

Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 5. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigenfalls am 15. des folgenden Monats veröffentlicht werden.

Transformation Directe du Furanocarboxaldehyde-2 en Furanecarbonitrile-2; Extension de la Méthode à d'autres Aldehydes Aromatiques et Aliphatiques *

Paul Audoye, Antoine Gaset ** et Jean-Pierre Gorrichon

Laboratoire de Chimie Organique et d'Agrochimie Ecole Nationale Supérieure de Chimie (INP Toulouse)
118, route de Narbonne – France 31077 Toulouse Cédex

Abstract

A new one-pot synthesis of furanne-2-carbonitrile using hydroxylamine hydrochloride and N-methylpyrrolidone is described. An extension to other aldehydes (aliphatic, aromatic) is presented.

De nombreuses méthodes de synthèse permettent la transformation d'aldéhydes en nitriles [1, 2, 3]. Une des plus utilisées est la déshydratation de l'oxime de l'aldéhyde. Bien qu'une grande variété de réactifs ait été utilisée, beaucoup de ces méthodes conduisent, soit à des rendements faibles, soit à des coûts excessifs et plus important encore, à un manque de généralité vis-à-vis des aldéhydes dans leur ensemble. Ceci est encore plus sensible dans le cas d'aldéhydes hétérocycliques et plus particulièrement pour l'obtention du furonitrile à partir du furfural dans des conditions industrielles intéressantes [1, 2, 4 à 13]. Nous avons donc entrepris une étude de cette réaction à partir, notamment, des résultats de *Olah* [14] et *Van Es* [15].

Particularité des aldéhydes hétérocycliques à cinq chaînons

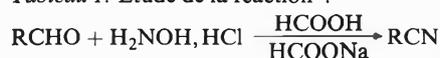
Olah propose de porter au reflux (30 à 60 minutes) une solution de l'aldéhyde et de chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'acide formique à 95–98 %. Si cette méthode s'avère très positive pour les aldéhydes aromatiques, en revanche, le furfural et ses homologues soufré et azoté ne conduisent qu'à la formation de leurs oximes. Un accroissement du temps de réaction produit bien une amélioration du rendement (en 12 h, on obtient un mélange 80–20 furfuraldoxime-furonitrile) mais, parallèlement, on observe une dégradation de plus en plus importante du milieu réactionnel.

* Reçu le 11 novembre, 1981

** Auteur à qui doit être envoyé toute correspondance:
Pr. A. Gaset, Laboratoire de Chimie Organique et d'Agrochimie, Ecole Nationale Supérieure de Chimie, 118, route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cédex

On peut donc émettre l'hypothèse que la réaction, en série hétérocyclique, est freinée par la stabilité des formiates d'aldoximes, intermédiaires postulés par *Olah*. Dans le cas du benzaldéhyde et de ces dérivés, il semble que l'effet thermique seul, soit suffisant pour provoquer l'élimination souhaitée. Or, pour une réaction d'élimination, on sait que si la chaleur est un facteur favorable, l'addition d'une base dans le milieu peut également la favoriser. C'est pourquoi, nous appuyant sur les travaux de *Van Es* [15], nous avons étudié les effets de l'addition d'un sel. Ces résultats sont rassemblés dans le tableau 1 et confirment que les effets conjugués de la température et d'une base sont bénéfiques pour la réaction d'élimination étudiée.

Tableau 1: Etude de la réaction^a:



| Aldéhyde | Nitrile | Rdt [%] ^b |
|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| Furfural | Furonitrile | 75 |
| Nitro-5-Furfural | Nitro-5 Furonitrile | 45 ^c |
| Thiophénecarboxaldéhyde-2 | Thiophénecarbo-nitrile-2 | 83 |

^a Durée de la réaction: 30 mn; température: 100 °C

^b Pourcentages déterminés par analyse en R. M. N. du proton, des bruts réactionnels.

^c On note la présence d'une quantité appréciable d'oxime non transformée.

Rôle d'un milieu aprotique basique

En nous appuyant sur divers résultats de la littérature [10, 16–19], nous avons alors pensé que l'emploi d'un milieu aprotique basique, dans lequel l'eau est miscible, doit favoriser la formation des nitriles. Les solvants ainsi définis, les plus couramment utilisés, sont bien connus [20]. Toutes les réactions ont été menées à la même température (110 °C) et pendant le même temps (30 mn). Les

resultats sont donnés dans le tableau 2. Les meilleurs rendements sont obtenus dans le diméthylsulfoxyde. Malheureusement, la réaction est violente, exothermique et difficilement contrôlable. Elle conduit, de plus, à la destruction partielle du solvant en diméthylsulfure. Les mêmes phénomènes sont observés pour l'hexaméthylphosphorotriamide.

Tableau 2: Etude de la réaction^a:

| Solvant | Eb ₇₆₀ [°C] | % Produits obtenus ^b | | |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|
| | | Furfural | Furfural-doxime | Furo-nitrile |
| Diméthoxyéthane | 85 | 20 | 80 | traces |
| N, N, N', N'-tetra-méthylène diamine | 121 | 5 | 90 | 5 |
| Carbonate de propylène | 185 | c | c | c |
| Tetraméthylurée | 176,5 | 25 | 60 | 15 |
| Diméthylacétamide | 166 | 15 | 55 | 30 |
| N-Méthylpyrrolidone | 202 | 0 | 75 | 25 |
| Diméthylformamide | 153 | 0 | 85 | 15 |
| Hexaméthyl-phosphorotriamide | 235 | 0 | 85 | 15 |
| Diméthylsulfoxyde | 189 | 0 | 0 | 100 |

^a Durée de la réaction: 30 mn; température: 110°C sauf dans le cas du Diméthoxyéthane (85°C)

^b Ces pourcentages ont été déterminés par CPV (cf partie expérimentale)

^c Dégradation très importante du milieu

Tableau 3: Transformation du furfural en furonitrile^a: effets de la température et de la durée de réaction

| Température [°C] | Durée de la réaction [mn] | D. M. F. | | N. M. P. | |
|------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| | | Pourcentages ^b oxime | Pourcentages ^b nitrile | Pourcentages ^b oxime | Pourcentages ^b nitrile |
| 100 | 30 | 95 | 5 | 90 | 10 |
| | 60 | 90 | 10 | 80 | 20 |
| | 120 | 85 | 15 | 75 | 25 |
| 120 | 30 | 85 | 15 | 60 | 40 |
| | 60 | 80 | 20 | 40 | 60 |
| | 120 | 70 | 30 | 15 | 85 |
| 140 | 30 | 75 | 25 | 0 | 100 |
| | 60 | 70 | 30 | 0 | 100 |
| | 120 | 65 | 35 | 0 | 100 |

^a Dans tous les cas, le furfural initial est totalement consommé.

^b Ces pourcentages ont été déterminés par CPV (cf. partie expérimentale).

L'étude complémentaire pour la détermination des meilleures conditions opératoires a été poursuivie, mais

limitée aux cas du diméthylformamide et de la N-méthylpyrrolidone, en faisant varier la température et la durée de réaction (cf. tableau 3).

Effet particulier de la N-méthylpyrrolidone (N. M. P)

On peut donc obtenir, en utilisant la N. M. P., une transformation totale du furfural en furonitrile [21]. Il n'en est pas de même avec le D. M. F., car, il nous a été possible de vérifier qu'à plus haute température (155°C) et pour une durée plus longue (3h), il reste encore de l'oxime (15-85%, oxime-nitrile).

Dans le cas de la N. M. P., en étudiant l'influence de la durée de la réaction à une température fixe, on peut montrer que c'est pour des températures de l'ordre de 110-120°C que le taux de formation du furonitrile devient important. D'autre part, à 140°C, même pour des temps de contact courts (30 mn), on peut transformer quantitativement le furfural en furonitrile sans dégradation du milieu (cf. figure 1).

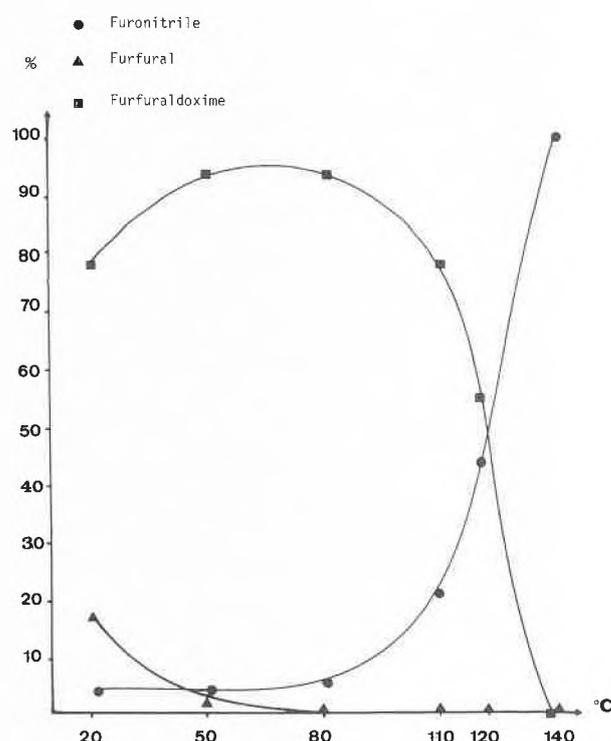


Fig. 1: Influence de la température sur la réaction de transformation du furfural en furonitrile: solvant N-méthylpyrrolidone, durée de la réaction: 30 mn.

Généralisation de la méthode

Nous avons alors tenté de généraliser cette voie de synthèse à divers aldéhydes aromatiques, hétérocycliques ou aliphatiques. Comme en témoignent les données du tableau 4, cette méthode est applicable à tous les types d'aldéhydes dans des conditions de température modérées et en un temps relativement court.

Tableau 4: Conditions d'obtention d'un nitrile à partir de divers aldéhydes (Rdt: 100%^a)

| Aldéhyde | Température [°C] | Durée de la réaction [mn] |
|--|------------------|---------------------------|
| Hexanal | 90 | 60 |
| Isovaléraldéhyde | 90 | 60 |
| Benzaldéhyde | 140 | 10 |
| Methoxy-4 benzaldéhyde | 140 | 60 |
| Hydroxy-4 methoxy-3 benzaldéhyde (vanilline) | 140 | 30 |
| Méthylènedioxy-3,4 benzaldéhyde (piperonal) | 140 | 30 |
| Nitro-5 furannecarboxaldéhyde-2 | 140 | 60 |
| Nitro-5 thiophenecarboxaldéhyde-2 | 140 | 60 |

^a Rendement déterminé par CPV (cf partie expérimentale)

Partie expérimentale

Synthèse des nitriles

Les modes opératoires proposés par Olah [14] et Van Es [15] ont été utilisés sans modification.

Pour la conversion du furfural en furonitrile dans un solvant aprotique polaire, nous avons opéré comme suit:

Dans un réacteur chauffé par un bain de paraffine on place 0.05 moles de furfural. Quand la température souhaitée est stabilisée à l'intérieur du réacteur, on introduit lentement le mélange constitué par 0,065 moles de chlorhydrate d'hydroxylamine et 25 cm³ du solvant choisi. Au bout du temps fixé, le réacteur est vigoureusement refroidi et on analyse le brut réactionnel par CPV.

Analyse des bruts réactionnels

Elle a été réalisée par chromatographie en phase vapeur sur un appareil Intersmat IGC 120 DFB muni d'une colonne OV 17, 10% sur chromosorb WAW silanisé de 3 mètres de long. Les conditions opératoires sont les suivantes: température de l'injecteur 220°C, température du détecteur 260°C, température du four 170°C, pression du gaz vecteur 1,4 bar. La colonne a été préalablement étalonnée sur des échantillons contenant différents pourcentages nitrile-aldéhyde-oxime.

Remerciements

Ce travail a été en partie financé par les Ministères des Universités et de l'Industrie dans le cadre d'un contrat programme.

Références

- 1 D. T. Mowry: Chem. Rev., 42, 189 (1948).
- 2 K. Friedrich et K. Wallenfels: The Chemistry of the Cyano group, Z. Rappoport, Ed. Interscience, New York, 1970.
- 3 Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section B – organic chemistry, Ed. Chemical Society, London, 69, 358 (1972); 70, 689 (1973); 71, 444 (1974); 72, 340 (1975); 73, 332 (1976); 74, 338 (1977); 75, 318 (1978).
- 4 G. Sosnovsky, J. A. Krogh et S. G. Umhoefer: Synthesis, 722 (1979).
- 5 H. Suzuki, T. Fuchita, A. Iwasa et T. Mishina: Synthesis, 905 (1978).
- 6 G. A. Olah et Y. D. Vankar: Synthesis, 702 (1978).
- 7 J. B. Bapat, R. J. Blade, A. J. Boulton, J. Epszajn, A. R. Kartzitzky, J. Lewis, P. Molina-Buendia, P. L. Nie, C. A. Ramsden: Tetrahedron Letters, 2691 (1976).
- 8 A. Antonova et S. Hauptmann: Z. Chem., 16, 17 (1976).
- 9 J. G. Krause et S. Shaiku: Synthesis, 502 (1975).
- 10 N. O. Vesterager, E. B. Pedersen et S. O. Lawesson: Tetrahedron, 30, 2509 (1974).
- 11 G. Rosini, G. Baccolini et S. Cacchi: J. Org. Chem., 38, 1060 (1973).
- 12 S. Saijo et N. Ito: Japan Kokai, 7217, 702, (1972).
- 13 P. M. Streeter et F. J. Bartulin: Rev. Real Acad. Cienc. Exactas, Fis. Natur., Madrid, 62, 497 (1968).
- 14 G. A. Olah et T. Keumi: Synthesis, 112 (1979).
- 15 T. Van Es: J. Chem. Soc., 112 (1965).
- 16 H. Hartmann et J. Liebscher: Ger (East) Patent, 117, 872, (1976). CA 85: 93176e).
- 17 J. Liebscher et H. Hartmann: Z. Chem., 15, 302 (1975).
- 18 B. A. Trofimov, A. L. Mikhaleva, S. E. Korostova, L. N. Balabanova et A. N. Vasil'ev: Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim., 690, (1976).
- 19 J. Nishikido et T. Kato: Japan Kokai 7414, 442 (1974).
- 20 C. A. Agami: Chim. et Ind., 9, 1053 (1970).
- 21 A. Gaset, J. P. Gorrichon et P. Audoye: Fr. Demande, 80, 153, 35 (1980).

Kristallstruktur eines 2-Dimethylamino-3,3-dimethyl-4(3H)-pyridons*

Jost H. Bieri, Roland Prewo und Heinz Heimgartner**

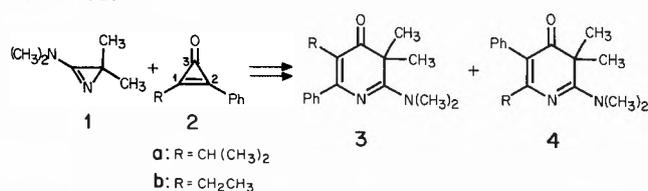
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

Abstract

3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirine (1) reacts with alkyl phenyl substituted cyclopropanones 2 in benzene at 130°C to give a mixture of the two isomeric 4(3H)-pyridones 3 and 4, resulting from a nucleophilic attack at C(2) and C(1) of the cyclopropanone. In acetonitrile the isomer 3 is formed exclusively. The crystal structure of the 5-isopropyl derivative 3a (R = CH(CH₃)₂) has been established by X-ray structure determination.

Vor einiger Zeit berichteten wir in dieser Zeitschrift über die Reaktion von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit Cyclopropanonen [1] (siehe auch [2]). So wird z. B. aus der Umsetzung von 1 mit Diphenylcyclopropanon (2, R = Ph) in 70 % Ausbeute das 2-Dimethylamino-3,3-dimethyl-5,6-diphenyl-4(3H)-pyridon (3, R = Ph) isoliert. Wird die Reaktion mit einem Alkylphenyl-cyclopropanon (2, R = Alkyl) in Benzol bei 130°C ausgeführt, erhält man in guter Ausbeute ein Gemisch der isomeren 2-Dimethylamino-3,3-dimethyl-4(3H)-pyridone 3 und 4; in Acetonitril bei 110° verläuft die Umsetzung dagegen unter selektiver Bildung des 5-Alkyl-6-phenyl-substituierten Derivates 3***.

Schema 1:



Die Strukturzuordnung der beiden isomeren Verbindungen 3a und 4a bzw. 3b und 4b trafen wir anhand der chemischen Verschiebungen der α -C-Atome des Alkylrestes R sowie selektiver Entkopplungsexperimente in den ¹³C-NMR-Spektren und mit Hilfe des massenspektrometrischen Fragmentierungsverhaltens [1]. Saure Hydrolyse der Pyridone 3 und 4 führt zu den entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2,4-dionen und Reduktion mit NaBH₄ in 85 %igem Aethanol zu den entsprechenden 2,3-Dihydro-4(1H)-pyridonen. Die ¹³C-NMR- und Massen-Spektren dieser Derivate bestätigen die für 3 und 4 getroffene Strukturzuordnung [3].

* Eingegangen am 1. Dezember 1981.

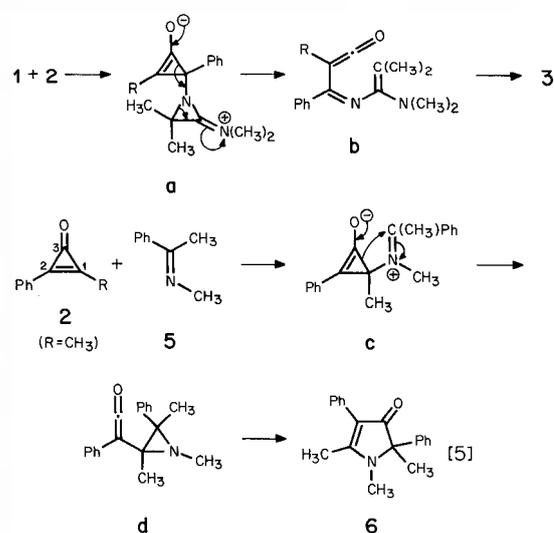
** Korrespondenzadresse: PD Dr. H. Heimgartner, Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich.

*** Die Umsetzungen von 1 und 2 in Dimethoxyäthan liefern als überwiegendes Hauptprodukt das Isomere vom Typ 3.

Der postulierte Reaktionsmechanismus (vgl. dazu [4]) für die Bildung der Pyridonderivate 3 und 4 ist in Schema 2 skizziert. Dabei führt der nucleophile Angriff des Azirin-Stickstoffatoms am phenyl-substituierten Cyclopropanon-C-Atom (C(2)) zum Zwischenprodukt a, welches unter Umlagerung via das Keten b das Hauptprodukt 3 liefert. Entsprechend liefert der Angriff an C(1) des Cyclopropanons das isomere 4(3H)-Pyridon 4.

Von Eicher und Mitarbeitern ist kürzlich ausführlich über Umsetzungen von Cyclopropanonen mit offenkettigen Iminen berichtet worden [5] (siehe auch dort zitierte Literatur), die in vielen Fällen unter Ringerweiterung zu 5- oder 6-gliedrigen Stickstoffheterocyclen führen. So werden z. B. mit Ketiminen 2-Pyrrolin-4-one vom Typ 6 (Schema 2) erhalten.

Schema 2:



Es ist nun auffallend, dass sich bei der Reaktion von Methyl-phenylcyclopropanon (2, R = CH₃) mit N-(α -Methylbenzyliden)methylamin (5) in Dimethoxyäthan ausschliesslich das 2-Methyl-3-phenyl-Derivat 6 bildet; das 3-methyl-2-phenyl-substituierte Isomere tritt nicht auf. Als Reaktionsmechanismus ist u. a. (für einen alternativen Mechanismus siehe [5]) ein nucleophiler Angriff des Imin-Stickstoffatoms am alkyl-substituierten Cyclopropanon-C-Atom (C(1)) unter Bildung des Zwitterions c denkbar. Letzteres lagert sich dann via das als Zwischenprodukt nachweisbare Keten d in das Produkt 6 um. Der bevorzugte nucleophile Angriff am alkyl-substituierten C-Atom stimmt mit der berechneten Elektrodichteverteilung des Cyclopropanonsystems (siehe

[6]) insofern überein, als C(1) elektrophiler erscheint als C(2). Allerdings weist C(3) die deutlich geringste Elektronendichte auf.

Infolge der widersprüchlichen Befunde über die Regioselektivität des nucleophilen Angriffes des Azirins **1** und des Ketimins **5** an Alkyl-phenyl-cyclopropenonen sicherten wir die Strukturzuordnung der Produkte **3** und **4** durch eine Röntgen-Kristallstrukturbestimmung des Hauptproduktes der Umsetzung von **1** und **2a** ab.

Kristallstrukturbestimmung von 2-Dimethylamino-5-isopropyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-4(3H)-pyridon (**3a**) (bei Raumtemperatur)

Kristalldaten. Gelbe Kristalle, Raumgruppe $P2_1/c$; Gitterparameter: $a = 6,116 \pm 0,002$, $b = 21,508 \pm 0,004$, $c = 12,799 \pm 0,002$ Å, $\beta = 95,14 \pm 0,02^\circ$; $V = 1676,7$ Å³, $Z = 4$.

Intensitätsmessung und Strukturbestimmung. Die Intensitäten wurden mit einem Nicolet R3-Vierkreisautodiffraktometer mit $Mo_{K\alpha}$ -Strahlung im ω -Scan gemessen; Messbereich (2θ) $0-50^\circ$. Von insgesamt 2961 symmetrieunabhängigen Reflexen, die den üblichen Korrekturen unterworfen wurden (ohne Absorptionskorrektur), wurden 1822 als beobachtet angenommen ($I \geq 2\sigma(I)$). Die Strukturaufklärung mit direkten Methoden und die Verfeinerung mit voller Matrix bis zu einem R-Wert von 0,062 ($R_w = 0,056$, $1/w = \sigma_f^2 + 0,0001 F^2$) erfolgte mit dem Programmsystem XTL [7]. Alle H-Atome wurden

durch Differenz-Fourieranalysen lokalisiert; als fester Temperaturfaktor für die H-Atome wurde willkürlich $B = 5,0$ Å² gewählt. Die übrigen Atome wurden anisotrop verfeinert.

Diskussion der Molekelstruktur. Die Kristallstruktur des 4(3H)-pyridons **3a** und eine Stereoprojektion der Elementarzelle von **3a** sind in den Abb. 1 und 2 wiedergegeben. Die Bindungslängen, die alle den Erwartungen

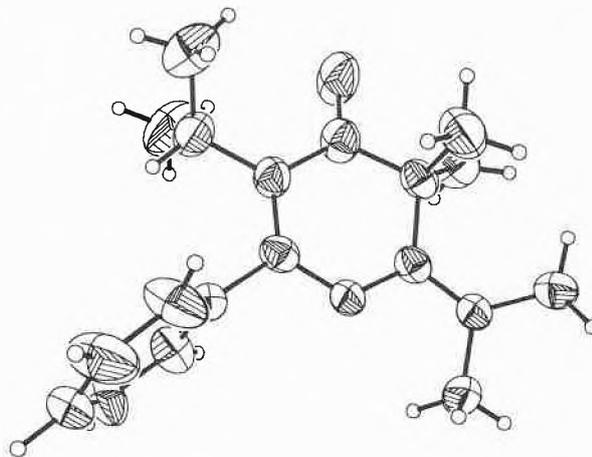


Abb. 1: Molekelstruktur von 2-Dimethylamino-5-isopropyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-4(3H)-pyridon (**3a**), gezeichnet mit dem Programmsystem SHELXTL [8]. Die H-Atome sind mit willkürlichem Radius, die übrigen Atome durch ihre thermischen Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit dargestellt.

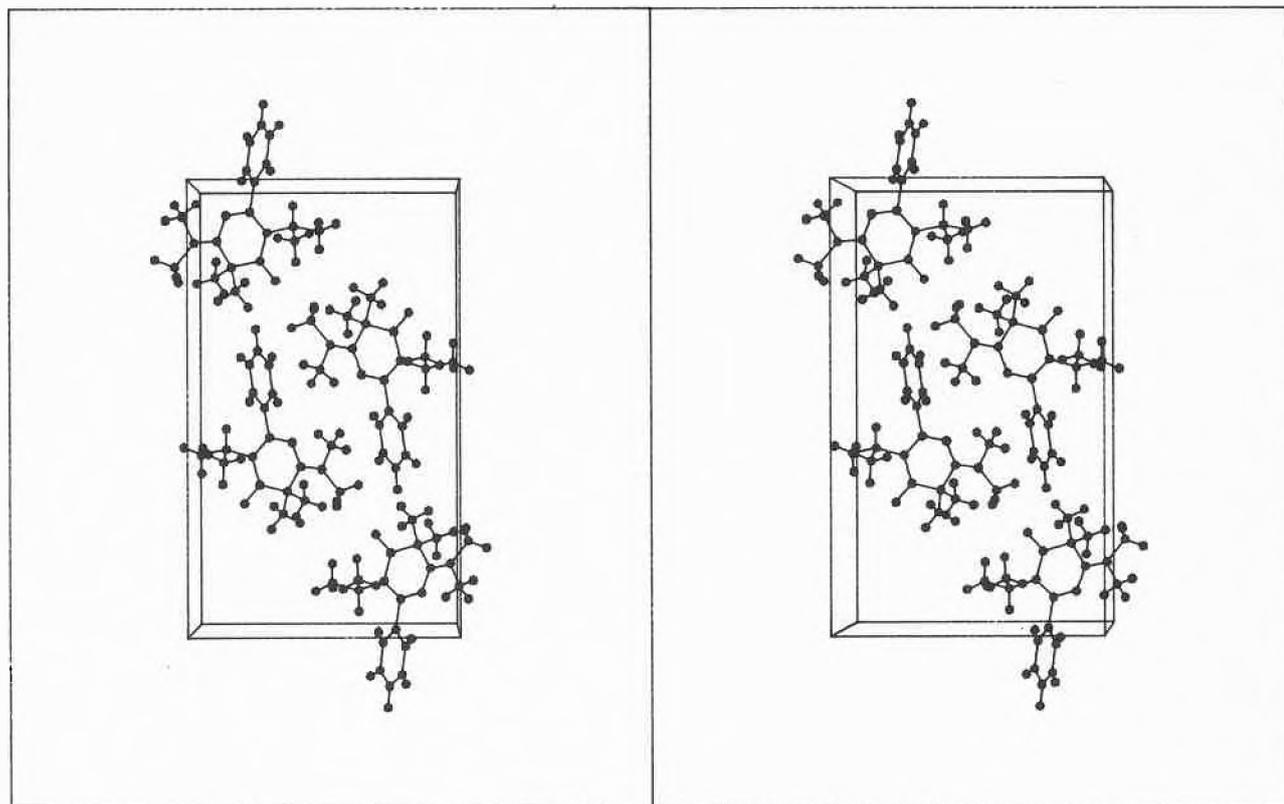


Abb. 2: Stereoprojektion der Packungsdichte von **3a**.

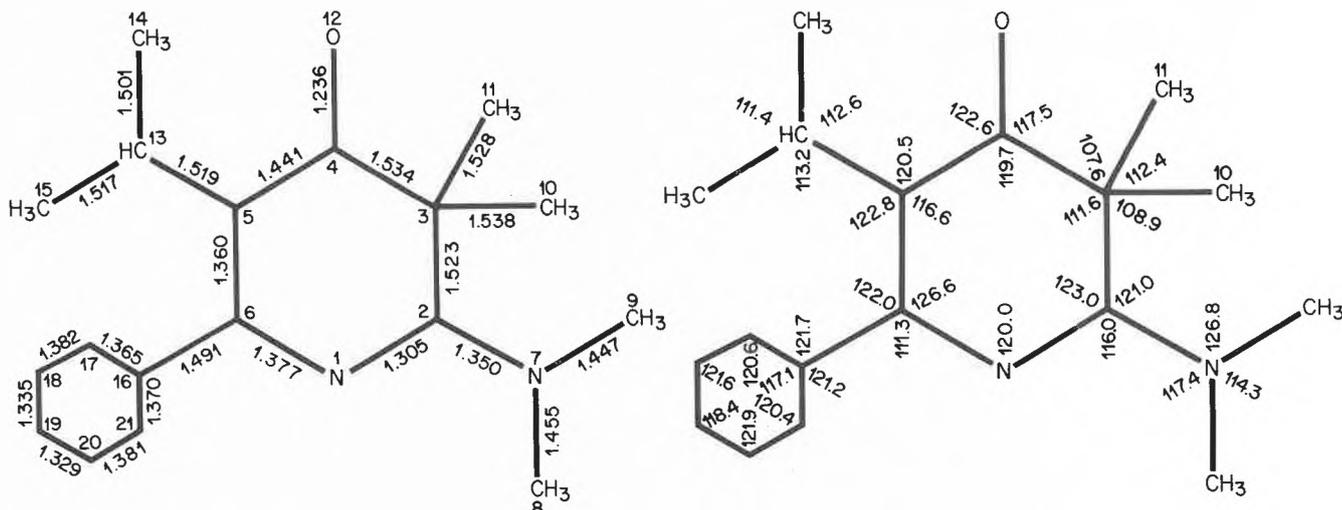


Abb. 3: Zur Kristallstruktur-Bestimmung verwendete Numerierung der Atome, Bindungslängen (in Å, Standardabweichungen $< 0,007$ Å) und Bindungswinkel (in $^{\circ}$, Standardabweichungen $< 0,6^{\circ}$) von **3a** (ohne Korrektur für thermische Bewegung).

$$\begin{aligned} \text{C}(2)-\text{C}(3)-\text{C}(11) & 112,9^{\circ} \\ \text{C}(4)-\text{C}(3)-\text{C}(10) & 103,4^{\circ} \end{aligned}$$

entsprechen, und die Bindungswinkel der Molekel sind aus Abb. 3 ersichtlich*. Von letzteren ist insbesondere die Spreizung des endocyclischen Winkels an C(6) auf $126,6^{\circ}$ sowie die Stauchung der exocyclischen Winkel an C(6) und C(2) ($111,3$ bzw. $116,0^{\circ}$), die auf sterische Hinderung zwischen den Substituenten an C(6) und C(5) bzw. denjenigen an C(2) und C(3) zurückzuführen ist, zu erwähnen. Die Berechnung einer besten Ebene durch die Atome N(1), C(2), C(3), C(5) und C(6) des Pyridonringes ergibt für diese Atome Abweichungen aus dieser Ebene von $< 0,05$ Å; das C(4)-Atom liegt $0,19$ und O(12) $0,42$ Å über dieser Ebene. In Abb. 1 ist zu erkennen, dass die Dimethylaminogruppe an C(2) nahezu koplanar mit dem 6-gliedrigen Ring ist (Winkel zwischen den Ebenen durch N(7), C(8), C(9) und N(1), C(2), C(3), C(5), C(6): $13,1^{\circ}$). Der Phenylrest an C(6) liegt dagegen im Kristall fast orthogonal zur Ebene des 6-gliedrigen Ringes (Winkel zwischen den Ebenen durch C(16) bis C(21) und N(1), C(2), C(3), C(5), C(6): $80,5^{\circ}$).

* Weitere Angaben zur Kristallstruktur von **3a** können bei J. H. B. eingeholt werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung des Hauptproduktes der Umsetzung des Azirins **1** mit dem Cyclopropenon **2a** die mit Hilfe spektroskopischer Daten vorgeschlagene Struktur **3a** bestätigt. Bei der Reaktion von **1** mit **2a** erfolgt somit der nucleophile Angriff des Azirins **1** bevorzugt (in Acetonitril ausschliesslich) am phenylsubstituierten Cyclopropenon-C-Atom.

Wir danken Herrn *H. Rippstein*, Scintag Inc., Sunnyvale CA, für seine Hilfe bei der Ermittlung der Röntgen-Kristallstruktur.

Literaturverzeichnis

- 1 *S. Chaloupka* und *H. Heimgartner*: *Chimia* 32, 468 (1978).
- 2 *S. Chaloupka* und *H. Heimgartner*: *Helv. Chim. Acta* 62, 86 (1979).
- 3 *H. Heimgartner*: «3-Amino-2H-azirine, neue Synthese für heterocyclische Verbindungen», Habilitationsschrift Universität Zürich 1979.
- 4 *A. Hassner* und *A. Kascheres*: *J. Org. Chem.* 37, 2328 (1972).
- 5 *Th. Eicher*, *J. L. Weber* und *G. Chatila*: *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1203.
- 6 *H. L. Ammon*: *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7093 (1973).
- 7 *Structure Determination Operation Manual*; Hrsg.: Nicolet XRD Corporation 1980.
- 8 *G. M. Sheldrick*: *SHELXTL*, Rev. 2.2 (1979).