

Furannes et pyrroles disubstitués en 2,3. XVII. Structure des composés formés par cyanuration des halogénométhyl-2 méthoxycarbonyl-3 et -5 furannes

C. Rivalle, E. Bisagni et J-M. Lhoste

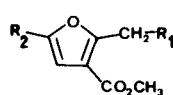
Laboratoire de synthèse organique de la Fondation Curie - Institut de Radium, Section de Biologie, Bâtiment 110, 15 rue Georges Clémenceau, 91405 - ORSAY, FRANCE

Reçu le 13 mai 1975

La cyanuration du bromométhyl-2 méthoxycarbonyl-3 furane fournit l'acétonitrile furanique correspondant provenant de la substitution normale à côté du méthyl-2 méthoxycarbonyl-3 cyano-5 furane et de deux autres sous-produits inhabituels issus de la substitution du méthylène "activé" du furylacétonitrile formé *in-situ*. Les sous-produits obtenus par cyanuration du chlorométhyl-2 méthoxycarbonyl-5 furane sont du même type et la structure de ces composés inusuels décrite dans la littérature est donc erronée. Il est montré par ailleurs que l'acide cyanométhyl-2 furane carboxylique-3 permet d'accéder à des furo[3,2-*c*]pyridines disubstituées en 4,6.

Nous avons montré récemment que les esters des acides halogénométhyl-2 furane carboxyliques-3 sont aisément accessibles (1). En vue de préparer ultérieurement, au départ de ces composés, des dérivés hétérocycliques d'intérêt biologique, nous avons entrepris l'étude de leur substitution par divers agents nucléophiles. Nous décrivons ici les résultats enregistrés lors de leur cyanuration.

La cyanuration du chlorométhyl-2 furane (1) a été bien étudiée (2). Suivant les conditions expérimentales adoptées, elle conduit soit au furyl-2 acétonitrile (2), soit au mélange de ce dernier et du méthyl-5 cyano-2 furane (3), (3).



1:	R ₁	Cl; R ₂	H
2:	R ₁	CN; R ₂	H
3:	R ₁	H; R ₂	CN
11:	R ₁	Cl; R ₂	COOCH ₃
13:	R ₁	CN; R ₂	COOCH ₃

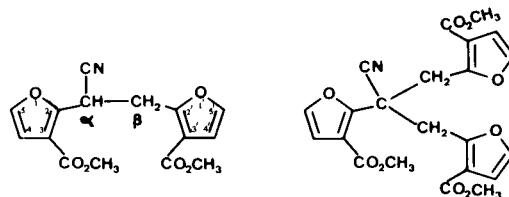
4:	R ₁	Br; R ₂	H
5:	R ₁	CN; R ₂	H
6:	R ₁	H; R ₂	CN
12:	R ₁	Cl; R ₂	COOCH ₃
14:	R ₁	CN; R ₂	COOCH ₃

Par cyanuration du bromométhyl-2 méthoxycarbonyl-3 furane (4), nous pensions donc obtenir les nitriles 5 et 6.

En opérant dans le mélange hétérogène benzène-eau-cyanure de potassium-dérivé 4, chauffé à reflux, nous avons effectivement isolé une majorité (46%) du (méthoxycarbonyl-3 furyl)-2 acétonitrile (5) à côté d'une faible quantité (3%) du méthyl-2 méthoxycarbonyl-3 cyano-5 furane (6). Nous avons constaté ensuite qu'en effectuant la même réaction dans le mélange trichloréthylène-eau, la valeur du rapport 5/6 diminue, ainsi que le rendement global 5 + 6, et que ce rendement global devient pratiquement nul lorsque le milieu réactionnel est plus homogène:

mélanges acétone-eau, diméthylacétamide-eau et éthanol-eau.

Dans ces trois dernières conditions, il apparaît un produit de "doublement" correspondant à la formule 7 (jusqu'à 36%) et dans l'éthanol dilué, nous avons même isolé 5% du dérivé trifurannique 8.

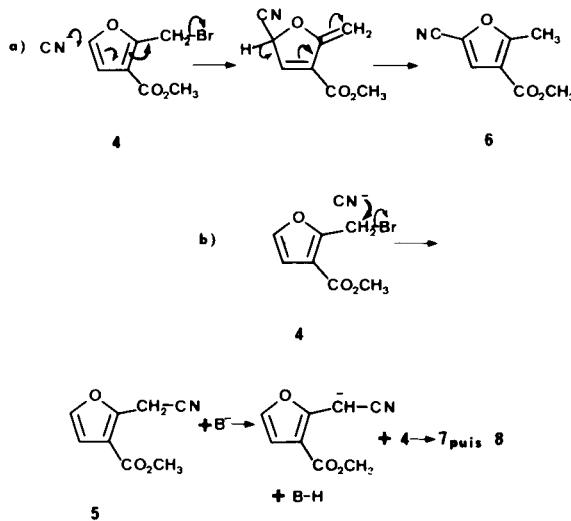


Les analyses centésimales de ces produits correspondent parfaitement à la théorie et leurs spectres IR présentent toutes les fréquences d'absorption attendues pour les formules attribuées: ν CN très faible à 2202 cm^{-1} , ν C=O à 1708 cm^{-1} et les différentes bandes particulières aux furannes disubstitués en 2,3 pour le composé 7; ν CN à peine visible à 2205 cm^{-1} , ν C=O à 1710 cm^{-1} ainsi que toutes les bandes des furannes disubstitués en 2,3 pour 8.

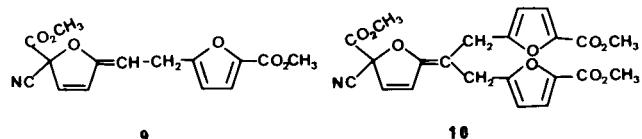
Par ailleurs, l'analyse complète du spectre de RMN du composé 7 confirme la structure attribuée. En effet, les déplacements chimiques et les constantes de couplage des protons des deux cycles sont caractéristiques de furannes substitués non réduits tel que l'acide méthyl-2 furane carboxylique-3 (4).

Nous avons néanmoins confirmé nos interprétations par voie chimique en obtenant également le dérivé 7 par substitution du (méthoxycarbonyl-3 furyl)-2 acétonitrile

(5) par le dérivé bromométhylé 4, dans la diméthylformamide en présence de carbonate de potassium. Il est donc possible de rendre compte des différents composés isolés par les mécanismes réactionnels schématisés ci-dessous:



Une interprétation totalement différente ayant récemment conduit Cresp et Sargent à attribuer les formules 9 et 10 aux produits inusuels obtenus lors de la cyanuration du chlorométhyl-2 méthoxycarbonyl-5 furane (11) (5), il y avait contradiction évidente. La structure de ces substances qui, selon les auteurs précités, se seraient formées par l'intermédiaire du dérivé dihydrofurannique 12, méritait donc d'être vérifiée. En réalité, nous avons

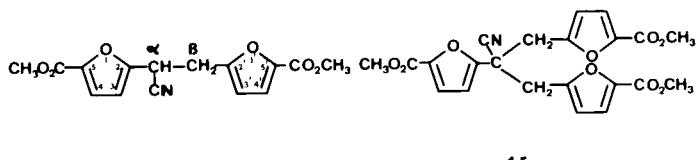


bien retrouvé des produits identiques à ceux décrits mais le composé donné comme répondant à la formule 9 a aussi été obtenu en substituant le (méthoxycarbonyl-5 furyl)-2 acétonitrile (13) par le dérivé chloré 11 et il est évident que 12 n'intervient pas comme intermédiaire de



la réaction. Les structures et le mécanisme avancés par les auteurs australiens (5) sont donc erronés et pour notre part, nous attribuons les formules 14 et 15 aux sous-produits formés lors de la cyanuration de 11.

En effet, les déplacements chimiques et les constantes de couplage des protons 3,4 et 3',4' du composé 14 sont

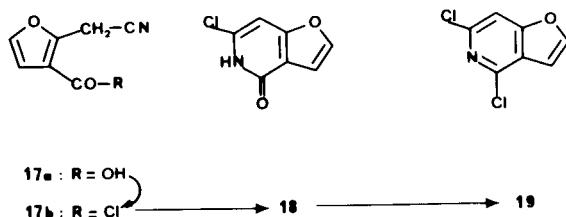


très semblables pour les deux cycles et caractéristiques de furannes non réduits. De plus, les couplages à longue distance des protons furanniques avec les protons α et β de la chaîne aliphatique sont pratiquement identiques pour les deux cycles et comparables à ceux observés pour le composé 7. Leur relative importance pour tous les protons furanniques implique la présence de cycles conjugués.

Sur le plan purement chimique, il est d'ailleurs surprenant de voir que Cresp et Sargent n'ont pas noté la contradiction qui existe entre leur interprétation et le fait que les auteurs russes qui ont obtenu le dihydrofuranne 16 (6) n'ont pas isolé pour autant de dérivé de "doublement".

Il apparaît ainsi que la présence d'un groupement ester sur le sommet 3 des halogénométhyl-2 furannes n'empêche pas leur cyanuration sur le noyau mais surtout, quelle que soit la position du groupement ester (3 ou 5) qu'il attire assez les électrons pour activer le méthylène des acétonitriles formés in-situ, au point de le rendre aisément substituable par les agents d'alkylation et faire apparaître une nouvelle réaction parasite de la cyanuration normale.

Pour compléter ce travail, nous avons saponifié le (méthoxycarbonyl-3 furyl)-2 acétonitrile (5) en acide correspondant 17a et étudié la transformation de ce dernier par la mélange pentachlorure-oxychlorure de phosphore. Comme on pouvait le supposer en fonction des données de la littérature (7,8) concernant le comportement des chlorures d'acides du même type que 17b, ce dernier se cyclise en dihydro-4,5 oxo-4 chloro-6 furo-[3,2-c]pyridine (18) qui peut être partiellement chloré dans le milieu réactionnel en dichloro-4,6 furo[3,2-c]pyridine (19).



Cela constitue une nouvelle voie d'accès aux dérivés des furo[3,2-c]pyridines.

PARTIE EXPERIMENTALE

Remarques générales.

Les points de fusion ont été pris au microscope à platine

chauffante et ne sont pas corrigés. Les rendements mentionnés sont calculés en produits purs.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer double faisceau, modèle 21, par Madame J. Andre-Louisert que nous remercions pour ce travail. Les échantillons ont été observés soit après pastillage à raison de 1 mg de substance pour 600 mg de bromure de potassium, soit après fusion entre deux lamelles de chlorure de sodium.

Quant aux spectres de RMN, ils ont été enregistrés soit sur un appareil Itachi-Perkin-Elmer à 60 MHz, soit sur un appareil Varian à 100 MHz (XL 100). Dans tous les cas, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne.

(Méthoxycarbonyl-3 furyl)-2 acétonitrile (**5**) et méthyl-2 méthoxycarbonyl-3 cayno-5 furane (**6**).

Le mélange hétérogène constitué par le bromométhyl-2 méthoxycarbonyl-3 furane (**4**) (1) (250 g, 1,14 mole) en solution dans le benzène (1 l) et le cyanure de potassium (250 g, 3,84 moles) dissous dans l'eau (1 l) est chauffé à reflux pendant 8 h, sous agitation vigoureuse. Le mélange réactionnel refroidi est decanté, la phase aqueuse est extraite au benzène et les couches organiques réunies sont lavées à l'eau puis séchées. Après évaporation du solvant le résidu est distillé pour donner deux fractions: a) Eb₁₀ = 115-125°. Aiguilles incolores, F = 65° (méthanol), 8,5 g (5,2%) correspondant au furane **6**.

Anal. C₈H₇NO₃: Calculé: C, 58,18; H, 4,27; N, 8,48. Trouvé: C, 58,09; H, 4,25; N, 8,64.

IR: ν C≡N: 2250 cm⁻¹; ν C=O: 1730 cm⁻¹. RMN (60 MHz-tetrachlorure de carbone) δ: CH₃ (s) 3,77 (ester); H (s): 7,25. b) Eb₁₀ = 125-140°. Aiguilles incolores, F = 33° (Méthanol), 86,5 g (46%) correspondant à l'acétonitrile **5**.

Anal. C₈H₇NO₃: Calculé: C, 58,18; H, 4,27; N, 8,48. Trouvé: C, 58,01; H, 4,22; N, 8,52.

IR: ν C≡N: 2270 cm⁻¹; ν C=O: 1740 cm⁻¹. RMN (60 MHz-tetrachlorure de carbone) δ: CH₃ (s) 3,82; CH₂ (s) 4,13; H₅ 6,5 (d); H₄ 7,4 (d). J_{4,5} = 2,0 Hz.

α,β-di-[(méthoxycarbonyl-3 furyl)-2]-propionitrile (**7**) et α,β,β'-tri[(méthoxycarbonyl-3 furyl)-2]-isobutyronitrile (**8**).

La solution du furane **4** dans l'éthanol (21,9 g, 0,1 mole dans 50 ml) est ajoutée goutte à goutte, en 3 h, au cyanure de potassium dissous dans l'eau et l'éthanol (6,5 g, 0,1 mole dans 50 et 100 ml) et maintenu sous agitation. Partant de 20°, la température du mélange réactionnel s'élève à 36° et 10 minutes après la fin de l'addition, l'éthanol est évaporé sous pression réduite. Après extraction au chloroforme, lavages à l'eau, séchage et évaporation du solvant, le résidu est soumis à la distillation fractionnée pour donner deux composés:

a) Eb₁₀ = 218-220°, aiguilles incolores, F = 60° (4,5 g 30%) correspondant au composé **7**.

Anal. C₁₅H₁₃NO₆: Calculé: C, 58,40; H, 4,32; N, 4,62. Trouvé: C, 59,35; H, 4,31; N, 4,81.

IR: ν C≡N: 2202 cm⁻¹ (très faible); ν C=O: 1708 cm⁻¹. RMN (100 MHz-denteriochloroformé) δ: H_{β1}: 3,61; H_{β1}: 3,81; H_α: 5,26; (système ABX, rotation générée) ²J_{β1β2} = 14 Hz; ³J_{β1α} = ³J_{β2α} = 7,7 Hz; CH₃: 3,82; H_{4'} 6,64; H₄ 6,67; H_{5'} 7,29; H₅ 7,40; ³J₄₋₅ = ³J_{4'-5'} = 2,0 Hz; ⁵J_{4'-β} = 0,3 Hz; ⁵J_{4-α} = 0,3 Hz; ⁵J_{5'-β} = 0,15 Hz; ⁵J_{5-α} = 0,2 Hz.

b) Eb₁₀ = 260-270°. Microcristaux incolores, F = 114-115°

(éthanol) 1,2 g (5,5%) correspondant au dérivé trifurannique **8**.

Anal. C₂₂H₁₉NO₉: Calculé: C, 59,86; H, 4,34; N, 3,17. Trouvé: C, 60,11; H, 4,38; N, 3,50.

IR: ν C≡N à peine visible à 2205 cm⁻¹; ν C=O: 1710 cm⁻¹. RMN (60 MHz-tetrachlorure de carbone) δ: 2-CH₃ (s) 3,70; 1-CH₃ (s) 3,80; 2-CH₂ (s) 4,02; 2-H₄ (d) 6,52; 1-H₄ (d) 6,62; 3-H₅ (m) 7,18.

Remarque: Le composé **7** a également été obtenu avec un rendement de 36,3% par cyanuration de **4** dans le mélange acétone-eau 5/1-v/v à la température ambiante et par alkylation de 20 millimoles du nitrile **5** avec la quantité équimolaire de **4** en solution dans la diméthylformamide à la température ambiante pendant 2 h et en présence de carbonate de potassium (rendement 17%).

(Méthoxycarbonyl-5 furyl)-2 acétonitrile (**13**) et α,β-di[(méthoxycarbonyl-5 furyl)-2]-propionitrile (**14**).

Ces composés ont été préparés dans les conditions décrites(5) mais au lieu de chromatographier sur silice-gel, le produit de la réaction a été distillé.

a) Eb₁₂ = 163-165°; aiguilles incolores (méthanol), F = 59° (Litt. (5) F = 54-55°). Rendement 35,3%, correspondant à **13**.

b) Eb₁₂ = 250-265°, microcristaux (méthanol puis cyclohexane), F = 101-104° (Litt. (5): F = 99-100°) Rendement 2,3%, correspondant à **14**.

Anal. C₁₅H₁₃NO₆: Calculé: C, 59,40; H, 4,32; N, 4,62. Trouvé: C, 59,69; H, 4,23; N, 4,63.

RMN (100 MHz-denteriochloroformé) δ: H_β 1,2 3,44; H_α 4,43; système XB₂ (rotation libre) ³J_{α-β} = 7,3 Hz; CH₃-5' = 3,90; H_{3'} = 6,34; H₃ = 6,47; ³J_{3'-4'} = 3,45 Hz; ⁴J_{3'-β} = 0,65 Hz; ⁴J_{3-α} = 0,75 Hz; H_{4'} = 7,09; ³J₃₋₄ = 3,50 Hz; ⁵J_{4'-β} = 0,3 Hz; H₄ = 7,11; ⁵J_{4-α} = 0,4 Hz.

Remarque: Le nitrile **13** (5,75 g) traité d'abord par l'hydrure de sodium (1,65 g à 50% dans l'huile) dans le diméthoxyéthane (50 ml) pendant 2 h puis par le furane **11** (6,1 g) dissous dans le diméthoxyéthane (20 ml) pendant 3 h à 30-35°, fournit également le composé **14**, Eb₁₀ = 250-260°, F = 101-104°, identique à celui obtenu ci-dessus (Rdt 8,5%).

α,β,β'-Tri-[(méthoxycarbonyl-5 furyl)-2]-isobutyronitrile (**15**).

Le furane **11** (3,49 g, 16 millimoles) et 1,65 g (10 millimoles) du nitrile **13** sont dissous dans la diméthylformamide (20 ml) et agités à la température ambiante pendant 4 h en présence de carbonate de potassium sec (4,2 g, 30 millimoles). Ce dernier est filtré, lavé à l'éthanol et le résidu de l'évaporation du solvant est repris dans le cyclohexane bouillant. Par refroidissement, il se forme une huile qui cristallise progressivement dans le méthanol dilué pour donner 1,95 g (44%) de microcristaux incolores, F = 127-130°.

Anal. C₂₂H₁₉NO₉: Calculé: C, 59,86; H, 4,34; N, 3,17. Trouvé: C, 59,89; H, 4,38; N, 3,48.

(Litt. (5): huile non analysée). Par saponification dans les conditions décrites, ce produit donne bien le même acide tricarboxylique F = 239-241° que celui mentionné par Cresp et Sargent (5) comme étant issu du composé auquel ils avaient attribué la formule **10**.

Acide cyanométhyl-2 furane carboxylique-3 (**17a**).

Le nitrile **5** (3,3 g, 20 millimoles) est ajouté à une solution d'hydroxyde de potassium dans le méthanol (1,12 g dans 30 ml) et l'ensemble est agité à la température ambiante pendant 5 h. Le méthanol est éliminé sous pression réduite et le résidu, repris

dans 100 ml d'eau, est extrait au chloroforme. L'acidification de la couche aqueuse fournit un précipité qui est essoré, séché et recristallisé dans le benzène pour donner 0,8 g (26,5%) d'aiguilles incolores, F = 127°.

Anal. C₇H₅NO₃: Calculé: C, 55,63; H, 3,34; N, 9,27. Trouvé: C, 55,55; H, 3,71; N, 9,20.

IR: ν C≡N: 2270 cm⁻¹ (faible); ν C=O: 1695 cm⁻¹. RMN (60 MHz-diméthylsulfoxyde-d-6) δ : CH₂ (s) = 4,38; H₄ = 6,71 (d); H₅ = 7,74 (d).

Dihydro-4,5 oxo-4 chloro-6 furo[3,2-c]pyridine (18).

Le mélange formé à partir d'oxychlorure de phosphore (20 ml), de pentachlorure de phosphore (4,17 g, 20 millimoles) et du nitrile précédent (3,03 g, 20 millimoles) est chauffé au bain-marie bouillant pendant 3 h puis l'excès d'oxychlorure est éliminé sous pression réduite. En versant le résidu dans l'eau glacée, il se forme un précipité qui recristallise dans l'éthanol en présence de noir animal pour donner 1,3 g (38,3%) d'aiguilles incolores, F = 240-245° par chauffage progressif et F instantané par projection (Banc de Koeffler) à 260°.

Anal. C₇H₄ClNO₂: Calculé: C, 49,56; H, 2,36; N, 8,26; Cl, 20,94. Trouvé: C, 49,50; H, 2,50; N, 8,26; Cl, 21,12.

IR: Liaisons hydrogène, ν OH et ν NH de 3200 à 2400 cm⁻¹. RMN (60 MHz dimethyl sulfoxyde-d-6) δ : H₃ et H₇ (m) 7,00; H₂ 7,83 (d).

Dichloro-4,6 furo[3,2-c]pyridine (19).

L'expérience précédente étant réalisée avec 40 millimoles de pentachlorure de phosphore, le chauffage est poursuivi pendant 4 h. Le précipité obtenu est dissous dans l'éthanol bouillant en présence de noir animal, filtré, et, après évaporation de l'éthanol, le résidu est repris dans le cyclohexane.

La partie insoluble (0,1 g, - 3%) est constituée par la furo-pyridine 18.

La partie qui recristallise fournit 0,7 g (19%) de microcristaux orangés; F = 82°, correspondant à la dichlorofuroypyridine 19.

Anal. C₇H₃Cl₂NO: Calculé: C, 44,70; H, 1,60; N, 7,44; Cl, 37,75. Trouvé: C, 44,95; H, 1,85; N, 7,67; Cl, 37,41.

RMN (60 MHz-tetrachlorure de carbone) δ : H₃ = 6,75; H₇ = 7,28; H₂ = 7,60.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. Bisagni et C. Rivalle, *Bull. Soc. Chim., France*, 519 (1974).
- (2) S. Divald, M. C. Chun et M. C. Joullie, *Tetrahedron Letters*, 777 (1970).
- (3) K. Yu Novitskii, Kh. Gresl et Yu-K. Yur'ev, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 829 (1966); *Chem. Abstr.*, 67, 32529d (1967).
- (4) J. W. Emsley, F. Feeney et L. H. Sutcliffe, "High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy," Vol. 2, Pergamon Press, London, 1966, p. 782.
- (5) T. M. Cresp et M. V. Sargent, *Aust. J. Chem.*, 27, 905 (1974).
- (6) K. Yu Novitskii, Yu K. Yur'ev et N. V. Zhingareva, *Zh. Obshch. Khim.*, 32, 3303 (1962).
- (7) S. Yanagida et S. Komori, *Synthesis*, 189 (1973).
- (8) G. Simchen et G. Entenmann, *Angew. Chem.*, 85, 155 (1973).

English Summary.

Treatment of methyl 2-bromomethylfuran-3-carboxylate with potassium cyanide yielded methyl 2-cyanomethylfuran-3-carboxylate, methyl 2-methyl-5-cyanofuran-3-carboxylate and two unusual products which appeared by nucleophilic substitution of the activated methylene group of the preceding furylacetonitrile. Products from the cyanide displacement reaction of methyl 5-chloromethylfuran-2-carboxylate are formed in the same way and their previously described formulas are corrected. On the other hand, it was pointed out that phosphorus oxychloride-pentachloride transformation of 2-cyanomethylfuran-3-carboxylic acid leads to 4,6-disubstituted furo[3,2-c]pyridines.