

TETRAHEDRON REPORT NUMBER 73

LES CÉTONES α -ALLÉNIQUES

MISE AU POINT

MICHEL HUCHÉ

Laboratoire de Chimie organique de l'ENSCP, 11, rue P. et M. Curie, 75231 Paris Cedex 05, France

(Received 15 May 1979)

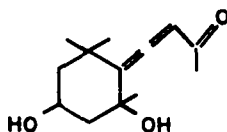
INTRODUCTION

La première synthèse des composés alléniques remonte à plus d'un siècle,¹ mais c'est seulement lors de ces dernières années que leur chimie s'est considérablement développée.²⁻⁵

Les cétones α -alléniques forment une classe de composés récents, la première synthèse datant de 1948.⁶ Elles résistent relativement bien à la chaleur et peuvent être distillées sans polymérisation excessive.

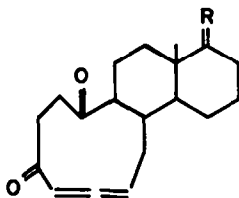
Les cétones α -alléniques présentent un intérêt certain dans la mesure où quelques produits naturels ou pharmaceutiques présentent ce motif en tant que structure fondamentale. Ce sont également d'intéressants intermédiaires de synthèse.

Un produit naturel, la "Grasshopper ketone",^{7,8} est extraite de certaines sauterelles; elle provient



probablement de la dégradation dans l'organisme des insectes des carotènes alléniques.

Un produit pharmaceutique, est un inhibiteur d'une isomérase de cétostéroïde:



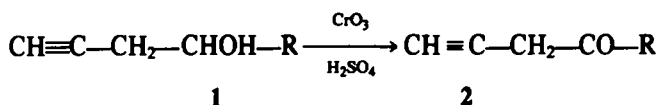
La littérature mentionne un certain nombre de cétones α -alléniques. Elles résultent de divers modes de synthèse que l'on peut classer en six groupes principaux: (a) isomérisations de composés acétyléniques; (b) synthèses à l'aide d'organométalliques; (c) synthèses par transpositions [2, 3] et [3, 3]; (d) oxydation des alcools α -alléniques; (e) synthèses passant par un gem-dihalogène-cyclopropane et (f) hydrolyse des éthoxy-énynes.

Nous ne mentionnerons ci-après que les propriétés chimiques de ces composés spécifiques du système cétone α -allénique. Elles peuvent être classées en trois parties distinctes: addition d'organométalliques; addition d'autres réactifs et réductions.

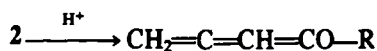
PREPARATIONS

Isomérisations de composés acétyléniques

(a) *Isomérisation de cétones β -acétyléniques.*¹⁰⁻¹² Les cétones β -acétyléniques sont obtenues par oxydation des alcools correspondants dans un milieu anhydride chrome-acide sulfurique.



La cétone 2 s'isomérise lentement en son isomère allénique 3 dans le milieu oxydant.

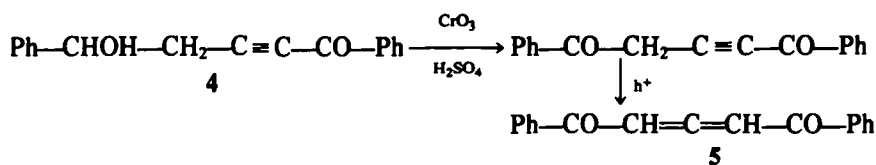


Cette réaction est très délicate et demande à être suivie par infrarouge, un contact prolongé de la cétone 3 avec le milieu entraîne la destruction de celle-ci.^{10,11} Les rendements vont de 35 à 45%.

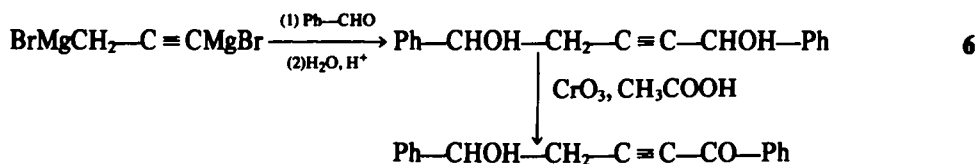
L'alcool de départ 1 est obtenu par action du magnésien du bromure de propargyle sur un aldéhyde.

Une synthèse similaire¹² a été réalisée par Gaudemar-Bardone pour un composé particulier, la diphenyl-1,5 pentyne-2 ol-5 one-1 4.

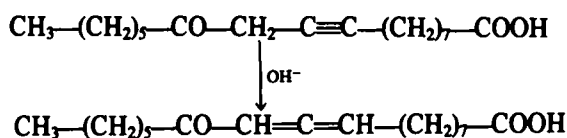
L'oxydation et l'isomérisation de 4 dans le même milieu conduisent à la dicétone allénique 5 avec un rendement de 81%.



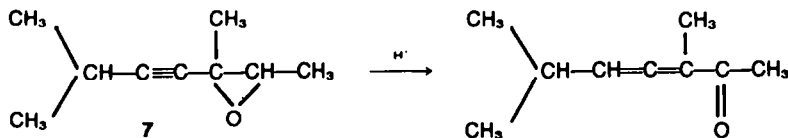
Le céto acétylénique 4 a été préparé par réaction du dimagnésien du bromure de propargyle avec l'aldéhyde benzoïque,^{13,14} puis oxydation du diol acétylénique résultant 6 par l'anhydride chromique en milieu acide.



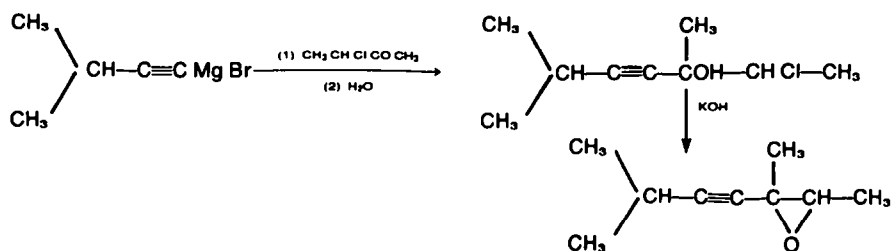
Une isomérisation semblable est utilisée par Crombie et Jacklin¹⁵ dans une étape de la synthèse de l'acide ricinoléique (principal constituant de l'huile de castor). La réaction se fait cette fois-ci en milieu basique.



(b) *Isomérisation d'un époxyde α -acétylénique.*⁶ La réaction se fait en présence d'acide oxalique aqueux. Le rendement atteint 45%.



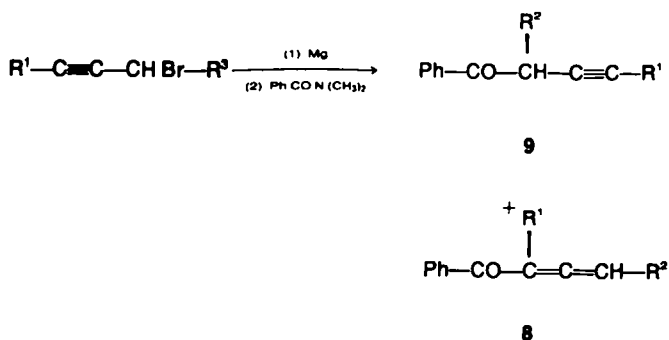
L'époxyde 7 est obtenu selon la séquence suivante:



Cette synthèse constitue la première préparation proposée pour une cétone α -allénique.

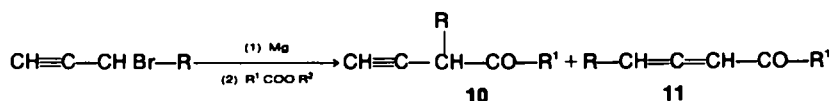
Synthèses à l'aide d'organométalliques

(a) *Par les organo-magnésiens.* Une première étude de ce type a été réalisée en 1956.^{16,12} Un bromure de propargyle magnésium est mis en contact avec la N,N-diméthylbenzamide; on obtient la cétone allénique **8** attendue, généralement souillée par son isomère acétylénique **9**.



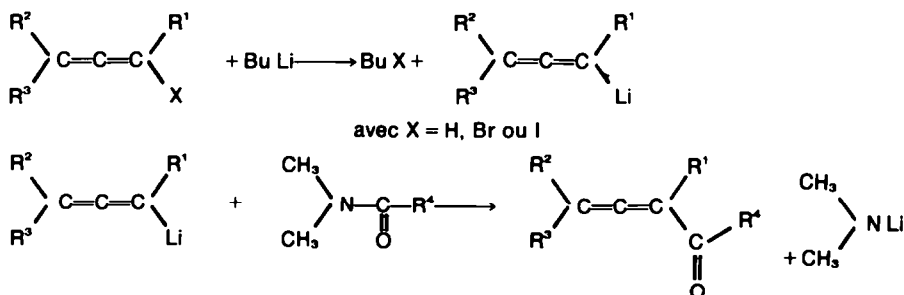
Dans deux cas ($\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{H}$ et $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$), l'un des deux isomères cristallise, ce qui a permis d'isoler les composés **8** correspondants. Les rendements globaux sont variables, de 20 à 60%.

Gaudemar et Couffignal^{17,18} ont proposé un mode de synthèse similaire où la N,N-diméthylbenzamide est remplacée par un ester.

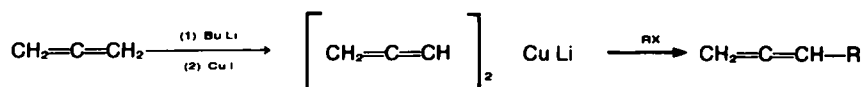


Une étude systématique des conditions opératoires a permis d'optimiser les rendements (26 à 45%) selon les substituants. Les mélanges **10** + **11** peuvent être enrichis en composé allénique **11**, la cétone **10** résiduelle pouvant être complètement éliminée par action du nitrate d'argent.

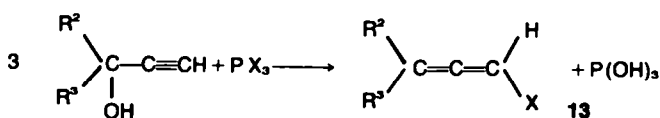
(b) *Par les lithiens alléniques.*¹⁹ Cette réaction constitue l'une des meilleures méthodes pour obtenir des cétones α -alléniques à l'état pur avec de bons rendements (70-83%). Elle a été réalisée par l'attaque des lithiens alléniques sur des N,N-diméthylamides.



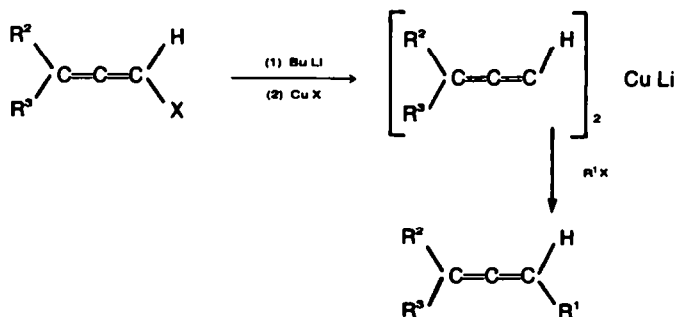
Les auteurs utilisent pour les composés **12** l'allène commercial, et les allènes substitués préparés selon la méthode de Linstremelle.^{20,21}



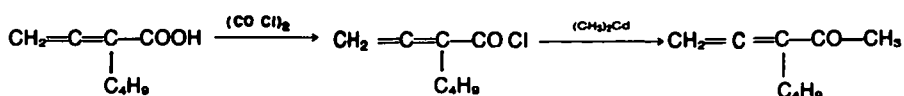
Composés alléniques bromés ou iodés obtenus à partir des alcools propargyliques, et



composés alléniques trisubstitués obtenus par alkylation selon ref. 20 des produits 13.



(c) A partir d'un chlorure ou d'un fluorure d'acide α -allénique. Les acides α -alléniques étant d'un accès relativement facile.²² Wotiz a pensé à les transformer en chlorures d'acides, puis à alkyler ces derniers produits à l'aide d'organo-cadmiums.²³

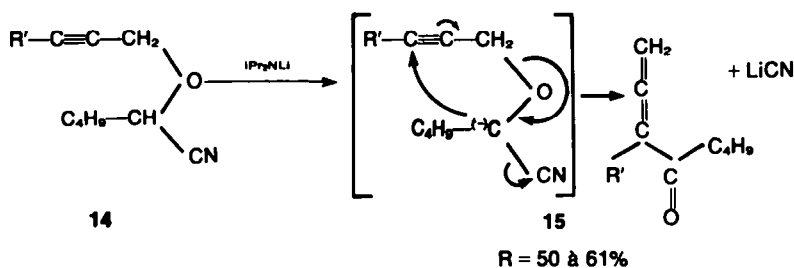


Une méthode similaire a été utilisée par Crabbé à partir d'un fluorure d'acide α -allénique stéroïdique.²⁴

Synthèses par transpositions d'ordres [2, 3] et [3, 3]

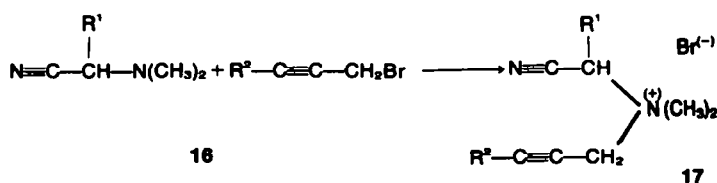
(a) Transpositions [2, 3]. Les α '-cyanoéthers propargyliques 14 ont été obtenus par étherification en transfert de phase de cyanhydrines par des bromures propargyliques. L'étude des transpositions de ces cyanoéthers nécessite de distinguer deux cas suivant la nature du groupe R' porté par la triple liaison.²⁵

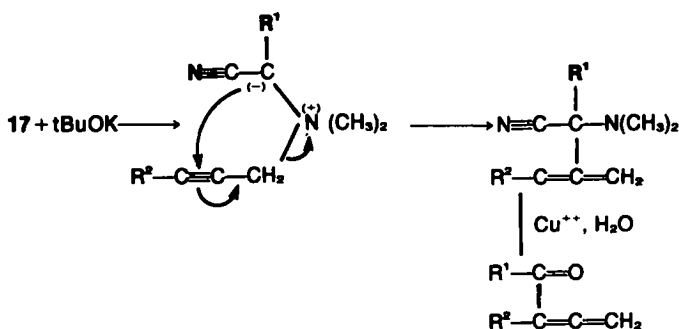
Les cyanoéthers 14, correspondant à des groupes R' alkyles, ont été traités par deux équivalents de base et ont conduit, après sigmatropie [2, 3] de leurs carbanions et élimination du cyanure de lithium aux cétones α -alléniques pures 15 suivant le schéma:



Le cas où R' est un hydrogène est plus délicat. La réaction ne marche bien qu'en présence de trois et demi à quatre équivalents de base.

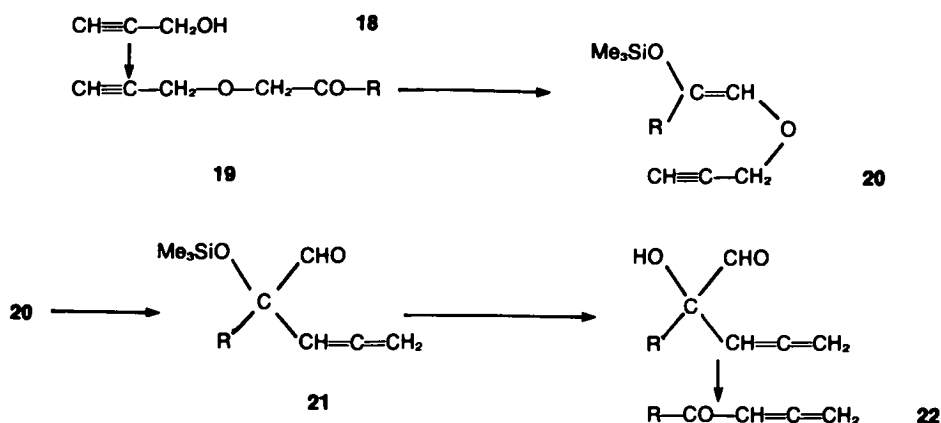
Une réaction similaire a été décrite en 1977 par Cresson.²⁶ Les aminonitriles α -substitués 16, alkylés à l'azote par les bromures propargyliques conduisent aux cyano-ammoniums correspondants 17. Leur anions subissent une transposition [2, 3] et conduisent après hydrolyse, aux cétones α -alléniques avec de bons rendements (60%).





Il faut remarquer que la réaction ne marche pas lorsque $\text{R}'=\text{H}$.

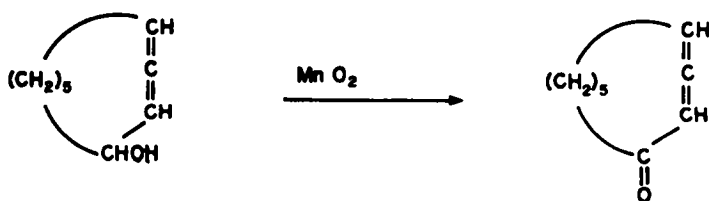
(b) *Transpositions* [3, 3].²⁷ Deux méthodes peuvent être employées pour la conversion des alcools propargyliques 18 en α -propargyl-cétones 19: transformation de 18 en tri-*n*-butylétain propargyloxyde correspondant et traitement de ce dernier par une α -bromocétone, ou bien, traitement de 18 avec une diazocétone en présence d'acétate de rhodium. Les α -propargyloxy cétones 19 conduisent aux α -allényl α -triméthylsiloxyaldéhydes 21 par un traitement avec le triméthylchlorosilane. Cette conversion implique un réarrangement de Claisen *in situ* de l'intermédiaire 20. Le α -siloxyaldéhydes 21 sont hydrolysés en α -hydroxyaldéhydes, et ensuite oxydés pour fournir les cétones α -alléniques 22.



Il faut remarquer que cette série de réactions, décrite en partant de l'alcool propargylique est valable pour d'autres alcools α -acétyléniques, conduisant ainsi à des cétones α -alléniques plus substituées.

Oxydation des alcools α -alléniques

Un exemple d'oxydation d'alcool α -allénique en cétone correspondante a été décrit par Crabbé *et al.*^{28,29} L'agent d'oxydation retenu est le dioxyde de manganèse ($\text{R} = 50\%$). Cette réaction constitue une étape dans la synthèse de cycloallénones optiquement actives.

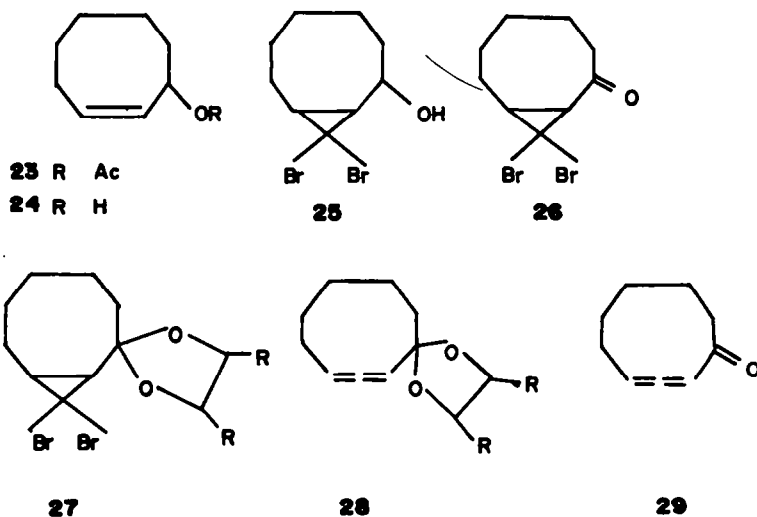


La préparation des cycloallénols de départ se trouve dans ref. 30.

D'autres auteurs ont utilisé comme oxydants l'anhydride chromique en milieu acide ou le dioxyde de manganèse.³¹

Synthèse à partir des cétones α -éthyléniques³⁰

L'hydrolyse basique de l'acétate allylique **23**, obtenu par l'oxydation par l'acétate mercurique du *cis*-cyclooctène, donne l'alcool correspondant **24**. Le dibromocarbène conduit ensuite à l'alcool dibromocyclopropylique **25**. L'oxydation de **25** fournit quantitativement la cétone **26**, qui produit le dioxolanne correspondant **27** par traitement par le glycol éthylénique en présence d'acide paratoluène sulfonique. La réaction de **27** avec un équivalent de méthyllithium produit **28** avec un rendement de 70%; **28** par une hydrolyse conduit à la cétone α -allénique **29**.

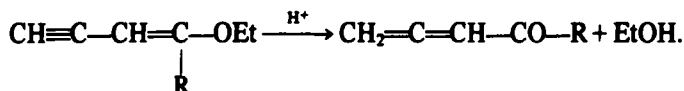


En remplaçant lors de la formation de **27** l'éthylèneglycol par du (-) butane diol-2,3, on obtient une légère induction asymétrique au niveau de allène pour la formation de **28**, ce qui conduit à un mélange d'isomères optiques (56%, 44%) pour **29**.

Un autre auteur³² a essayé ce type de réaction, à partir des cétones α -éthyléniques, il obtient des composés carbonylés β -alléniques par suite d'une isomérisation survenant lors de la formation du dioxolanne.

Hydrolyse des éthoxyènynes³³

Le méthyl-5 éthoxy-4 hexène-3 yne-1, choisi pour cette étude, a été soumis à l'hydrolyse acide en faisant varier la nature de l'acide, sa concentration, le temps d'agitation. Les meilleurs rendements en cétone allénique sont obtenus lorsque l'hydrolyse est effectuée par l'acide perchlorique 0.05 ou 0.1 M ou par l'acide phosphorique 0.3 M. Avec d'autres éthoxyènynes conjugués, les rendements s'étagent de 65 à 70%.



Préparations des aldéhydes α -alléniques

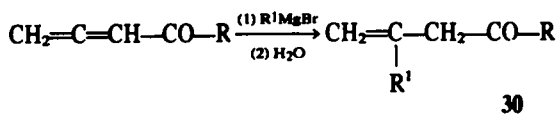
Ces composés étant particulièrement instables et polymérisables, ils ont été peu décrits; quelques préparations sont néanmoins connues.^{12,19,34,35}

Nous avons répertorié précédemment un grand nombre de préparations de cétones α -alléniques. Cependant, une seule nous paraît tout à fait générale et commode d'emploi, celle décrite par Linstrumelle et Michelot.²⁰

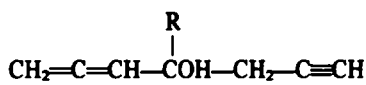
PROPRIETES CHIMIQUES

Addition d'organométalliques

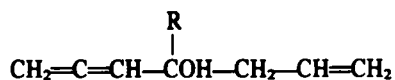
(a) *Addition d'organomagnésiens.*¹¹ Bertrand et Legras ont additionné des organomagnésiens sur les cétones α -alléniques de leur fabrication.¹⁰ Les magnésiens saturés donnent l'addition 1,4 en conduisant à des cétones β -éthyléniques **30** tandis que les magnésiens propargyliques et allyliques donnent l'addition 1,2 et conduisent aux alcools α -alléniques **31a** et **31b**.



30



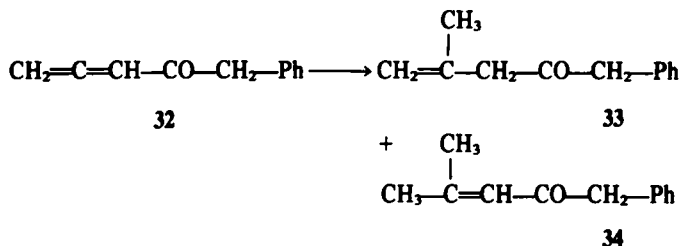
31a



31b

} $\text{R}^1 = 55 \text{ à } 65\%$

(b) *Addition de dialkylcuprates.*^{36,37} L'addition du diméthylcuprate de lithium à la cétone α -allénique 32, suivie par une hydrolyse conduit à un mélange des deux isomères 33 et 34. Le composé 33 est majoritaire et le rapport 33, 34 dépend des conditions expérimentales: temps de contact, température, présence d'un agent complexant, mais non de la température d'hydrolyse.³⁶



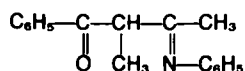
Les auteurs proposent un mécanisme pour expliquer la formation simultanée de 33 et 34.

Dans une publication plus récente,³⁷ les mêmes auteurs étudient cette réaction avec des dialkylcuprates de lithium dissymétriques. Les phénomènes observés permettent de confirmer que le mécanisme d'addition des cuprates au système allénique considéré est une addition (1,2) sur la double liaison carbone-carbone activée.

Addition d'autres réactifs sur les cétones α -alléniques

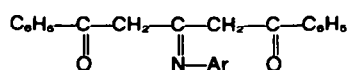
(a) *Eau.*^{12,38} Les acides étendus hydrolysent rapidement les cétones α -alléniques en β -dicétones saturées.

(b) *Amines.*^{12,38} Tandis que les cétones α -acétyléniques s'additionnent sur les amines avec une extrême facilité, il n'en est plus de même pour les cétones alléniques. En effet, l'aniline en solution dans l'alcool bouillant à pression ordinaire demeure sans action sur la phényl-1 butyl-2 butadiène-2,3 one, même après un temps de chauffage très prolongé. Dans le cas de la phényl-1, méthyl-2 butadiène-2,3 one et dans les mêmes conditions, la réaction est extrêmement lente; il en résulte un produit jaune pâle auquel l'analyse chimique et l'étude infra-rouge permettent d'attribuer la formule:

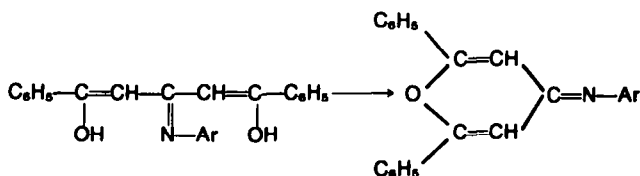


Par contre, les amines primaires aromatiques se fixent facilement sur le dibenzoyl-allène. Les rendements sont excellents (90%).

Une étude chimique et infra-rouge a permis d'attribuer au produit la structure suivante:



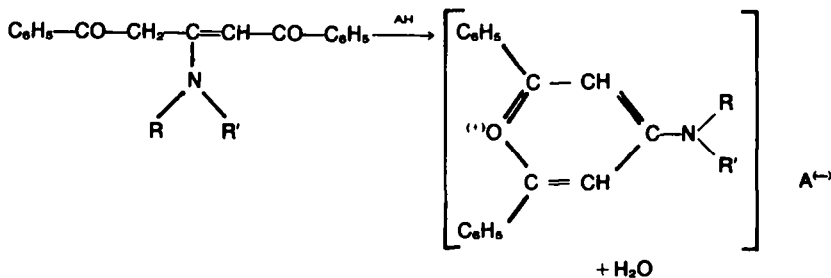
La cyclisation en iminopyrones selon le schéma ci-dessous ne se produit qu'à haute température ($R \leq 50\%$):



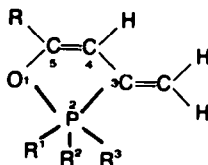
Ont été préparées les iminopyrones correspondant à l'aniline, à la paratoluidine et à l' α -naphtylamine.

Les amines secondaires, telles la monoéthylamine et la diphenylamine se condensent lentement avec le di-benzoyllallène avec formation de corps physiquement comparables à ceux engendrés par les amines primaires. Avec la pipéridine, il se forme toujours, à côté du produit attendu, un peu de dimère du composé de départ.

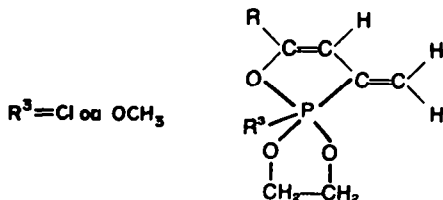
Les produits de condensation des amines secondaires avec le benzoyllallène peuvent être cyclisés en milieu acide. Dans de telles conditions, il y a élimination d'eau et formation des sels de pyrilium correspondants.



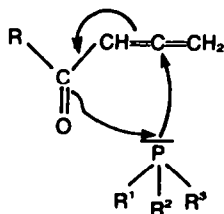
(c) *Composés du phosphore trivalent.* Les cétones α -alléniques $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ réagissent quantitativement sur les phosphites trialkyloxyliques;³⁹ le phényl-diméthyl phosphinite $\text{PhP}(\text{OCH}_3)_2$, le diphenyl-méthyl phosphinite Ph_2POCH_3 conduisent à de nouveaux oxaphospholes-1,2 ène-4 comportant une double liaison exocyclique en position 3.



La condensation de ces mêmes cétones sur le méthoxy-2 dioxaphospholane-1,3,2 et le chloro-2 dioxaphospholane-1,3,2 conduit à des produits d'addition dérivés du méthylène-3 spiro-oxaphosphole-1,2 ène-4.

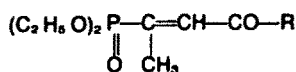


Le mécanisme proposé est le suivant:

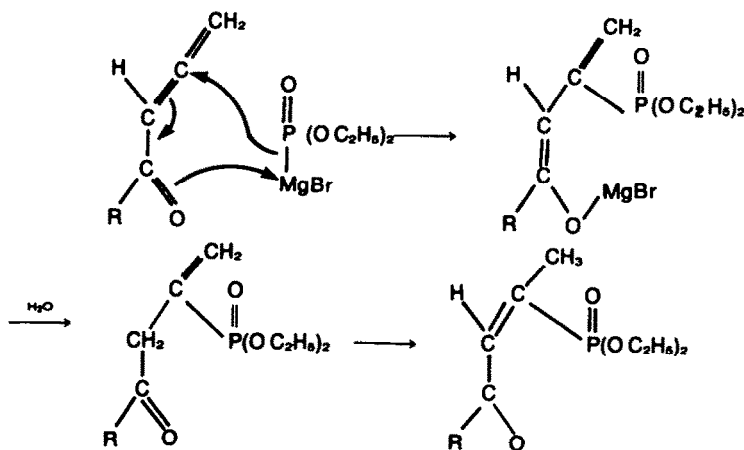


D'autre part, l'addition du diéthyl-phosphite magnésien $(C_2H_5O)_2P MgBr$ sur les cétones α -al-

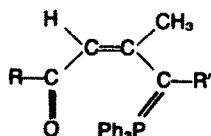
léniques,⁴⁰ permet d'obtenir avec des rendements voisins de 50% des γ -cétophosphonates α,β -éthyléniques:



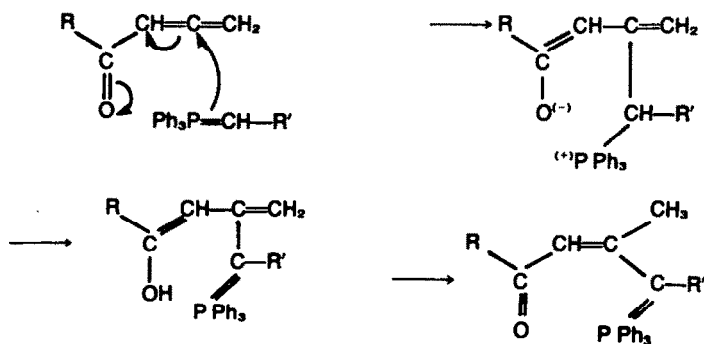
Le mécanisme proposé est le suivant:



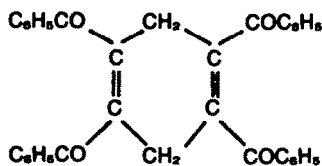
Les ylènes de structure $R'-CH=PPh_3$ (avec $R'=CN$, $PhCO$ ou $COOCH_3$) s'additionnent selon Michael aux cétones α -alléniques $R-CO-CH=C=CH_2$ ⁴¹ et conduisent aux ylènes de type:



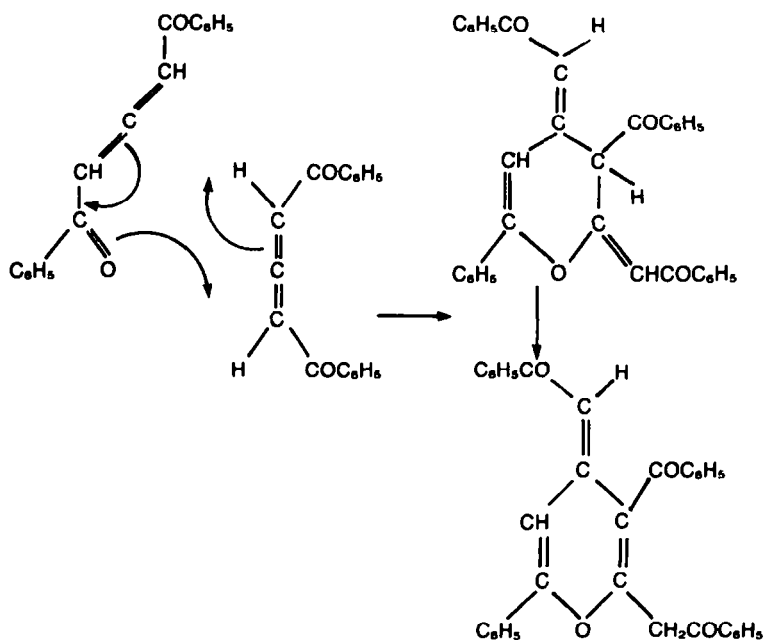
Le mécanisme est le suivant:



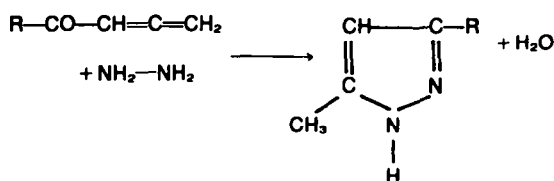
(d) *Dimérisation*. En 1958, Gaudemar-Bardone avait synthétisé le dimère du dibenzoyllallène¹² et avait proposé pour celui-ci la structure suivante:



En 1965, Agosta a démontré, avec les moyens de la spectroscopie moderne que cette structure était erronée.⁴² La véritable structure possède trois fonctions cétone et une fonction éther, elle provient d'une réaction de Diels-Alder du composé sur lui-même, suivie d'une isomérisation.



(e) *Addition de l'hydrazine.*⁴⁹ L'action de l'hydrazine sur les cétones α -alléniques de formule $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ conduit aux pyrazoles substitués sur les positions 3 et 5.

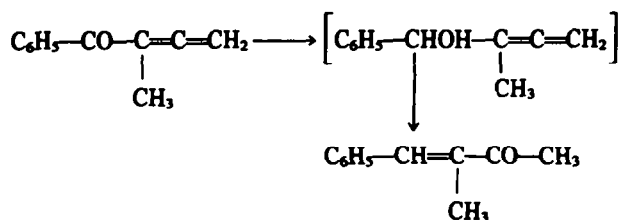


Les cétones α -alléniques, réagissent donc avec l'hydrazine comme leurs isomères α -acétyléniques, et peuvent être utilisées au même titre que ces dernières à la synthèse des pyrazoles.

Réductions¹²

Deux réactifs permettent a priori de réduire une cétone α -allénique sans toucher aux doubles liaisons carbone-carbone: l'isopropylate d'aluminium et l'hydrure double d'aluminium et de lithium.

Les premier n'a pas permis d'isoler l'alcool cherché, il se forme la cétone isomère, produit de la transposition allylique de l'alcool.



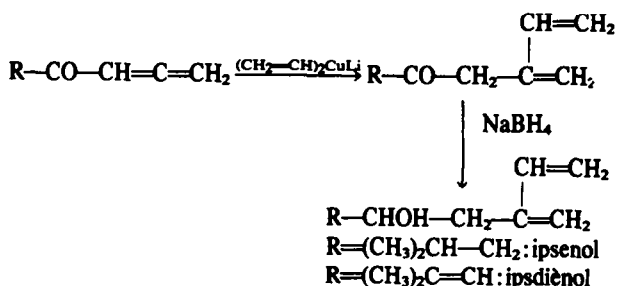
Le second réactif (LAH) conduit à des résultats variables suivant les conditions opératoires. Cependant, une extraction à l'amidure de sodium dans l'éther permet d'obtenir l'alcool pur.

Par hydrogénéation catalytique à température ordinaire (nickel de Raney), il est facile de passer des cétones α -alléniques aux cétones saturées correspondantes.

Nous voyons donc qu'en choisissant la méthode d'hydrogénéation, nous pouvons réduire sélectivement, soit la fonction cétone, soit le système allénique.

CONCLUSION

Les cétones α -alléniques ont été étudiées maintenant depuis de nombreuses années et toutes leurs propriétés chimiques semblent être connues. L'une de celles-ci¹⁹ a trouvé une application pour la synthèse de l'iposenol et de l'ipsdiénol, qui sont les phéromones sexuelles d'un insecte nuisible des forêts de conifères.



A chaque étape, les rendements sont excellents (supérieurs à 85%).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹A. E. Favorsky, *J. Russ. Phy. Chem. Soc.* **19**, 414 (1897).
- ²M. V. Maverov et V. F. Kucherov, *Russ. Chem. Rev.* **36**, 233 (1967).
- ³D. R. Taylor, *Chem. Rev.* **67**, 233 (1967).
- ⁴M. Huché, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2369 (1975).
- ⁵M. Huché, *ibid.* 313 (1978).
- ⁶F. Ya. Perveer, *J. Gen. Chem. USSR* **18**, 686 (1948).
- ⁷J. Meinwald, K. Erickson, M. Harsthorst et C. Meinwald, *Tetrahedron Letters* 2959 (1968).
- ⁸S. W. Russel et B. C. L. Weedon, *Chem. Comm.* 85 (1969).
- ⁹D. F. Covey et C. H. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5038 (1976).
- ¹⁰M. Bertrand, *C.R. Acad. Sci.* **244**, 1790 (1957).
- ¹¹M. Bertrand et J. Legras, *Bull. Soc. Chim.* 2136 (1962).
- ¹²F. Gaudemar-Bardone, *Ann. Chim. Paris* **3**, 52 (1958).
- ¹³M. Gaudemar, *C.R. Acad. Sci.* **233**, 64 (1951).
- ¹⁴M. Gaudemar, *Ann. Chim. Paris* **1**, 161 (1956).
- ¹⁵L. Crombie et A. G. Jacklin, *J. Chem. Soc.* 1740 (1955).
- ¹⁶F. Gaudemar-Bardone, *C.R. Acad. Sci.* **243**, 1895 (1956).
- ¹⁷R. Couffignal et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim.* 898 (1969).
- ¹⁸R. Couffignal et M. Gaudemar, *ibid.* 3157 (1970).
- ¹⁹J. C. Clinet et G. Linstrumelle, *Nouv. J. Chim.* **1**, 373 (1977).
- ²⁰G. Linstrumelle et D. Michelot, *Chem. Comm.* 561 (1975).
- ²¹D. Michelot et G. Linstrumelle, *Tetrahedron Letters* 275 (1976).
- ²²J. H. Wotiz et W. D. Celmer, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1860 (1952).
- ²³J. H. Wotiz et D. E. Mancuso, *J. Org. Chem.* **22**, 207 (1957).
- ²⁴P. Crabbé et E. Velarde, *Chem. Comm.* 241 (1972).
- ²⁵B. Cazes et S. Julia, *Synth. Comm.* **7**, 273 (1977).
- ²⁶P. Cresson, *C.R. Acad. Sci.* **284C**, 247 (1977).
- ²⁷J. M. Reuter et R. G. Salomon, *Tetrahedron Letters* 3199 (1978).
- ²⁸J. L. Lucche, J. C. Damiano, P. Crabbé, C. Cohen-Addad et J. Laizerowicz, *Tetrahedron* **33**, 961 (1977).
- ²⁹J. L. Lucche, J. C. Damiano et P. Crabbé, *J. Chem. Res. (S)* 32 (1977).
- ³⁰J. C. Damiano, J. L. Lucche et P. Crabbé, *Tetrahedron Letters* 779 (1976).
- ³¹J. R. Hlubucek, J. Hora, S. W. Russel, T. P. Toube et B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Perkin I* 848 (1974).
- ³²M. Santelli et M. Bertrand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2326 (1973).
- ³³H. Schelhorn, H. Frischelder et S. Hauptmann, *Tetrahedron Letters* 4315 (1970).
- ³⁴J. Reuter et R. G. Salomon, *Tetrahedron Letters* 3199 (1978).
- ³⁵A. E. Favorsky et P. A. Fikhomolow, *C.R. Acad. Sci.* **203**, 726 (1936).
- ³⁶J. Berlan, J. P. Battioni et K. Koosha, *Tetrahedron Letters* 3355 (1976).
- ³⁷J. Berlan, K. Koosha et J. P. Battioni, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 575 (1978).

- ³⁸F. Gaudemar-Bardone, *C.R. Acad. Sci.* **242**, 2471 (1956).
³⁹G. Buono et G. Peiffer, *Tetrahedron Letters* 149 (1972).
⁴⁰G. Peiffer, A. Guillemonat et G. Buono, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 946 (1969).
⁴¹G. Buono, G. Peiffer et A. Guillemonat, *C.R. Acad. Sci.* **271C**, 937 (1970).
⁴²W. C. Agosta, *Tetrahedron* **22**, 1195 (1966).
⁴³M. Bertrand, *C.R. Acad. Sci.* **242**, 2471 (1956).