

UNE METHODE GENERALE DE SYNTHESE D'ALLENES FONCTIONNALISES EN α

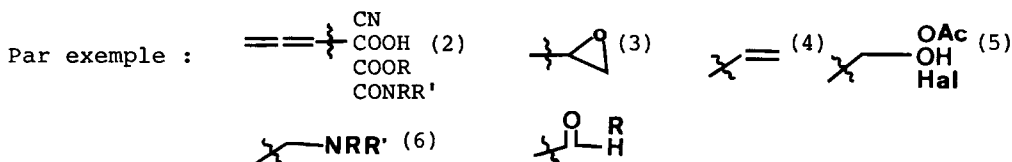
M. BERTRAND, Jean-Louis GRAS, Bocar Sally GALLEDOU

Laboratoire Associé au C.N.R.S. n°109 - Université d'AIX-MARSEILLE III
 Rue Henri Poincaré - 13397 MARSEILLE CEDEX 4

(Received in France 26 May 1978; received in UK for publication 5 June 1978)

L'association d'une entité diène cumulé avec une fonction portée par le carbone en α : $C=C=C-F$, constitue un synthon particulièrement attrayant sur le plan de la synthèse organique (1).

L'élaboration de substrats alléniques fonctionnalisés en α peut être réalisée de manières très différentes selon la nature de la fonction associée.



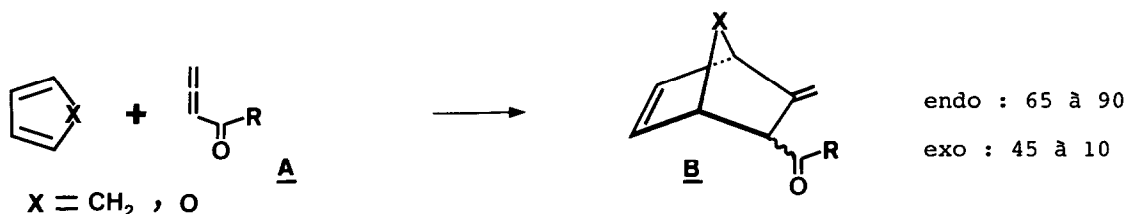
Toutefois, en examinant de près ces travaux, on s'aperçoit que l'élaboration de chaque fonction associée au groupe allénique nécessite une méthodologie particulière et que l'introduction de certaines fonctions (par exemple azotées) n'a pas encore trouvé de solution.

Nous décrivons ici une méthode générale d'élaboration d'allènes fonctionnalisés en α . Le principe de la méthodologie utilisée repose sur deux propriétés essentielles :

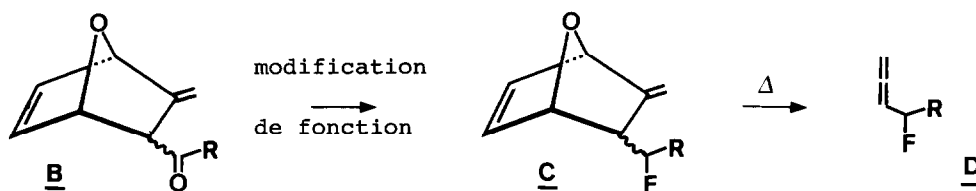
- * Le pouvoir diénophile remarquable des cétones α -alléniques
- * La réversibilité de la réaction de DIELS-ALDER.

De nombreuses méthodes de synthèse de cétones α -alléniques ont été publiées et on peut considérer ces dérivés comme produits de départ rapidement accessibles (7).

Par ailleurs, nous avons montré précédemment que ces substrats constituaient des réactifs de choix en synthèse diénique (8). Mises en présence d'un diène tel que le cyclopentadiène ou le furanne, les cétones α -alléniques A réagissent comme diénophile, en mettant en jeu la double liaison $C=C$ conjuguée avec le carbonyle. On obtient avec un très bon rendement le composé bicyclique B dans lequel la fonction allénique est masquée :

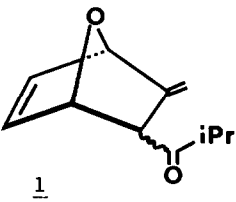
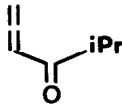
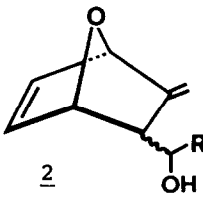
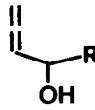
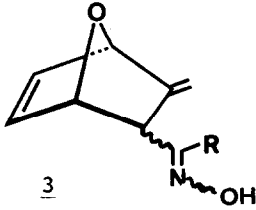
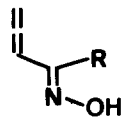
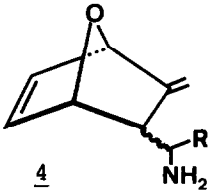
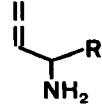


On effectue alors au niveau du carbonyle, une interconversion de fonction conduisant à C. La réversibilité de la réaction de DIELS-ALDER est maintenant largement appliquée et le "rétro DIELS-ALDER" thermiquement induit peut être considéré comme une réaction standard de l'arsenal du chimiste organicien (9). Si on soumet le composé C à une thermofragmentation vers 450°C, sous pression réduite, on régénère l'enchaînement allénique avec un haut rendement.



Le processus global conduit donc de la cétone allénique A au composé D dans lequel l'enchaînement allénique est associé à une nouvelle fonction. La nature et la réactivité du groupe C=O offre un choix pratiquement illimité de transformations. La réaction de DIELS-ALDER A → B puis la thermolyse C → D s'effectuent avec de très bons rendements (90 à 95%). Le rendement global de la séquence est donc lié au succès du changement de fonction B → C. L'étape initiale produit un mélange d'isomères endo/exo qui ne sont pas séparés, puisque l'étape finale C → D supprime le centre asymétrique introduit. Quelques-uns de nos résultats sont présentés dans le tableau. Nous les limitons aux dérivés obtenus à partir des cétones α -alléniques A du type $\text{=CH-CH}_2\text{-C(=O)-R}$

Si les alcools α -alléniques peuvent être obtenus directement par réduction des cétones correspondantes, il n'en est pas de même pour les oximes ou les amines. En effet, l'attaque nucléophile des cétones α -alléniques se situe au niveau du carbone sp de l'enchaînement diénique cumulé. La réaction d'addition de nucléophiles dont le centre actif est un atome d'azote conduit aux pyrazoles avec $\text{NH}_2\text{-NH}_2$, TsNH-NH_2 , DNP-NH-NH_2 (10), aux isoxazoles avec NH_2OH (11)

ADDUITS <u>C</u>	THERMOFRAGMENTATION SOUS 0.5 torr	ALLENES <u>D</u> *	% GLOBAL <u>A</u> → <u>D</u> **
	450°C		90
	a R = CH ₃ 480°C b Et 500°C c iPr 510°C		86
	a R = CH ₃ 450°C b Et 450°C		53
	a R = CH ₃ 460°C b Et 460°C c iPr 460°C		50

* tous les produits C et D présentent des caractéristiques spectrales en accord avec la structure proposée.

** en produit purifié.

La méthodologie mise au point présente donc un grand intérêt dans ces cas là et, à notre connaissance, les oximes alléniques 3 constituent les premiers exemples de cette famille.

Certaines amines α -alléniques sont des inhibiteurs connus de l'oxydase d'une monoamine de mitochondrie (12). La méthode que nous proposons semble apte à fournir toutes les variétés de ce type de produits.

Les rendements sont bons, l'appareillage peu sophistiqué (tube en quartz à remplissage d'anneaux de tantale, chauffé extérieurement par une résistance calorifugée et muni d'un piège à air liquide comportant une prise à vide) permet de traiter rapidement des grammes de substrat.

Enfin, la méthode paraît être extrapolable à de nombreux cas. Des travaux effectués dans ce sens sont en cours au Laboratoire.

Oxime 3a : I.R. cm^{-1} = 3210, 1950, 1635, 1615, 1030, 880, 860.
 R.M.N. δ ppm = 9,95 (s, 1H) ; 6,0 (t, J : 7 Hz, 1H)
 5,1 (d, J : 7 Hz, 2H) ; 1,97 (s, 3H).

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - a) P.D. LANDOR, S.R. LANDOR, S. MUKASA, Chem. Comm., 1638, (1971).
 b) M-L. ROUMESTANT, M. MALACRIA, J. GORE, J. GRIMALDI, M. BERTRAND, Synthesis, 755, (1976).
 c) J-C. CLINET, G. LINSTRUMELLE, Nouveau Journal de Chimie, 1, 373, (1977)
 d) M. BERTRAND, G. GIL, J. VIALA, Tetrahedron Letters, 1785, (1977).
- 2 - J.H. WOTIZ, J. Amer. Chem. Soc., 72, 1639, (1950).
- 3 - J. GRIMALDI, M. BERTRAND, Bull. Soc. Chim. Fr., 957, (1971).
- 4 - J-P. DULCERE, J. GORE, M-L. ROUMESTANT, Bull. Soc. Chim. Fr., 1119, (1974)
- 5 - M. HUCHE, Bull. Soc. Chim. Fr., 2369, (1975).
- 6 - A. CLAESSON, C. SAHLBERG, Tetrahedron Letters, 1319, (1978).
- 7*- a) J-C. CLINET, G. LINSTRUMELLE, Nouveau Journal de Chimie, 1, 373, (1977)
 b) J-L. LUCHE, J-C. DAMIANO, P. CRABBE, J. Chem. Research (s), 32, (1977)
 c) P. CRESSON, C.R. Acad. Sci., Série C, 284, 247, (1977)
 d) B. CAZES, S. JULIA, Synthetic Comm., 7, 273, (1977).
- 8 - J. LE GRAS, M. BERTRAND, Bull. Soc. Chim. Fr., 4336, (1967).
- 9 - J-L. RIPOLL, A. ROUESSAC, F. ROUESSAC, Tetrahedron, 34, 19, (1978).
- 10 - M. BERTRAND, C.R. Acad. Sci., 245, 2306, (1957).
- 11 - C. ROUVIER, D.E.S., MARSEILLE, (1961).
- 12 - R.P. HALLIDAY, C.S. DAVIS, J.P. HEOTIS, D.T. PALS, E.J. WATSON, R.K. VICKERTON, J. Pharm. Sci., 57, 430, (1968).

7*- Synthèses récentes.