

NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX COMPOSES CARBONYLES α -ALLENIQUES

Didier BERNARD, Alain DOUTHEAU et Jacques GORE

Laboratoire de Chimie Organique I, UA 467 du CNRS, Université de Lyon I

ESCIL - 43 Bd du 11 Novembre 1918, 69622 VILLEURBANNE Cédex, France

(Received in Belgium 24 February 1987)

Résumé : Les cétones et les aldéhydes α -alléniques **1** dont un des substituants de l'enchaînement allénique peut comporter un autre groupe fonctionnel ont été synthétisés à partir des alcynes **2** et des cétales α -carbonylés **3**. La réaction d'un organomagnésien en présence de CuBr sur les mésylates propargyliques **5** constitue l'étape clé de cette séquence.

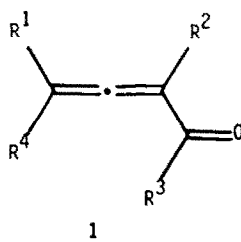
Abstract : Several α -allenic ketones and aldehydes **1** have been synthesised from monosubstituted acetylenic compounds **2** and α -carbonyl ketals **3**. The key step is the reaction of propargylic mesylates **5** with a Grignard reagent in the presence of CuBr. The sequence is applicable to functionalised allenic ketones or aldehydes.

Divers travaux récents ont montré l'intérêt en synthèse de cétones α -alléniques. Ce sont de bons diénophiles dans les cycloadditions (4+2) (1). Elles peuvent se prêter à des additions 1,2 ou 1,4 avec divers nucléophiles (2). Enfin, leur conversion en 3(2H) furannones (3) ou en chloro-énones (4) a récemment été décrite.

Les aldéhydes α -alléniques, réputés instables, ont été moins étudiés. Signalons toutefois l'utilisation de l'un d'eux dans la préparation d'une phéromone (5).

Du point de vue de leur activité biologique les composés carbonylés α -alléniques, qui sont des accepteurs de Michaël, montrent des propriétés inhibitrices irréversibles à l'égard de certaines enzymes, sans doute par attaque d'un pôle nucléophile de ces dernières sur le carbone central de l'enchaînement allénique (6).

Dans le cadre d'un travail récent visant à préparer de tels inhibiteurs pour les enzymes impliquées dans la biodégradation des polyamines (7), nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés alléniques fonctionnalisés au niveau des substituants portés par les carbones 1 et 3 (8). Nous décrivons dans ce mémoire une nouvelle voie d'accès générale aux allènes α -carbonylés de formule générale **1** (9).



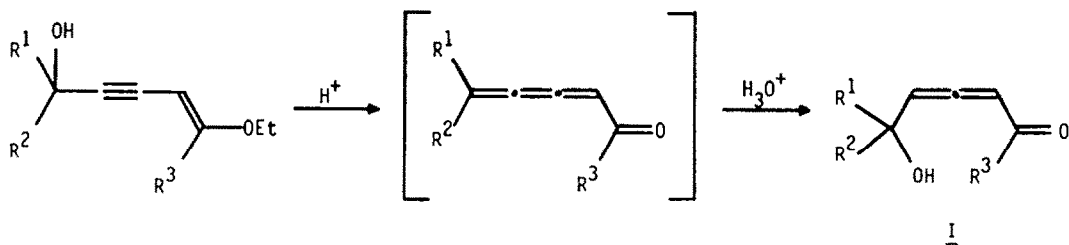
$R^1, R^4 = H, \text{ alkyle}, (\text{CH}_2)_n - \Sigma$ ($n = 1, 2, 3$; $\Sigma = \text{groupe fonctionnel}$)

$R^2 = H, \text{ alkyle}$

$R^3 = H, \text{ Me}, \text{CH}_2\text{Ph}$

1) Cétones α -alléniques

Un certain nombre de synthèses de cétones α -alléniques a été décrit dans la littérature (10). Toutefois l'obtention de composés fonctionnalisés sur l'un des substituants de l'enchaînement diénique cumulé n'a fait l'objet que de quelques travaux portant sur des cas particuliers (6a-11). Seuls Bertrand et Rouvier (12) dans des travaux déjà anciens décrivent une méthode générale d'accès aux céto-alcools alléniques 1. Toutefois, de par son principe, cette voie reste limitée à la préparation de ces seuls composés ou, éventuellement, des éthers correspondants (Schéma - 1).

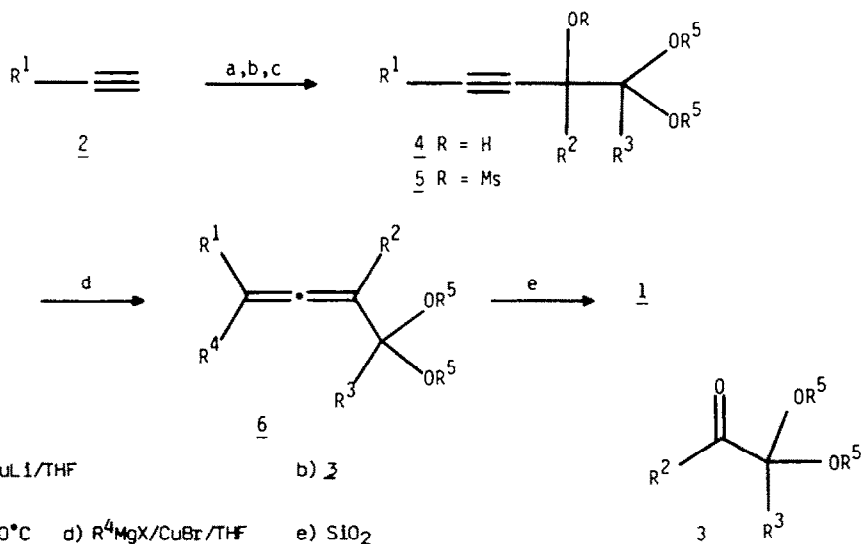


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, alkyle $\text{R}^3 = \text{alkyle}$

Schéma - 1

Nous souhaitons développer une voie d'accès aux dérivés alléniques α -carbonylés applicable à la préparation de composés porteurs de fonctions variées situées à plus ou moins grande distance de l'enchaînement diénique.

Les alcools α -acétyléniques, ou leurs dérivés, étant de très bons précurseurs de l'enchaînement allénique, nous avons pensé que les cétales-alcools 4 pourraient constituer des intermédiaires de choix pour accéder à ces structures. La séquence que nous avons mise au point est resumée dans le schéma - 2.



a) EtMgBr (2a) ou nBuLi/THF

b) 3

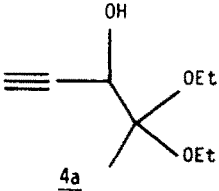
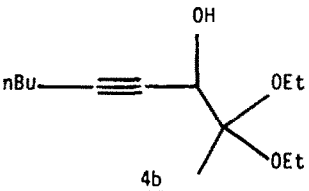
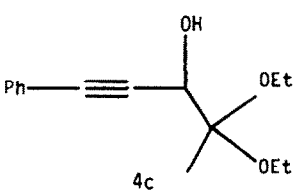
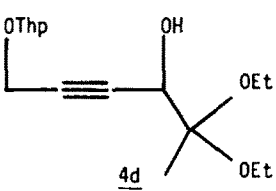
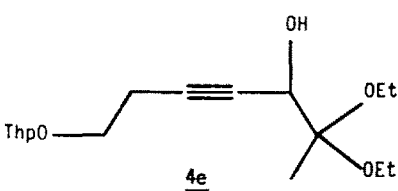
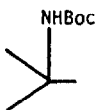
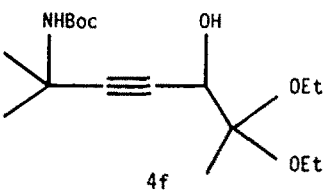
c) MsCl/TEA/CH₂Cl₂-0°C

d) R⁴MgX/CuBr/THF

e) SiO₂

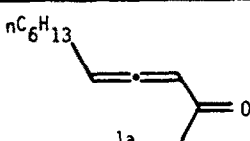
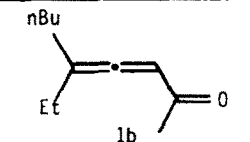
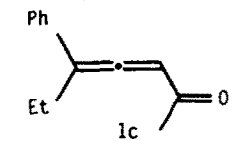
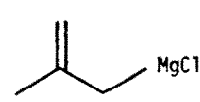
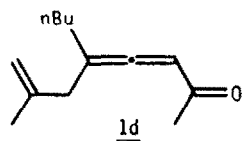
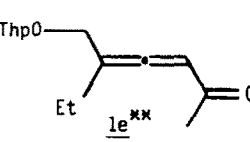
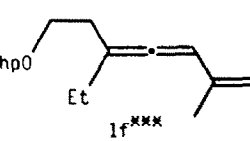
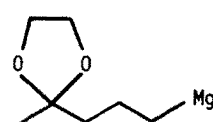
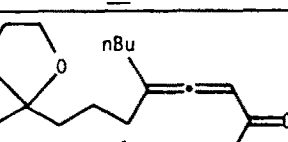
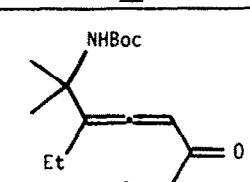
Schéma - 2

TABLEAU - I

acétylénique 2 R ¹ =	alcool propargylique 4	Rendement*
H 2a	 4a	59 %
nBu 2b	 4b	83 %
Ph 2c	 4c	59 %
CH ₂ - OThp 2d	 4d	69 %
(CH ₂) ₂ - OThp 2e	 4e	82 %
 2f	 4f	74 %

* Rendements calculés à partir de quantités de produits récupérés après chromatographie.

TABLEAU - II

Mésylate 2	Organomagnésien	cétone α -allénique 1	Rendement*
2a	$nC_6H_{13}MgBr$	 1a	59 %
2b	$EtMgBr$	 1b	68 %
2c	$EtMgBr$	 1c	65 %
2b	 $MgCl$	 1d	37 %
2d	$EtMgBr$	 1e**	63 %
2e	$EtMgBr$	 1f***	77 %
2b	 $MgBr$	 1g	70 %
2f	$EtMgBr$	 1h	39 %

* Rendements, par rapport aux mésylates 2, à partir des quantités de produits récupérés après chromatographie.

** Mélange 50/50 des deux diastéréoisomères séparables par CPV.

*** Les deux diastéréoisomères ne sont différenciés ni par CPV, ni par RMN à 350 MHz.

L'aldéhyde **3b** a été préparé par oxydation selon Swern (Rdt : 94%) du diéthoxy-2,2 phényl-3 propanol-1 **10** lui-même synthétisé à partir du diéthoxy acétate d'éthyle **9** selon (13) (schéma-5).

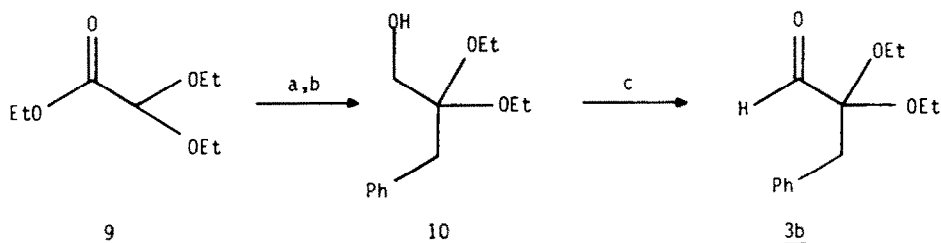
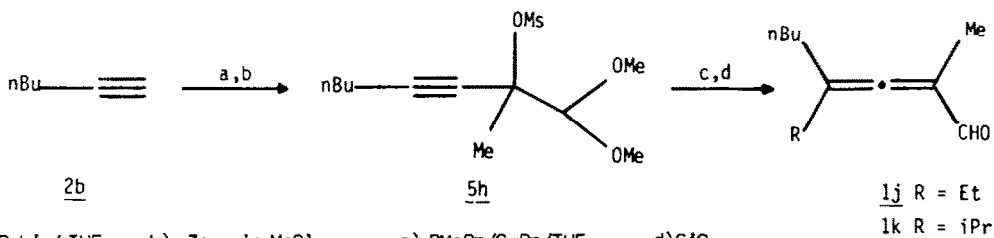
a) LDA/PhCH₂Br/THFb) LAH/Et₂Oc) DMSO/(COCl)₂/CH₂Cl₂ puis TEA

Schéma - 5

II) Aldéhydes α -alléniques.

Peu de synthèses d'aldéhydes α -alléniques ont été rapportées dans la littérature (16 et réf. citées). Ces composés sont réputés instables, en particulier les aldéhydes monosubstitués sur l'enchaînement diénique cumulé, et leur purification s'avère délicate (16). Nous avons appliqué notre séquence à la préparation de deux aldéhydes **1j** et **1k**.

L'action de l'acétylure de lithium de l'hexyne-1 **2b** sur la diméthoxy-1,1 propanone-2 commerciale **3c** (R² = R⁵ = Me, R³ = H) conduit à l'alcool propargylique tertiaire **4h**. La conversion de cet alcool en mésylate correspondant **5h** s'est avérée impossible dans les conditions habituelles. Il a pu être obtenu, avec un très bon rendement, en traitant l'alcoolate de lithium résultant de la condensation décrite ci-dessus, par le chlorure de mésyle. Ce mésylate **5h** a été traité par l'organo-cuivreux préparé à partir du bromure d'éthyl-magnésium ou du bromure d'isopropyl-magnésium. Après hydrolyse et passage du brut réactionnel sur colonne de silice, on récupère les aldéhydes **1j** et **1k** avec un rendement de 64 % dans les deux cas (calculé à partir de l'acétal **3c**) (schéma - 6).



a) nBuLi / THF

b) **3c** puis MsCl

c) RMgBr/CuBr/THF

d) SiO₂**1j** R = Et**1k** R = iPr

Schéma - 6

En conclusion, la méthode que nous décrivons permet d'accéder rapidement et avec des rendements convenables à des cétones ou aldéhydes α -alléniques à partir de composés commerciaux ou aisément accessibles. Son avantage est de permettre l'introduction d'un deuxième groupe fonctionnel (alcool, amine ou cétone protégés) inséré soit dans le substituant de l'acétylénique de départ, soit dans le magnésien mis en jeu lors de la formation de l'enchaînement allénique. Elle apparaît donc bien adaptée pour la préparation d'inhibiteurs d'enzymes dans lesquels la fonction secondaire (amine par exemple) permettrait la création d'un lien covalent avec l'enzyme dont un des sites nucléophiles pourrait ensuite donner lieu à inhibition irréversible par addition de Michaël sur le reste allénique conjugué.

PARTIE EXPERIMENTALE

Solvants anhydres : THF distillé sur Na + benzophénone, éther et CH_2Cl_2 distillés sur LiAlH_4 , éther de pétrole distillé sur P_2O_5 , triéthylamine distillée sur potasse. Les lithiens commerciaux sont dosés par l'acide diphenylacétique (17). Les réactions sont suivies en CCM sur les plaques de silice Merck 60F254 (0,2 mm), révélables par les vapeurs d'iode ou une solution d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol.

Le traitement habituel de la phase organique consiste en un lavage par une solution saturée de NaCl, suivi d'un séchage sur MgSO_4 et de l'élimination du solvant à l'évaporateur rotatif.

Les chromatographies en phase vapeur ont été réalisées sur un appareil Girdel-Delsi 330 (ionisation de flamme, gaz vecteur azote, colonne capillaire FFAP de 25 m sauf indication contraire ; t_R = temps de rétention, θ_F = température du four). Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer

298 en film sur pastille NaCl ou en solution dans le chloroforme (bandes d'absorption exprimées en cm^{-1}). Les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés sur des appareils Varian EM360, Brücker CW80 ou Cameca 350 (solvant CCl_4 ou CDCl_3 , référence interne TMS). Abréviations utilisées dans la description des spectres : s singulet, d doublet, t triplet, q quadruplet, quint quintuplet, m multiplet, M massif. Les spectres de masse (m/z , abondance %) ont été enregistrés sur des appareils Varian MAT-CH5, AEI MS902 ou Nermag R 1010S (énergie d'ionisation 70 eV).

La plupart des composés ci-dessous décrits, et notamment les cétones et aldéhydes α -alléniques 1 sont des huiles et leur relative instabilité ne permet pas de pouvoir les obtenir avec un degré de pureté suffisant pour les soumettre à l'analyse centésimale. Seul 1h, solide recristallisable, a en conséquence été soumis à cette technique. Toutefois, les spectres RMN à 350 MHz ne mettent pas en évidence la présence d'autres composés en quantité notable et le degré de pureté des produits décrits est estimé >95%.

Méthyl-3 aminoBoc-3 butyne-1 2f

A une solution de 1,74 g (0,021 mole) de diméthyl-1,1 propargylamine dans 30 ml de chloroforme, on ajoute 4,36 g (0,02 mole) de dicarbonate de tertiobutyle en solution dans 20 ml de chloroforme. Le mélange réactionnel est alors porté au reflux pendant 21 h.

Après évaporation du solvant et recristallisation du pentane, on récupère 3,10 g d'amine bloquée 2f (rdt : 81 %).

F = 57-59°C (pentane)

IR (CHCl_3) : 3440, 3300, 1720, 1490, 1250, 1155, 1080.

RMN (CCl_4 ; 60 MHz) : 1,35(s,9H) ; 1,50(s,6H) ; 2,05(s,1H) ; 4,50(s,1H).

Masse : 183(1,M+) ; 168(8) ; 127(52) ; 112(23) ; 68(37) ; 59(27) ; 57(100) ; 44(21) ; 41(40) ; 40(33).

Diéthoxy-2.2 propanoate d'éthyle

A une solution de 11,6 g (0,1 mole) de pyruvate d'éthyle dans 250 ml d'éthanol absolu, on ajoute 74 g (0,5 mole) d'orthoformiate d'éthyle puis 5 ml d'HCl 12 N commercial. On agite 17 h à 20°C.

Après élimination de l'éthanol et de l'orthoformiate à l'évaporateur rotatif, on récupère 17,9 g de cétal ester (rdt : 94 %).

IR : 1750, 1140, 1050

RMN (CCl_4 ; 60MHz) : 1,15(t, J = 7Hz, 6H) ; 1,25(t, J = 7Hz, 3H) ; 1,35(s, 3H) ; 3,40(q, 3H) ; 4,05(q, 2H).

Diéthoxy-2.2 phényl-3 propanoate d'éthyle

A une solution de 0,602 g ($5,96 \cdot 10^{-3}$ mole) de diisopropylamine dans 5 ml de THF anhydre, refroidie à -70°C, on ajoute sous azote, 2,9 ml ($5,51 \cdot 10^{-3}$ mole) d'une solution 1,9M de nBuLi dans l'hexane.

On agite 30 mn à cette température avant d'ajouter une solution de 0,885 g ($5,03 \cdot 10^{-3}$ mole) de diéthoxy-2,2 acétate d'éthyle 2 dans 5 ml de THF anhydre. On agite 20 mn à -70°C puis on additionne une solution de 0,863 g ($5,05 \cdot 10^{-3}$ mole) de bromure de benzyle dans 5ml de THF. On agite 15 mn à cette température puis 3h à 20°C.

On dilue dans 15 ml d'éther puis hydrolyse par une solution saturée de NaCl. Après traitement habituel et chromatographie-éclair (18) sur 120 g de silice (Eluant : 80% d'éther de pétrole, 20% d'éther), on récupère 0,708 g d'ester 10 (Rdt : 53%).

IR : 3080, 3060, 3030, 1750, 1600, 1495, 1195, 1120, 1080, 1055, 740, 700.

RMN (CCl_4 ; 60MHz) : 1,05(t, J=7,5Hz, 6H) ; 1,20(t, J=7Hz, 6H) ; 3,05(s, 2H) ; 3,55 (q, 4H) ; 3,95(q, 2H) ; 7,25(s, 5H).

Diéthoxy-2.2 propanol-1 8

Préparé selon (13). Rdt : 95%

IR : 3440, 1160, 1070.

RMN (CCl_4 ; 60MHz) : 1,05(t, J=7Hz, 6H) ; 1,20(s, 3H) ; 2,80(s, échangeable, 1H) ; 3,35(s, 2H) ; 3,40(q, 4H).

Diéthoxy-2,2 phényl-3 propanol-1 10

Préparé selon (13). Rdt : 99%

IR : 3460, 3080, 3060, 3030, 1600, 1495, 1125, 1070, 1050, 740, 705.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,15(t, J=7Hz, 6H) ; 2,35(s, échangeable, 1H) ; 2,90(s, 2H) ; 3,25(s, 2H) ; 3,50(q, 4H) ; 7,15(s, 5H).

Diéthoxy-2,2 propanal 3a

A une solution de 2,4 ml (0,028 mole) de chlorure d'oxalyle dans 55 ml de chlorure de méthylène anhydre, refroidie à -60°C, on ajoute sous azote, une solution de 3,9 ml (0,055 mole) de diméthylsulfoxyde (distillé sur hydrure de calcium, sous pression réduite) dans 12 ml de chlorure de méthylène anhydre.

On agite 2 mn à -60°C puis ajoute en 5mn une solution de 2,96 g (0,02 mole) de diéthoxy-2,2 propanol-1 dans 20 ml de chlorure de méthylène anhydre. On agite 15 mn à -60°C puis ajoute 16,5 ml de triéthylamine et agite encore 5 mn à cette température avant de laisser revenir à 20°C en 2h.

On additionne 25 ml de saumure saturée puis décante la phase organique que l'on lave avec une solution de NH₄Cl saturée. Après traitement habituel, on récupère 2,70 g d'aldéhyde 3a (Rdt : 92%).

IR : 2800, 1740, 1170, 1140, 1050.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,15(t, J=7Hz, 6H) ; 1,20(s, 3H) ; 3,50(q, J=7Hz, 4H) ; 9,40(s, 1H).

Diéthoxy-2,2 phényl-3 propanal 3b

On suit le même mode opératoire que pour l'obtention de l'aldéhyde 3a à partir du diéthoxy-2,2 phényl-3 propanol-1.

Rendement : 94%

IR : 3080, 3060, 3030, 2820, 1750, 1605, 1495, 1130, 1060, 740, 705.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,20(t, J=7Hz, 6H) ; 3,00(s, 2H) ; 3,55(q, J=7Hz, 4H) ; 7,15(s, 5H) ; 9,25(s, 1H).

Diéthoxy-2,2 pentyne-4 ol-3 4a

On fait passer pendant 2h30 un courant d'acétylène dans 75 ml de THF anhydre refroidi à 0°C. On ajoute ensuite 35 ml (0,021 mole) d'une solution 0,59M de bromure d'éthylmagnésium dans le THF anhydre, le passage de l'acétylène étant poursuivi. On fait encore buller de l'acétylène pendant 30 mn puis on agite 15 mn.

On additionne alors 1,45 g (9,93.10⁻³ mole) d'aldéhyde 3a en solution dans 15 ml de THF anhydre. On agite 15 mn à 0°C puis 1h30 à 20°C. Après hydrolyse par une solution saturée de NH₄Cl et traitement habituel, le brut est purifié par chromatographie (110 g de silice, Eluant : 60% d'éther, 40% d'éther de pétrole). On récupère 1g d'alcool 4a (Rdt : 59%).

R_F = 0,40 (EP/Et₂O : 40/60)

IR : 3440, 3280, 2120, 1140, 1060, 950.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,10(t, J=7Hz, 6H) ; 1,30(s, 3H) ; 2,20(d, ⁴J = 2Hz, 1H) ; 2,40(s, échangeable, 1H) ; 3,45(q, J=7Hz, 4H) ; 4,25(d, ⁴J=2Hz, 1H).

Masse : 127(37, M-OEt) ; 117(56) ; 99(17) ; 89(21) ; 81(9) ; 61(75) ; 55(13) ; 53(17) 43(100).

Diéthoxy-2,2 Méthyl-6 AminoBoc-6 heptyne-4 ol-3 4f

A une solution de 1,45 g (7,92.10⁻³ mole) d'amine bloquée 2f dans 40 ml de THF anhydre, refroidie à -60°C, on ajoute, sous azote, 10,8 ml (0,016 mole) d'une solution 1,48M de nBuLi dans l'hexane. On laisse la température remonter en 30 mn à -5°C puis refroidit de nouveau à -60°C avant d'ajouter une solution de 2,44 g (0,0167 mole) d'aldéhyde 3a dans 10 ml de THF anhydre. On agite 30 mn à -60°C puis 3h à 20°C.

On dilue dans 50 ml d'éther puis hydrolyse par une solution saturée de NH₄Cl. Après traitement habituel, le brut est purifié par chromatographie-éclair (18) sur 250 g de silice (Eluant : 50 % de chlorure de méthylène, 50 % d'acétate d'éthyle). On récupère 1,94 g d'alcool 4f (rdt : 74 %).

R_F = 0,45 (EP/Et₂O : 20/80)

IR (CHCl₃) : 3550, 3440, 1710, 1490, 1250, 1080, 1050.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,10(t, J = 7Hz, 6H) ; 1,30(s, 3H) ; 1,40(s, 9H) ; 1,55(s, 6H) 2,95(s, échangeable, 1H) ; 3,45(q, J=7Hz, 4H) ; 4,25(s, 1H) ; 4,90(s, 1H).

Masse : 284(1, M-OEt) ; 228(1,5) ; 219(1,5) ; 210(11) ; 117(100) ; 89(21) ; 85(21) ; 61(30) ; 57(26) ; 43(33) ; 40(27).

Autres alcools 4

A une solution de 5,6.10⁻³ mole d'acétylénique vrai 2 dans 20 ml de THF anhydre, refroidie à -60°C, on ajoute, sous azote, 3,5 ml (5,6.10⁻³ mole) d'une solution 1,6M de nBuLi dans l'hexane.

On laisse la température remonter en 30 mn à -10°C puis refroidit de nouveau à -60°C avant d'ajouter une solution de 5.10⁻³ mole du composé carbonylé 3 dans 5 ml de THF anhydre. On laisse alors la température remonter à 20°C en 1 h.

On dilue dans 40 ml d'éther puis hydrolyse par une solution saturée de NH_4Cl . Après traitement habituel, le brut réactionnel est chromatographié sur 80 fois son poids de silice.

4b Rdt = 83%

$R_f = 0,40$ (EP/Et₂O : 50/50)

IR : 3430, 2210, 1130, 1050.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 0,90(t, J=7Hz, 3H) ; 1,10(t, J = 7Hz, 6H) ; 1,25(s, 3H) ; 1,20 à 1,60(M, 4H) ; 2,00 à 2,35(M, 2H) ; 2,60(s, échangeable, 1H) ; 3,45(q, J=7Hz, 4H) ; 4,20 (t, ⁵J=2Hz, 1H).

Masse : 183(9, M-OEt) ; 159(6) ; 117(100) ; 89(27) ; 86(15) ; 73(15) ; 61(66) ; 58 (19) ; 43(50).

4c Rdt = 59%

$R_f = 0,30$ (EP/Et₂O : 50/50)

IR : 3440, 3070, 3050, 2230, 1595, 1570, 1140, 1060, 755, 690.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,15(t, J=7Hz, 6H) ; 1,35(s, 3H) ; 2,55(s, échangeable, 1H) ; 3,50(q, J=7Hz, 4H) ; 4,50 (s, 1H) ; 7,15 à 7,50(M, 5H).

4d Rdt = 69%

$R_f = 0,35$ (EP/Et₂O : 25/75)

IR : 3420, 1125, 1050, 1020.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,10 (t, J=7Hz, 6H) ; 1,30(s, 3H) ; 1,35 à 2,05(M, 6H) ; 3,05 à 3,95(M, 7H) ; 4,05 à 4,20(M, 2H) ; 4,20 à 4,40(M, 1H) ; 4,60 à 4,80(M, 1H).

4e Rdt = 82%

$R_f = 0,40$ (EP/Et₂O : 25/75)

IR : 3430, 2230, 1130, 1120, 1060, 1030.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,10(t, J=7Hz, 6H) ; 1,25(s, 3H) ; 1,30 à 1,75(M, 6H) ; 2,40(d x t, ⁵J=2Hz, ³J=7Hz, 2H) ; 2,95 à 3,90(M, 9H) ; 4,15(t, ⁵J=2Hz, 1H) ; 4,40 à 4,60(M, 1H).

4g Rdt = 71%

$R_f = 0,40$ (EP/Et₂O : 50/50)

IR : 3560, 3460, 3080, 3060, 3030, 2240, 1600, 1495, 1130, 1055, 740, 705.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 0,90(t, J=7Hz, 3H) ; 1,15(t, J=7Hz, 6H) ; 1,25 à 1,65(m, 4H) ; 1,90 à 2,30(M, 3H) ; 2,95(s, 2H) ; 3,25 à 3,85(m, 4H) ; 4,00(t, ⁵J=2Hz, 1H) ; 6,90 à 7,35(M, 5H).

4h Rdt = 76%

$R_f = 0,40$ (EP/Et₂O : 50/50)

IR : 3450, 2220, 1190, 1060, 1030.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 0,90(t, J=7Hz, 3H) ; 1,25(s, 3H) ; 1,25 à 1,55(M, 4H) ; 2,00 à 2,30(m, 2H) ; 2,45(s, échangeable, 1H) ; 3,45(s, 6H) ; 3,95(s, 1H).

Mésylates 5a-g

A une solution de $2,5 \cdot 10^{-3}$ mole d'alcool **4** dans 10 ml de chlorure de méthylène, refroidie à 0°C, on ajoute, sous azote, 1 ml de triéthylamine puis $2,8 \cdot 10^{-3}$ mole de chlorure de mésyle.

On agite 1 h à 0°C puis dilue dans 10 ml d'éther et lave par une solution saturée de NaHCO_3 . Après traitement habituel on récupère le mésylate **5**.

5a Rdt = 96%

IR : 3270, 2130, 1365, 1180, 1150, 1050, 960.

RMN (CDCl₃ ; 80MHz) : 1,20(t, J=7Hz, 6H) ; 1,50(s, 3H) ; 2,70(d, ⁴J=2Hz, 1H) ; 3,15 (s, 3H) ; 3,60(2q, J=7Hz, 4H) ; 5,20(d, ⁴J=2Hz, 1H).

5b Rdt = 98%

IR : 2230, 1360, 1175, 1130, 1050, 950.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 0,90(t, J=7Hz, 3H) ; 1,10(t, J=7Hz, 6H) ; 1,30(s, 3H) ; 1,20 à 1,60(M, 4H) ; 2,05 à 2,40(M, 2H) ; 2,90(s, 3H) ; 3,45(2q, J=7Hz, 4H) ; 4,90(t, ⁵J=2Hz, 1H).

5c Rdt = 92%

IR : 3070, 3050, 2230, 1595, 1570, 1360, 1180, 1150, 950, 760, 695.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,15(t, J=7Hz, 6H) ; 1,40(s, 3H) ; 3,00(s, 3H) ; 3,50(2q, J=7Hz, 4H) ; 5,20(s, 1H) ; 7,05 à 7,50(M, 5H).

5d Rdt = 90%

IR : 1360, 1175, 1150, 1125, 1050, 1025, 950.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,15(t, J=7Hz, 6H) ; 1,35(s, 3H) ; 1,45 à 1,90(M, 6H) ; 3,00(s, 3H) ; 3,10 à 3,90(M, 6H) ; 4,05 à 4,35(M, 1H) ; 4,55 à 4,80(M, 1H) ; 4,95 à 5,15(M, 1H).

5g Rdt = 95%

IR : 2230, 1360, 1175, 1130, 1050, 1030, 950.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,10(t, J=7Hz, 6H) ; 1,30(s, 3H) ; 1,40 à 2,00(M, 6H) ; 2,45(d x t, ⁵J=2Hz, ³J=7Hz, 2H) ; 2,95(s, 3H) ; 3,10 à 3,85(M, 8H) ; 4,40 à 4,65(M, 1H) 4,95 (t, ⁵J=2Hz, 1H).

5f Rdt = 93%

IR (CHCl₃) : 3440, 2240, 1715, 1490, 1365, 1260, 1170, 1150, 1080, 1050, 955.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 1,10(t, J=7Hz, 6H) ; 1,30(s, 3H) ; 1,35(s, 9H) ; 1,50(s, 6H) ; 3,00(s, 3H) ; 3,45(2q, J=7Hz, 4H) ; 4,75(s, 1H) ; 5,00(s, 1H).

5g Rdt = 97%

IR : 3080, 3060, 3030, 2240, 1600, 1495, 1365, 1180, 1130, 1055, 900, 740, 705.

RMN (CCl₄ ; 60MHz) : 0,90(t, J=7Hz, 3H) ; 1,20(t, J=7Hz, 6H) ; 1,25 à 1,60(M, 4H) ; 1,90 à 2,35(M, 2H) ; 2,75(s, 3H) ; 3,05(s, 2H) ; 3,55(q, J=7Hz, 2H) ; 4,90(t, ⁵J=2Hz, 1H) ; 6,95 à 7,40(M, 5H).

Diméthoxy-1,1 Méthyl-2 Méthyloxy-2 octyne-3 5h

A une solution de 0,451 g ($5,5 \cdot 10^{-3}$ mole) d'hexyne-1 dans 5 ml de THF anhydre, refroidie à -60°C, on ajoute, sous azote, 3,4 ml ($5,44 \cdot 10^{-3}$ mole) d'une solution 1,6 M de n BuLi dans l'hexane.

On laisse la température remonter en 30 mn à -20°C puis refroidit de nouveau à -60°C avant d'ajouter une solution de 0,588 g ($4,98 \cdot 10^{-3}$ mole) de diméthoxy-1,1 propanone-2 3c dans 2 ml de THF anhydre. On agite 15 mn à -60°C puis laisse remonter à 5°C en 30 mn. On additionne alors 0,629 g ($5,5 \cdot 10^{-3}$ mole) de chlorure de mésyle. La température augmente brutalement jusqu'à 30°C. On agite encore 1h30 puis dilue dans 10 ml d'éther avant d'hydrolyser par une solution saturée de NH₄Cl. Après traitement habituel, on récupère 1,38 g de mésylate 5h (Rdt : quantitatif).

IR : 2240, 1360, 1180, 1110, 1085, 895.

RMN (CCl₄ ; 60 MHz) : 0,90(t, J=6Hz, 3H) ; 1,15 à 1,55(M, 4H) ; 1,55(s, 3H) ; 1,95 à 2,45(M, 2H) ; 2,95(s, 3H) ; 3,45(s, 6H) ; 4,40(s, 1H).

Cétones α -alléniques 1

Le réactif organocuvreux est préparé de la façon suivante : à 20 ml (0,01 mole) d'une solution 0,5 M de l'organomagnésien correspondant dans le THF, refroidie à -60°C, on ajoute 5,80 g (0,04 mole) de bromure cuivreux. On laisse, sous atmosphère d'azote, la température remonter à -25°C (changement de coloration du milieu réactionnel) puis on refroidit de nouveau à -60°C.

Au réactif ainsi préparé, on ajoute une solution de $2 \cdot 10^{-3}$ mole de mésylate 5 dans 7,5 ml de THF anhydre. On agite 1 h à -60°C puis laisse remonter à 20°C avant d'hydrolyser par une solution saturée de NH₄Cl. Après élimination des sels de cuivre par lavage à l'ammoniaque, traitement habituel et passage du cétal 6 brut sur 80 fois son poids de silice, on récupère la cétone 1.

1a : Rdt : 59%

R_f = 0,35 (EP/Et₂O : 80/20)

t_R = 6,8 mn (Ø_f = 110°C).

IR : 1945, 1680, 1230.

RMN (CDCl₃ ; 350MHz) : 0,89(t, J=7Hz, 3H) ; 1,22 à 1,42(m, 6H) ; 1,48(quint, J=7Hz, 2H) ; 2,16(d x q, ⁵J=3Hz, J=7Hz) ; 2,22(s, 3H) ; 5,63(q, J=7Hz, 1H) ; 5,72(t x d, ⁵J=3Hz, ⁴J=7Hz, 1H).

Masse : 166(3, M+) ; 151(2) ; 137(7) ; 123(4,5) ; 108(5) ; 95(29) ; 81(18) ; 71(9) ; 55 (8) ; 43(100) ; 40(26).

1b Rdt = 68%

R_f = 0,25 (EP/Et₂O : 90/10)

t_R = 6,5 mn (Ø_f = 100°C).

IR : 1940, 1675, 1230.

RMN (CDCl₃ ; 350 MHz) : 0,91(t, J=7Hz, 3H) ; 1,06(t, J=7,5Hz, 3H) ; 1,28 à 1,53(m, 4H) ; 2,11(d x t, ⁵J=3,2Hz, ³J=7Hz, 2H) ; 2,12(d x q, ⁵J=3,2Hz, ³J=7,5Hz, 2H) ; 2,18 (s, 3H) ; 5,77(quint, ⁵J=3,2Hz, 1H).

Masse : 166(17, M+) ; 151(11) ; 137(13) ; 123(31) ; 109(37) ; 95(30) ; 81(28) ; 67 (19) ; 53(17) ; 43(100). Calculée pour C₁₁H₁₈O (M+) : 166,1358 ; trouvée : 166,1357.

1c Rdt = 65%

R_f = 0,30 (EP/Et₂O : 80/20)

t_R = 7,4 mn (Ø_f = 160°C)

IR : 3080, 3050, 3020, 1930, 1680, 1595, 1580, 1230, 750, 695.

RMN (CDCl₃ ; 350 MHz) : 1,21(t, J=7,3Hz, 3H) ; 2,25(s, 3H) ; 2,62(dxq, ⁵J=3,5Hz, ³J=7,3Hz, 2H) ; 6,11(t, ⁵J = 3,5Hz, 1H) ; 7,25 à 7,43(m, 5H).

Masse : 186(33, M+) ; 174(25) ; 171(40) ; 143(46) ; 129(22) ; 128(100) ; 115(34) 91 (20) ; 77(21) ; 43(73) ; 39(40). Calculée pour C₁₃H₁₄O (M+) : 186,1045 ; trouvée : 186,1044.

Id Rdt = 37%

R_F = 0,20 (EP/Et₂O : 90/10)

t_R = 4,2 mn (θ_F = 130°C)

IR : 3070, 1945, 1680, 1645, 1230, 890.

RMN (CDCl₃ ; 350 MHz) : 0,90(t, J=7Hz, 3H) ; 1,29 à 1,49(m, 4H) ; 1,73(s, 3H) ; 2,07(dxt, ⁵J = 3Hz, ³J = 7,3Hz, 2H) ; 2,20(s, 3H) ; 2,78 à 2,88(m, 2H) ; 4,81(s élargi, 1H) ; 4,85(s élargi, 1H) ; 2,72(quint, ⁵J = 3Hz, 1H).

Masse : 192(19, M+) ; 177(16) ; 149(73) ; 135(19) ; 121(16) ; 107(26) ; 93(31) ; 91(29) ; 77(19) ; 57(17) ; 55(19) ; 43(100) ; 41(24). Calculée pour C₁₃H₂₀O (M+) : 192,1514 ; trouvée : 192,1527.

Ie Rdt = 63% (mélange 50/50 des deux diastéréoisomères)

R_F = 0,40 (EP/Et₂O : 50/50)

t_{R1} = 8,7 mn t_{R2} = 8,9 mn (θ_F = 160°C)

IR : 1945, 1680, 1230, 1120, 1075, 1025.

RMN (CDCl₃, 350MHz) : 1,09*(t, J=7,3Hz, 3H) ; 1,10*(t, J=7,3Hz, 3H) ; 1,47 à 1,87 (M, 6H) ; 2,15 à 2,27(m, 2H) ; 2,23(s, 3H) ; 3,48 à 3,57(m, 1H) ; 3,80 à 3,89(m, 1H) ; 4,13*(dxd, ⁵J=2,8Hz, ²J=12,6Hz, 1H) ; 4,14*(dxd, ⁵J=2,8Hz, ²J=12,6Hz, 1H) ; 4,29*(dxd, ⁵J=2,8Hz, ²J=12,6Hz, 1H) ; 4,31*(dxd, ⁵J=2,8Hz, ²J=12,6Hz) ; 4,65 à 4,71(m, 1H) ; 5,79 à 5,85(m, 1H).

Masse : 224(8, M+) ; 223(10) ; 140(17) ; 139(16) ; 110(14) ; 109(10) ; 85(100) ; 79(15) ; 67(16) ; 57(21) ; 55(12) ; 43(92) ; 41(20) ; 40(21). Calculée pour C₁₃H₁₉O₃ (M-H) : 223,1334 ; trouvée : 223,1334.

* Signaux correspondants à chacun des diastéréoisomères.

If Rdt = 77% (mélange 50/50 de deux diastéréoisomères indifférentiables).

R_F = 0,30 (EP/Et₂O : 50/50)

t_R = 7,5 mn (θ_F = 180°C)

IR : 1945, 1680, 1230, 1130, 1120, 1075, 1030.

RMN (CDCl₃ ; 350MHz) : 1,07(t, J=7,3Hz, 3H) ; 1,44 à 1,84(M, 6H) ; 2,17(d x q, ⁵J=3,2Hz, ³J=7,3Hz, 2H) ; 2,21(s, 3H) ; 2,42(d x t, ⁵J=3,2Hz, ³J=6,7Hz, 2H) ; 3,44 à 3,93(M, 4H) ; 4,56(d x d, ³J=3,9Hz, ³J=9,1Hz, 1H) ; 5,75(quint, ⁵J=3,2Hz, 1H).

Masse : 238(1,5, M+) ; 181(26) ; 154(44) ; 153(38) ; 139(34) ; 117(51) ; 85(80) ; 71(57) ; 57(66) ; 56(33) ; 55(34) ; 44(59) ; 43(100) ; 41(43) ; 40(87).

Ig Rdt = 70%

R_F = 0,25 (EP/Et₂O : 50/50)

t_R = 5,9 mn (θ_F = 200°C)

IR : 1940, 1670, 1230, 1055.

RMN (CDCl₃ ; 350MHz) : 0,91(t, J=7Hz, 3H) ; 1,29(s, 3H) ; 1,26 à 1,72(M, 8H) ; 2,10(d x t, ⁵J=2,8Hz, ³J=7Hz, 2H) ; 2,13(d x t, ⁵J=2,8Hz, ³J=7Hz, 2H) ; 2,20(s, 3H) ; 3,87 à 3,98(m, 4H) ; 5,73(quint, ⁵J=2,8Hz, 1H).

Masse : 226(4, M+) ; 99(10) ; 87(100) ; 44(11) ; 43(54) ; 40(24).

Ih Rdt = 39%

F = 67-69°C (pentane)

R_F = 0,35 (EP/Et₂O : 50/50)

IR (CHCl₃) : 3440, 1945, 1720, 1670, 1490, 1260, 1160, 1075.

RMN (CDCl₃ ; 350MHz) : 1,05(t, J=7,3Hz, 3H) ; 1,41(s, 9H) ; 1,43(s, 3H) ; 1,45(s, 3H) ; 2,12(d x q, ⁵J=3,5Hz, ³J=7,3Hz, 2H) ; 2,26(s, 3H) ; 4,63(s, 1H) ; 5,88(t, ⁵J=3,5Hz, 1H).

Masse : 211(81, M -) ; 196(99) ; 168(34) ; 153(92) ; 125(42) ; 102(51) ; 58(81) ; 57(100) ; 43(85).

Analyse : calculé pour C₁₅H₂₅N₃ : C 67,42, H 9,36, N 5,24 ; Trouvé : C 67,78, H 9,03, N 5,11, O 18,13.

Ii Rdt = 77%

R_F = 0,50 (EP/Et₂O : 80/20)

t_R = 4,1 mn (θ_F = 210°C)

IR : 3080, 3050, 3020, 1940, 1675, 1600, 1580, 1490, 1245, 1140, 730, 700.

RMN (CDCl₃ ; 350MHz) : 0,88(t, J=7Hz, 3H) ; 0,97(t, J=7,3Hz, 3H) ; 1,19 à 1,42(m, 4H) ; 2,05(d x t, ⁵J=3,3Hz, ³J=7Hz, 2H) ; 2,08(d x q, ⁵J=3,3Hz, ³J=7,3Hz, 2H) ; 3,82(s, 2H) ; 5,79(quint, ⁵J=3,3Hz, 1H) ; 7,15 à 7,31(m, 5H).

Masse : 242(2, M+) ; 164(24) ; 92(13) ; 91(100) ; 65(13) ; 44(11) ; 40(25).

lj Rdt = 64%

R_F = 0,40 (EP/Et₂O : 90/10)

t_R = 3,7 mn (Ø_F = 100°C)

IR : 1940, 1680, 1220.

RMN : (CDCl₃ ; 350MHz) : 0,89(t, J=7Hz, 3H) ; 1,02(t, J=7,3Hz, 3H) ; 1,27 à 1,47(m, 4H) ; 1,75(s, 3H) ; 2,06 à 2,15(m, 4H) ; 9,46(s, 1H).

Masse : 166(14, M⁺) ; 151(12) ; 137(66) ; 123(44) ; 109(78) ; 96(100) ; 81(61) 67(39) ; 57(37) ; 55(39) ; 46(46) ; 45(76) ; 43(54) ; 41(56) ; 40(37).

lk Rdt = 64%

R_F = 0,40 (EP/Et₂O) : 90/10)

t_R = 6,9 mn (Ø_F = 120°C - colonne capillaire OV 101 de 25 m)

IR : 1940, 1685, 1225, 1000.

RMN (CDCl₃ ; 350MHz) : 0,90(t, J=7Hz, 3H) ; 1,06(d, J=6,7Hz, 6H) ; 1,27 à 1,45(M, 4H) 1,75(s, 3H) ; 2,12(t, J=7Hz, 2H) ; 2,27(Heptuplet, J=6,7Hz, 1H) ; 9,46(s, 1H).

Masse : 165(9, M - Me) ; 151(13) ; 137(10) ; 123(13) ; 109(12) ; 95(58) ; 81(19) ; 79(17) ; 77(20) ; 69(17) ; 67(23) ; 55(17) ; 53(16) ; 43(42) ; 41(100) ; 39(52).

Remerciements : Les auteurs remercient l'ANVAR pour le soutien apporté à cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) a) J.L. Gras, *J.Chem.Research* (S) 1982, 300, (M) 1982, 3032.
b) J.L. Gras et A. Guérin, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 1781.
- (2) a) M. Bertrand et J.L. Gras, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1962, 2136.
b) J. Berlan, J.P. Battioni et K. Koosha, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 3355.
c) M. Bertrand, G. Gil et J. Viala, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1785.
d) J.C. Clinet et G. Linstrumelle, *Nouv.J.Chim.*, 1977, 1, 373.
- (3) S. Wolff et W.C. Agosta, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 703.
- (4) J.L. Gras et B.S. Gallédou, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1983, 89.
- (5) P.D. Landor, S.R. Landor et S. Mukasa, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 1971, 1638.
- (6) a) D.F. Covey et C.H. Robinson, *J.Amer.Chem.Soc.*, 1976, 98, 5038.
b) T.F. Tam, R.W. Spencer, E.M. Thomas, J.J. Copp et K. Krantz, *J.Amer.Chem.Soc.*, 1984, 106, 6849.
- (7) G. Quash, H. Ripoll, J. Chantepie, A. Doutheau et J. Goré, *Biochem.Pharmacol.*, soumis pour publication.
- (8) A. Doutheau, A. Saba, J. Goré et G. Quash, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 2461.
- (9) Publication préliminaire : D. Bernard et A. Doutheau, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 4923.
- (10) Pour revue voir : a) M. Huché, *Tetrahedron*, 1980, 36, 331.
b) S.R. Landor, *The Chemistry of the Allenes*, Academic Press, 1982.
- (11) a) L. Crombie et A.G. Jacklin, *J.Chem.Soc.*, 1955, 1740.
b) F. Gaudemar - Bardone, *Ann. Chim.*, 1958, 3, 52.
c) T.E. De Ville, J. Hora, M.B. Hursthouse, T.P. Toubé et B.C.L. Weedon, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 1970, 1231 - S. Isoe, S. Katsumura, S.B. Hyeon et T. Sakan, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 1089.
d) P. Crabbé et E. Verlarde, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 1972, 241.
e) J.P. Reuter et R.G. Salomon, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 3199.
- (12) M. Bertrand et C. Rouvier, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1968, 2537.
- (13) F. Huet, M. Pellet, A. Lechevallier et J.M. Conia, *J.Chem.Research* (S) 1982, 246, (M) 1982, 2528.
- (14) A.J. Mancuso, S.H. Huang et D. Swern, *J.Org.Chem.*, 1978, 43, 2480.
- (15) P. Vermeer, J. Meijer et L. Brandsma, *Recl.Trav.Chim. Pays Bas*, 1975, 94, 112.
- (16) B. Ledoussal, A. Gorgues et A. Le Coq, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 51.
- (17) W.G. Kofron et L.M. Baclawski, *J.Org.Chem.*, 1976, 41, 1879.
- (18) W.C. Still, M. Kahn et A. Mitra, *J.Org.Chem.*, 1978, 43, 2923.