



ETUDES ELECTROCHIMIQUES SUR LES DERIVES DE NITROCYCLOPROPANE♦

Cecilia Cristea^{1*}, Jean Lessard², Maria Jitaru³

¹*Université de Médecine et Pharmacie « Iuliu Hatieganu », Faculté de Pharmacie, Département de Chimie Analytique, 4 Rue Pasteur, 400 349 Cluj-Napoca, Roumanie*

²*Laboratoire de Chimie et Electrochimie Organique, Facultés de Sciences, Université Sherbrooke (Québec), Canada*

³*Université Babes-Bolyai Cluj-Napoca, Laboratoire Associé Francophone, 11 Rue Arany Janos, 400 028 Cluj-Napoca, Roumanie*

*Correspondance : ccristea@umfcluj.ro

Abstract: The article present the studies made on several aliphatic nitro derivatives. The studies were made in acetonitrile. For all the investigated compounds we observed the cleavage in cyclopropyl radical and nitrite ion in an aprotic medium. Cyclic voltammograms and preparative electrolyses (performed under potentiostatic conditions in an H cell on a glassy carbon in dry acetonitrile containing Bu₄NPF₆, c = 0.1 M, as supporting electrolyte) of nitrocumene and of some nitrocyclopropanes will be presented and discussed in the light of the different mechanistic pathways of cleavage of the radical anions.

Keywords: *nitro cyclopropane, electro reduction, radical alkyl, anion nitrite, mechanistic studies.*

♦ Paper presented at **COFrRoCA 2006: Quatrième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée**, 28 June – 2 July, Clermont-Ferrand, France

INTRODUCTION

Depuis quelques temps les dérivés de cyclopropanes ont devenus plus que de simples curiosités du laboratoire [1]. Ils sont utilisés comme intermédiaires versatiles pour la synthèse organique. Les dérivés de cyclopropanes substitués possédant des groupements électrodonneurs ou électroaccepteurs sont plus favorisés pour des applications synthétiques à cause du fait que les effets électroniques des substituants assurent l'activation des cyclopropanes ou la versatilité du clivage du cycle.

Dans le même temps le cyclopropane présente intérêt pour les chimistes organiciens dus à leur présence dans les produits naturels, dans certains médicaments ou comme des outils synthétiques très efficaces.

L'article veut présenter les résultats obtenus par l'utilisation de nouveaux outils synthétiques pour l'électrochimie et de proposer des mécanismes et dans le même temps de montrer que l'électrochimie peut s'avérer comme une alternative viable pour l'électrogénération des molécules identiques naturelles ou utilisables dans l'industrie des médicaments.

Les nitro dérivés de nitrocyclopropane ont connu le succès après les investigations faites sur les cyclopropane α -amino acides à cause de leurs diverses activités biologiques comme inhibiteurs avec une masse moléculaire réduite ou dans la mimétique des peptides [2].

Pendant les dernières années nous avons observé une préoccupation pour la synthèse d'amino cyclopropane via la réduction de nitrocyclopropane. La voie chimique suppose plusieurs étapes des réactions et purification qui peut affecter le rendement et la sélectivité de la réduction. La voie électrochimique assure la transformation effective avec des bons rendements. Notre objectif a été d'électro-générer le radical anion en sachant que ce radical intervient dans la bio-assimilation des produits naturels ou médicaments dans les organismes vivants.

Parmi les méthodes de synthèse les plus connues nous avons utilisé la réaction catalysée par un complexe de ruthénium entre divers alcènes convenablement substitués et les diazo dérivés [3, 4].

MATÉRIAUX ET MÉTHODES D'ANALYSE

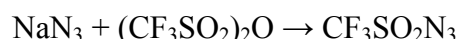
Synthèse de produits

Nous avons synthétisé les dérivés de nitro cyclopropanes d'après la méthode de Charrette [3, 4] en utilisant des nitro diazodérivés et des alcènes convenablement substitués.

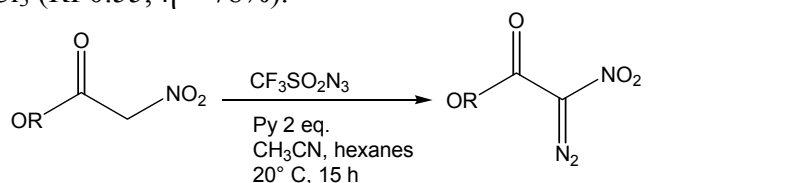
La voie de synthèse exemplifiée pour l'ester éthylique du 2,2-diméthyle -1-nitro-cyclopropane (NCPAc) et du 2,2- diméthyle -1-nitro-cyclopropane est présentée par la suite.

Préparation de la solution d'azoture de trifluorométhanesulfonyle [5]

A une solution d'azoture de sodium (3,32 g), nous avons ajouté une solution de tétra butyle ammonium hydrogène sulfate (0,160 g) dans l'eau (20 mL) et nous avons refroidi à 0° C à l'aide d'un bain d'eau et glace. Une solution d'anhydride tryflique (6,71 g) dans 22 mL hexane a été ajoutée très lentement à l'aide d'une seringue. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 heure à 0 °C. Le mélange a été extrait à l'hexanes et la phase organique a été séchée sur NaOH. La solution en hexane d'azoture tryflyque dans l'hexanes a été utilisée immédiatement ou stockée dans un congélateur.

**Préparation du α -diazo- α - nitro carbonyle à partir d'éthyle nitro acétate [5]**

A une solution d'éthyle nitro acétate (697 mg) dans 3 mL d'acetonitrile sous N_2 ont été ajoutés 11,1 mL d'une solution s'azoture triflyque dans l'hexanes. 0,78 mL de pyridine a été ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité et gardé sous atmosphère inerte à température ambiante pendant 15 heures puis elle a été concentrée par évaporation sous vide. Le produit a été purifié par chromatographie éclairée sur gel de silice et CHCl_3 (Rf 0.55, $\eta = 78\%$).



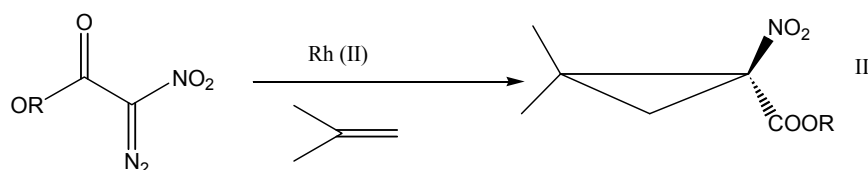
R = $-\text{COC}_2\text{H}_5$

Mode opératoire de la réaction de cyclopropanation [6]

Dans un tricol muni d'un barreau magnétique et surmonté d'un Dewar dans laquelle nous avons condensé l'alcène volatil. On ajoute dans le bain ainsi que dans le Dewar de la glace sèche dans un mélange eau –acétone. Dans le tricol on ajoute 0,5 % mmol catalyseur ($[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$) dans 0,5 mL CH_2Cl_2 sous azote et sous agitation. Après cela on ajoute l'alcène (5 équivalents) en agitant et 1 mmol (160,5 mg) éthyle nitrodiazo ester acétyle (ENDAc) préparé d'après la méthode décrite précédemment dissoute dans 0,5 mL CH_2Cl_2 .

Pour ajouter l'iso butylène, nous avons lié la bombonne directement au Dewar rempli avec de la glace sèche. Le point de sublimation de l'iso butylène est -15°C . Nous avons réalisé la réaction pour 30 min à -70°C et après le mélange réactionnel a été gardé sous N_2 et agitation encore 4 heures jusqu'au mélange revienne à température ambiante.

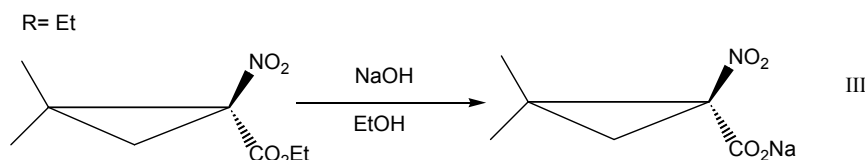
A la fin, nous avons récupéré les produits de réaction et nous les avons purifiés par chromatographie éclairée.



Dans le cas où nous avons utilisé le styrène ou le méthylène cyclohexane, l'installation a été moins élaborée, nous avons utilisé un tricol fermé, sous agitation et N_2 .

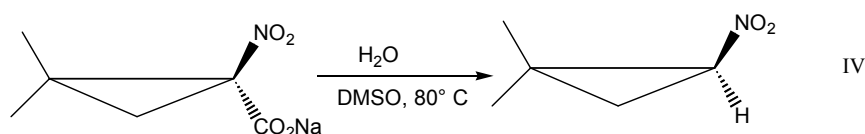
Réaction de saponification de l'éthyle nitro cyclopropane carboxylate (ester) [7, 8]

5 mmol ester dans 5 mL éthanol absolu a été ajouté 5 mL NaOH dans éthanol sous agitation et à température ambiante. Après 10 min le mélange réactionnel est devenu jaune et il a commencé à se solidifier. Le contrôle par CCM montre la disparition du produit de départ et la réaction est considérée totale.



Réaction de décarboxylation du sel de Na d'éthyle nitrocyclopropane ester [8, 9]

Le sel obtenu précédemment est dissous dans 5 mL mélange eau : DMSO = 0,5 : 4,5 dans un ballon de 25 mL. Le mélange est gardé pour 30 minutes à 80 °C. La purification des produits est faite par chromatographie par colonne.



Par la suite on va présenter les rendements et les caractérisations spectrales des produits obtenus.

Synthèse du 2,2-diméthyl-1-nitro-cyclo-propanecarboxylate (**7**, X=H) [8]

Les rendements obtenus ont varié de 63 à 78 %. La purification a été faite par colonne de silice ayant comme phase mobile l'hexane : éther = 3 : 2 (v/v). La caractérisation de ce produit a été faite par 1H -RMN dans chloroforme deutéré.

1H -RMN : δ 1.15 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H) ; HR-MS 188.0908

Synthèse du 1-nitro-spiro-[2,5]-octane-1-carboxylate (**8**, X= -COOMe)

Rendements entre 20 et 65%.

^1H -RMN : δ 1.249 – 1.297 (m, 3H), 1.43 – 1.73 (m, 10H), 1.81 (d, 1H), 1.83 (d, 1H), 4.21 (m, 2H) spectre CCP67

Masse exacte : théorique 228,1236, expérimentale 228,1241

Synthèse du 1-nitro-spiro-[2,5]-octane (8**, X=H)**

Obtenu après la réaction de décarboxylation et saponification à partir du CHNCPAc. La phase mobile pour la flash chromatographie a été éther : hexanes = 4 :6 (à 10 ml v/v). Rendement 82%.

^1H -RMN : δ 1.12 (m, 6H), 1.38 (m, 4H), 1.54 (d, 1H), 1.78 (d, 1H), 4.075 (m, 1H) – spectre CCP80

Masse exacte : théorique 155,0946, expérimentale 155,0943

Synthèse du 1-nitro-2-phenylcyclopropanecarboxylate (9**, X= -COOMe)**

Les rendements obtenus ont varié entre 24 et 75%. La purification a été faite par chromatographie sur colonne remplis avec silice et la phase mobile a été l'hexane : éther = 3 :2 (v/v). Après les publiés de O'Bannon et Dailey [29, 30] l'isomère *cis* est plus abondant que le *trans* et la séparation des deux isomères (*cis* et *trans*) n'était pas possible par flash chromatographie. Le pourcentage entre les deux isomères dans la littérature a été fait en corroborant les informations obtenues par GC et RMN. Le spectre ^1H -RMN : δ 0.84 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.14 (dd, J =10.7 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 9.1, 8.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J =10.7, 9.1 Hz, 1H), 3.91 (q, J =7.1 Hz, 2H), 7.25 (m, 5H) ; HR-MS ($\text{M}-\text{H}^+$) 236.0908

Synthèse du 1-nitro-*cis*-2-phenylcyclopropane (9**, X=H *cis*) [8]**

Rendement 18%

^1H -RMN : δ 1.58 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 7.16 – 7.23 (m, 5H),

Synthèse du 1-nitro-*trans*- 2-phenylcyclopropane (9**, X=H *trans*) [8]**

Rendement 79%

^1H -RMN : δ 1.65 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 7.14 – 7.34 (m, 5H)

Etudes électrochimiques

Les voltammétries cycliques ont été enregistrés à l'aide d'un potentiostat Princeton Applied Research (PAR), modèle 263A. Ils ont été programmés et traités à l'aide du logiciel PowerSuit. Une cellule à un compartiment est utilisée, le volume de l'électrolyte est de 5 mL. La concentration du substrat varie de $5 \cdot 10^{-4}$ à 10^{-2} M. La contre-électrode est une tige de carbone vitreux de 15 cm de long et 3 mm de diamètre. L'électrode de pseudo-référence est Ag/AgNO₃ dans acetonitrile. L'électrode de travail est un disque de carbone vitreux de 3 mm diamètre (il est constitué d'une tige du matériau scellé dans un tube de Kel-F dont la partie supérieure est bouchée par de la résine époxy ; le contact est assuré par un fil de cuivre collé avec la tige du matériau à

l'aide d'une résine époxy à base d'argent). L'électrode est polie avant chaque utilisation à l'aide d'un feutre de polissage humecté d'une suspension d'alumine.

Pour assurer un milieu anhydre nous avons ajouté de l'alumine neutre activée dans le four sous vide pour 12 heures à 400 °C.

Electrolyses préparatoires

Appareillage

Le potentiel a été contrôlé à l'aide d'un potentiostat de marque Electrosynthesis Company (ECS) modèle 410. Sur le circuit auxiliaire, un coulomètre ECS 640 et un multimètre ESC 420 A sont branchés en série. Un millivoltmètre Fluke 45 est branché en parallèle entre l'électrode de référence et l'électrode de travail pour pouvoir lire avec précision le potentiel appliqué.

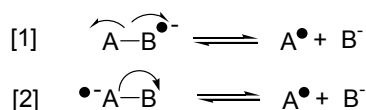
Mode opératoire type d'une électrolyse préparative

Les électrolyses préparatives à potentiel contrôlé sur cathode de carbone vitreux sont réalisées dans une cellule en H à deux compartiments séparés par un verre fritté de porosité moyenne. L'électrode de référence a été décrite précédemment. La contre électrode est une grille de platine platinisé. L'électrode de travail est une plaque de carbone vitreux de 2,7 cm de longueur et de 2 mm d'épaisseur.

On introduit 25 mL d'électrolyte dans chacun des deux compartiments à l'aide d'une seringue. On introduit dans les deux compartiments de l'alumine activée. Les deux solutions sont déoxygenées pendant 1 heure (barbotage d'argon). Le potentiel désiré est appliqué et une pré- électrolyse de l'électrolyte support est effectué jusqu'à ce que le courant soit constant. Après avoir remis le coulomètre à zéro, le substrat dont la concentration varie entre 10^{-3} M et $5 \cdot 10^{-4}$ M est ajouté. Au cours de l'électrolyse des échantillons du catholyte (0,1 mL) sont prélevés et analysés par chromatographie phase vapeur pour faire le suivi de la réaction. Dans le même temps, un suivi par voltammétrie cyclique est fait. Lorsque le courant atteint la valeur minimale précédente (signifiant que la majorité du substrat a été consommée), l'électrolyse est arrêtée. La solution qui se trouve dans le compartiment cathodique récupéré est filtrée pour enlever l'alumine. On évapore la plupart de l'acétonitrile puis on ajoute 20 mL d'eau et 20 mL d'hexanes. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide.

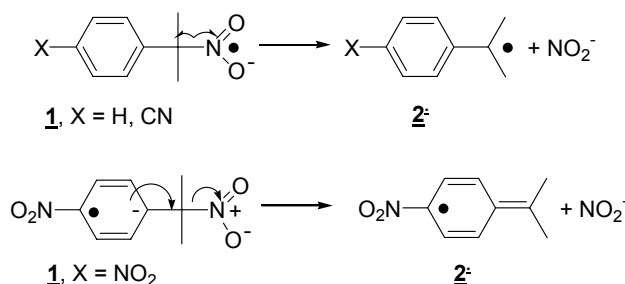
RESULTATS ET DISCUSSIONS

Les réactions de clivage des radicaux anions peuvent être classifiés en homolytique (eq. [1]) si après le clivage la charge se retrouve dans le même endroit ou en heterolytique (eq. [2]) quand on parle de régioconservation de la densité de spin [6].

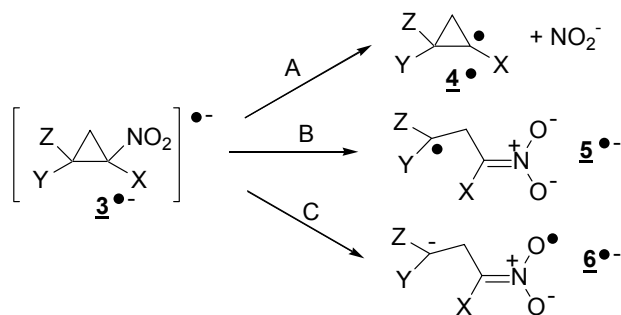


Exemples des deux réactions de clivage, homolytiques et hétérolytiques, ont été investiguées tenant compte de l'effet de la variation des substituants sur la force de clivage. Dans presque tous les cas tous les produits investigués ont subirent une réaction soit homolytique soit hétérolytique.

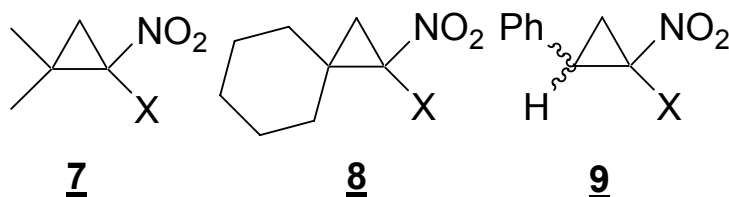
Nous avons étudiés le nitrocumène (**1**, X=H) et le cyanonitrocumène (**1**, X=CN) qui ont subis une réaction de clivage donnant le nitrite et le radical correspondant, le cumyle **2**[•]. Au contraire *p*-nitro- α -nitrocumène (**1**, X=NO₂) donne le même produit en suivant la voie hétérolytique.



Nous avons réalisé des études sur le comportement électrochimiques sur les dérivés de nitrocyclopropane **3**. Le radical anion **3**^{•-} généré par la réduction électrochimique de **3** sur l'électrode de carbone vitreux dans milieu aprotique peut subir (i) une clivage homolytique de la liaison C-N qui va formé le radical cyclopropyl **4** et l'ion nitrite (voie A) ou (ii) une clivage de la liaison C-C (voie B) qui va former le radical anion dystonique **5**^{•-} ou (iii) un clivage heterolytique de la liaison C-C qui va former le radical dystonique **6**^{•-} (la voie C).



Dans le présent article nous avons synthétisé les dérivés: 2,2-diméthyle-1-nitro-cyclopropane (**7**, X=H), l'acide 2,2-diméthyle-1-nitro-cyclo-propanecarboxylique méthyle ester (**7**, X=COOMe), 1-nitro-spiro-[2,5]-octane (**8**, X=H), l'acide 1-nitro-spiro-[2,5]-octane-1-carboxylique méthyle ester (**8**, X=COOMe), 1-nitro-2-phényle cyclopropane (**9**, X=H) et l'acide 1-nitro-2-phényle cyclopropanecarboxylique éthyle ester (**9**, X=COOEt) et leur comportement électrochimique a été investigués.



Une voltammogramme cyclique sur l'électrode de carbone vitreux dans l'acetonitrile sec est présenté dans la figure 2 dans le cas particulier du produit **8** (X=H). La réduction du radical anion **8**^{•-} est observée à -1,50 V vs. Ag/AgI. Dans le balayage retour un autre pic est observé environ 0.89 V, pic attribué à l'oxydation du ion nitrite. La présence de ce pic est une évidence pour la production du nitrite pendant le processus de réduction et du clivage homolytique de la liaison C-N (la voie A) du radical anion **8**^{•-}.

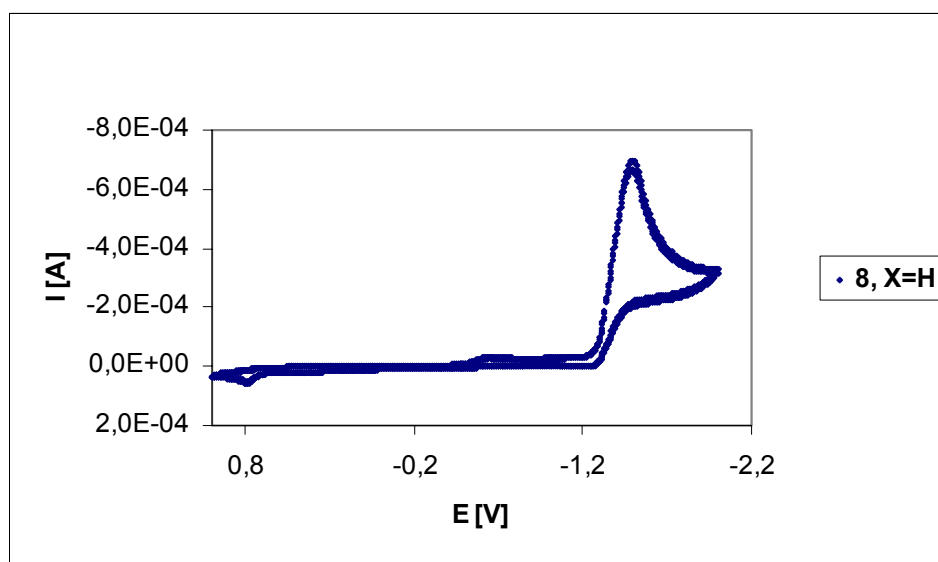


Figure 1. La voltammogramme cyclique de 1-nitro-spiro-[2,5]- octane (**8**, X=H) dans l'acetonitrile avec 0.1 M comme électrolyte support.

Electrode de travail: carbone vitreux ($d = 3,5 \text{ mm}$), $v = 0,1 \text{ V/s}$, $c = 5.10^{-4}$, électrode de référence: Ag/AgI (MeCN, 0.1 M TBPF₆)

Tableau 1. Potentiels de réduction et d'oxydation pour les composés étudiés

| Composé étudié | $E_{pc} \text{ [V]}$ | $I_{pc} \text{ [A]}$ | $E_{pa}^* \text{ [V]}$ | $I_{pa} \text{ [A]}$ |
|-------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| 1 (X = H) | -1.550 | $-6.90 \cdot 10^{-4}$ | - | - |
| 7 (X = COOMe) | -1.442 | $-6.13 \cdot 10^{-4}$ | - | - |
| 8 (X = COOMe) | -1.256 | $-2.68 \cdot 10^{-4}$ | 0.851 | $6.15 \cdot 10^{-5}$ |
| 8 (X = H) | -1.506 | $-6.93 \cdot 10^{-4}$ | 0.897 | $18.0 \cdot 10^{-5}$ |
| 9 (X = COOMe) | -1.173 | $-2.55 \cdot 10^{-4}$ | 0.858 | $1.36 \cdot 10^{-4}$ |
| 9 (X = H, cis) | -1.340 | $2.14 \cdot 10^{-4}$ | 0.841 | $4.7 \cdot 10^{-5}$ |
| 9 (X = H, trans) | -1.386 | $-4.78 \cdot 10^{-4}$ | | |

* potentiel d'oxydation du -NO_3^-

Les potentiels de réductions et d'oxydation dépendent de la structure des composés investigués. Comme nous pouvons observer dans le tableau 1 pour les composés portant un groupement ester le potentiel de réduction est déplacé vers de valeurs moins négatives, les processus de réduction et de formation du radical anion est facilitée. L'effet électroattracteur du groupement ester est ainsi mis en évidence. Par contre, pour l'oxydation de l'anion nitrite les potentiels sont proches pour tous les composés étudiés.

Les électrolyses préparatives ont été réalisées dans une cellule en H dans l'acetonitrile ayant comme matériel pour l'électrode de travail le carbone vitreux. Le suivi des électrolyses a été fait par voltammétrie cyclique et par chromatographie de gaz. Le suivi par voltammétrie cyclique d'une électrolyse du composé (III) nous a permis de suivre la disparition de la vague de réduction, qui correspond à la consommation complète du nitrite de départ et d'observer l'accumulation en temps du nitrite, due à la croissance de la vague d'oxydation. Pour chaque composés étudiés nous avons observé la coupure C-N (l'apparition de la vague d'oxydation de l'ion nitrite) et dans le même temps la formation du radical anion et des produits secondaires. Comme même la séparation d'un produit de couplage de type R-R n'était pas observé (comme le bicumyle par exemple) donc soit le radical anion se stabilise soit il évolue vers le di anion et après vers l'hydroxylamine. Dans le dernier cas l'apparition des composés de couplage (de type azo, azoxy et hydrazo dérivés) peuvent apparaître. Nous n'avons pas remarqué les signaux typiques par exemple de protons des azoxy et hydrazo dérivés dans les spectres ^1H -RMN.

CONCLUSIONS

Une étude sur le comportement électrochimique des dérivés de nitro cyclopropane a été réalisé, en essayant de trouver les conditions d'électroréduction les plus favorables pour la formation du radical anion. Le comportement électrochimique est en général semblable, les potentiels de réductions varient en fonction de substituant. Les composés sans le groupement ester sont plus difficiles réductibles que les produits acétylés. Les composés ayant comme substituant pour le cycle cyclopropane le styrène sont plus faciles réduits que les autres composés. En perspective nous pensons à étudier le comportement électrochimique sur des autres électrodes et dans des autres solvants.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient pour le support financier le Ministère Roumain de la Recherche (projets E_T 3264/2005, A_T 180/2006, CERES 4-6/2004 et CNCSIS 64/2004).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Reissig, H-U, Zimmer, R.: *Chem. Review*, **2003**, 103, 1151.

2. Lebel, H., Marcoux, J-F., Molinaro, C., Charette, A.B.: *Chem. Review*, **2003**, **103**, 977.
3. Charette, A.B., Wurtz, R.P., Ollevier, T.: *Journal of Organic Chemistry*, **2000**, **65**, 9252.
4. Wurtz, R.P., Charette, A.B.: *Journal of Organic Chemistry*, **2004**, **69** (4), 1265.
5. Creighton, H.J.: *Can. Chem. Proc. Ind.*, **1942**, **26**, 690, *C.A.* 37, 1088 , **1943**
6. Zheng, Z.R., Evans, D.H., Soazara Chan-Shing, E., Lessard, J.: *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, **121**, 9429.
7. O'Bannon, P.E., Dailey, W.P.: *Journal of Organic Chemistry*, **1989**, **54** (13), 3096
8. Charette, A.B., Wurtz, R.P., Ollevier, T.: *Helvetica Chimica Acta*, **2002**, **85**, 4468.
9. O'Bannon, P.E., Dailey, W.P.: *Journal of. Organic Chemistry*. **1990**, **55** (1), 353.