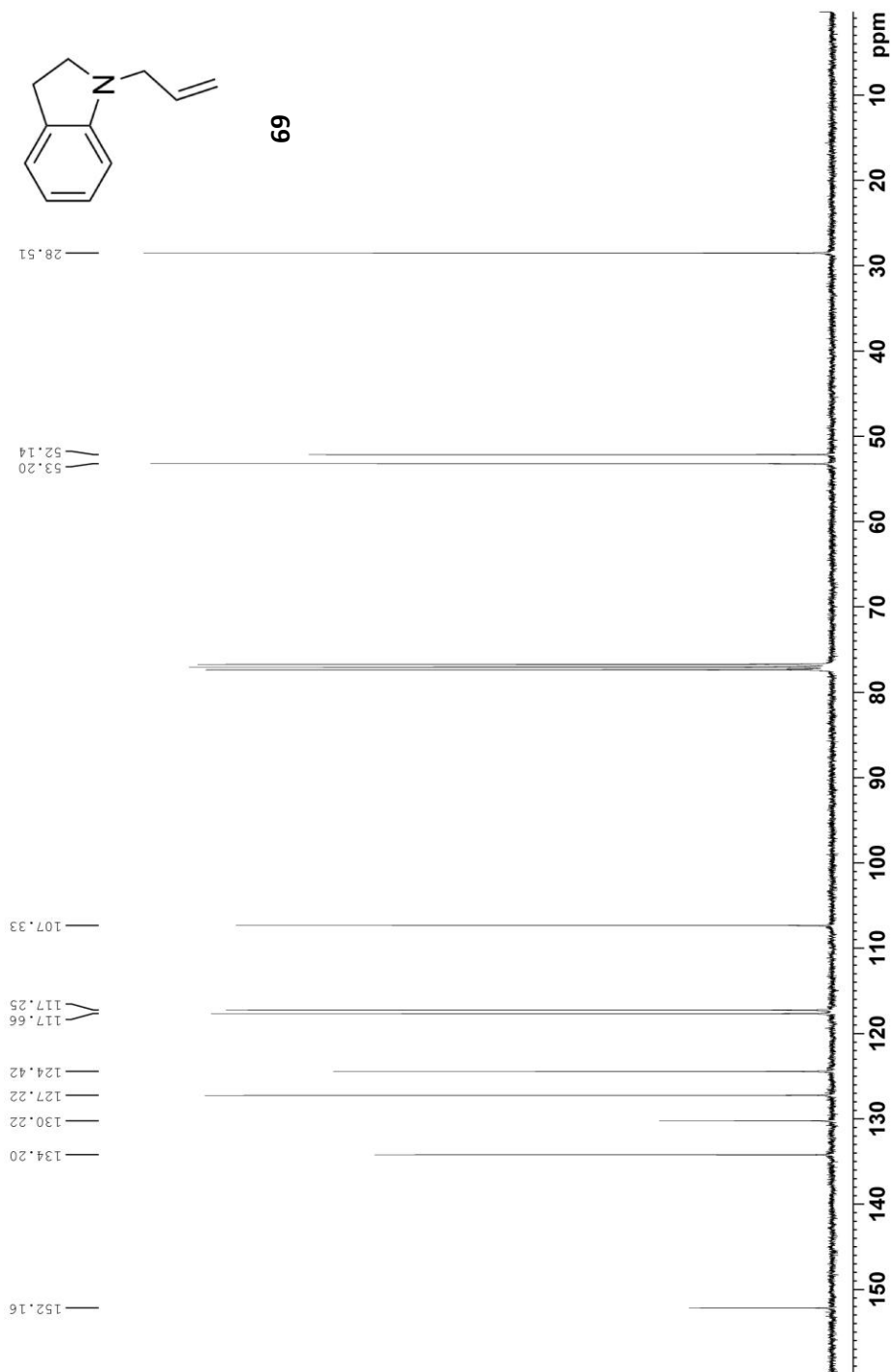
Annexe A.13 - Spectre RMN ^1H du sel d'indoline **3**.

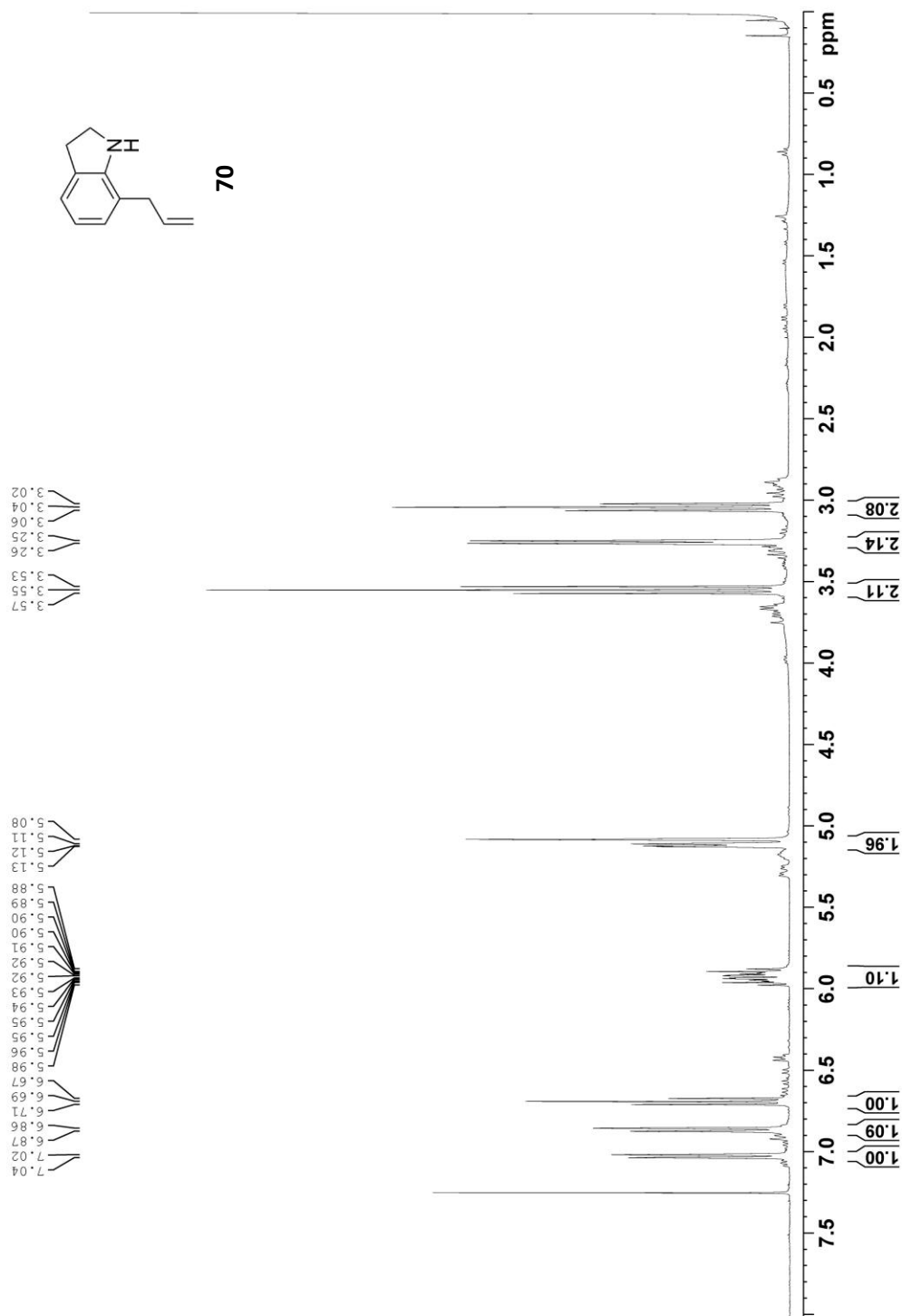
Annexe A.14 - Spectre RMN ^{13}C du sel d'indoline **3**.

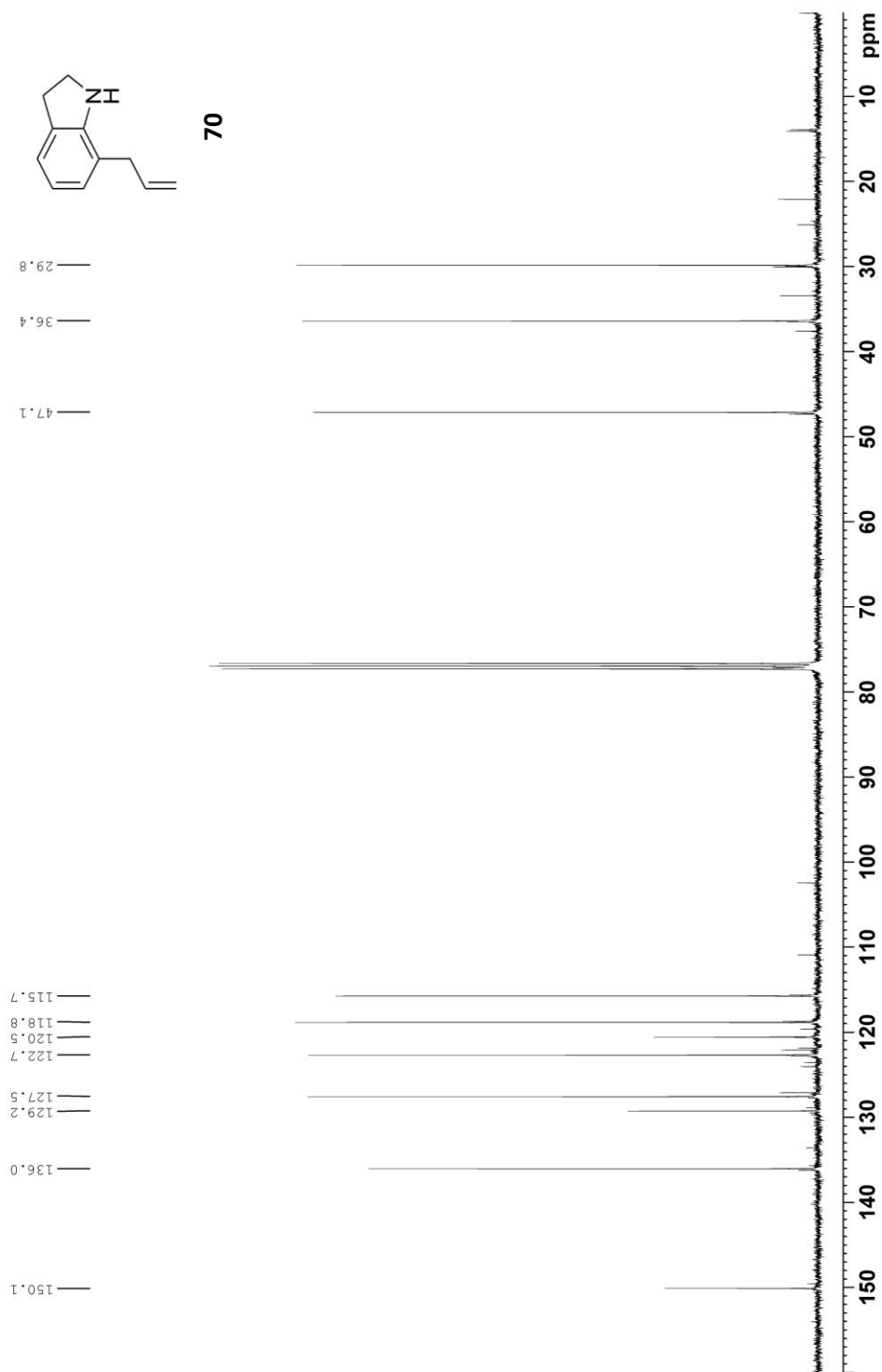
Annexe A.15 - Spectre RMN ^1H du produit de réarrangement **3a**.

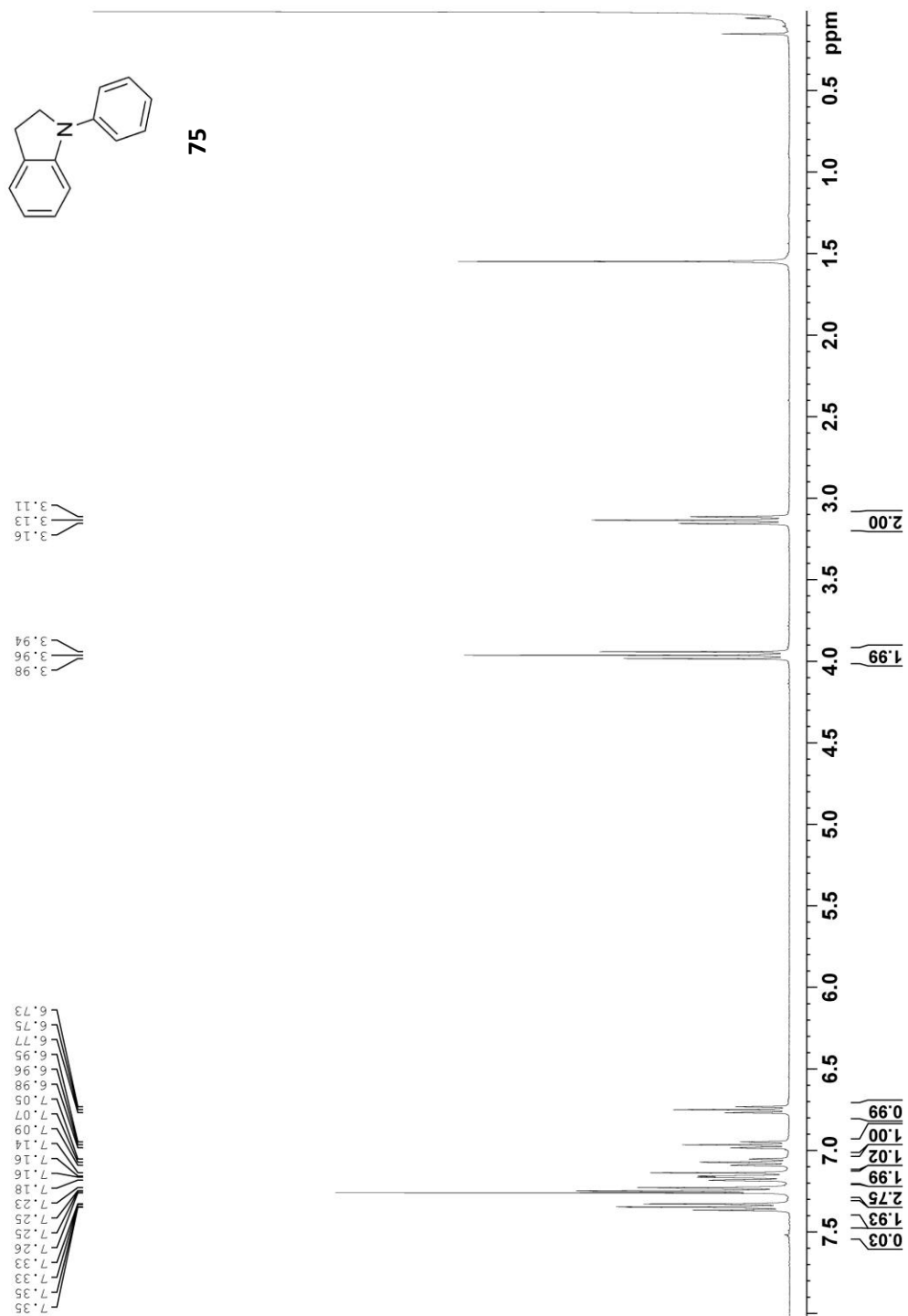
Annexe A.16 - Spectre RMN ^{13}C du produit de réarrangement **3a**.

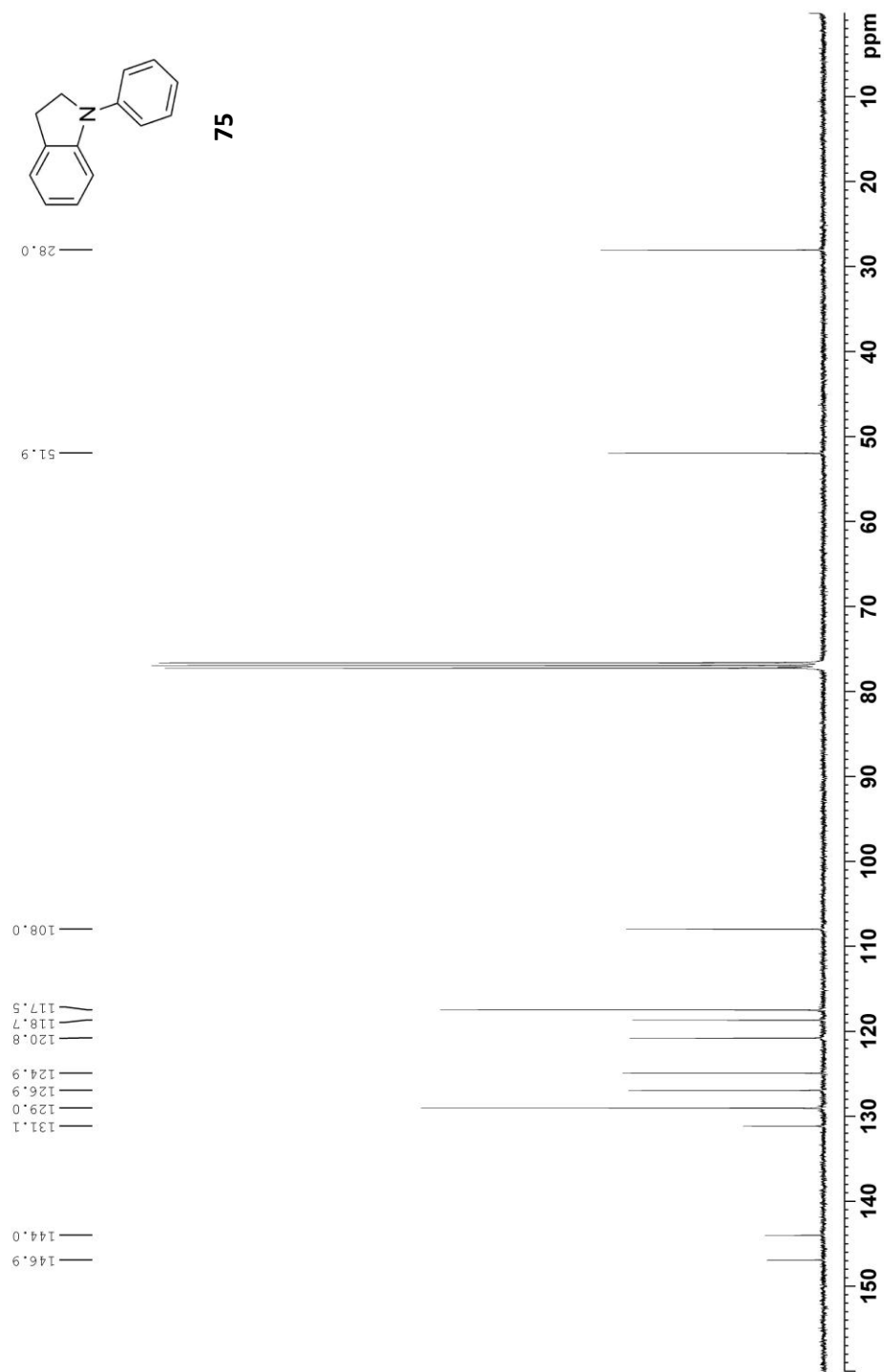
Annexe A.17 - Spectre RMN ^1H du *N*-allylindoline 69.

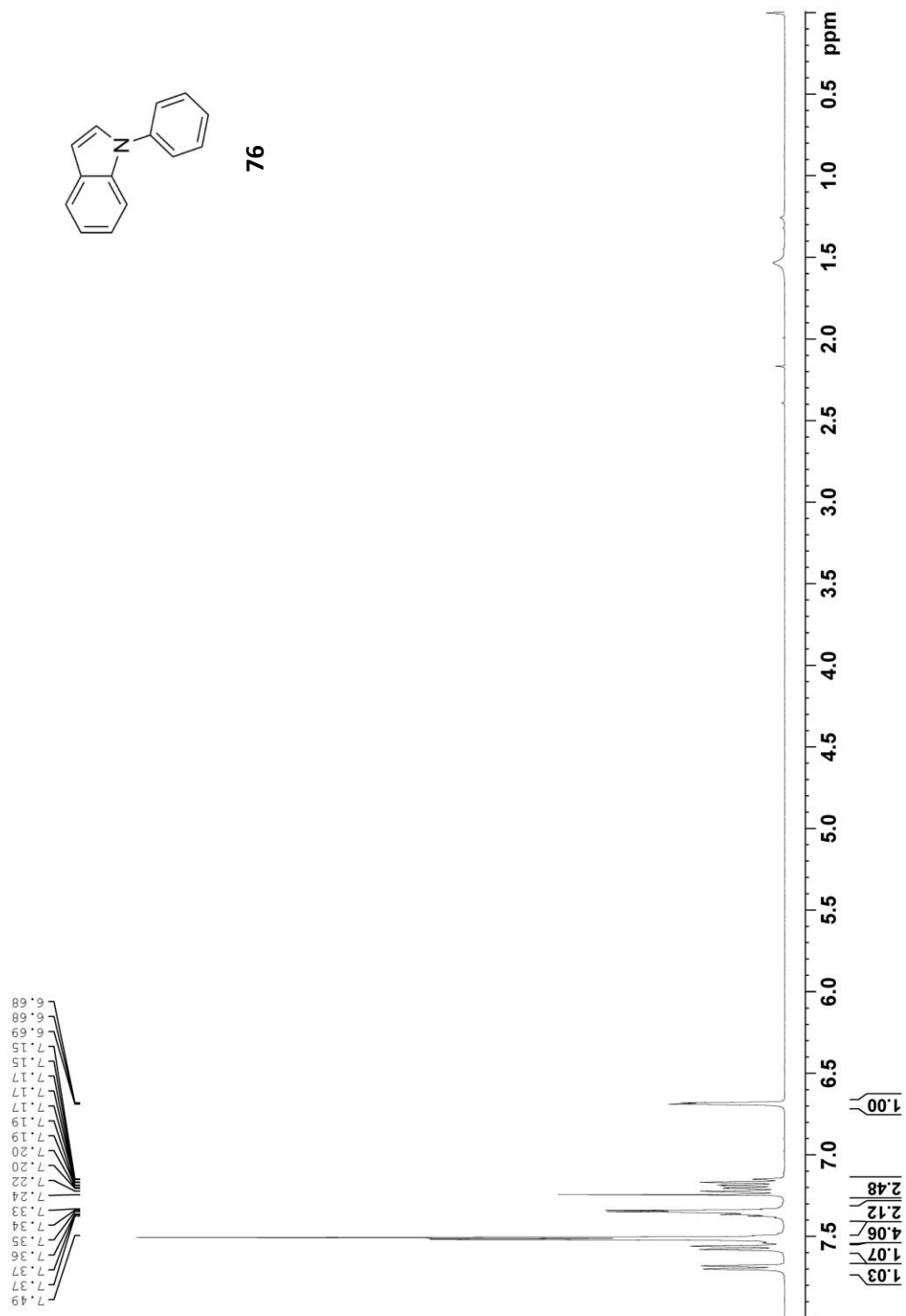
Annexe A.18 - Spectre RMN ^{13}C du *N*-allylindoline **69**.

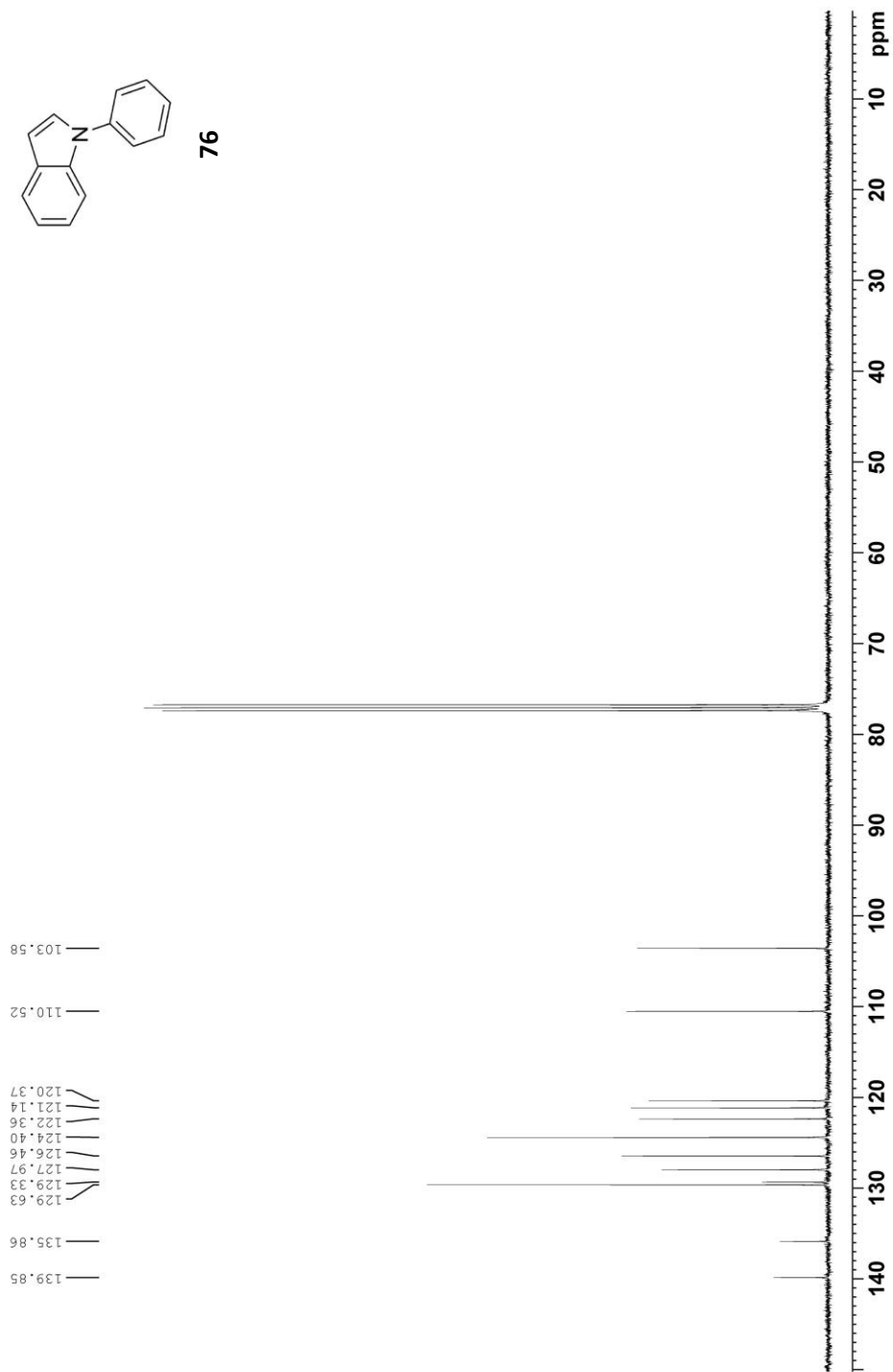
Annexe A.19 - Spectre RMN ^1H du 7-allylindoline **70**.

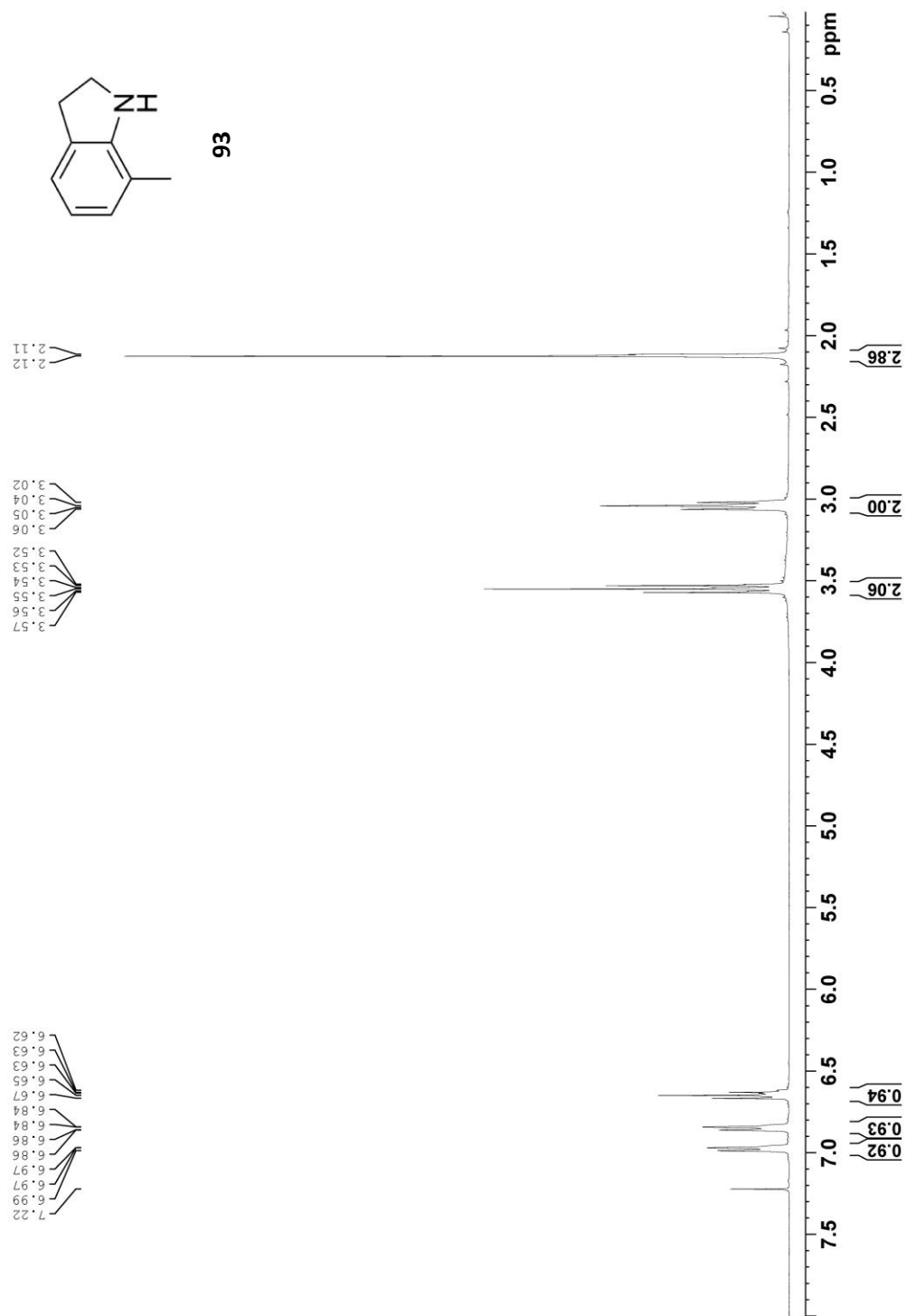
Annexe A.20 - Spectre RMN ^{13}C du 7-allylindoline **70**.

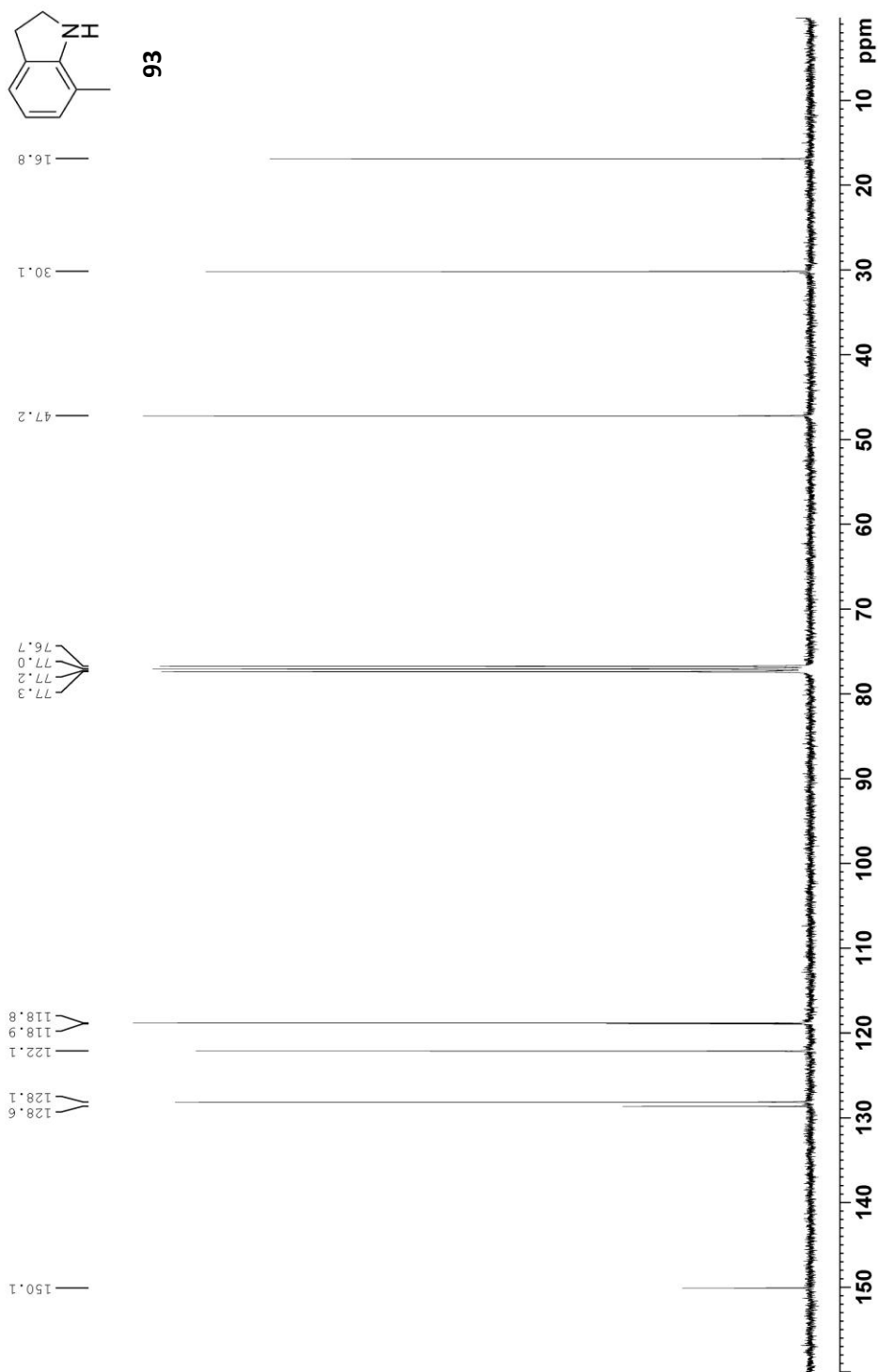
Annexe A.21 - Spectre RMN ^1H du *N*-phénylindoline **75**.

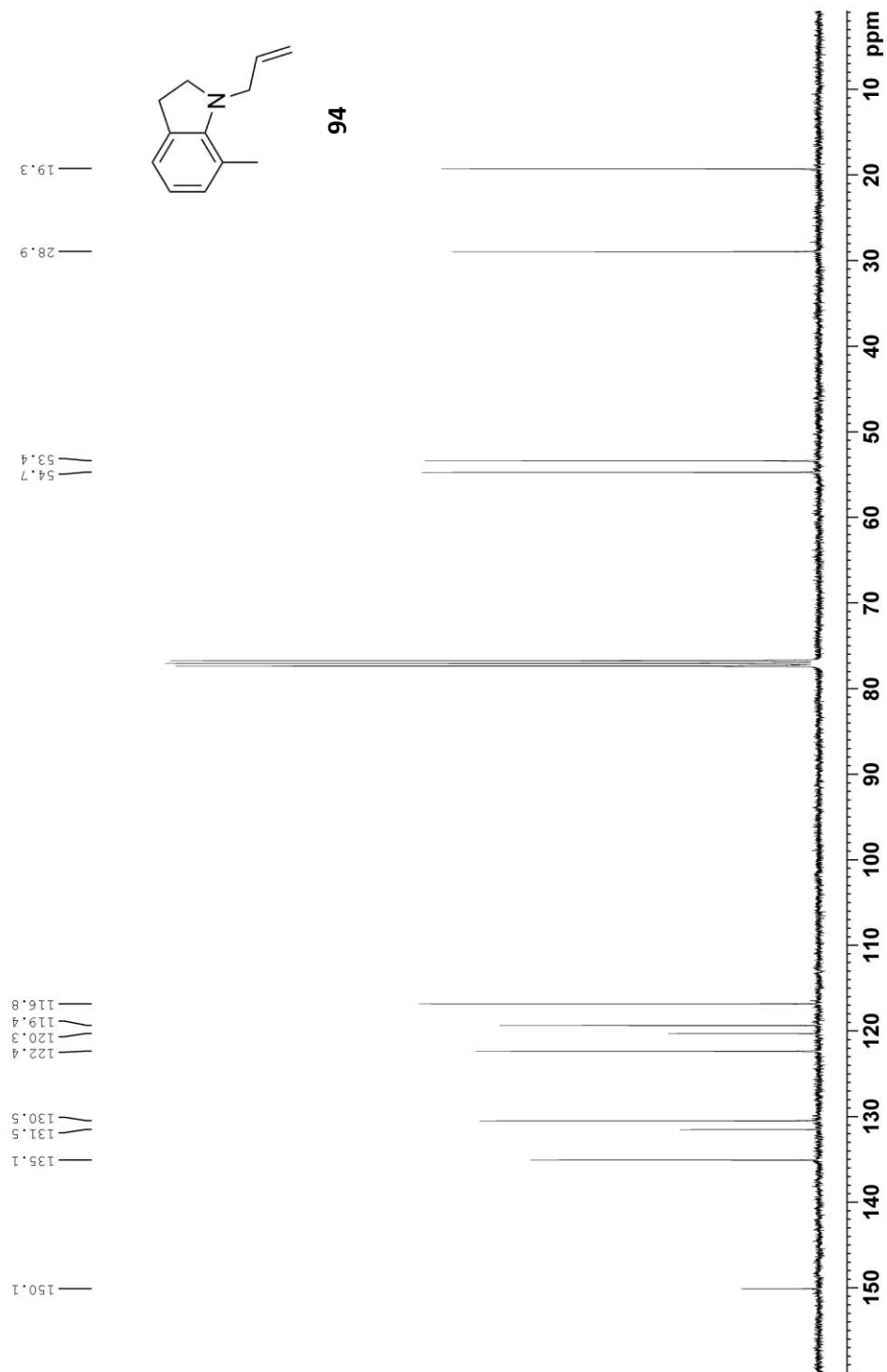
Annexe A.22 - Spectre RMN ^{13}C du *N*-phénylindoline **75**.

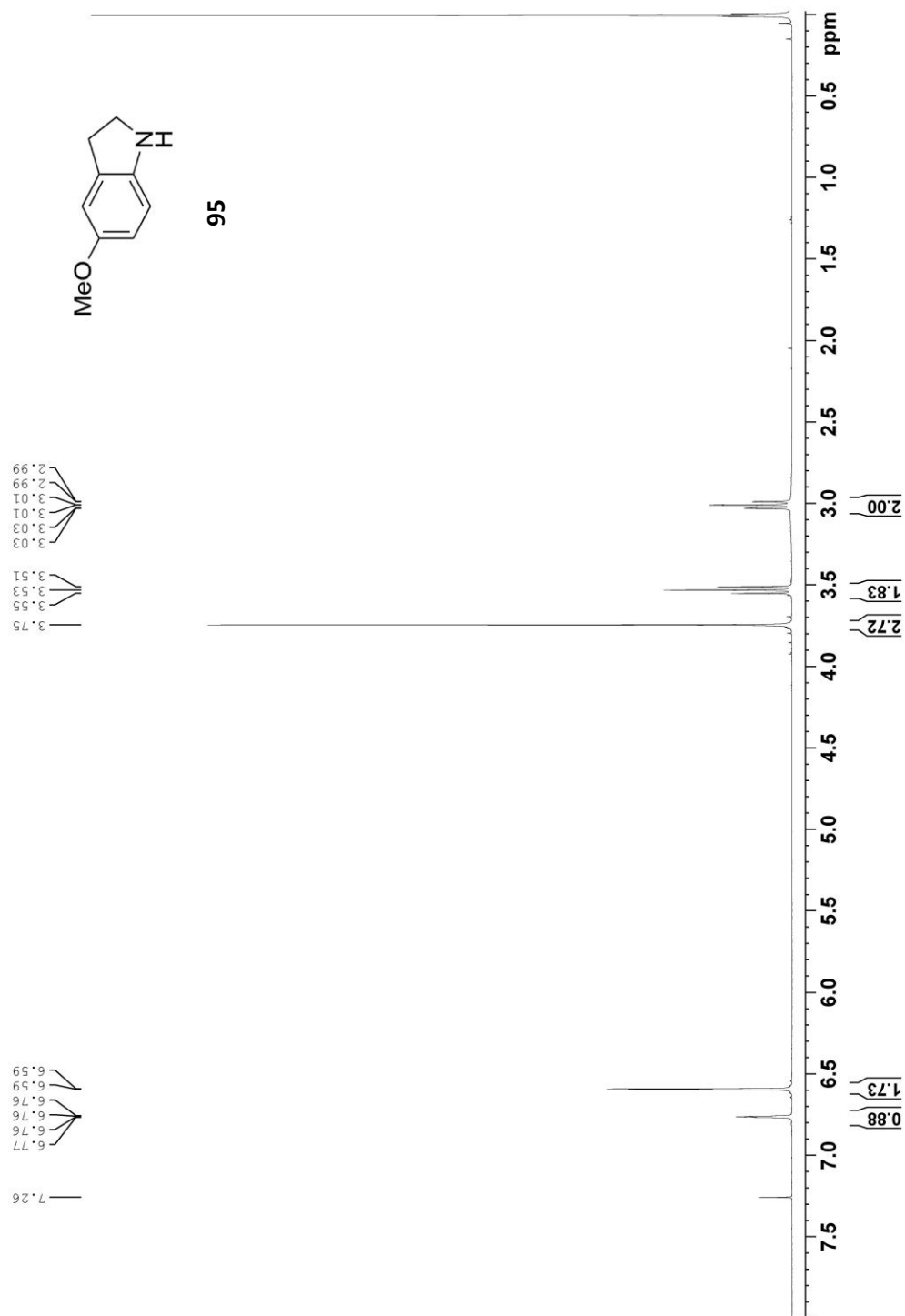
Annexe A.23 - Spectre RMN ^1H du *N*-phénylindole **76**.

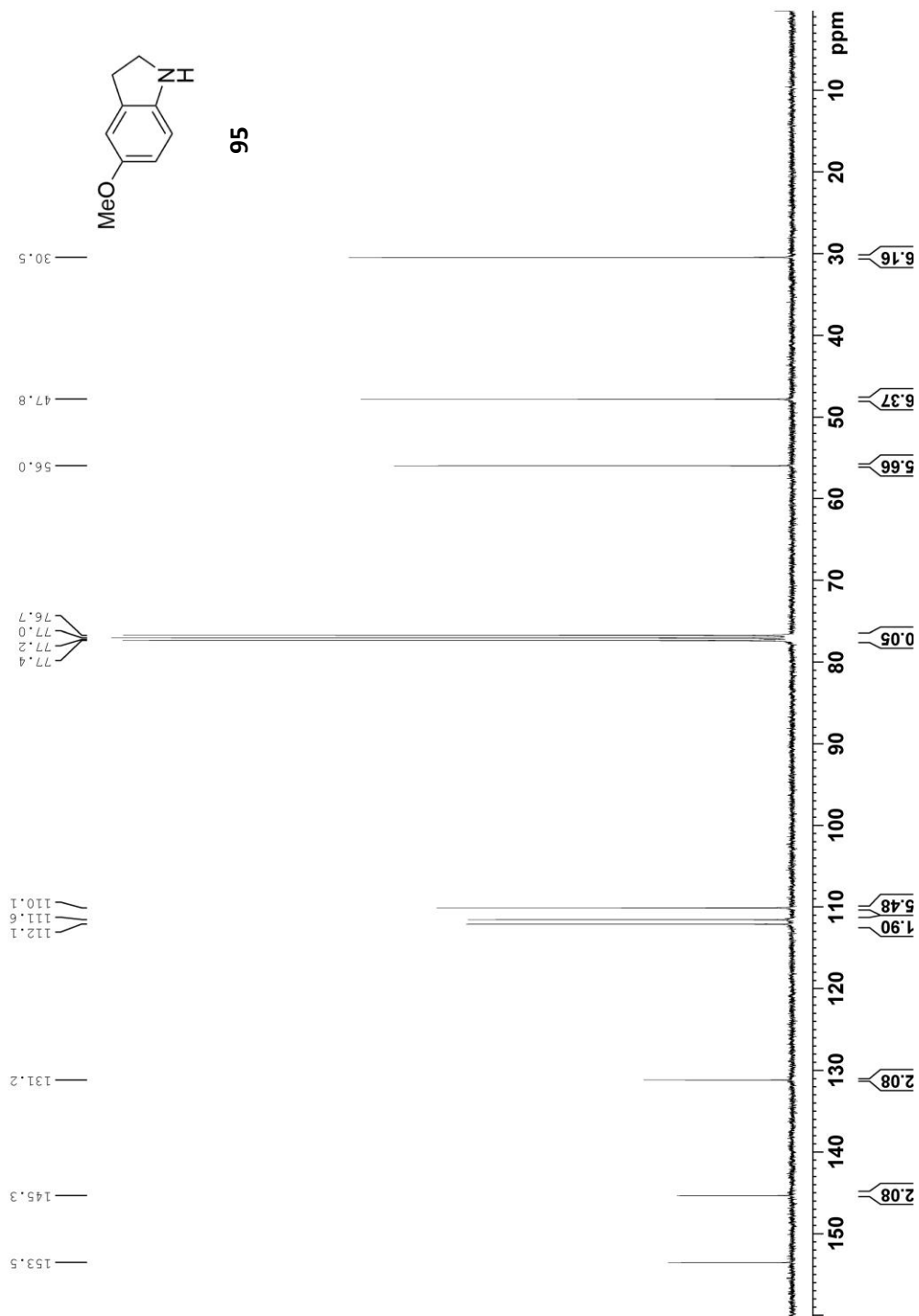
Annexe A.24 - Spectre RMN ^{13}C du *N*-phénylindole **76**.

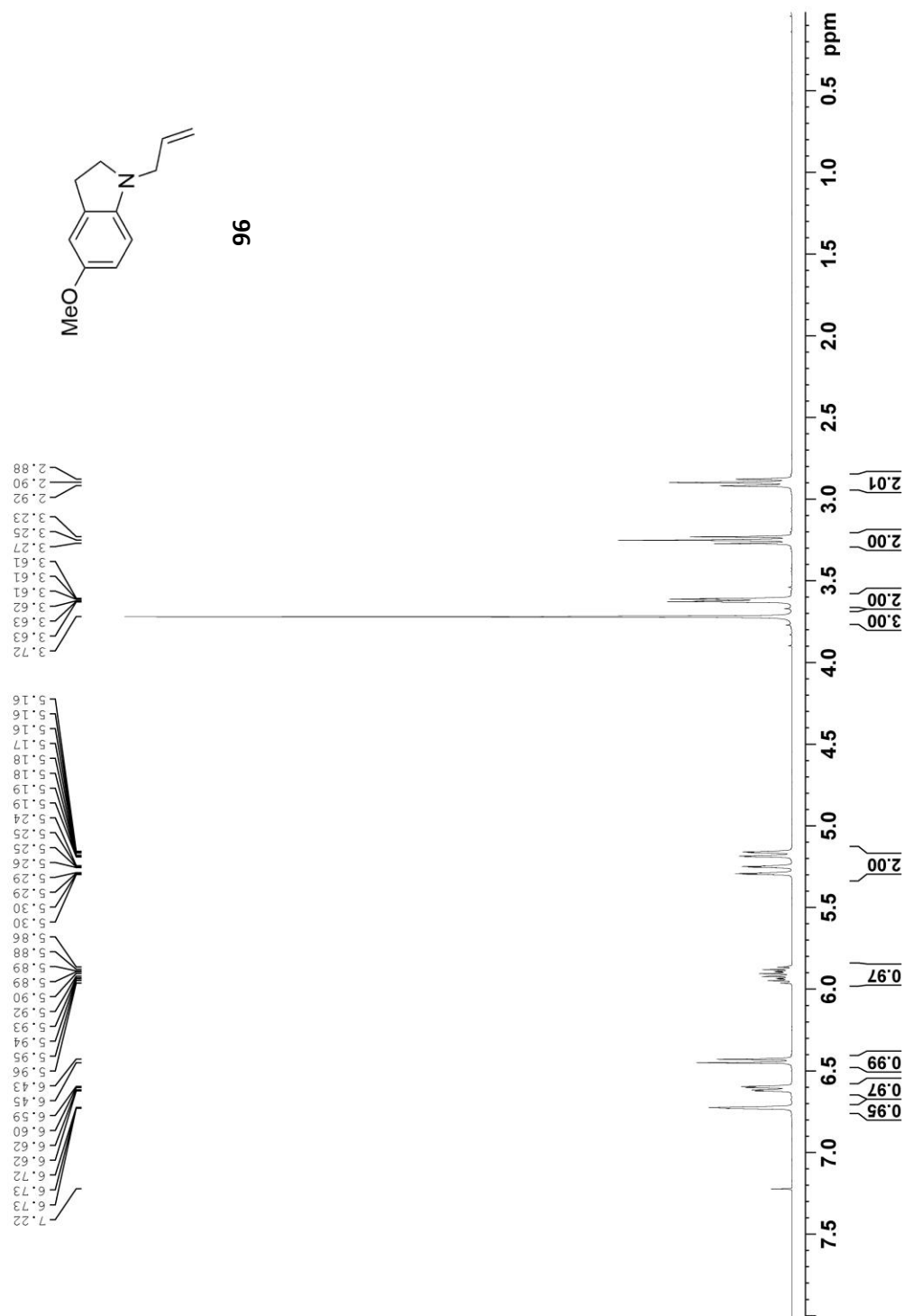
Annexe A.25 – Spectre RMN ^1H du 7-méthylindoline **93**.

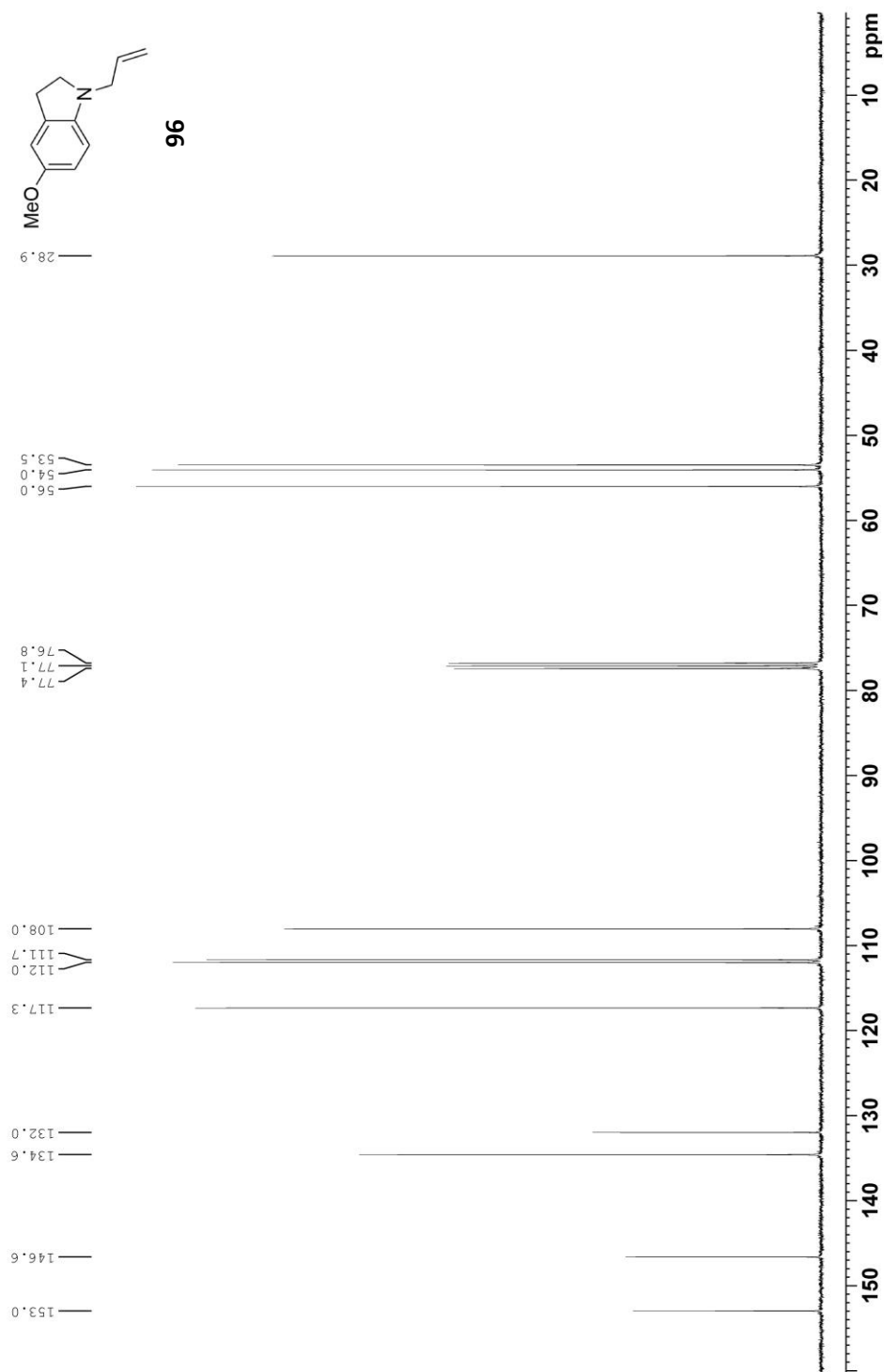
Annexe A.26 - Spectre RMN ^{13}C du 7-méthylindoline **93**.

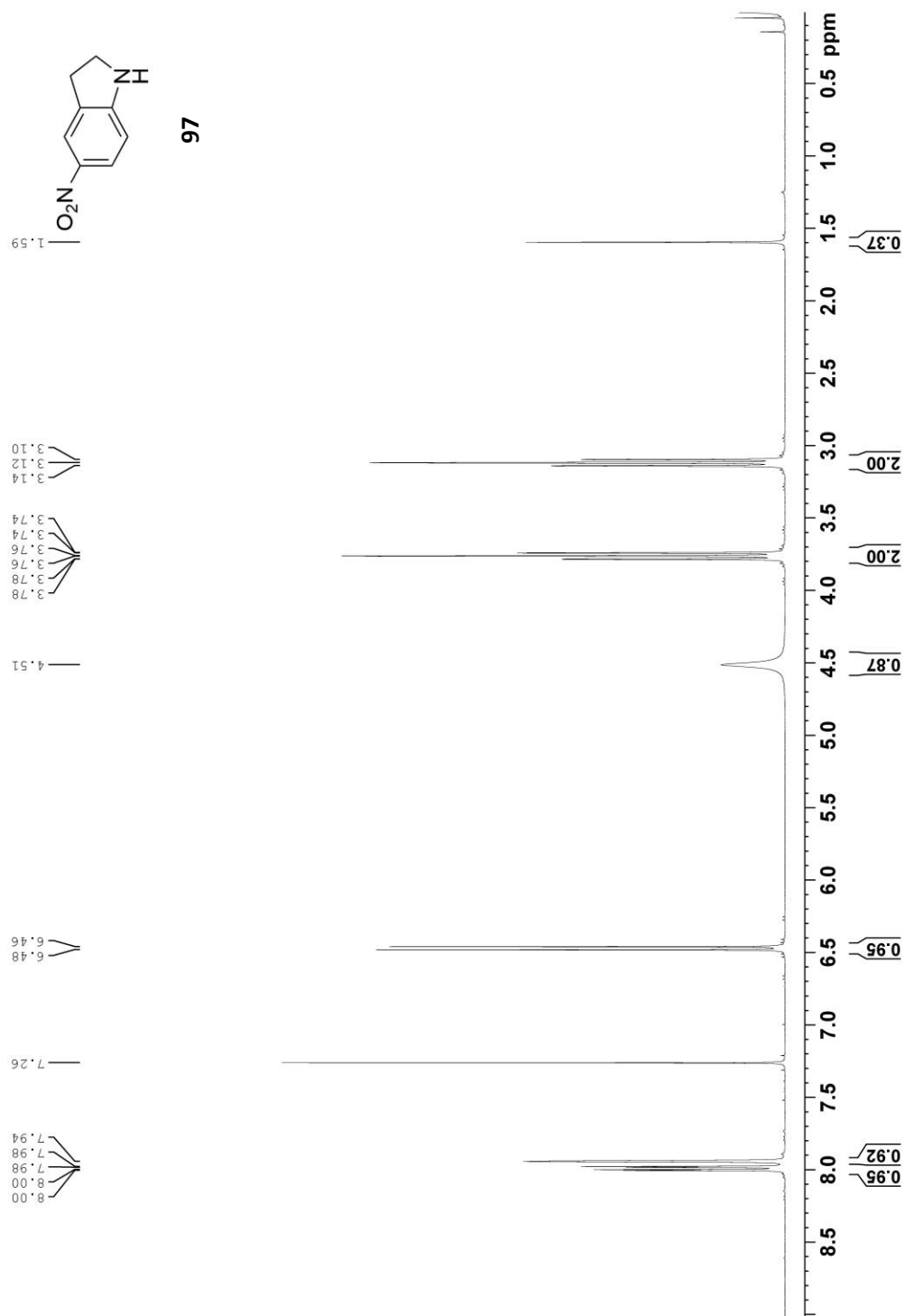
Annexe A.28 - Spectre RMN ^{13}C du 7-méthyl-N-allylindoline **94**.

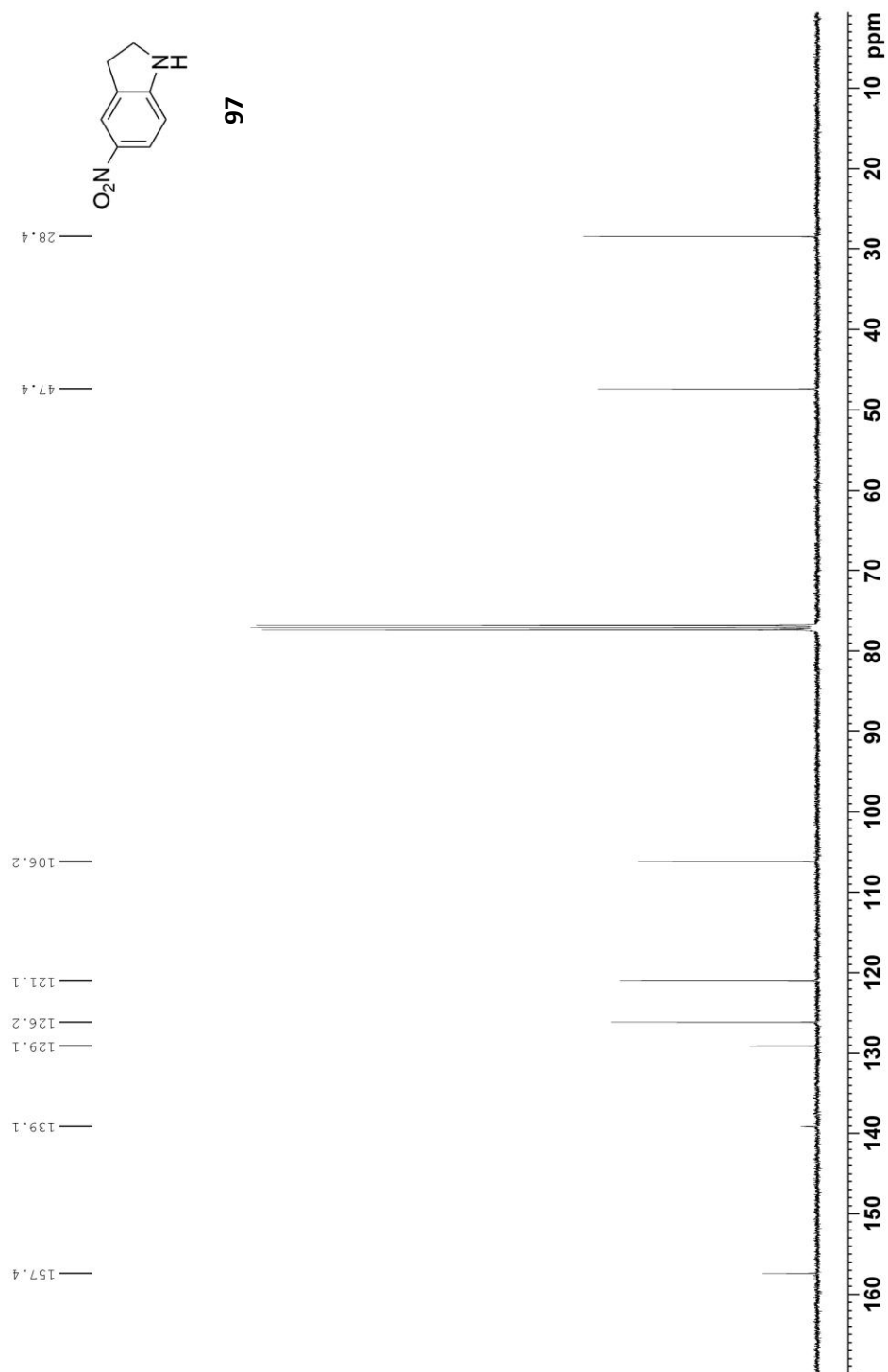
Annexe A.29 - Spectre RMN ^1H du 5-méthoxyindoline **95**.

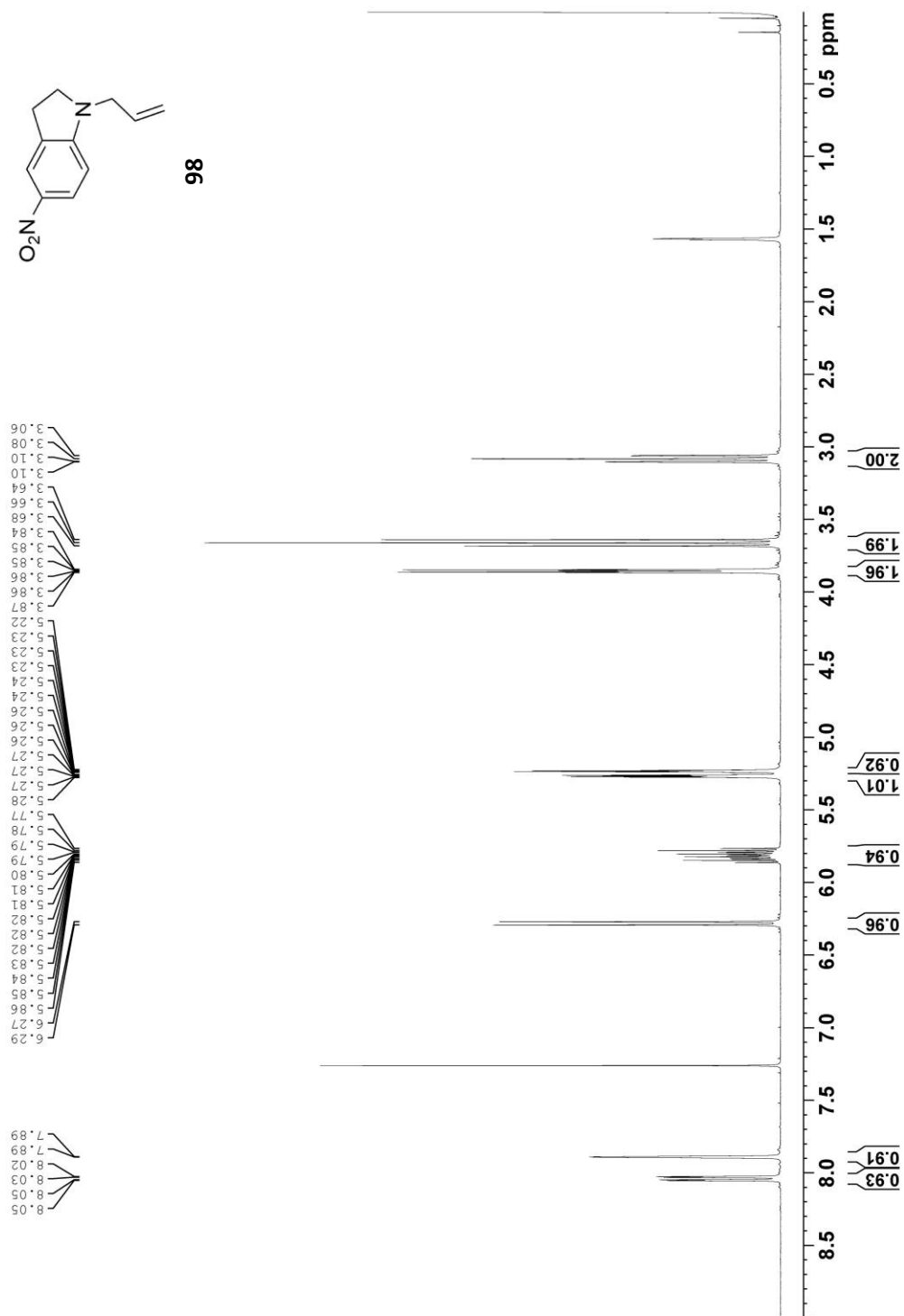
Annexe A.30 - Spectre RMN ^{13}C du 5-méthoxyindoline **95**.

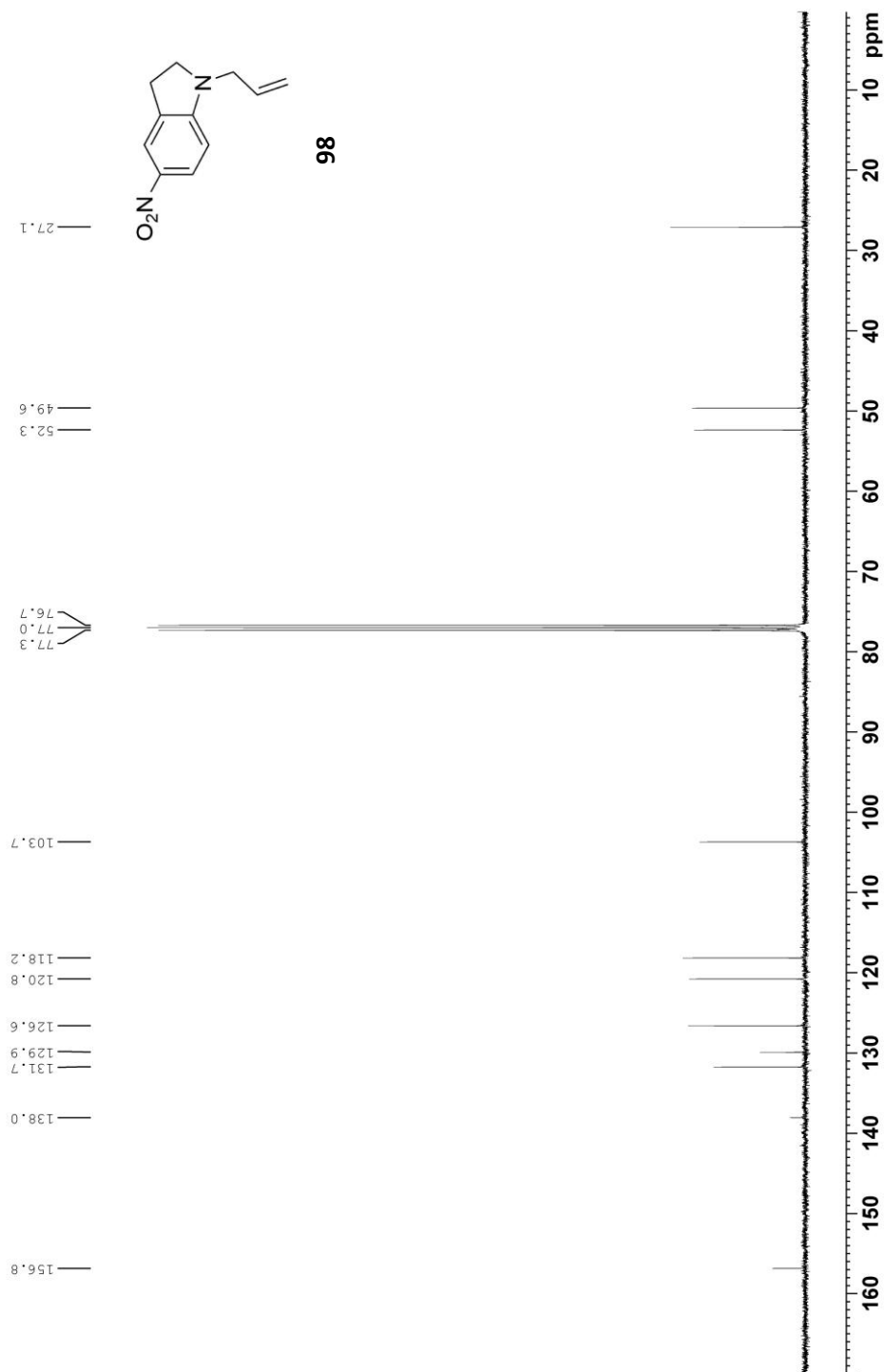
Annexe A.31 - Spectre RMN ^1H du 5-méthoxy-*N*-allylindoline **96**.

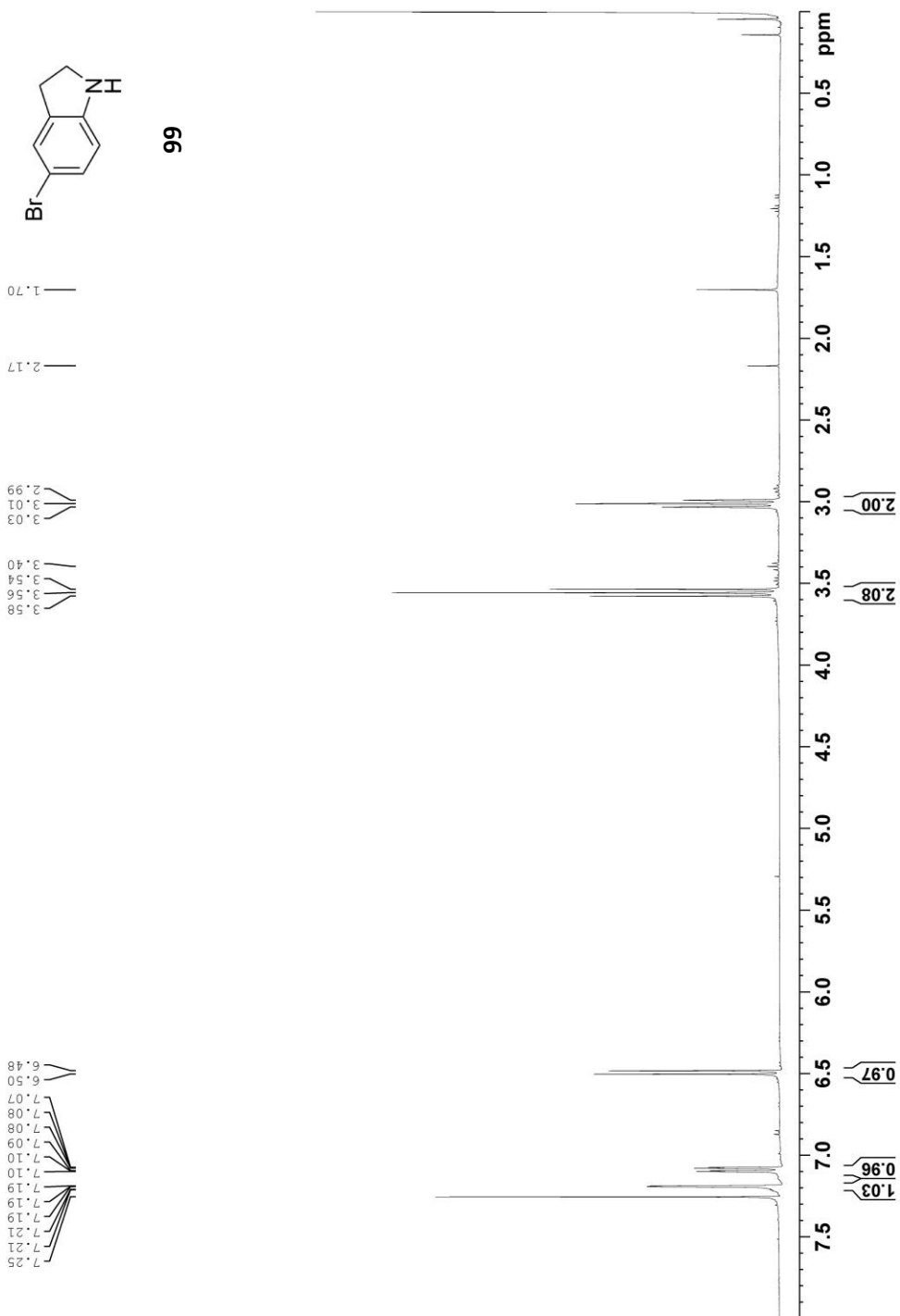
Annexe A.32 - Spectre RMN ^{13}C du 5-méthoxy-*N*-allylindoline **96**.

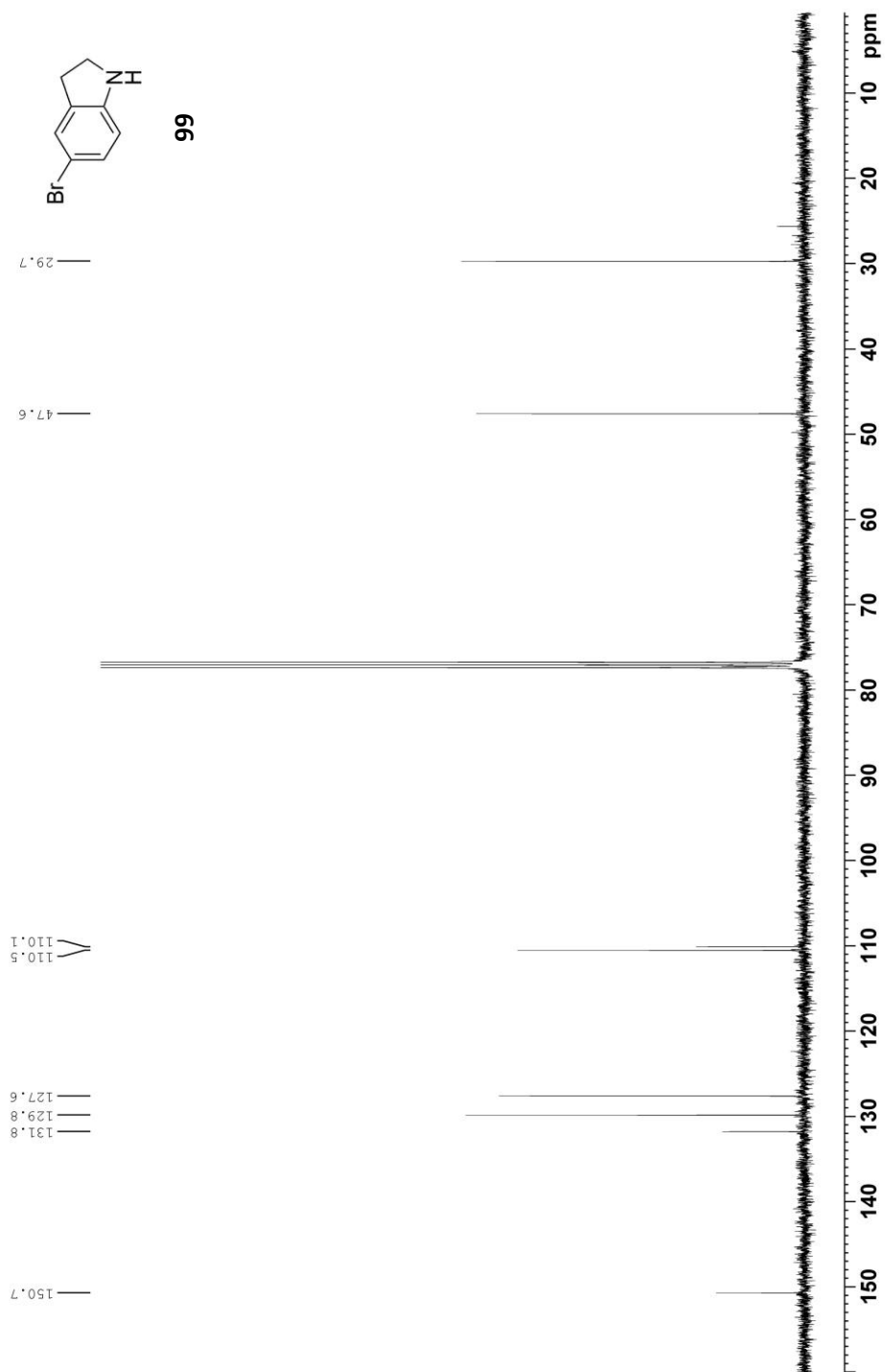
Annexe A.33 - Spectre RMN ^1H du 5-nitroindoline **97**.

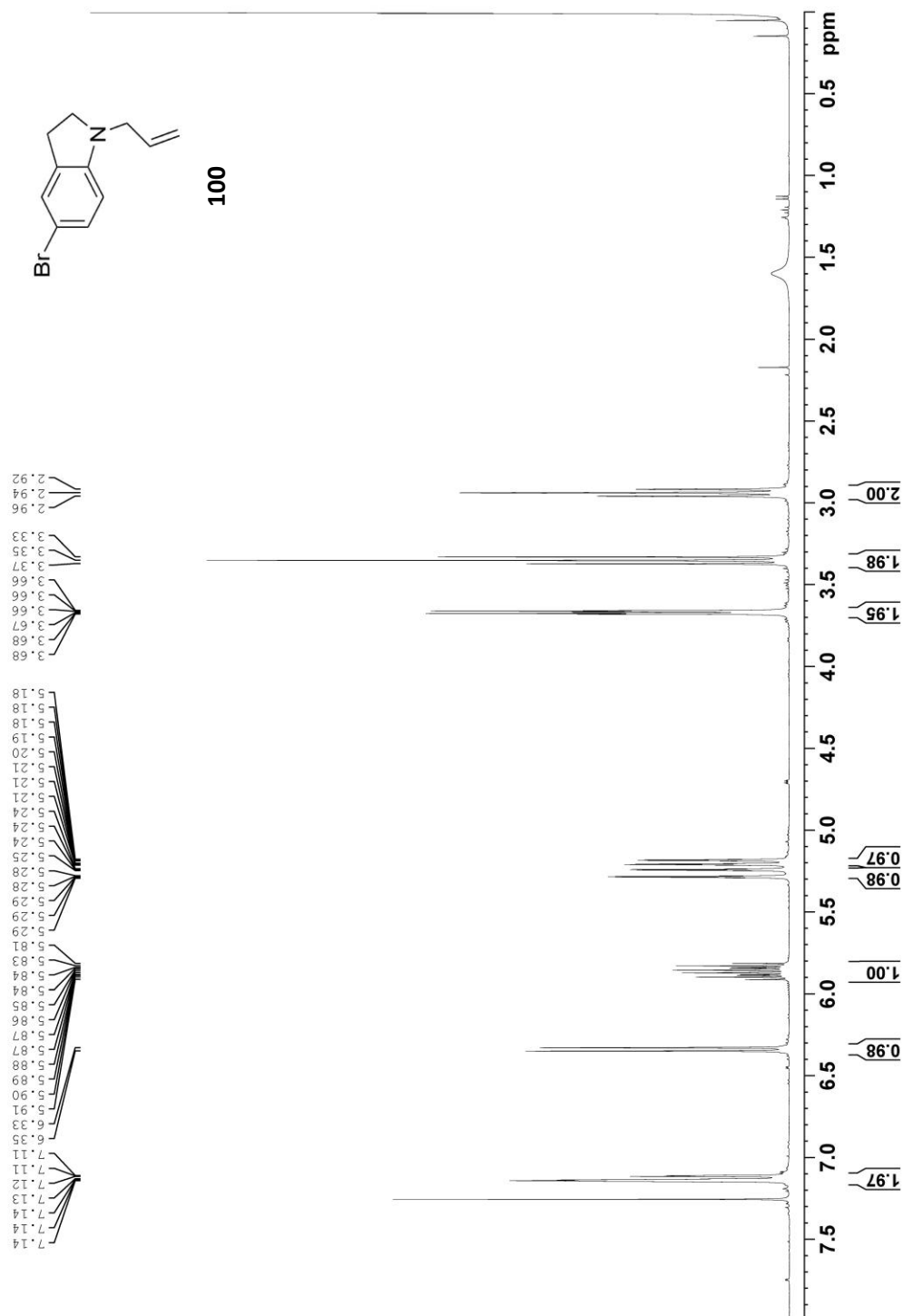
Annexe A.34 - Spectre RMN ^{13}C du 5-nitroindoline **97**.

Annexe A.35 - Spectre RMN ^1H du 5-nitro-*N*-allylindoline **98**.

Annexe A.36 - Spectre RMN ^{13}C du 5-nitro-*N*-allylindoline **98**.

Annexe A.37 - Spectre RMN ^1H du 5-bromoindoline **99**.

Annexe A.38 – Spectre RMN ^{13}C du 5-bromoindoline **99**.

Annexe A.39 - Spectre RMN ^1H du 5-bromo-N-allylindoline **100**.

Annexe A.40 - Spectre RMN ^{13}C du 5-bromo-*N*-allylindoline **100**.