

## Oxydation par le carbonate d'argent sur cérite. XV. Alcools Hétérocycliques

*Marcel Février, Federico Gomez-Parra et Jean-Marie Louis*

Laboratoire de Stereochemie, Université de Paris-Sud, Bâtiment 420, 91405 ORSAY - FRANCE

Reçu le 11 février 1975

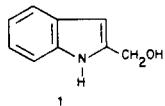
L'oxydation d'alcools primaires et secondaires en série hétérocyclique par le carbonate d'argent adsorbé sur Célite conduit facilement aux aldéhydes ou cétones avec des rendements excellents. Le groupe OH n'est pas nécessairement en position "benzylique". Ainsi, des alcools avec des noyaux furanne, pyrrole, thiophène, pyridine ou indole ont été oxydés. L'oxydation de la codéine et de la dihydrocodéine a été étudiée de nouveau. Bien que le carbonate d'argent pur ne réagisse pas avec la dihydrocodéine, l'oxydation est rendue possible avec le carbonate d'argent/Célite (75%). Le rendement en codéinone est amélioré (91% au lieu de 82%). L'alcool tétrahydrofurfurylique et l'hydroxyméthyl-2 tétrahydropyranne sont dégradés lentement en  $\gamma$ -butyrolactone et  $\delta$ -valérolactone respectivement.

*J. Heterocyclic Chem.*, 13, 525 (1976).

## I - Introduction:

Les alcools primaires et secondaires sont oxydés par le carbonate d'argent déposé sur Célite dans des conditions douces et en milieu neutre (1). Les aldéhydes et cétones correspondants sont généralement obtenus avec de bons rendements (2 et réf. citées).

L'oxydation des alcools de la série hétérocyclique est, la plupart du temps, très délicate, spécialement si la molécule contient de l'azote. Ainsi, l'oxydation de l'hydroxyméthyl-2 indole (3) (1) n'a été réalisée de manière satisfaisante que par le bioxyde de manganèse (4a) ou l'anhydride chromique dans le HMPT (4b). Dans



la série du furanne, l'oxydation, quand elle n'est pas possible par le bioxyde de manganèse, présente également de grandes difficultés. Bien que dans certains cas (5-6) le carbonate d'argent déposé sur Célite n'ait pas donné de bons résultats, ce réactif apporte au problème de l'oxydation en série hétérocyclique une solution un peu plus générale (7).

## II - Hétérocycles azotés:

Comme il s'agissait seulement d'étudier la stabilité des noyaux hétérocycliques dans les conditions de l'oxydation, les alcools utilisés ont été préparés par réduction d'aldéhydes ou d'acides commerciaux.

En série indolique, les hydroxyméthyl-2 indoles sont oxydés facilement en aldéhydes, avec des rendements de

l'ordre de 90%, que l'azote soit substitué ou non (tableau I). Par contre, alors que l'oxydation du benzyl-1 hydroxyméthyl-3 indole est rapide et pratiquement quantitative, celle du dérivé non substitué à l'azote est nettement plus lente, et ne donne qu'un rendement modeste. Dans ce dernier cas, l'isolement de l'aldéhyde nécessite une séparation par chromatographie, car diverses réactions compétitives se produisent.

De même, le méthyl-1 hydroxyméthyl-2 pyrrole conduit à l'aldéhyde avec un excellent rendement, alors que l'alcool non substitué à l'azote ne fournit que des résines noirâtres.

L'oxydation des trois hydroxyméthylpyridines donne normalement les aldéhydes attendus. Le pyridyl-4-propanol (2) conduit à un grand nombre de produits d'oxydation ou de condensation qui n'ont pu être isolés. Ce résultat est certainement dû à une instabilité particulière du produit primaire de la réaction, et non à la position de l'hydroxyle sur la chaîne latérale car l'alcool hydrocinnamique (3) fournit normalement l'hydrocinnamaldé-

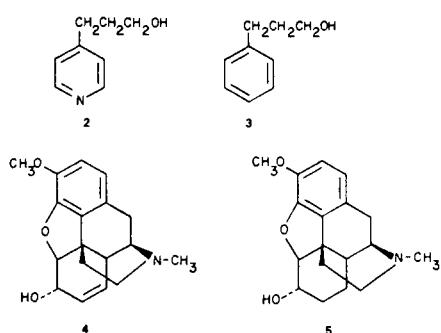


Tableau I

Alcool	Réactif (a)	Temps de réaction	Rendement en aldéhyde	Constantes physiques aldéhyde
Hydroxyméthyl-3 indole	30	24 h	50%	$F = 195-197^\circ$ (14)
Benzyl-1 hydroxyméthyl-3 indole	6	0 h 5	97%	$F = 102-104^\circ$ - <i>Anal.</i> $C_{16}H_{13}NO$ : Calculé: C, 81,68; H, 5,57; N, 5,95. trouvé: C, 81,47; H, 5,60; N, 5,82.
Méthyl-1 hydroxyméthyl-2 indole	5	4 h	93%	$F = 82-83^\circ$ (15) - <i>Anal.</i> $C_{10}H_9NO$ : Calculé: C, 75,45; H, 5,70; N, 8,00. trouvé: C, 75,47; H, 5,68; N, 8,12.
Hydroxyméthyl-2 méthoxy-5 indole	6	7 h	87%	$F = 144-145^\circ$ - <i>Anal.</i> $C_{10}H_9NO_2$ : Calculé: C, 68,56; H, 5,18; O, 18,27. trouvé: C, 68,29; H, 5,15; O, 18,27.
Hydroxyméthyl-2 chloro-5 indole	10	10 h	92%	$F = 203-204^\circ$ - <i>Anal.</i> $C_9H_6ClNO$ : Calculé: C, 60,19; H, 3,37; N, 7,80. trouvé: C, 60,32; H, 3,35; N, 7,85.
Hydroxyméthyl-2 bromo-5 indole	10	10 h	88%	$F = 210-212^\circ$ - <i>Anal.</i> $C_9H_6BrNO$ : Calculé: C, 48,25; H, 2,70; N, 6,25. trouvé: C, 48,21; H, 2,72; N, 6,30.
Méthyl-1 hydroxyméthyl-2 pyrrole	6	0 h 5	95%	
Hydroxyméthyl-2 pyridine	20	5 h	87%	(16)
Hydroxyméthyl-3 pyridine	20	17 h	78%	(17)
Hydroxyméthyl-4 pyridine	20	20 h	74%	(16)

(a) Nombre d'équivalents.

Tableau II

Alcool	Réactif (a)	Temps de réaction	Rendement en aldéhyde
Alcool furfurylique	6	6 h	80%
[(Méthyl-2' furyl)-5'] propanol-1	20	15 h	98% (12, 13)
Hydroxyméthyl-2 thiophène	6	2 h	94% (18, 19)
Cyclopropyl thiényl carbinol	6	1 h	98%
Hydroxyméthyl-3 benzothiophène	30	15 h	70% (20, 21)

(a) Nombre d'équivalents

hyde. Rapoport et Reist ont oxydé la codeïne (4) en codeïnone avec le carbonate d'argent dans le benzène (8) sans utiliser de support inerte. Cette réaction a été répétée avec le carbonate d'argent sur Célite: le rendement obtenu est un peu plus élevé qu'avec le carbonate d'argent pur, ce qui est dû, semble-t-il, à une plus grande facilité d'isolement de la codeïone. Par contre, ces auteurs n'ont pu préparer la dihydrocodéïnone à partir de la dihydrocodéïne (5). Cependant, avec le carbonate d'argent sur Célite, dont l'activité plus élevée a été établie (9), l'oxydation bien que relativement lente, devient possible.

### III - Hétérocycles contenant de l'oxygène ou du soufre:

Jusqu'à présent, l'oxydation de l'alcool furfurylique n'était possible qu'à l'aide du bioxyde de manganèse car le noyau furannique est rapidement détruit par les acides

et les oxydants usuels. Le furfural, d'autre part, résiste mal à des conditions trop vigoureuses. Cet aldéhyde a pu être préparé facilement à l'aide du carbonate d'argent sur Célite. Si le groupe hydroxyle n'est pas en position "benzylique", l'oxydation par le bioxyde de manganèse est lente et en pratique inopérante, alors qu'elle demeure possible avec le nouveau réactif (tableau II).

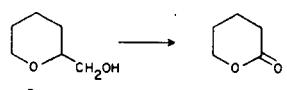
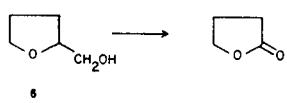
De la même manière, les dérivés thiophéniques, que la plupart des oxydants moins doux que le carbonate d'argent sur Célite détruisent plus ou moins profondément, fournissent normalement les produits attendus. Quelques autres exemples d'oxydation par le carbonate d'argent de composés soufrés ont été signalés dans la littérature (10).

### IV - Hétérocycles non-aromatiques:

L'oxydation de l'alcool tétrahydrofurfurylique (6) ou de l'hydroxyméthyl-2 tétrahydropyranne (7) conduit

Tableau III

Alcool	Réactif	Temps de réaction	Rendement en lactone
Alcool tétrahydrofurfurylique (6)	15	30 h	70%
Hydroxyméthyl-2 tétrahydropyranne (7)	10	40 h	80%

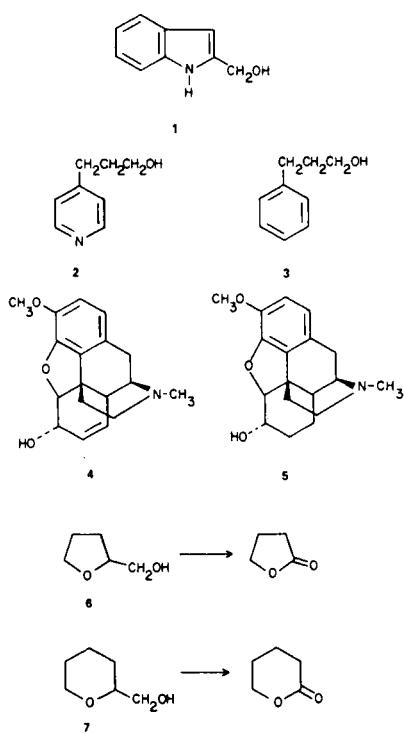


uniquement à la  $\gamma$ -butyrolactone ou à la  $\delta$ -valérolactone, respectivement (tableau III). Aucun intermédiaire n'a pu être mis en évidence en suivant la réaction en CCM.

Il est intéressant de noter que l'oxydation des hydroxyméthylcycloalcanes, même en atmosphère d'argon, conduit non seulement aux aldéhydes souhaités mais également à la cyclanone correspondante. Par exemple, l'hydroxyméthylcyclohexane donne 97% d'aldéhyde et 2% de cyclohexanone (11). L'aldéhyde pur traité dans les mêmes conditions, donne lentement la cyclohexanone.

Il semble que la présence de l'oxygène hétérocyclique favorise considérablement cette coupure, dont le mécanisme n'a pas été élucidé.

Nous remercions la D.G.R.S.T., le C.N.R.S. et le CoNaCyT, pour leur aide matérielle.



## PARTIE EXPERIMENTALE

### Oxydation par le carbonate d'argent.

Les alcools hétérocycliques ont été oxydés par le carbonate d'argent déposé sur Céelite préparé selon la méthode décrite précédemment (1). Le réactif est séché par distillation azéotropique du benzène à l'aide d'un Dean-Stark. Ensuite, l'alcool est ajouté et la suspension est chauffée à reflux. La réaction est suivie par CCM et, lorsqu'elle est terminée, la suspension est filtrée sur un peu de Céelite purifiée et lavée plusieurs fois au chlorure de méthylène, puis la solution est séchée sur sulfate de sodium anhydre, les solvants sont évaporés sous pression réduite. Généralement, les produits d'oxydation obtenus sont homogènes en CCM.

### Oxydation du benzyl-1 hydroxyméthyl-3 indole.

Par exemple, 475 mg (2 mmoles) de benzyl-1 hydroxyméthyl-3 indole sont oxydés sous azote par 6,84 g (12 mmoles) de carbonate d'argent sur Céelite en 0,5 h. Le benzyl-1 formyl-3 indole obtenu (459 mg, 97%) cristallise dans l'éthanol. Point de fusion et spectres IR et RMN sont identiques à ceux d'un échantillon authentique.

### Oxydation de la dihydrocodéine (5).

L'oxydation de 904 mg (3 mmoles) de dihydrocodéine (22) est effectuée sous azote par 51,3 g (90 mmoles) de carbonate d'argent sur Céelite dans le benzène à reflux en 24 h. Après extraction, le produit brut obtenu (820 mg, 91%) cristallise dans l'acétate d'éthyle et on isole 670 mg (75%) de dihydrocodéinone.  $F = 192-194^\circ$  (Litt. 194-195°) (23), identifiée par son spectre de masse (24,25).

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) M. Fétizon et M. Golfier, *C. R. Acad. Sci., (C)*, **267**, 900 (1968).
- (2) M. Fétizon, M. Golfier et J. M. Louis, *Tetrahedron*, **31**, 171 (1975).
- (3) W. I. Taylor, *Helv. Chim. Acta*, **33**, 164 (1950).
- (4a) J. Harley-Mason et E. H. Pavri, *J. Chem. Soc.*, 2565 (1963); (4b) R. Beugelmans, *Bull. Soc. Chim. France*, **335**, (1969).
- (5) J. Meinwald et M. J. C. Ottenhey, *Tetrahedron*, **27**, 3307 (1971).
- (6) H. Bollinger et C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 287 (1971).
- (7) P. Duballet, A. Godard, G. Queguiner et P. Pastour, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 1079 (1973); J. Duflos, D. Letouze, G. Queguiner et P. Pastour, *ibid.*, **10**, 1083 (1973).
- (8) H. Rapoport et H. N. Reist, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 490 (1955).
- (9) F. J. Kakis, M. Fétizon, N. Douchkine, M. Golfier, P. Mourguet et T. Prange, *J. Org. Chem.*, **39**, 523 (1974).

- (10) E. Campaigne et D. R. Knapp, *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 107 (1970).
- (11) Try Meng Huot, Thèse 3e cycle, Université de Paris-Sud, Orsay (1974).
- (12) J. F. Bel'Skii, N. I. Shuikin et V. M. Shostakovskii, *Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, 1631 (1963).
- (13) V. G. Glukhostev, S. V. Zakharova et A. D. Petrov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **155**, 1111 (1964).
- (14) J. Thesing, *Chem. Ber.*, **87**, 507 (1954).
- (15) K. Hoffmann, A. Rossi et J. Kebrle, *Chem. Abstr.*, **56**, 4735 (1962).
- (16) W. Mathes et W. Sauermilch, *Chem. Ber.*, **84**, 648 (1951).
- (17) L. Panizzon, *Helv. Chim. Acta*, III 24 E (1941).
- (18) S. Grunowitz et R. Hoffmann, *Acta Chem. Scand.*, **13**, 1687 (1959).
- (19) Y. Matsuki et B. Ch. Li, *Nippon Kagaku Zashi*, **87**, 186 (1966).
- (20) D. F. Elliott et C. Harrington, *J. Chem. Soc.*, 1374 (1949).
- (21) H. Rapoport et G. B. Pagne, *J. Org. Chem.*, **15**, 1903 (1950).
- (22) H. Rapoport, R. Maumann, E. R. Bissell et R. M. Bonner, *ibid.*, **15**, 1103 (1950).
- (23) D. M. S. Wheeler et K. L. Rinehart Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4444 (1967).
- (24) H. Nakata, Y. Hirata, A. Tatematsu, H. Tada et Y. K. Sawar, *Tetrahedron Letters*, 829 (1965).