

## PROTECTION ET DEPROTECTION D'ALCOOLS PAR REDUCTION ELECTROCHIMIQUE

Reçu le 18/09/2005 – Accepté le 14/06/2007

### Résumé

Le groupement ortho-nitrobenzoyl a été utilisé comme groupe protecteur dans le cas d' amino-acétophénones et de plusieurs amino-acides ou esters. Dans le cas des alcools, la déprotection d'esters correspondants, par voie électrochimique, nécessite un faible potentiel cathodique pour l'obtention d'hydroxylamine ; en milieu acide, cette dernière se cyclise quantitativement pour donner la benzisoxazolone avec libération de l'alcool de départ.

**Mots clés:** Déprotection; électro-réduction; ortho-nitrobenzoyl; aminoacide; alcool, benzisoxazolone.

### Abstract

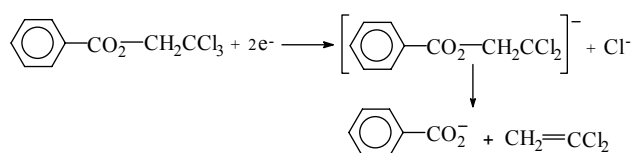
Ortho-nitrobenzoyl moiety has been used as protecting group in the case of aminoacétophenone and several aminoacides or esters. Electrochemical cleavage is good way for deprotection because rather a low cathodic potential is necessary to attain the hydroxylamine. In acidic media the latter undergoes quantitative ring closure, leading to benzisoxazolone and the deprotected starting alcohol compound.

**Keywords:** deprotecting cleavage; electro-reduction; ortho-nitrobenzoyl; aminoacid; alcohol; benzisoxazolone.

**A.FIALA  
A.CHIBANI  
F.LOUAFI**

Département de Chimie  
Faculté des Sciences Exactes  
Université Mentouri Constantine,  
Algérie

Les méthodes électrochimiques peuvent être utilisées pour la déprotection de plusieurs fonctions organiques classiques [1-6]. Un acide carboxylique par exemple, protégé par le groupement 2,2,2-trichloroéthoxy, peut être libéré par électroréduction [ 7 ] selon le schéma réactionnel suivant :



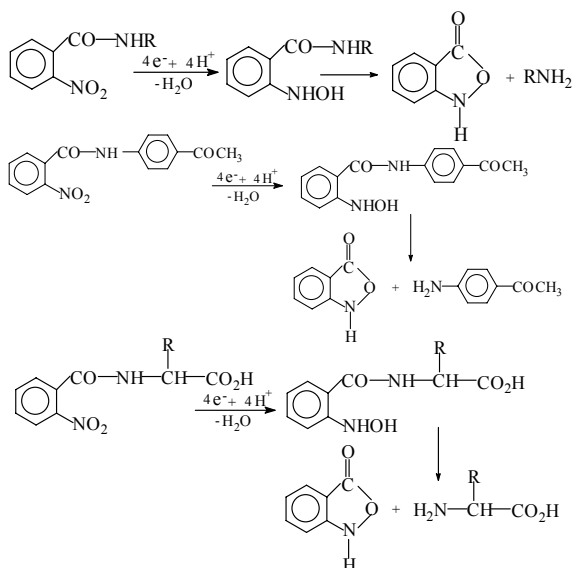
### ملخص

لقد تم إدخال مفهوم الحارس في دراسة المسائل ذات المعطيات غير التامة. إن بناء هذا الحارس يتوقف على وجود وحدانية الحل للمسائل المرافقة التي تكون مراقبتها حقيقية. في هذا العمل نقترح إدخال مفهوم جديد للحارس (المفهوم الضعيف) لدراسة المسائل التي تكون مراقبتها مراقبة ضعيفة. إن هذا المفهوم الجديد للحارس يسمح لنا بتقييم حد التلوث في بعض المسائل التي تكون المعطيات الأولية غير تامة. خلال هذا العمل لا نهتم ببرهنة الوجود والوحدانية والوسائل المرافقة.

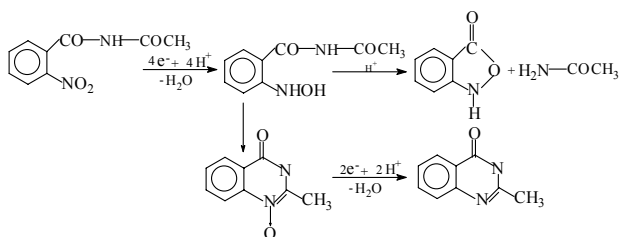
**الكلمات المفتاحية:** الحارس ، المراقبة الضعيفة، المسائل التوزيعية

Cependant, il est nécessaire dans ce cas d'opérer à potentiel très négatif ( - 1,65 V/ECS ) et si la molécule de départ comporte d'autres fonctions électroactives, leur réduction ne peut être évitée ; c'est pourquoi il nous a paru intéressant de rechercher d'autres groupements protecteurs susceptibles d'être libérés par réduction faiblement cathodique.

De même, il a été montré que la déprotection d'orthonitrobenzamides, de para-(orthonitrobenzoyl)-aminoacétophénones et d'orthonitrobenzoyl-aminoacides par électroréduction , en milieu acide sulfurique 0,5M, permet la cyclisation de l'hydroxylamine intermédiaire correspondante en donnant quantitativement la benzisoxazolone et la récupération des substrats de départ respectifs avec de bons rendements [8-10] :



L'étude de la cyclisation de dérivés benzoylés, en milieu acide, permet l'obtention parasite, de benzisoxazolone et de dérivés aminés, à côté de composés polycycliques [11,12] :



Ceci nous a conduit à penser à utiliser la condensation du chlorure d'o-nitrobenzoyle sur des alcools afin de protéger leur fonction, on réalise ensuite une déprotection sélective par réduction électrochimique sur la première vague, conduisant à la formation de l'hydroxylamine, qui se cyclise en donnant la benzisoxazolone avec récupération de l'alcool de départ.

## RESULTATS ET DISCUSSION.

### Etude analytique.

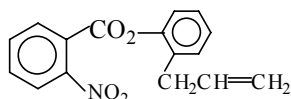
Elle a été réalisée sur des solutions à  $10^{-3}$  mol. L<sup>-1</sup> en substrat de solution aqueuse d'électrolyte-support et d'éthanol (proportions 1:1 en volume).

### Polarographie.

L'étude a porté sur une série de cinq produits contenant chacun une fonction alcool protégée par le groupe orthonitrobenzoyle suivant la réaction :

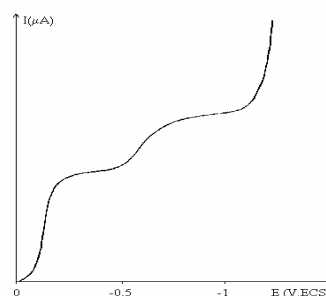


Les comportements électrochimiques, en milieu acide sulfurique 0.5 mol. L<sup>-1</sup>, sont identiques ; c'est pourquoi nous ne décrirons ici que les résultats observés sur le composé **I** c'est-à-dire o-nitrobenzoate d'allyl-2-phényle :



Le polarogramme de ce composé, enregistré en milieu acide sulfurique 0.5 mol. L<sup>-1</sup>, (**fig.1**), présente deux vagues de réduction successives, la première vague est à 4 électrons ( $E_{1/2} = -0.15$  V/ ECS ), correspondant à la réduction du groupement nitré en hydroxylamine, la seconde vague est à 2 électrons, correspondant à la réduction de l'hydroxylamine en amine ( $E_{1/2} = -0.66$  V/ ECS ).

**Figure 1.** Polarogramme du composé (allyl-2-phényl)-o-



nitrobenzoate en milieu acide sulfurique 0,5N. [ 10 ml 2.10-3 mol.l-1 du produit + 10 ml de H2SO4 0,5 M ].

S = 12,5 uA , T = 2s.

Solution fraîche

### Déprotection des alcools.

Pour tester la faisabilité de la méthode dans le cas de molécules comportant une fonction alcool, nous avons étudié la réduction des composés **I**, **II**, **III**, **IV** et **V** rassemblés dans le tableau 1.

**TABEAU 1. Produits de départ.**

Ester	Formule	Nom	Alcool précurseur
<b>I</b>		(Allyl-2-phényl)-o-nitrobenzoate	
<b>II</b>		(p-acétophénone)-o-nitrobenzoate	
<b>III</b>		(Phényl)-o-nitrobenzoate	
<b>IV</b>		(Cyclohexyl)-o-nitrobenzoate	
<b>V</b>		(Hydroxy-2-Butanoyl)-o-nitrobenzoate	

## PROTECTION ET DEPROTECTION D'ALCOOLS PAR REDUCTION ELECTROCHIMIQUE

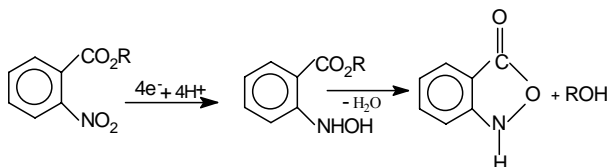
Les polarogrammes de ces composés, enregistrés en milieu acide sulfurique 0.5 mol. L<sup>-1</sup>, présentent l'existence de deux vagues de réduction successives à 4 puis à 2 électrons par mole du dérivé nitré de départ.

Les potentiels de demi-vague correspondants sont consignés dans le tableau 2.

**Tableau 2 :** Potentiels de demi-vague ( E<sub>1/2</sub> V/ ECS ) des alcools protégés, mesurés en milieu H<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> 0.5 mol. L<sup>-1</sup>.

Composés	R	1 <sup>ere</sup> vague (4 e <sup>-</sup> )	2 <sup>eme</sup> vague (2e <sup>-</sup> )
I		-0.15	-0.66
II		-0.17	-0.65
III		-0.12	-0.60
IV		-0.26	-0.61
V	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	-0.26	-0.70

Nous présenterons dans ce travail, les résultats obtenus à partir des divers o-nitrobenzoates. Rappelons que la réduction à 4 électrons, correspondant au palier de la première vague polarographique (schéma 1), conduit à la benzisoxazolone avec élimination de l'alcool de départ.

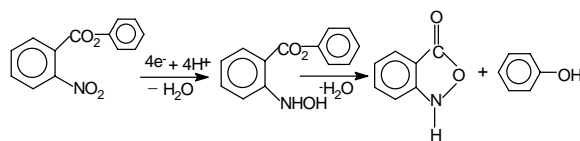


**Schéma 1 :** Réduction d'o-nitrobenzoates.

### Comportement électrochimique des composés étudiés

Notre étude a porté sur les divers -o-nitrobenzoates synthétisés qui présentent tous le même comportement électrochimique. Le cas du dérivé phénolique par exemple peut être illustré par le schéma suivant :

de la nature du groupe R .

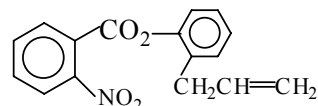


### Electrolyse en milieu acide sulfurique.

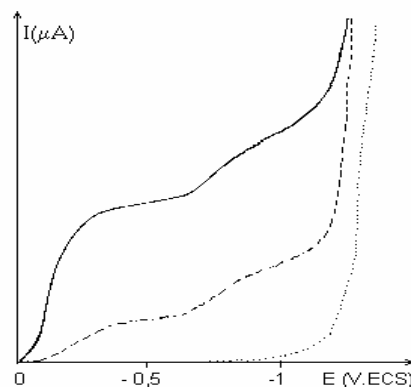
Les électrolyses préparatives effectuées en milieu acide sulfurique 0.5 mol. L<sup>-1</sup>, correspondant au palier de la première vague polarographique ( E<sub>1/2</sub>= - 0.40 V/ ECS ), consomme 4 moles d'électrons par mole de dérivé nitré de départ ( fig.2 ). Dans le cas de certains composés, on observe la disparition lente de la deuxième vague, car l'hydroxylamine n'évolue pas rapidement. En fin d'électrolyse, on n'observe aucune vague de réduction.

Après l'évaporation de l'alcool et l'extraction de la solution mère à l'éther, en milieu acide, on obtient quantitativement la benzisoxazolone.

La neutralisation de la solution avec le bicarbonate de sodium et l'extraction de la solution à l'éther permet d'isoler l'alcool de départ.



**Figure 2.** Polarogramme du composé : (Allyl-2-Phényl)-o-nitrobenzoate (500 mg) en milieu acide sulfurique + éthanol (1:1) . Réduction à E<sub>r</sub>= -0,25 V.ECS

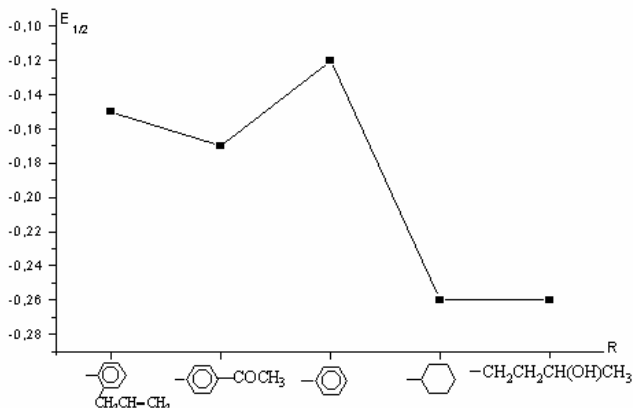


— Polarogramme avant réduction

- - - Polarogramme après passage de 2,6 moles d'électrons par mole du produit de départ.

..... Polarogramme après passage de 3,5 moles d'électrons par mole du produit de départ

**Figure 3.** Variation de E<sub>1/2</sub> de la première vague en fonction



## PARTIE EXPERIMENTALE

Les conditions de mise en œuvre des méthodes électrochimiques analytiques ou préparatives, sont identiques à celles décrites dans la référence [1]. Les études sont réalisées dans un milieu, constitué d'un mélange d'électrolyte-support aqueux (acide sulfurique 0.5 mol. L<sup>-1</sup> et éthanol avec des proportions 1:1 en volume). Les composés de départ et les produits de réduction ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques R.M.N. et I.R.

## Synthèses et caractéristiques des produits de départ.

### 1. Synthèse du ( trichloroéthyl )-o-nitrobenzoate.

On mélange une mole de trichloroéthanol avec 1.5 moles de pyridine puis on ajoute goutte à goutte une mole de chlorure d'o-nitrobenzoyle. La réaction s'effectue à température ambiante.

L'extraction de la solution après l'avoir lavé à l'acide chlorhydrique dilué, donne une huile.

#### Caractéristiques

- Une huile

Spectre de RMN <sup>1</sup> H ( CDCl<sub>3</sub> ) δ ( ppm ) : 3,6 ( t, OH ) ; 3,98 – 4,1 ( d, CH<sub>2</sub> )

### 2. Synthèse de ( allyl-2-phenyl ) o-nitrobenzoate.

On mélange une mole d'o-phenolallyle avec 1.5 moles de pyridine dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte, une mole de chlorure d'o-nitrobenzoyle.

La réaction s'effectue à température ambiante. En fin de réaction, on obtient une huile, extraite à l'éther après avoir acidifié la solution avec l'acide chlorhydrique dilué.

#### Caractéristiques

- Une huile

- Spectre de RMN <sup>1</sup> H ( CDCl<sub>3</sub> ) δ ( ppm ) : 3,5 ( d, 2H, CH<sub>2</sub>=CH ) ; 5,1 ( m, CH<sub>2</sub> ) ; 5,2 ( s, OH ) ; 6,2 ( m, CH ) ; 6,6 – 7,4 ( m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

### 3. Synthèse de ( Hydroxy-2 Butanoyl )-o- nitrobenzoate.

A une solution de 1,3 moles de butanediol et de 3 moles de pyridine dans 20ml d'éther à 0°C, on ajoute goutte à goutte une mole de chlorure d'o-nitrobenzoyle.

La réaction est suivie par plaque CCM en silice. Le mélange obtenu est séparé sur une colonne chromatographique remplie de gel de silice.

#### Caractéristiques

- Une huile

- Spectre de RMN <sup>1</sup> H ( CDCl<sub>3</sub> ) δ ( ppm ) : 1,3 ( d, CH<sub>3</sub> ) ; 1,7 ( q, 2H, CH<sub>2</sub>- CH- ) ; 3,58 – 3,65 ( m, OH, HO-CH<sub>2</sub> ) et ( OH, OH- CH ) ; 3,8 ( m, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-OH ) ; 4,1 ( d, CH).

### 4. Synthèse de ( cyclohexyl )-o-nitrobenzoate

On fait réagir une mole de cyclohexanol et 1,5 moles de pyridine, on ajoute goutte à goutte 1 mole de chlorure d'o-nitrobenzoyle avec agitation du mélange.

La réaction s'effectue à 0°C. En fin de réaction, la solution est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué puis extraite à l'éther, l'évaporation de l'éther donne une huile purifiée sur colonne.

#### Caractéristiques

- Une huile

- Spectre de RMN <sup>1</sup> H ( CDCl<sub>3</sub> ) δ ( ppm ) : 6,11 ( s, OH ) ; 6,65 – 7,32 ( m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ).

### 5. Synthèse de ( p-acétophényl )-o-nitrobenzoate.

A une mole de 4-hydroxyacétophenone et 1,5 moles de pyridine dans 40 ml d'éther distillé, on ajoute goutte à

goutte une mole de chlorure d'o-nitrobenzoyle. La réaction s'effectue à température ambiante. On évapore l'éther et on acidifie la solution avec l'acide chlorhydrique dilué. Le précipité formé est recristallisé dans l'éthanol.

#### Caractéristiques

- Cristaux ( EtOH ) ; F= 90-92 °C.

- Spectre de RMN <sup>1</sup> H ( CDCl<sub>3</sub> ) δ ( ppm ) : 2,5 ( s, CH<sub>3</sub> ) ; 5,2 ( m, OH ) ; 6,8 – 7,3 ( m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ).

6. Benzisoxazolone.

Cristaux (éther) : F = 124°C ; ν<sub>co</sub> (benzène) : 1775 cm<sup>-1</sup>

## CONCLUSION

L'apport de la technique électrochimique à l'étude de la réduction des dérivés nitrés aromatiques est clairement démontré par les résultats obtenus dans ce travail.

Au plan préparatif, l'électrolyse à potentiel contrôlé est la méthode de choix pour la préparation de phénylhydroxylamines.

Au plan mécanistique, la mise en œuvre des techniques électrochimiques apporte des éléments d'information intéressants.

Par ailleurs si l'alcool protégé comporte d'autres fonctions oxydables ou réductibles, il serait alors possible de procéder à la déprotection électrochimique sans toucher aux autres fonctions oxydables ou réductibles.

La sélectivité de la méthode au stade de l'hydroxylamine, conduit à une cyclisation quantitative en benzisoxazolone en libérant l'alcool de départ.

L'application de cette méthode trouve son intérêt dans les stratégies de synthèse organique en permettant de greffer sur des chaînes carbonées d'alcools divers substituants avec possibilité de régénération de la fonction hydroxyle.

## REFERENCES

1. Th. W. Greene , "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Intersciences, New York, 1981 , p.3.
2. A. Chibani, R. Hazard et A. Tallec, *Bull. Soc. Chim. France*, 1991,128, pp. 814 822.
3. R. Gaboriaud, " Physico-Chimie des Solutions", Ed. Masson, Paris, 1996, pp.110-116.
4. H. Lund et G. Feoktistiov, *Acta.Chem.Scand.*, 1969, 23, p.3482.
5. A. Chibani et S. Hamdouche, *Rev.Sciences & Technologie*, Université Mentouri Constantine, 1999, n°12, pp.33-36.
6. A. Chibani, R. Hazard, M. Jubault, et A. Tallec, *Bull. Soc. Chim. France*, 1987, pp.795-802.
7. R. Hazard, M. Jubault, C. Mouats et A. Tallec , *Electrochem.Acta*, 1988, 33, p.1335.
8. A. Chibani, R. Hazard et A. Tallec, *Bull. Soc. Chim. France*, 1992,129, pp.343-352.
9. A. Chibani et Y. Bendaoud, *J.Soc.Alger.Chim.*, 2001, 11, (1), pp. 17-23.
10. H. F. Semmelhack et G. E. Heinsohn, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, p.5139.
11. M.T. Bogert et E.M. Mc Colm, *J.Am. Chem. Soc.*, 1972, 49, pp.2651- 2654.
12. Y. Bendaoud, *Thèse de Magister*, 1998, Université de Constantine.