

Conditions de la condensation de Knoevenagel–Cope pour la synthèse de cétones α,β -éthyléniques

Michel Guerro^a, Albert Robert^{a*}, Gwendal Michelot^b, Nicolas Valentic^b

^a Laboratoire SESO, UMR 6510, université Rennes-1, bât. 10A, campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France

^b Valchim S.A., 2, rue Fernand-Forest, Zone industrielle, 78520 Limay, France

Reçu le 26 juin 2000 ; accepté le 6 février 2002

Abstract – Knoevenagel–Cope condensation conditions applied to ketolisation reaction. The Knoevenagel–Cope condensation between acetophenone and ethyl cyanoacetate mainly gives 2-cyano-3-phenyl-but-2-enoic acid ethyl ester and a substituted dihydropyridone as a secondary product. We show that this secondary product arises from a ketolisation reaction of acetophenone. As a consequence, we describe a new convenient way to prepare some α,β -unsaturated ketones by using the Knoevenagel–Cope reaction conditions. *To cite this article:* M. Guerro et al., C. R. Chimie 5 (2002) 171–175 © 2002 Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

Knoevenagel–Cope / α,β -unsaturated ketones / substituted dihydropyridones

Résumé – La condensation de Knoevenagel–Cope entre l'acétophénone et le cyanoacétate d'éthyle conduit majoritairement au 2-cyano-3-phényl-but-2-énoate d'éthyle et à une dihydropyridone substituée. La recherche de l'origine de ce produit secondaire cyclique montre qu'il provient d'une cétolisation de l'acétophénone. Cette étude nous a conduit à décrire une nouvelle voie d'accès à des cétones α,β -insaturées, en utilisant simplement les conditions de la réaction de Knoevenagel–Cope. *Pour citer cet article :* M. Guerro et al., C. R. Chimie 5 (2002) 171–175 © 2002 Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

Knoevenagel–Cope / cétones α,β -insaturées / dihydropyridones substituées

1. Introduction

La synthèse des composés α,β -insaturés de type accepteurs de Michaël est essentiellement effectuée selon la condensation de Knoevenagel, mais des produits secondaires sont souvent observés, sans que leur origine ne soit toujours clairement établie. À titre d'exemple, la condensation entre le cyanoacétate d'éthyle et l'acétophénone conduit majoritairement à l'ester activé **1**, mais la dihydropyridone **2** se forme aussi (Fig. 1) [1, 2].

Dans le cadre d'une étude réalisée en partenariat avec l'industrie, notre premier objectif était de prépa-

rer l'ester activé **1** selon le schéma de la Fig. 1. Les conditions retenues dans la variante de la réaction de Knoevenagel [3], connue sous le nom de Knoevenagel–Cope, se prêtent bien à une application industrielle, compte tenu du coût et du caractère peu polluant des réactifs utilisés (acide acétique et acétate d'ammonium). Nous avons préféré cette méthode à celle, très utile à l'échelle du laboratoire, qui utilise l'alumine basique en quantité relativement abondante et nécessite une quantité importante de solvant dans la phase finale d'extraction [4]. Afin d'optimiser la réaction décrite dans la Fig. 1, il nous fallait remplacer le solvant benzène par un solvant moins toxique et limi-

* Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : Albert.Robert@univ-rennes1.fr (A. Robert).

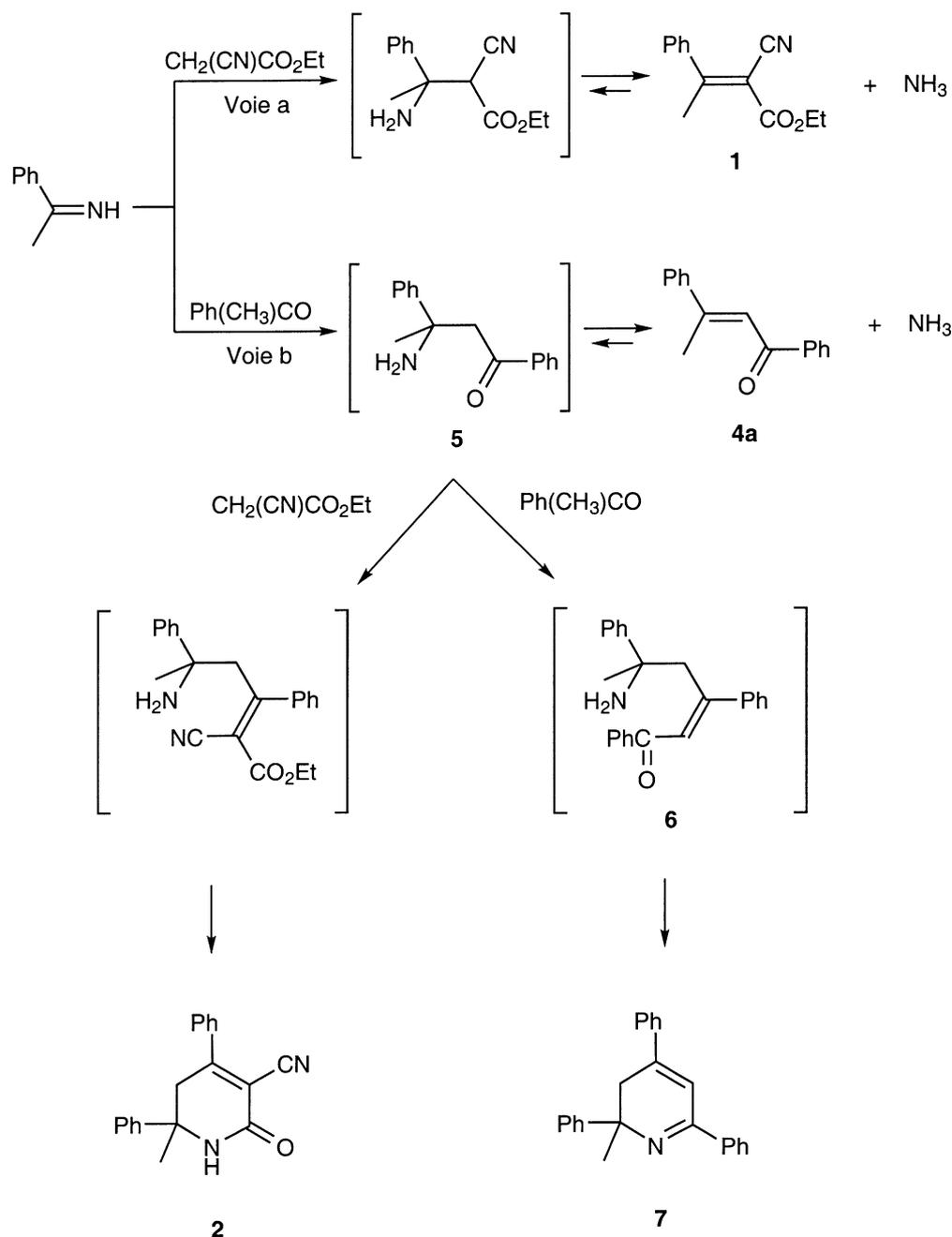


Fig. 3. Formation de la dihydropyridine **7** avec formation de **2** comme produit secondaire.

voulu remplacer l'acétate d'ammonium par du carbonate de sodium, également intéressant sur le plan industriel. Aucune réaction n'est observée avec ce catalyseur, même après des temps de réaction importants. L'utilisation d'acétate de triéthylammonium à la place de l'acétate d'ammonium ne nous permet pas non plus d'obtenir l'ester activé **1**. Il est vraisemblable que l'imine $\text{Ph}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{NH}$ est, comme l'avait déjà proposé Knoevenagel [3], le premier intermédiaire conduisant à **1** (Fig. 3, voie a). Dans ces conditions, si on souhaite optimiser la synthèse de **1** dans les conditions de Knoevenagel–Cope, les seuls para-

mètres ajustables sont le solvant, la température et le temps de réaction. Nous avons retenu le cyclohexane comme solvant et maintenu une ébullition durant 30 h avec distillation azeotropique de l'eau formée (méthode B, partie expérimentale). On obtient alors un rendement de 80% en ester activé **1** purifié.

3. Conclusions

Ce travail nous a permis d'optimiser le rendement en ester activé **1**. Nous avons également caractérisé la

Tableau 1. Rendement de l'auto-condensation de quelques cétones dans les conditions de Knoevenagel–Cope.

4a-c et 4d

R	R'	Temps (h)	Produit	Rdt (%)	Cétone de départ ^a
C ₆ H ₅ –	CH ₃	8	4a	29 (90% E–10% Z)	43%
<i>p</i> -MeO–C ₆ H ₄ –	CH ₃	24	4b	35 (E)	33%
<i>p</i> -Cl–C ₆ H ₄ –	CH ₃	5	4c	45 (E)	33%
		2	4d	60 (E)	^b

^a Rendement de cétone réutilisable après distillation. ^b Éliminée au cours des lavages.

dihydropyridone **2** qui accompagne **1** en faible quantité et nous avons émis l'hypothèse que sa formation a pour origine la dypnone que nous avons décelée dans le produit réactionnel brut. Cette hypothèse est confortée par le fait que nous avons pu préparer cette dypnone en utilisant les conditions de Knoevenagel–Cope en l'absence de cyanoacétate d'éthyle. En prolongeant les temps de réaction, cette dypnone évolue vers la dihydropyridine **7**. À notre connaissance, nous montrons ici pour la première fois que les conditions de Knoevenagel–Cope sont utilisables pour préparer certaines cétones α,β -éthyléniques.

4. Partie expérimentale

Les spectres de RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés respectivement à 200 (ou 300 MHz) et à 75 MHz dans des solutions de CDCl₃. Le TMS est la référence interne. Les spectres de masses HR ont été enregistrés au Centre de mesures physiques de l'Ouest, en utilisant la technique d'ionisation électronique. Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kopfler et sont non corrigés. Les résultats des analyses élémentaires ont été obtenus par le laboratoire central de microanalyse du CNRS (Lyon). Les spectres IR dans KBr sont déterminés par IR–TF.

4.1. Réaction entre le cyanoacétate d'éthyle et l'acétophénone

4.1.1. Méthode A

La synthèse est effectuée d'après la méthode connue [1] en remplaçant le benzène par le toluène. L'huile obtenue est analysée par RMN ¹H et apparaît être un mélange d'ester **1** (Z + E ; 65%), d'acétophénone (8%), de cyanoacétate d'éthyle (18%), de dihydropyridone **2** (9%) et de dypnone **4a** (traces). **2** pré-

cipite lentement et peut être isolée, puis recristallisée, dans l'éthanol (*P*_f = 215–216 °C). La structure de **2** a été clairement établie par RMN ¹H et ¹³C (l'isomère postulé dans la référence 3 peut être exclu). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : δ (ppm) = 1,37 (s, 3H), 3,23 et 3,46 (AB, 2H, *J* = 18,3 Hz), 7,16–7,39 (m, 10H) et 8,77 (s, 1H) ; RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : δ (ppm) = 30,1 (s), 44,6 (t), 57,1 (s), 107,1 (s), 116,2 (s), 125,8 (d), 127,9 (d), 128,2 (d), 129,3 (d), 129,7, 132 (d), 136,8 (s), 146,1 (s) 162,3 (s) et 165,5 (s) ; IR (KBr) 2900–3200 cm⁻¹ (large), 2222 cm⁻¹.

4.1.2. Méthode B

L'acétophénone (36 g, 0,3 mol), le cyanoacétate d'éthyle (34 g, 0,3 mol), l'acide acétique (54 g, 0,9 mol) et l'acétate d'ammonium sec (24 g, 0,3 mol) sont maintenus à reflux dans le cyclohexane (240 ml) pendant 30 h en éliminant l'eau qui se forme à l'aide d'un Dean et Stark. Après refroidissement, on lave successivement par de l'eau (100 ml), par une solution de Na₂CO₃ (1 N, 100 ml), puis le solvant est séché sur Na₂SO₄ et évaporé. L'huile obtenue (55,4 g) contient simplement des traces du composé cyclique **2**, de cyanoacétate d'éthyle et d'acétophénone. La purification de cette huile sous pression réduite permet d'isoler le composé **1** (*E*_b = 140 °C à 0,1 torr ; Rdt : 80% Z + E).

4.2. Cétones α,β -éthyléniques : dypnone **4a**

À une solution d'acétophénone (144 g, 1,2 mol) dans le toluène (500 ml) sont ajoutés l'acide acétique (108 g, 1,8 mol), et l'acétate d'ammonium sec (46,2 g, 0,6 mol). Le milieu est porté à reflux (8 h) et l'eau est éliminée par un Dean et Stark. Après refroidissement, on lave par de l'eau (200 ml), et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et évaporée. L'huile obtenue (140 g) est purifiée sous pression réduite (0,04 torr).

L'acétophénone n'ayant pas réagi est obtenue (63 g à 60 °C), avec **4a** ($E_b = 144$ °C; 38,8 g; Rdt : 29%, dont 90% E et 10% Z). Les cétones éthyléniques **4b**, **4c** et **4d** ont été obtenues selon ce protocole en utilisant les temps de réaction précisés dans le [Tableau 1](#). Les analyses centésimales effectuées pour les composés **4a–4d** sont en adéquation avec leurs formules brutes. Par ailleurs, les points de fusion et les analyses spectrales RMN ^1H de ces composés sont conformes aux données de la littérature [9, 10]. L'acétophénone n'ayant pas réagit peut être recyclée.

4.3. 2,3-dihydro-2-méthyl-2,4,6-triphényl-pyridine 7

L'acétophénone (14,4 g, 0,12 mol), l'acide acétique (10,8 g, 0,18 mol), et l'acétate d'ammonium sec (4,8 g, 0,06 mol) sont maintenus à reflux dans le toluène (50 ml) pendant 2 h, en éliminant l'eau qui se forme à l'aide d'un Dean et Stark. Puis l'acide acétique (10,8 g, 0,18 mol) et l'acétate d'ammonium sec

(4,8 g, 0,06 mol) sont à nouveau ajoutés et le reflux est prolongé durant 17 h. Après refroidissement, on lave successivement par de l'eau (20 ml), par une solution de Na_2CO_3 (1 N, 30 ml), puis la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et évaporée. L'huile obtenue (11 g, 85%) est caractérisée par RMN. RMN ^1H : δ (ppm) = 1,66 (s, 3H), 2,97 (AB, 2H, $J = 12,1$ Hz), 6,86 (s, 1H) et 7,36–7,98 (br, 15H); RMN ^{13}C : δ (ppm) = 28,4 (q, $J = 128$ Hz), 37,31 (t, $J = 129$ Hz), 60,0 (s), 115,4 (d, $J = 141,2$ Hz), 125,8, 126, 126,5, 127, 128,3, 128,6, 129, 129,4 et 130. SM: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}$; PM = 323,1674; obs.: 323,1682. L'analyse centésimale est obtenue à partir du picrate de **7**. A une solution de **7** (1,9 g, 0,003 mol) dans l'acétone (20 ml) est ajoutée une solution de l'acide picrique (4,8 g, 0,021 mol) dans l'acétone (5 ml). Après quelques minutes, le précipité est filtré et recristallisé dans l'acétone (0,7 g, Rdt : 42%, $P_f = 234$ °C). Anal. calc. pour $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7$: C, 65,21; H, 4,38; N, 10,14. Trouvée: C, 65,33; H, 4,30; N, 10,18.

Références

- [1] H. Le Moal, R. Carrié, A. Foucaud, M. Bargain, C. Sévellec, *Bull. Soc. Chim. Fr* (1966) 1033.
- [2] A. Sakurai, H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn* 40 (1967) 1680.
- [3] G. Jones, *Org. React.* 15 (1967) 204.
- [4] F. Texier-Boullet, A. Foucaud, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4927.
- [5] A. Foucaud, H. Person, A. Robert, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1964) 1873.
- [6] R. Carrié, J.C. Rochard, *C. R. Acad. Sci. Paris* 257 (1963) 2849.
- [7] S.M. Mc Elvain, D.H. Clemens, *J. Am. Chem. Soc.* 80 (1958) 3915.
- [8] H.K. Hall Jr, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 5444.
- [9] J. Muzart, *Synthesis* (1982) 60.
- [10] S. Elmorsy, A. Khalil, M. Girges, T. Salama, *J. Chem. Res. Mini-print* (1997) 1537.
- [11] W. Wayne, H. Adkins, *Org. Synth. Coll.* 3 (1967) 367.
- [12] J. Muzart, *Synth. Commun.* 15 (1985) 285.