

Une rapide et efficace méthodologie pour la préparation d'énynes

Issa SAMB^{1*}, Mohamed Lamine GAYE¹ et Véronique MICHELET²

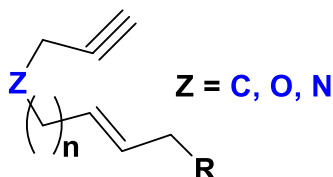
¹ Université Alioune Diop de Bambey, Département de chimie, Équipe de Recherche en Chimie Organique et Thérapeutique (ECOT), BP 30, Bambey, Sénégal

² Chimie ParisTech, PSL Research University, CNRS, Institut de Recherche de Chimie Paris (IRCP), F 75005 Paris, France

* Correspondance, courriel : issa.samb@uadb.edu.sn

Résumé

Les énynes sont des molécules dont la structure comporte au moins un double et une triple liaison plus ou moins espacées et diversement substituées. Elles peuvent être séparées par un hétéroatome ($Z = C, N$ ou O). Les énynes représentent des molécules de choix pour toutes les réactions qui font intervenir ces deux insaturations. Les deux réactions les plus intéressantes sont la cyclocarbonylation, plus connue sous le nom de la réaction de Pauson-Khand et la cycloisomérisation qui permet d'obtenir aussi bien des mono ou bicycliques.



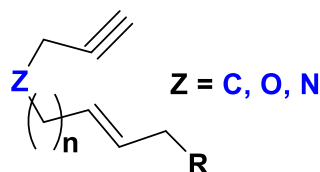
L'objectif de cette étude consiste à la synthèse d'énynes 1,7 à pont d'amine, d'oxygène et carbone par une méthodologie rapide et efficace. A partir de réactions multi étapes d'alkylations classiques, des substrats intermédiaires : propargyle amine mono protégé, propargyle malonate et propargyle d'alcool ont été synthétisés. Ces derniers avec le 4-bromo-2-méthylbut-1-ène en présence de NaH nous ont permis d'obtenir facilement les énynes désirés.

Mots-clés : *alkylation, propargyle, cycloisomérisation et ényne.*

Abstract

A fast and efficient methodology for the preparation of enynes

Enynes are molecules whose structure comprises at least one double and a triple bond more or less spaced and variously substituted. They can be separated by a heteroatom ($Z = C, N$ or O). The enynes represent molecules of choice for all the reactions which involve these two unsaturations. The two most interesting reactions are cyclocarbonylation, better known under the name of the Pauson-Khand reaction and cycloisomerization which allows to obtain as well mono or bicyclics.



The objective of this study is to synthesize enyne-1.7 with amine, oxygen and carbon bridge by a rapid and efficient methodology. Intermediate substrates: monoprotected amine propargyl, malonate propargyl and alcohol propargyl have been synthesized from multistep reactions of alkylations. These latter with 4-bromo-2-methylbut-1-ene in the presence of NaH allowed us to easily obtain the desired enynes.

Keywords : *alkylation, propargyl, cycloisomerization and enyne.*

1. Introduction

La synthèse de molécules, qu'elles soient naturelles ou d'intérêt biologique, est l'une des principales préoccupations du chimiste organicien. Pour réaliser ces processus multi étapes avec la plus grande efficacité, la mise au point de réactions performantes est primordiale. Le développement des complexes organométalliques avec des métaux de transition a permis l'élaboration de procédés catalytiques et même la découverte de nouvelles réactivités. Les réactions de cyclisations sont des procédés particulièrement intéressants en termes d'économie d'atomes. Parmi les réactions répondant à ce critère, outre la réaction de Diels- Alder, la réaction d'Alder-ène intramoléculaire permet d'obtenir des cycles à 5 chaînons particulièrement intéressants pour la synthèse de molécules naturelles. Cette réaction est longtemps restée peu utilisée en raison des très hautes températures nécessaires à la cyclisation. Le développement de la chimie organométallique a permis d'effectuer les cyclisations de ce type à des températures beaucoup plus basses [1 - 6] et mettent en jeu des processus réactionnels beaucoup plus respectueuse pour l'environnement. Parmi celles-ci, la cycloisomérisation d'énynes et diynes. La réactivité des énynes permet d'envisager le développement de nouvelles molécules. En effet la chimie des énynes est très riche et variée. Ceux-ci peuvent être impliqués dans des réactions de cycloisomérisation ou de cyclocarbonylation comme dans la réaction de Pauson Khand [7 - 10]. Des hétérocycles, des cyclopenténones et divers cycles carbonés peuvent être synthétisés. De nombreuses catalyses ont été décrites à partir de ces substrats et la présence de fonctions nucléophiles et électrophiles dans la molécule entraîne la formation en tandem de plusieurs liaisons et la création de polycycles. Les modes de coordination de l'ényne sur le catalyseur sont nombreux et la grande réactivité au sein de la sphère de coordination du métal ouvre différentes voies de mécanismes réactionnels possibles [11, 12].

2. Méthodologie de synthèse

2-1. Préparation de substrats aminé et carboné

Des réactions d'alkylation sur l'amine et le malonate diméthyle ci-dessous avec des dérivés propargyles bromés réalisées dans des conditions classiques (NaH / THF ou THF / DMF) ont conduit à la formation des composés 1, 2, 4 et 6 avec de bons rendements. Il est à noter la présence des produits dialkylés (3 et 5) avec le malonate.

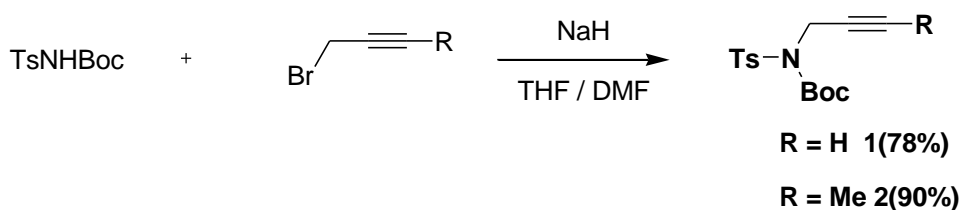


Schéma 1 : Préparation du propargyle amine

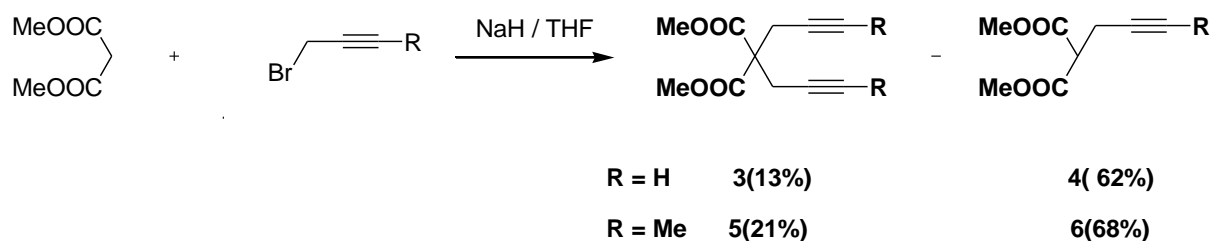


Schéma 2 : Préparation du propargyle malonate

2-2. Déprotection de l'amine et préparation du dérivé halogéné

En présence de TFA dans le dichlorométhane, on réalise la déprotection du groupement Boc des composés 1 et 2 avec de très bons rendements de 90 % et 92 % respectivement.

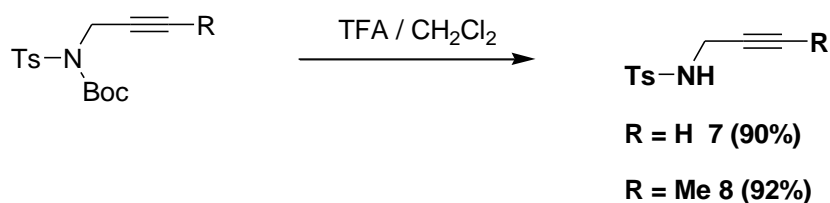


Schéma 3 : Réaction de déprotection du Boc

Comme bras porteur de la double liaison pour les enynes, nous avons opté sur le dérivé bromé 9 obtenu à partir de la réaction ci-dessous. [13, 14]

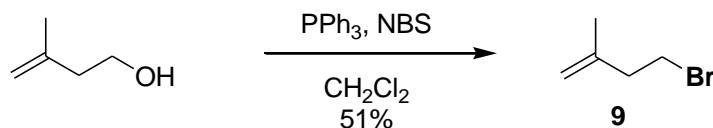


Schéma 4 : Préparation du 4-bromo-2-méthylbut-1-ène

3. Résultats et discussion

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes catalysées par les métaux de transition sont de puissants outils en synthèse organique, elles donnent accès, en une seule étape économe en atomes, à une variété de

structures intéressantes mono ou bicycliques. Afin d'accéder à de nouvelles molécules naturelles ou d'intérêt biologique, des 1,7-énynes à pont oxygène, amine et carbone ont été préparés à partir de la propargyle amine mono protégé, la propargyle malonate et la propargyle d'alcool.

3-1. Synthèse d'énynes-1,7 de type amine et carboné

La propargyle amine mono protégé par un groupement tosyle et le dérivé bromé 9 en présence de NaH génère l'ényme 10 avec un rendement de 61 %. Dans les mêmes conditions la propargyle malonate avec le dérivé 9 conduit à l'ényme carboné 11 avec un rendement de 53 %.

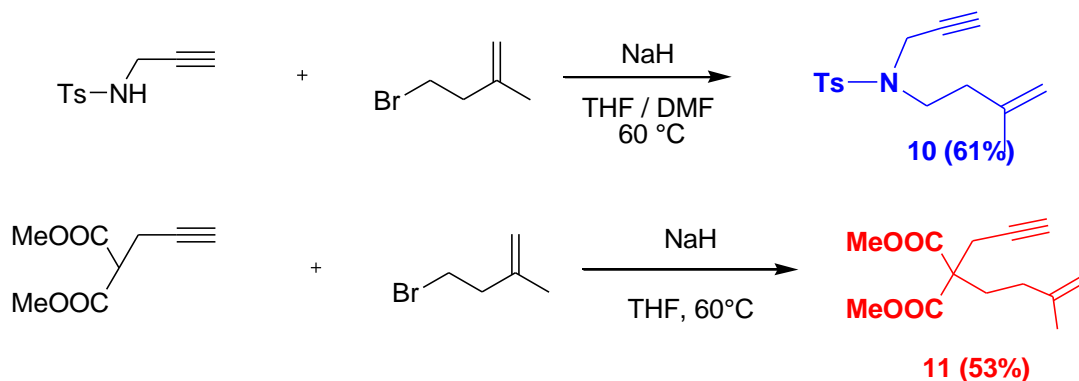


Schéma 5 : Préparation d'énynes-1,7 à pont amine et carbone

3-2. Synthèse d'énynes-1,7 de type éther

Toujours dans les mêmes conditions d'alkylations classiques, nous avons aussi réalisé la synthèse de deux autres ényne à pont d'oxygène. Les ényne 12 et 13 ont été obtenus avec des rendements moyens de 45 à 56 % respectivement.

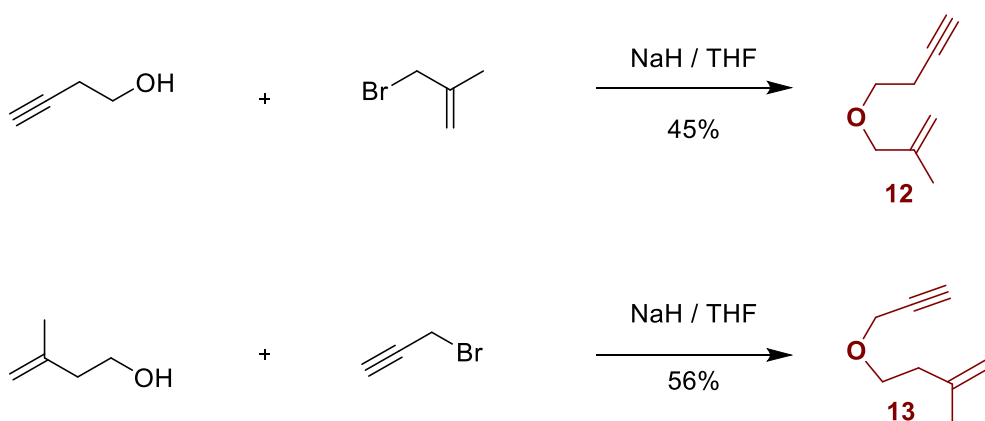


Schéma 6 : Préparation d'énynes-1,7 de type éther

Des ényne-1,7 de type éther, amine et pont carboné ont été synthétisés en peu d'étapes grâce à des procédures d'alkylation classiques. Ces résultats nous donnent accès à quatre ényne avec de bons rendements. Ces méthodes rapides et efficaces ont permis de générer des types molécules très utilisées pour la cycloisomérisation d'énynes qui a une réaction à basse température et très respectueuse pour l'environnement.

3-3. Procédures générales de synthèse des composés

• Procédure d'alkylation 1

Sous atmosphère inerte (Ar), du NaH (1,1 éq.) a été ajouté par portion à 0 °C dans un mélange THF / DMF anhydre (2/1) contenant 1 éq. du substrat. Le mélange est laissé en agitation à la température ambiante, puis le bromure (1,1 éq.) a été ajouté lentement. Le mélange est chauffé au reflux pendant 12h. La suspension est trempée avec de l'eau et extraite avec du CH₂Cl₂. La phase organique combinée est lavée avec une solution aqueuse de NaCl saturée, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP / EtOAc, 95/5 à 90/10).

Composé 1 : Tert-butyl prop-2-yn-1-yl(otosyl) carbamate

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.83 (d, 1 H, *J* = 9 Hz), 7.23 (d, 1 H, *J* = 9 Hz), 5.55 (d, 2 H, *J* = 3 Hz), 2.37 (s, 3 H), 2.25 (t, 1 H, *J* = 3 Hz), 1.28 (s, 9 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 150.1 (C), 144.4 (C), 136.6 (C), 129.2 (2 CH), 128.2 (2 CH), 84.9 (C), 78.9 (C), 72.0 (CH), 35.6 (CH₂), 27.8 (3CH₃), 21.6 (CH₃).

Composé 2 : Tert-butyl but-2-yn-1-yl(otosyl) carbamate

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.89 (d, 2 H, *J* = 9 Hz), 7.28 (d, 2 H, *J* = 9 Hz), 4.55 (q, 2 H, *J* = 3 Hz, *J* = 6 Hz), 2.42 (s, 3 H), 1.81 (t, 3H, *J* = 3 Hz), 1.32 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 150.3 (C), 144.1 (C), 137.0 (C), 129.0 (2CH), 128.1 (2CH), 84.5 (C), 79.9 (C), 74.3 (Cxf), 36.2 (CH₂), 27.8 (3 CH₃), 21.5 (CH₃), 3.4 (CH₃).

Composé 12 : 4-((2-méthylallyl)oxy)but-1-yne

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 4.72 (s, 1 H), 4.67 (s, 1H), 4.10 (2 d, 2 H, *J* = 0.9 Hz, *J* = 2.4 Hz), 3.60-3.53 (m, 2 H), 2.26-2.22 (m, 2 H), 1.87 (t, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 1.66 (s, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 142.5 (C), 111.6 (CH₂), 74.2 (C), 68.3 (CH₂), 58.5 (CH₂), 58.0 (CH), 37.5 (CH₂), 22.5 (CH₃).

Composé 13 : 2-méthyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-1-ene

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 4.89 (d, 1 H, *J* = 0.9 Hz), 4.82 (d, 1 H, *J* = 0.9 Hz), 3.82 (s, 2 H), 3.45 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.42-2.37 (m, 2 H), 1.90 (t, 1 H, *J* = 0.9 Hz), 1.66 (s, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 141.9 (C), 112.3 (CH₂), 81.2 (C), 77.8 (CH₂), 69.1 (CH₂), 67.8 (CH), 29.6 (CH₂), 19.8 (CH₃).

• Procédure d'alkylation 2

Sous atmosphère inerte (Ar), NaH (1,1 éq) est ajouté par portion à 0 °C dans du THF anhydre contenant 1 éq. du substrat. Le mélange est laissé en agitation à température ambiante, puis le bromure (1,1 éq.) est ajouté lentement. La réaction est suivie en CCM jusqu'à la fin, puis on ajoute de l'eau et extrait avec du CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl saturée, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur gel de silice (EP / EtOAc, 90/10).

Composé 3 : Diméthyl 2,2-di(prop-2-yn-1-yl)malonate

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 3.76 (s, 3 H), 2.98 (d, 2 H, *J* = 3 Hz), 2.04 (t, 1 H, *J* = 3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 150.1 (C), 144.4 (C), 136.6 (C), 129.2 (2 CH), 128.2 (2 CH), 84.9 (C), 78.9 (C), 72.0 (CH), 35.6 (CH₂), 27.8 (3 CH₃), 21.6 (CH₃).

Composé 4 : Diméthyl 2-(prop-2-yn-1-yl)malonate

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 3.76 (s, 3 H), 2.98 (d, 2 H, *J* = 3 Hz), 2.04 (t, 1 H, *J* = 3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 168.0 (C), 79.7 (C), 70.4 (CH), 52.5 (CH₃), 50.7 (CH), 18.3 (CH₂).

Composé 5 : Diméthyl 2,2-di(but-2-yn-1-yl)malonate

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 3.67 (s, 3 H), 2.83 (d, 2 H, *J* = 3 Hz, 6 Hz), 1.68 (t, 1H, *J* = 3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 169.6 (C), 78.2 (CH), 73.0 (CH), 57.0 (C), 52.7 (CH₃), 22.9 (CH₂), 3.3 (CH₃).

Composé 6 : diméthyl 2-(but-2-yn-1-yl)malonate

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 3.66 (s, 3 H), 3.45 (t, 1 H, *J* = 9 Hz), 2.61 (m, 2 H), 1.65 (t, 1 H, *J* = 3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 168.4 (C), 77.6 (CH), 74.4 (CH), 52.4 (C), 51.2 (CH₃), 18.6 (CH₂), 3.1 (CH₃).

• **Procédure de Déprotection du Boc**

De l'acide trifluoroacétique (7,6 éq.) est ajouté à 0°C dans une solution de CH₂Cl₂ anhydre contenant du sulfonamide (1 éq.). Le mélange est laissé en agitation à la température ambiante avec des suivies CCM jusqu'à la fin de la réaction. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est extrait avec de l'eau, puis neutralisé avec des pastilles de NaOH. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP / EtOAc, 90/10).

Composé 7 : 4-méthyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) = 7.72 (d, 2 H, *J* = 9 Hz), 7.23 (d, 2 H, *J* = 9 Hz), 5.03 (t, 1 H, *J* = 6 Hz), 3.74 (dd, 2 H, *J* = 3 Hz), 3.34 (s, 3 H), 2.02 (t, 1 H, *J* = 3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) = 143.7 (C), 136.5 (C), 129.6 (2CH), 127.3 (2C), 78.0 (C), 72.9 (CH), 32.8 (CH₂), 21.5 (CH₃).

Composé 8 : N-(but-2-yn-1-yl)-4-méthylbenzenesulfonamide

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) = 7.99 (d, 2 H, *J* = 9 Hz), 7.31 (d, 2 H, *J* = 9 Hz), 4.79 (t, 1 H, *J* = 6 Hz), 3.77 (dd, 2 H, *J* = 6 Hz, *J* = 3 Hz), 2.43 (s, 3 H), 1.5 (t, 3 H, *J* = 3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) = 143.5 (C), 136.8 (C), 129.5 (2 CH), 127.4 (2 C), 81.0 (C), 73.2 (C), 33.6 (CH₂), 21.4 (3 CH₃), 3.2 (CH₃).

• **Procédure d'halogénéation**

A une solution de triphénylphosphine (16,7 g, 1,1 éq.) Dans du THF (40 ml), on a ajouté du 3-méthyl-3-butén-1-ol (5 g, 58 mmol). Du N-bromosuccinimide (11,4 g, 1,1 éq.) est ajouté par portion pendant 15 min et le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 11 h. Le mélange réactionnel est dilué avec du pentane et filtré à travers un tampon de gel de silice, en éluant avec du pentane, et concentré sous pression réduite. Le composé est isolé (4,4 g, 51 %).

Composé 9 : 4-bromo-2-méthylbut-1-ène

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) = 4.86 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.47 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 2.58 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 1.75 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) = 142.3 (C), 112.6 (CH), 40.9 (CH₂), 30.6 (CH₂), 21.9 (CH₃).

• **Procédure d'alkylation 3**

Sous atmosphère inerte (Ar), NaH (1,1 éq.) est ajouté par portion à 0°C dans une solution de THF anhydre ou d'un mélange THF / DMF anhydre contenant d'ényne (1 éq.). Le mélange est laissé en agitation à température ambiante, puis le bromure (1,1 éq.) est ajouté lentement. La réaction est suivie en CCM jusqu'à la fin, puis on ajoute de l'eau et extrait avec du CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl saturée, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP / EtOAc, 98/2).

Composé 10 : 4-méthyl-N-(3-méthylbut-3-en-1-yl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) = 7.65 (d, 2 H, *J* = 8 Hz), 7.21 (d, 2 H, *J* = 8 Hz), 4.71 (s, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.07 (d, 2 H, *J* = 3 Hz), 3.24 (t, 2 H, *J* = 7 Hz), 2.34 (s, 3 H), 2.21 (t, 2 H, *J* = 7 Hz), 1.96 (t, 1 H, *J* = 3 Hz), 1.67 (s, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) = 143.4 (C), 142.1 (C), 135.9 (C), 129.4 (2 CH), 127.6 (2 CH), 112.4 (CH₂), 73.7 (CH), 44.6 (CH₂), 36.24 (CH₂), 35.9 (CH₂), 22.1 (CH₃), 21.1 (CH₃).

Composé 11 : diméthyl 2-(3-méthylbut-3-en-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) = 4.65 (s, 2 H), 3.67 (s, 6 H), 2.78 (d, 2 H, *J* = 3 Hz), 2.16-2.10 (m, 2 H), 1.97 (t, 1 H, *J* = 3 Hz), 1.85-1.64 (m, 2 H), 1.18 (s, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) = 170.4 (CO), 144.3 (C), 111.1 (CH₂), 78.5 (CH), 71.4 (C), 56.5 (C), 52.5 (2 CH₃), 35.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 22.7 (CH₃), 22.24 (CH₂).

4. Conclusion

La synthèse d'énynes fait l'objet d'un intérêt croissant dans la littérature. Ce concept répond à un double intérêt : d'une part, trouver des méthodes chimiques efficaces pour générer de tels composés constitue un challenge pour la communauté des chimistes. D'autre part ces structures originales sont des candidats intéressants pour la recherche de composés naturels et d'intérêt biologique. Ces travaux constituent un apport essentiel pour la préparation rapide, efficace et peu coûteux d'énynes. Grâce à des alkylations classiques nous avons mis en place la synthèse d'énynes qui sont d'excellents candidats pour des réactions de cyclisation de type cycloisomérisation par des catalyseurs métalliques. Ces résultats préliminaires sont très encourageants et ont permis de dégager plusieurs perspectives et aussi l'optimisation de ces résultats.

Remerciements

Nous tenons à remercier sincèrement le Professeur Véronique Michelet pour l'accueil dans son laboratoire et le choix de ce projet de recherche très intéressant.

Références

- [1] - YING HU, MIO BAI, YING YANG, QUIANGHUI ZHOU, *Organic Chemistry Frontier*, 4 (2017) 2256 - 2278
- [2] - MICHEAL R. TALLY, RYJUL W. STOKES, WHITNEY K. WALKER, DAVID J. MICHEALIS., *Daltontrans*, 45 (2016) 9770 - 9773
- [3] - HASSINA HARKAT, ALBERT YE'NIME'GUE' DEMBELE', JEAN-MARC WEIBEL, AURE' LIEN BLANC, PATRICK PALE., *Tetrahedron*, 65 (2009) 1871 - 1879
- [4] - GAËLLE MARIAULE, GREGORY NEWSOME, PATRICK Y. TOULLEC, PHILIPPE BELMONT, VÉRONIQUE MICHELET, *Organic. Letter*, 16 (2014) 4570 - 4573
- [5] - JESSICA Y. WU, BENOIT MOREAU, AND TOBIAS RITTER, *J. American. Chemical. Socety*, 131 (2009) 12915 - 12917
- [6] - FRANCESCA GIACOMINA, ALEXANDRE ALEXAKIS, *Eur. J. Org. Chem.*, (2013) 6710 - 6721
- [7] - C. AUBERT, O. BUISINE, M. MALACRIA, *Chemical Reviews*, 102 (3) (2002) 813 - 834
- [8] - L. ANORBE, G. DOMINGUEZ, J. PEREZ-CASTELLS, *Chemistry--A European Journal*, 10 (20) (2004) 4938 - 4943
- [9] - N. E. SCHORE, *Comprehensive organometallic chemistry* ii, 12 (1995) 703 p.
- [10] - K. M. BRUMMOND, J. L. KENT, *Tetrahedron*, 56 (21) (2000) 3263 - 3283
- [11] - EMILIE GENIN, LUCIE LESEURRE, PATRICK YVES TOULLEC, JEAN-PIERRE GENET, VERONIQUE MICHELET ; *Synlett*, 11 (2007) 1780 - 1784
- [12] - CHUNG-MENG CHAO, PATRICK YVES TOULLEC, JEAN-PIERRE GENET, VERONIQUE MICHELET ; *Tetrahedron Letters*, 50 (2009) 3718 - 3722
- [13] - JESSICA Y. WU, BENOIT MOREAU, TOBIAS RITTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 131 (2009) 12915 - 12971
- [14] - WILLIAM F. BERKOWITZ, YANZHONG WU, *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 1536 - 1539