

LA DEPROTECTION ELECTROCHIMIQUE DES AMINES  
 (II) - Problèmes posés par la coupure cathodique des p.toluène sulfonamides.

ALAIN LÉBOUC<sup>(a)</sup>, PATRICK MARTIGNY<sup>(b)</sup>, ROGER CARLIER<sup>(b)</sup> et  
 JACQUES SIMONET<sup>(b)\*</sup>

Laboratoire d'Electrochimie Organique, E.R.A. CNRS n° 896  
 (a) Université Catholique de l'Ouest, B.P. 808, 49005 ANGERS Cédex (France)  
 (b) Université de Rennes I, Campus de Beaulieu, 35042 RENNES Cédex (France)

(Received in France 9 July 1984)

Abstract - The deprotection of amines may be conducted via the cathodic cleavage of the corresponding sulfonamides. However, the selectivity of the reaction depends on parameters such as the tendency of the sulfonamide in the absence of proton donors to be decomposed into imine at the cathodic interface. The problem is discussed as a function of the molecular structure of the starting sulfonamide. Results on simple sulfonamides are applied successfully in the deprotection of polysulfonamides and may allow the synthesis of new polyaza-ligands.

Dans une étude précédente <sup>1</sup>, il a été montré que la méthode électrochimique pouvait permettre la déprotection des amines par coupure cathodique des mono N-sulfonamides et des gem N-disulfonamides dans les solvants organiques conducteurs. Cette technique de déprotection a été utilisée pour la première fois <sup>2</sup> dans la synthèse des ligandes polyaza et polyaza-polyoxa, soit par électrolyse directe, soit par électrolyse indirecte <sup>3</sup>. Ces travaux faisaient d'ailleurs suite à des études antérieures <sup>4,5</sup>.

La chimie des composés médio et macrocycliques polyaminés se développant de manière considérable depuis quelques années et une étape souvent utilisée dans leur synthèse étant la déprotection des fonctions amine <sup>6</sup>, il nous a paru important de développer l'étude de cette déprotection par voie électrochimique. Néanmoins, l'application de la méthode à la déprotection d'amines complexes ne va pas sans quelques problèmes <sup>7</sup> qui méritent d'être résolus dans la mesure où la technique décrite paraît réussir là où les autres méthodes plus classiques (mais en général plus drastiques) employées en chimie organique sont souvent difficilement contrôlables et par là-même inefficaces.

Il sera discuté ici de la réduction biélectronique des N-tosylamides (Ts = -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> p-Me) selon la réaction cathodique (1) conduite le plus souvent en solvant de faible acidité SH.

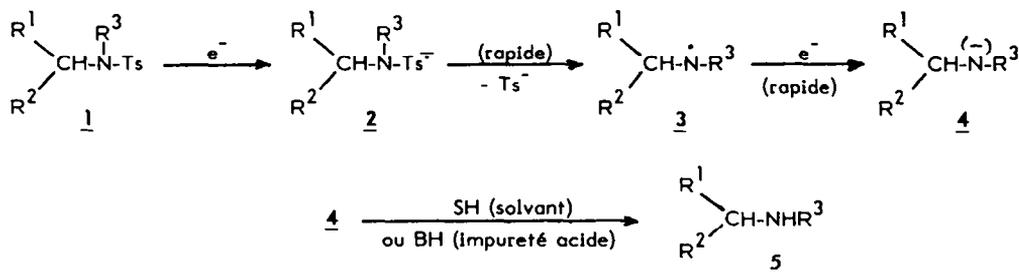


Schéma réactionnel (1)

Il a été montré que cette réaction est réalisable quelle que soit la nature de  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  (aliphatiques ou aromatiques) dans la mesure où il apparaît que le premier électron est transféré sur le cycle aromatique du groupe Ts dont l'orbitale libre vacante possède en principe la plus faible énergie ; il y a ensuite, pour le radical anion formé, coupure de la liaison N-Ts (pour cette raison, les N-mésylates ne sont pas électroactifs). Après départ du groupe  $Ts^-$  et transfert du second électron, l'ion amidure 4 formé, qui est une base forte, peut être protoné soit par le solvant ou ses impuretés acides, soit par un donneur de proton (choisi en fonction de sa faible acidité, afin que la protonation de l'amine déprotégée ne soit pas observée).

De ce fait, il apparaît que la présence du donneur de proton, sa concentration et son acidité peuvent modifier, dans des limites très importantes, à la fois le mécanisme et la distribution des produits après électroréduction. Ainsi, en l'absence de donneurs de protons – ou si ce dernier est utilisé en concentration insuffisante –, l'accumulation des bases fortes en cours d'électrolyse soit à l'interface, soit en solution, peut permettre la formation de l'imine selon le schéma 2.

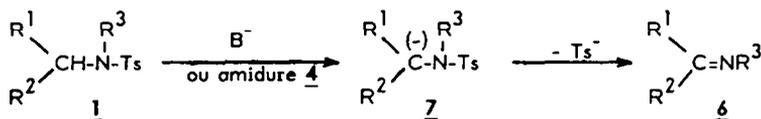


Schéma réactionnel (2)

Ainsi, l'acidité de l'hydrogène situé en  $\alpha$  de l'azote ainsi que la facilité d'électroréduction de l'imine formée (fonction de la nature de  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$ ) entrent en ligne de compte et peuvent, par leur effet, venir perturber la sélectivité de déprotection de l'amine. Par contre, un excès de donneur de protons, par action sur l'amine peut conduire, à la cathode, à un processus catalytique d'hydrogène.

Il est proposé, dans le présent mémoire, d'étudier plus complètement l'effet des bases fortes, ainsi que celui de certains acides utilisables comme donneurs de protons dans la coupure cathodique biélectronique des N-tosylamides. Cette étude, à la fois analytique et préparative, est réalisée principalement sur des molécules simples. Le cas des polysulfonamides pouvant conduire, par réduction électrochimique, à des polyamines cycliques ayant des propriétés de ligandes, sera abordé au plan analytique. L'aspect purement préparatif sera alors publié ultérieurement <sup>7</sup> de façon plus étendue.

## RESULTATS EXPERIMENTAUX

Les résultats concernant les N-tosylamides aliphatiques (1a -  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  non aromatiques) confirment l'existence d'une coupure biélectronique de la liaison N-S (tableau 1). L'introduction d'autres substituants (plus riches en électrons  $\pi$  sur l'atome de carbone secondaire vicinal de l'atome d'azote (sulfonamides 1b et 1c) ne modifient pas sensiblement le comportement électrochimique. Dans tous les cas, on note un pic voltammétrique irréversible, même à grande vitesse de balayage (jusqu'à  $500 \text{ V.s}^{-1}$ ), ce qui confirme que la cinétique de coupure du radical anion est rapide (ce résultat avait déjà été perçu grâce à la catalyse redox<sup>6</sup>). De plus, la morphologie de la courbe voltammétrique montre que le système est électrochimiquement lent, traduisant un premier transfert d'électron cinétiquement déterminant. Il a de plus été vérifié que la forme et le potentiel du pic ne sont pas affectés par la présence de donneurs de protons tels que l'eau ou le phénol. Par contre, l'adjonction en excès croissant d'une base forte non électroactive –ici, l'hydroxyde de tétrabutylammonium – rend le potentiel de réduction de moins en moins cathodique (figure 1).

Il convient de remarquer que le déplacement du potentiel de réduction de la liaison N-S est général pour tous les N-tosylates étudiés. Ce déplacement progressif de ce stade de réduction vers des potentiels moins cathodiques lorsque croît la concentration en base, est tout à fait significatif pour atteindre 150 mV.

Par contre, les différents N-mésylates testés (tableau 1) ne sont pas électroactifs et l'élimination en imine selon l'équation (2) ne se produit pas rapidement, même quand la solution est rendue fortement basique (il n'y a pas apparition de la vague de l'imine 6).

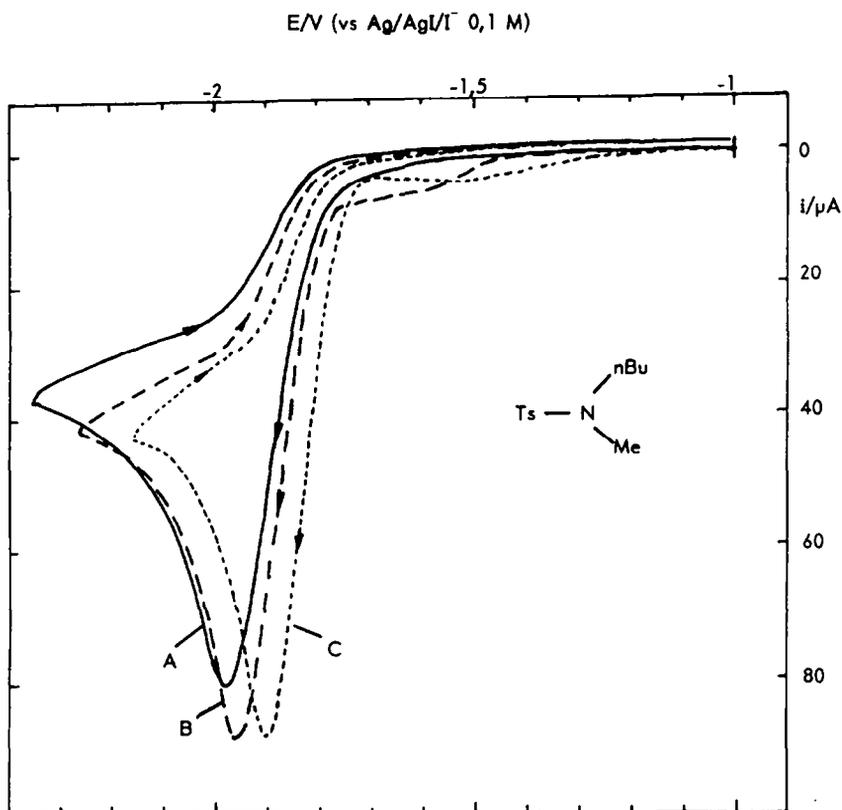


Figure 1 : VOLTAMMETRIES CYCLIQUES DE **1a**  $4.10^{-3}$  en présence de  $\text{NBu}_4\text{OH}$  - Solvant :  $\text{DMF}/\text{NBu}_4\text{I}$  0,1M, vs  $\text{Ag}/\text{AgI}/\text{T}^{-}$  0,1 M.

Microélectrode de mercure. Vitesse de balayage :  $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ .

Courbe A :  $[\text{NBu}_4\text{OH}]/[\mathbf{1a}] = 0$

Courbe B :  $= 0,2$

Courbe C :  $= 2$

L'imine dérivée de **1a** ou de **1y** (et donc totalement aliphatique) présente un stade biélectronique irréversible à  $-1,76 \text{ V}$  situé par conséquent à un potentiel légèrement moins cathodique que **1a**. Le pic de réduction de la formation de l'imine selon la réaction (2) peut intervenir en solution (milieu rendu basique par l'hydroxyde) ou à l'interface cathode/solution (formation de bases électroformées - réaction (1) - dont la concentration augmente au fur et à mesure que le potentiel devient plus cathodique). Ainsi, compte-tenu de l'ordre des potentiels de réduction de **1** et **6**, des complications des courbes voltammétriques sont à prévoir et dépendent essentiellement de la basicité des produits de réduction de l'imine. Quand la basicité des formes réduites de l'imine est grande (ce qui est le cas pour le dianion issu d'une imine aliphatique), on peut s'attendre à l'existence d'une catalyse basique (schéma réactionnel (3)). La cinétique globale du processus va dépendre de la concentration d'imine en solution et à l'interface ainsi que de la vitesse de transformation **1** **6** au potentiel de réduction de **6**.

Ainsi, par addition progressive de base, il peut y avoir passage progressif de la vague du tosylamide à celle de l'imine. Il y a donc un processus avec transformation chimique préalable de la forme électroactive dont la cinétique fixe le potentiel de réduction observé. Plus rapide sera sa cinétique, moins cathodique sera le potentiel. Il est à prévoir, bien que ce cas n'ait pas été observé expérimentalement, qu'un fort excès de base entraîne la transformation totale du sulfonamide en imide. Dans l'hypothèse de ce cas limite, le potentiel observé, en l'absence de contrôle cinétique, serait alors invariant avec la concentration en hydroxyde.

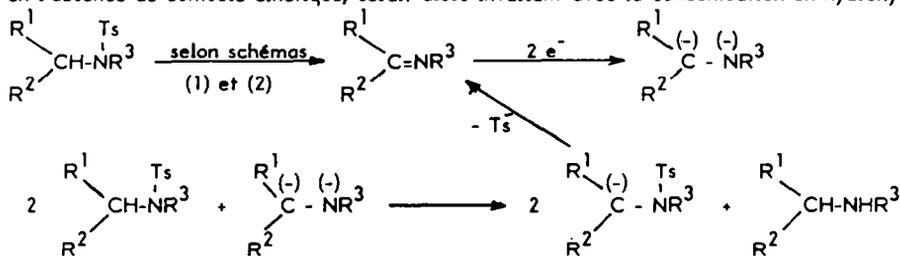


Schéma réactionnel (3)



Pour des homologues plus complexes de 1a et 1y tels que 1f, la vague de réduction peut être modifiée également pour des raisons liées à la structure. Compte tenu de ce qui précède, la coupure électrochimique ne peut concerner que les deux liaisons N-Ts. Il existe donc une sélectivité dans la déprotection. La coulométrie réalisée au niveau des stades propres à la coupure N-Ts permettrait de conclure à l'équivalence des deux liaisons N-S alors qu'analytiquement elles n'apparaissent pas tout-à-fait identiques (existence de deux vagues rapprochées avec un écart de l'ordre de 90 mV entre deux stades en voltammétrie sur électrode stationnaire ou sur électrode à disque tournant). L'amplitude de cet écart n'est pas sensiblement altérée quand la voltammétrie est réalisée en présence d'un excès (même important) de phénol. Cela signifie probablement que l'apparition de deux stades (figure 2) n'est pas provoquée par l'existence d'un milieu de plus en plus basique à l'interface quand croît le potentiel (le courant du premier palier étant alors contrôlé par la cinétique de protonation des bases), mais que la morphologie de la courbe de polarisation (existence d'un second stade) traduit plutôt une diminution de la basicité de l'amidure intermédiaire.

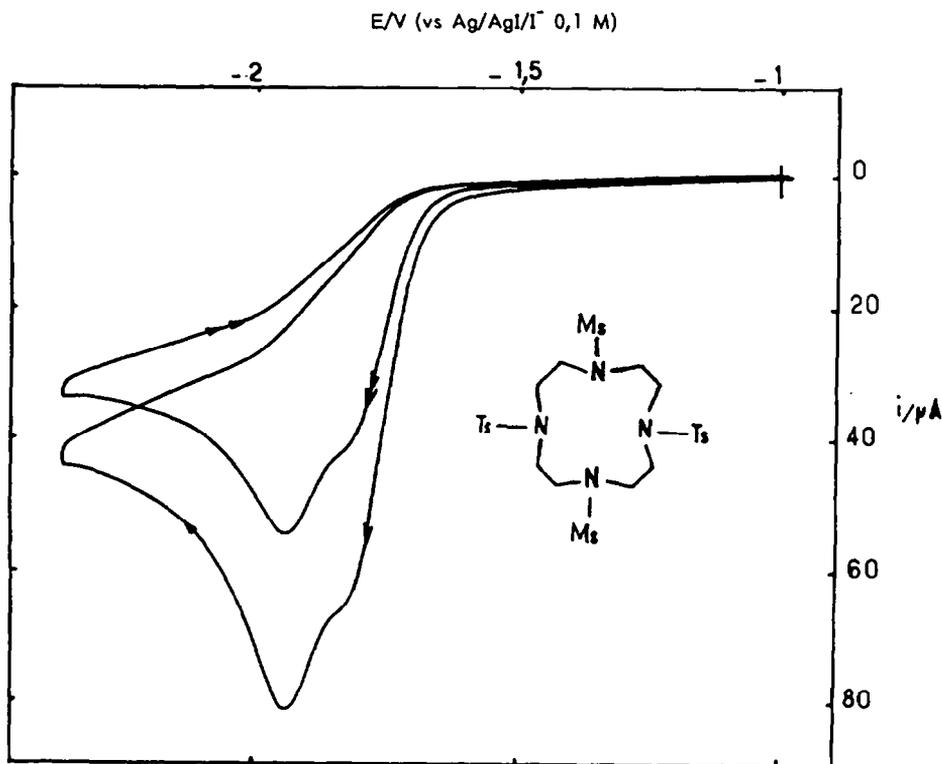


Figure 2 : VOLTAMMETRIES CYCLIQUES DE 1f 4.10<sup>-3</sup>M. Solvant : DMF/NBu<sub>4</sub>I 0,1 M vs Ag/AgI/I<sup>-</sup>0,1 M. Microélectrode de mercure. Vitesse de balayage : 100 mV.s<sup>-1</sup>.

En effet, comme cela est proposé sur le schéma 4, l'accroissement formel de la charge anionique par effet trans-annulaire sur le groupement Ts non-réduit peut augmenter sensiblement, par effet de répulsion électrostatique, le niveau d'énergie de son orbitale vacante la plus basse, et par là, faire en sorte que les coupures n'interviennent pas simultanément (ici E<sub>1</sub> > E<sub>2</sub>). L'influence de l'environnement moléculaire avait déjà été signalé précédemment pour des bisulfonamides acycliques, mais l'effet s'estompait avec des concentrations croissantes de donneur de proton. Il convient de noter que le bimésylate 1h obtenu à partir de 1f après transfert de quatre électrons est électrochimiquement inactif, ce que laissent prévoir par ailleurs les essais négatifs propres à 1a, 1b et 1y (tableau 1).

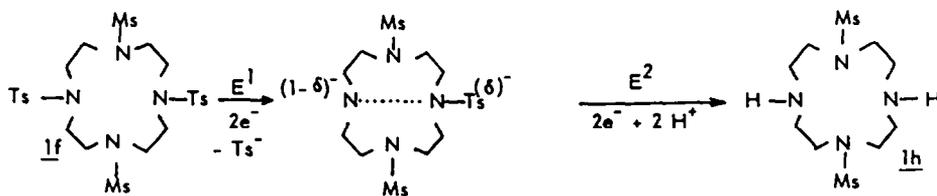


Schéma réactionnel (4)

Quand la mobilité de l'hydrogène porté par le carbone vicinal de l'atome d'azote est accrue (comme c'est le cas des sulfonamides benzyls 1d et 1e), les voltammétries à balayages sont sensiblement modifiées car elles font apparaître, dès le deuxième balayage, un précip cathodique qui est celui de l'imine correspondante à 1 (figure 3).

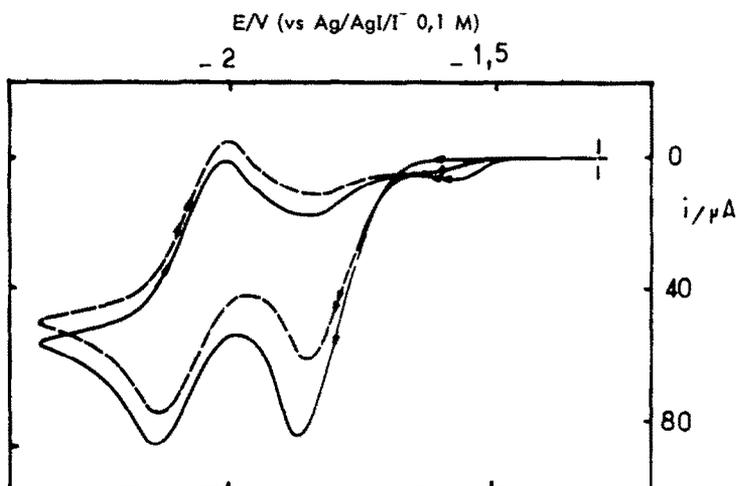
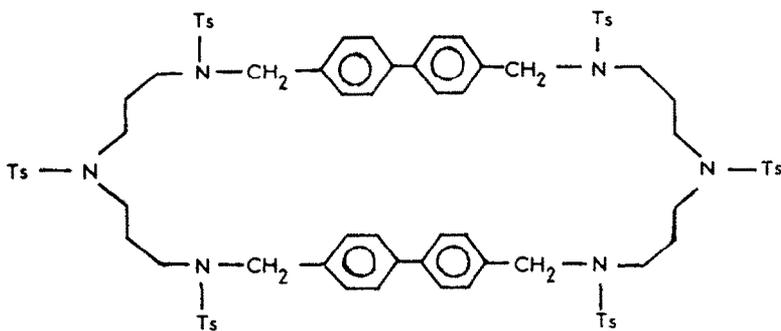


Figure 3 : VOLTAMMETRIES CYCLIQUES DE 1e  $4.10^{-3}$  M. Solvant : DMF/NBu<sub>4</sub>I 0,1 M vs Ag/AgI/1<sup>-</sup> 0,1 M ; Microélectrode de mercure. Vitesse de balayage : 100 mV.s<sup>-1</sup>. Premier et deuxième balayages.

Le caractère aromatique de l'imine peut conférer à ce précip un certain caractère réversible qui dépend néanmoins des conditions expérimentales selon lesquelles la voltammétrie est réalisée. Ainsi, il est à noter que l'intensité relative de ce précip est faible du fait probablement de la protonation de la forme réduite de l'imine (radical anion ou dianion) par le substrat, ce qui limite la formation d'imine par réoxydation. Il peut y avoir bien entendu, au voisinage immédiat de l'électrode, formation d'imine par diffusion des bases électroformées.

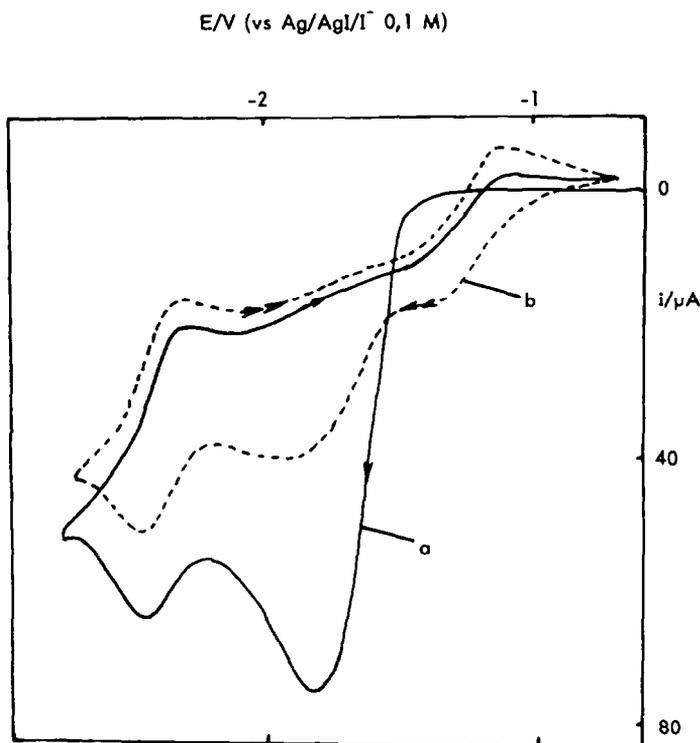
La méthode de déprotection doit donc être impérativement menée en présence d'un donneur de proton en excès dont le  $pK_a$  devra être sensiblement inférieur à celui du sulfonamide.

Concrètement, et compte tenu de ce qui précède, il est proposé, à titre de premier exemple, de mener à bien la déprotection de l'hexasulfonamide 1g, afin d'obtenir l'amine cyclique dont les propriétés de macroligande sont prévisibles. Les méthodes chimiques classiques de déprotection ne permettent pas d'obtenir l'hexamine<sup>8</sup>.



1g

Les voltammétries de 1g sont assez complexes. Elles dépendent de l'acidité de la solution d'électrolyse. On peut néanmoins concevoir (figure 4) que la stabilité de l'hexatosylamide à l'interface cathode-solution est extrêmement faible. Il convient, pour s'en rendre compte, de noter la différence des voltammétries entre le premier et le second balayage. En effet, au pic principal qui devrait correspondre à une réduction à 12 électrons (donc fortement générateur de bases électroformées), se substitue rapidement un ensemble complexe d'au moins trois stades qui peut résulter, en partie, de la formation puis de la réduction de l'imine ou de la cétone issue de son hydrolyse. Pour des potentiels plus réducteurs que - 2 Volts, apparaît le pic réversible du motif biphenyle. Une étude voltammétrique à multiples balayages permet de visualiser — en régime stationnaire — le pic réversible de la forme imine avec, à potentiel beaucoup plus cathodique, la réduction du motif biphenyle. La remanence d'un pic de plus faible intensité à - 1,9 V atteste que les deux fonctions N-Ts à caractère non benzylique ne sont pas affectés par la présence des bases électroformées. Quand on passe



**Figure 4 :** VOLTAMMETRIES CYCLIQUES DE **1g** dans l'électrolyte DMF/Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> 0,1 M vs Ag/AgI/1<sup>-</sup> 0,1M. Microélectrode de mercure, A ~ 2 mm<sup>2</sup>. Vitesse de balayage : 100 mV.s<sup>-1</sup>.

\* Concentration en **1g** : 2,3.10<sup>-3</sup>M.

a) premier balayage ; b) cinquième balayage.

progressivement d'un milieu aprotique sec (beaucoup plus sensible à l'effet des bases électroformées) à un milieu hydroorganique, l'apparition du précipité propre à l'imine est de plus en plus difficile à observer. L'utilisation de donneurs de protons plus efficaces, comme le phénol ou l'acide acétique, stoppe la formation de l'imine, mais en excès, déclenche un processus catalytique d'hydrogène qui entraîne une diminution de l'efficacité en courant de la méthode électrochimique. En fonction de l'acidité, il y a alors monoprotonation (ou bi-protonation) puis réduction des formes protonées du macroligande. Cette réduction catalytique du donneur de proton en cours d'électrolyse, comporte de plus le risque de permettre à l'interface cathode-solution de redevenir progressivement basique et, par conséquent, de perturber la réduction de ce qui reste d'amine non déprotégée.

Dans ce qui précède, il a été supposé que la réaction de déprotonation par les bases électroformées ne concerne qu'un hydrogène benzylique. En fait, il peut y avoir, en fonction de la basicité du milieu, échange d'un, deux, trois ou quatre hydrogènes conduisant aux mono, di, tri ou tétra imines. Ceci peut expliquer la complexité des courbes intensité-potential dans les solvants basiques et ne possédant que de très faibles disponibilités en donneur de proton. L'adjonction progressive d'un électrolyte acide tel que Et<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> en cours d'électrolyse, de telle façon qu'aucun excès sensible d'acidité ne soit observé, conduit à obtenir la déprotection, avec un très bon rendement, sans toutefois rencontrer les inconvénients liés à l'absence ou la présence en quantité trop importante de donneur de proton.

Concrètement, la quantité de donneur de proton (ici l'acide fort Et<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>) sera ajoutée progressivement (automatiquement -burette à piston- ou non) en fonction de la quantité d'électricité ayant traversé la cellule d'électrolyse.

Si x est la masse de donneur de proton nécessaire à la protonation d'un équivalent amidure, la réduction cathodique de **1g** nécessitera globalement 6x équivalents d'hydrosulfate. (On remarquera que les six ions tosylates ne nécessitent pas de protonation car ce sont des bases faibles dans le milieu et donc sans effet sur la stabilité de **1g**). Dans ces conditions, une quantité de donneur de proton 6x permettra d'atteindre la réduction totale de l'hexatosylate. Ainsi, il conviendra pour la valeur q d'électricité d'avoir ajouté la fraction m d'hydrosulfate telle que :

$$m = \frac{x \cdot q}{2F}$$

De telles conditions opératoires, réalisées avec soin, permettent d'obtenir la déprotection sélective de macrocycles dérivés de **1g** ou de ses homologues. Ainsi, **1g** est réduit sélectivement avec un rendement isolé de 95%. Un mémoire ultérieur décrira les possibilités de la méthode au plan purement préparatif sur la synthèse de ligands polyaminés <sup>7</sup>.

## PARTIE EXPERIMENTALE

1<sup>o</sup>)  Voltammétries et coulométries des sulfonamides 

Les courbes intensité-potential sont réalisées dans le mélange DMF/Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> 0,1 M, dans le DMF (dégazage par azote) fraîchement distillé. L'électrode indicatrice utilisée est une microélectrode de mercure à goutte pendante, la référence est le système Ag/AgI/I<sup>-</sup> 0,1 M dans le DMF. Les coulométries à potentiel contrôlé, sont réalisées sur 20 à 30 mg de sulfonamide sur couche de mercure agitée (surface : 10 cm<sup>2</sup> environ).

2<sup>o</sup>)  Déprotection électrochimique des ligandes 

Elle est effectuée au potentiel de - 2 V, dans une cellule en H, à compartiments séparés par un double fritté. La contre-électrode est un barreau de graphite et l'électrode de référence Ag/AgI/I<sup>-</sup> 0,1 M (surface de la nappe de mercure : 20 cm<sup>2</sup> ; le catholyte (60 cm<sup>3</sup>) est constitué de l'électrolyte (diméthylformamide, bromure de tétrabutylammonium 0,05 M) solubilisant 0,8 g de ligande dans lequel on ajoute, en cinq fois, après l'électrolyse préliminaire, 1,2 g d'hydrosulfate de tétraéthylammonium ; l'électrolyse est arrêtée après passage de 12 F/M. Le catholyte est évaporé presque à sec ; le résidu est repris par l'éther. On y fait alors barboter de l'acide chlorhydrique préalablement séché ; il y a précipitation immédiate. On filtre très rapidement le chlorhydrate (très hygroscopique) que l'on conserve alors dans le méthanol.

3<sup>o</sup>)  Les tosylates et les mésylates d'amines (1a, 1b, 1c, 1g, 1h, 1i, 1d, 1e, ...) sont préparés selon les méthodes décrites dans la littérature<sup>7</sup>, par condensation à l'ébullition, de l'amine avec le chlorure de p-toluène sulfonyle ou de méthane sulfonyle en présence d'une solution de soude à 10%. Leurs structures sont confirmées par I.R. et R.M.N..

Les polytosylates 1f et 1g ont été préparés par MM. P. PLUMERE et W. HOSSEINI, dans le Laboratoire du Professeur J.M. LEHN, à Strasbourg.

 REMERCIEMENTS 

Les auteurs tiennent à remercier le C.N.R.S. pour son assistance financière (E.R.A. n° 896 - Electrochimie organique), ainsi que Messieurs W. HOSSEINI et P. PLUMERE (Laboratoire du Professeur J.M. LEHN, Strasbourg) pour la mise à disposition des polytosylates 1f et 1g.

 REFERENCES 

- 1 - R. KOSSAI, G. JEMINET et J. SIMONET, *Electrochim. Acta*, **22**, 1395 (1977)
- 2 - R. KOSSAI, J. SIMONET et G. JEMINET, *Tetrahedron Lett.*, 1059 (1979)
- 3 - R. KOSSAI, *Thèse d'Etat*, Université de Clermont-Ferrand (1981)
- 4 - L. HORNER et H. NEUMANN, *Chem. Ber.*, **98**, 3462 (1965)
- 5 - P.T. COTTRELL et C.K. MANN, *J. Amer. Chem. Soc.*, **93**, 3579 (1971)
- 6 - L. ROSSA et F. VOGTLE, "Synthesis of medio and macrocyclic compounds by high dilution principles techniques", *Topics in current Chemistry*, Cyclophanes 1, V. 113, F. Vögtle, Editeur, Springer-Verlag, New-York (1983)
- 7 - M.W. HOSSEINI, J.M. LEHN et J. SIMONET, *Travaux non publiés.*
- 8 - J.M. LEHN et M.W. HOSSEINI, *communication personnelle.*
- 9 - G. DAUPHIN et A. KERGOMARD, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 486 (1961).