

Synthèse régiosélective par voie organométallique d'amines primaires propargyliques γ -fonctionnelles et applications

Gilles Courtois, Valérie Desré, Léone Miginiac *

Laboratoire de Synthèse Organique, URA 574, Université de Poitiers, 40, Avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers, France

Received 20 May 1998; received in revised form 10 July 1998

Abstract

Reactive organozincs obtained from allylic and propargylic bromides regioselectively react with the *N*-trimethylsilylaldimine prepared in situ from the diethylmonoacetal of acetylenedicarbaldéhyde and lead to unsaturated γ -functional primary amines which possess many synthetic uses.

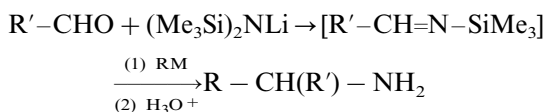
Résumé

Les organozinciques issus d'halogénures allyliques ou propargyliques réagissent aisément et de manière régiosélective avec la *N*-triméthylsilylaldimine formée in situ à partir du diéthylmonoacétal de l'acétylènedicarbaldehyde. Les amines primaires insaturées γ -fonctionnelles ainsi obtenues sont des synthons à usage multiple, dont quelques applications sont développées dans ce travail. © 1998 Elsevier Science S.A. All rights reserved.

Keywords: Organozincs; *N*-Trimethylsilylimine; Functional primary amines

1. Introduction

Quelques études récentes [1–5] ont montré que les *N*-silylimines, préparées in situ à partir d'aldéhydes aromatiques ou aliphatiques (énolisables ou non éno-lisables), étaient des réactifs de choix pour préparer par voie organométallique des amines primaires selon la séquence réactionnelle:



Cependant la compatibilité de cette voie de synthèse avec la présence d'autres groupes fonctionnels au niveau de R' n'a pratiquement pas été étudiée [1]; en particulier, son champ d'application pouvait être largement accru en envisageant le cas d'aldéhydes fonctionnels tels que $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{CH-C}\equiv\text{C-CHO}$, substrat dont l'intérêt dans d'autres domaines a été développé par ailleurs [6].

Dans ce travail, nous effectuons la synthèse régiosélective d'amines primaires: $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{CH-C}\equiv\text{C-CH(R)-NH}_2$ (R groupe allylique ou propargylique) puis montrons l'utilité des nouveaux synthons polyfonctionnels ainsi créés, en réalisant quelques applications simples.

* Corresponding author. Tel.: +33 5 49453667; fax: +33 5 49453668.

Table 1
Synthèse d'amines primaires **3**

RM / solvant	Cdt *	Produits obtenus	Rdt % **
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$ / THF	a	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2}{\text{CH}}-\text{NH}_2$ 3a	80
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$ / THF	a	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2}{\text{CH}}-\text{NH}_2$ 3b	86
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{ZnBr}$ / THF	a	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2}{\text{CH}}-\text{NH}_2$ 3c	91
$\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHZnBr}$ / THF	b	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}}{\text{CH}}-\text{NH}_2$ 3d	82
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}=\text{CHZnBr}$ / THF	b	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\underset{\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{CH}}{\text{CH}}-\text{NH}_2$ 3e	73

* Conditions a et b; (voir Section 6).

** Rendement en produit isolé.

2. Synthèse d'amines primaires α -acétyleniques γ -fonctionnelles (fonction acétal)

La suite réactionnelle ci-dessous a été utilisée pour préparer les amines primaires:

Les organozinciques issus de bromures allyliques ou propargyliques se sont révélés des réactifs de choix pour réaliser cette synthèse; en effet, des essais préliminaires effectués avec les trois organométalliques usuels

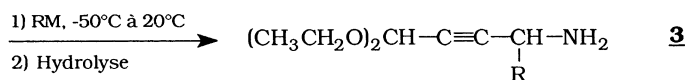
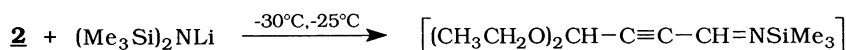
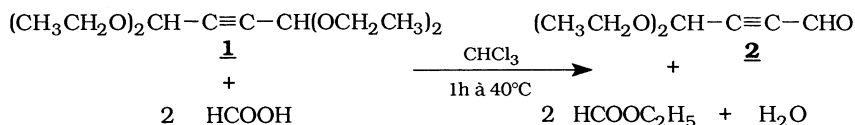
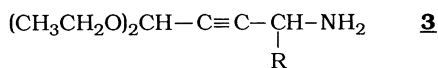


Table 2
Synthèse d'amines primaires 4

Amines 3 , R =	Cdt *	Produits obtenus	Rdt % **
3a CH ₂ –CH=CH ₂	c	(E) (CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–CH=CH–CH(NH ₂)–CH ₂ –CH=CH ₂ 4a	60
3b CH(CH ₃)–CH=CH ₂	c	(E) (CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–CH=CH–CH(NH ₂)–CH(CH ₃)–CH=CH ₂ 4b	52
3c CH ₂ –C(CH ₃)=CH ₂	c	(E) (CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–CH=CH–CH(NH ₂)–CH ₂ –C(CH ₃)=CH ₂ 4c	53
3d CH ₂ –C≡CH	d	(E) (CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–CH=CH–CH(NH ₂)–CH ₂ –C≡CH 4d	68
3e CH(CH ₃)–C≡CH	d	(E) (CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–CH=CH–CH(NH ₂)–CH(CH ₃)–C≡CH 4e	60

* Conditions c et d; (voir Section 6).

** Rendement en produit isolé.

dérivant du bromure d'allyle ont conduit respectivement aux rendements en amine primaire suivants: CH₂=CH–CH₂ZnBr/THF: 80%; CH₂=CH–CH₂MgBr/éther: 54%; CH₂=CH–CH₂Al_{2/3}Br/THF: 38%.

Les résultats du Table 1 montrent que la réaction attendue a lieu dans tous les cas sans modifier les autres groupes fonctionnels; les rendements sont excellents et l'on observe, le cas échéant, une transposition allylique ou rétropropargylique totale au niveau de l'organo-zincique.

3. Transformations au niveau de la liaison acétylenique

3.1. Synthèse d'amines primaires α-éthyléniques γ-fonctionnelles (E)

La semi-réduction des amines primaires **3** par action

de LiAlH₄/éther, selon [7], permet d'obtenir les amines primaires **4** de stéréochimie (E) avec de bons rendements (Table 2).

3.2. Synthèse d'amines primaires α-éthyléniques γ-fonctionnelles (Z)

La semi-réduction des amines **3a**, **3b** et **3c** en amines **5** de stéréochimie (Z) a été effectuée par hydrogénation catalytique en présence du catalyseur de Lindlar [8]. Les amines primaires **5** sont obtenues avec de très bons rendements (Table 3).

Remarque: Ces amines primaires (Z) présentent l'intérêt supplémentaire de pouvoir se cycliser en pyrroles. C'est ainsi qu'en opérant selon [9], les amines **5a–c** ont été transformées en pyrroles **6a–c** avec des rendements de 40–65%:

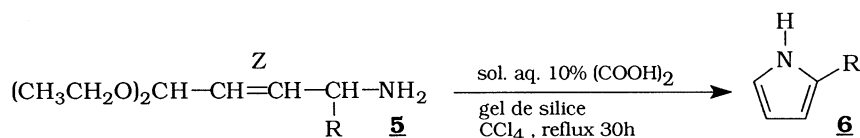


Table 3
Synthèse d'amines primaires 5

Amines 3 , R =	Cdt *	Produits obtenus	Rdt % **
3a CH ₂ –CH=CH ₂	e	(CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–CH=CH–CH(NH ₂)–CH ₂ –CH=CH ₂ 5a	81
3b CH(CH ₃)–CH=CH ₂	e	(CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–CH=CH–CH(NH ₂)–CH(CH ₃)–CH=CH ₂ 5b	76
3c CH ₂ –C(CH ₃)=CH ₂	e	(CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–CH=CH–CH(NH ₂)–CH ₂ –C(CH ₃)=CH ₂ 5c	69

* Conditions e; (voir Section 6).

** Rendement en produit isolé.

4. Transformations au niveau de la fonction acétal

4.1. Synthèse d'amines primaires α-acétyléniques γ-fonctionnelles (fonction éther-oxyde)

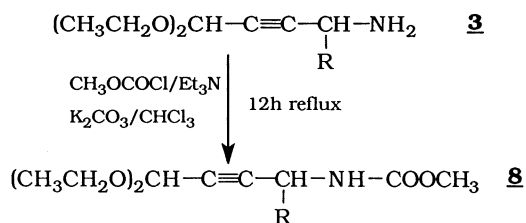
Les données de la littérature montrent que les magnésiens sont peu réactifs vis-à-vis d'une fonction acétal, sauf conditions expérimentales particulières [10–12]. En revanche, les organoaluminiques dérivant de bromures allyliques ou propargyliques [13,14] permettent de transformer aisément un acétal en éther-oxyde.

Cette réaction, appliquée à l'amine primaire **3a**, a conduit avec d'excellents rendements aux amines primaires **7a–e** (Table 4).

4.2. Synthèse d'aldéhydes α-acétyléniques γ-aminés à partir des composés **3**

Des essais préliminaires de déblocage de la fonction acétal en aldéhyde, effectués sur le dérivé **3a**, nous ont montré l'impérieuse nécessité de bloquer auparavant la

fonction amine primaire, ce qui a été réalisé, selon [15], en la transformant en fonction carbamate (Table 5):



Ensuite, en opérant selon [6,16], les acétals à fonction carbamate **8** sont aisément transformés en dérivés aldéhydiques **9** (Table 6):

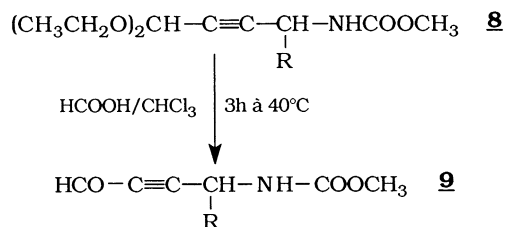


Table 4
Synthèse d'amines primaires **7** à partir de l'amine **3a**

$\text{RAl}_{2/3}\text{Br}$	Cdt *	Produits obtenus	Rdt % **
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Al}_{2/3}\text{Br}$	f	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2 \qquad \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array} \quad \textbf{7a}$	78
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Al}_{2/3}\text{Br}$	f	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3) \quad \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array} \quad \textbf{7b}$	85
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Al}_{2/3}\text{Br}$	f	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2 \quad \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array} \quad \textbf{7c}$	79
$\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHAl}_{2/3}\text{Br}$	f	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2 \qquad \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array} \quad \textbf{7d}$	82
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}=\text{CHAl}_{2/3}\text{Br}$	f	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3) \quad \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array} \quad \textbf{7e}$	73

** Rendement en produit isolé.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons transformé par voie organozincique le composé **9a** en alcool secondaire à fonction carbamate **10a**, puis obtenu, en opérant selon [17] l'alcool secondaire α -acétylénique à fonction amine primaire **11a**:

5. Conclusion

Nous avons mis au point, par voie organozincique et à partir de la *N*-triméthylsilylaldimine issue du monoacétal diéthylique de l'acétylènedicarbaldéhyde, la synthèse régiosélective d'amines primaires α -acétyléniques γ -fonctionnelles. Ces composés sont des agents de synthèse polyvalents, dont les quelques applications développées ici montrent le grand intérêt;

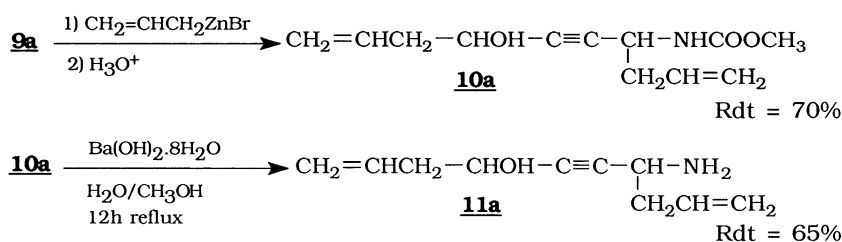


Table 5
Synthèse des carbamates fonctionnels 8

Amines 3 , R =	Cdt *	Produits obtenus	Rdt % **
3a CH ₂ –CH=CH ₂	g	(CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–C≡C–CH(NH–COOCH ₃)–CH=CH ₂ 8a	91
3b CH(CH ₃)–CH=CH ₂	g	(CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–C≡C–CH(NH–COOCH ₃)–CH(CH ₃)–CH=CH ₂ 8b	63
3c CH ₂ –C(CH ₃)=CH ₂	g	(CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–C≡C–CH(NH–COOCH ₃)–CH ₂ –C(CH ₃)=CH ₂ 8c	72
3d CH ₂ –C≡CH	g	(CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–C≡C–CH(NH–COOCH ₃)–CH ₂ –C≡CH 8d	86
3e CH(CH ₃)–C≡CH	g	(CH ₃ CH ₂ O) ₂ CH–C≡C–CH(NH–COOCH ₃)–CH(CH ₃)–C≡CH 8e	80

* Conditions g; (voir Section 6).

** Rendement en produit isolé.

l'étude d'autres applications est en cours, notamment l'accès à des diamines primaires α -insaturées.

Outre leur intérêt en synthèse organique, les amines primaires α -acétyléniques γ -fonctionnelles sont susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes, en particulier dans le domaine de l'inhibition irréversible d'enzymes, comme le font certaines amines primaires α -insaturées simples [18–20].

6. Partie expérimentale

6.1. Généralités

Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées avec un appareil GC 121 MB DELSI instru-

ment (détecteur à conductibilité thermique) équipé d'une colonne analytique de 2 m (diamètre, 0.63 cm) à remplissage 20% SE 30 ou 20% Carbowax 20 M sur chromosorb W.

Les spectres infrarouge ont été enregistrés avec un appareil IR 4240 Beckman sur les produits liquides à l'état pur entre lames de chlorure de sodium ou dans le cas de produits solides en dispersion au sein d'une pastille de KBr. Les fréquences (ν) sont exprimées en cm⁻¹ et les intensités des bandes sont les suivantes: F, forte; m, moyenne; f, faible; et tf, très faible.

Les spectres RMN ¹H ont été enregistrés à 60 MHz sur un spectromètre Perkin-Elmer R 24 A et à 89.5 MHz sur un spectromètre JEOL JNM-EX 90; les spectres RMN ¹³C ont été enregistrés à 22.5 MHz sur un

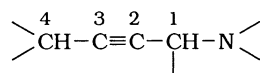
Table 6
Synthèse des aldéhydes fonctionnels 9

Composés 8 , R =	Cdt *	Produits obtenus	Rdt % **
8a CH ₂ –CH=CH ₂	h	OHC–C≡C– $\underset{\text{CH}_2\text{–CH=CH}_2}{\text{CH}}$ –NH–COOCH ₃ 9a	70
8b CH(CH ₃)–CH=CH ₂	h	OHC–C≡C– $\underset{\text{CH(CH}_3\text{)}\text{–CH=CH}_2}{\text{CH}}$ –NH–COOCH ₃ 9b	90
8c CH ₂ –C(CH ₃)=CH ₂	h	OHC–C≡C– $\underset{\text{CH}_2\text{–C(CH}_3\text{)=CH}_2}{\text{CH}}$ –NH–COOCH ₃ 9c	90
8d CH ₂ –C≡CH	h	OHC–C≡C– $\underset{\text{CH}_2\text{–C}\equiv\text{CH}}{\text{CH}}$ –NH–COOCH ₃ 9d	64
8e CH(CH ₃)–C≡CH	h	OHC–C≡C– $\underset{\text{CH(CH}_3\text{)}\text{–C}\equiv\text{CH}}{\text{CH}}$ –NH–COOCH ₃ 9e	80

* Conditions h; (voir Section 6).

** Rendement en produit isolé.

spectromètre JEOL JNM-EX 90. Le solvant utilisé est le chloroforme deutéré. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport à la référence interne CHCl₃ (δ = 7.26 pour ¹H et δ = 77.00 pour ¹³C). Multiplicité des raies: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Afin de faciliter la description des spectres des produits obtenus, nous avons numéroté de 1–4 les atomes de carbone du motif central:



Les spectres de masse ont été effectués sur un spectromètre VARIAN MAT 311 à 70 eV (Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest, Rennes) ou sur un spectromètre FISIONS INSTRUMENTS TRIO 1000, en impact électronique (IE) à 70 eV ou en ionisation chimique (IC⁺, CH₄).

L'appareillage classiquement utilisé est constitué par un ballon à trois tubulures de volume convenable muni

d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à pression égalisée pour l'introduction des réactifs liquides, d'un thermomètre et d'un dispositif permettant de travailler sous atmosphère de diazote.

6.2. Matières premières

1,1,4,4-Tétraéthoxybut-2-yne: (CH₃CH₂O)₂CH–C≡C–CH(OCH₂CH₃)₂ **1** produit préparé selon [21]: Rdt = 81–90%. 4,4-diéthoxybut-2-yn-1-al: (CH₃CH₂O)₂CH–C≡C–CHO **2** produit préparé selon [6,16]: Rdt = 72–75%.

6.3. Organométalliques

Ils sont préparés par des modes opératoires classiques décrits dans la littérature. Organométalliques dérivant de bromures α -éthyléniques: R–CH=CHCH₂ZnBr (R = H, CH₃) et CH₂=C(CH₃)CH₂ZnBr selon [22–24]. CH₂=CHCH₂MgBr selon [25]. R–CH=CHCH₂Al_{2/3}Br (R = H, CH₃) et CH₂=C(CH₃)CH₂Al_{2/3}Br selon [22,26].

Organométalliques dérivant de bromures α -acétyléniques: $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHZnBr}$ et $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}=\text{CHZnBr}$ selon [22]. $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHAl}_{2/3}\text{Br}$ et $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}=\text{CHAl}_{2/3}\text{Br}$ selon [22,26,27].

6.4. Préparation des amines primaires α -acétyléniques γ -fonctionnelles 3

6.4.1. Mode opératoire général

6.4.1.1. Préparation in situ de l'aldimine *N*-silylée. Elle est préparée selon [2], en opérant dans les proportions: 1.2 équivalents de *n*-BuLi/1.2 équivalent de HMDS/1 équivalence d'aldéhyde. A 0.042 mol (8.9 ml) de 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane (HMDS), on additionne 0.042 mol (26.3 ml) de *n*-butyllithium (solution 1.6 M dans l'hexane) de manière à ce que la température soit comprise entre 20 et 25°C. Quand l'addition est terminée, on laisse l'agitation 15 min à température ambiante. Le ballon est relié à une trompe à vide et l'hexane est éliminé sous pression réduite, le capillaire étant alimenté par du diazote. Après évaporation complète, on ajoute 18 ml de THF anhydre. La solution jaune-orange de $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$ ainsi obtenue est refroidie de manière à ce que la température soit comprise entre –25 et –30°C. On additionne ensuite 0.035 mol (5.5 g) de **2** en solution dans 10 ml de THF, en maintenant la température entre –25 et –30°C. Une fois l'addition terminée, on laisse sous agitation durant 30 min à la même température; la solution d'aldimine *N*-silylée ainsi préparée est utilisée immédiatement.

6.4.1.2. Action des organométalliques sur l'aldimine *N*-silylée. L'organométallique utilisé est préparé à partir de 1.6 équivalents (soit 0.056 mol) de bromure correspondant.

(a) Cas d'un organométallique dérivant d'un bromure α -éthylénique (conditions a). A la solution d'aldimine refroidie à –50°C, on additionne goutte à goutte l'organométallique fraîchement préparé de manière à ce que la température du milieu réactionnel reste aux environs de –50°C. Une fois l'addition terminée, l'agitation est maintenue pendant 3 h, le milieu réactionnel revenant progressivement à température ambiante.

Après hydrolyse (par une solution saturée en NH_4Cl dans le cas des magnésiens, une solution de NaOH 1 M dans le cas des aluminiques ou une solution ammoniacale à 20% dans le cas des zinciques) la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite par 6 $\times$ 50 ml d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Après évaporation des solvants sous pression réduite, les produits sont isolés par distillation ou par évaporation-piégeage.

(b) Cas d'un organométallique dérivant d'un bromure α -acétylénique (conditions b). Le mode opératoire

est identique au précédent. Seule la température d'addition change et se situe, dans ce cas, entre –60 et –65°C. Une fois l'addition terminée, l'agitation est maintenue pendant 3 h, en veillant à ce que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 0°C.

6.4.2. Amines 3

6.4.2.1. 7,7-Diéthoxyhept-1-én-5-yn-4-ylamine: 3a. Eb 70°C/0.1 Torr; Rdt = 80%. IR: 3380f, 3300f, 1610f (NH_2); 3080f, 1640f, 1010F, 920m ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 2240tf ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1150F, 1060F ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). RMN ^1H : 1.22 (t, 6H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz); 1.77 (s large, 2H, NH_2); 2.25–2.50 (m, 2H, CH_2); 3.35–3.90 (m, 5H, CH_2O , CHN); 5.06 (s, 1H, $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$); 5.15–5.40 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5.60–6.15 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$). RMN ^{13}C : 14.61 (CH_3); 41.47 (CH_2); 42.42 (C_1); 60.17, 60.23 (CH_2O); 77.72 (C_3); 87.92 (C_2); 90.90 (C_4); 117.90 ($\text{CH}_2=$); 133.42 ($\text{CH}=\text{}$). SM: m/e (%): M^+ non visible; 196 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 1); 156 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2]^+$, 100); 128 (65); 100 (88); 82 (74); 79 (35); 75 (43); 54 (65); 47 (37); 41 (31); 29 (34); 28 (87).

6.4.2.2. 7,7-Diéthoxy-3-méthylhept-1-én-5-yn-4-ylamine: 3b. Eb 88–90°C/0.1 Torr; Rdt = 86%. 2 diastéréoisomères: 50/50. IR: 3370f, 3310f, 1595f (NH_2); 3080f, 1640f, 1010F, 920m ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 2230tf ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1140F, 1060F ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). RMN ^1H : 1.13 (d, 3H, CH_3CH , $J = 6.8$ Hz); 1.22 (t, 6H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz); 2.15–2.55 (m, 3H, NH_2 , CHCH_3); 3.35–3.95 (m, 5H, CHN, CH_2O); 4.95–5.35 (m, 3H, $\text{CH}_2=$, $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$); 5.55–6.10 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$). RMN ^{13}C : 14.73 (CH_3); 15.57, 16.70 (CH_3CH); 43.44, 43.85 (CHCH_3); 47.40, 47.70 (C_1); 60.29, 60.38, 60.44, 60.56 (CH_2O); 78.70, 78.94 (C_3); 86.46, 86.76 (C_2); 90.96, 91.02 (C_4); 115.73, 116.56 ($\text{CH}_2=$); 138.73, 139.77 ($\text{CH}=\text{}$).

6.4.2.3. 7,7-Diéthoxy-2-méthylhept-1-én-5-yn-4-ylamine: 3c. Produit isolé par évaporation-piégeage; Rdt = 91%. IR: 3380f, 3305f, 1600f (NH_2); 3080f, 1650f, 900m ($\text{CH}_2=\text{C}$); 2250tf ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1140F, 1060F ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). RMN ^1H : 1.21 (t, 6H, CH_3 , $J = 7.0$ Hz); 1.76 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$); 1.85 (s large, 2H, NH_2); 2.34 (d, 2H, CH_2 , $J = 7.0$ Hz); 3.35–3.90 (m, 5H, CHN, CH_2O); 4.70–4.95 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5.24 (s, 1H, $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$). RMN ^{13}C : 14.67 (CH_3); 21.92 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{}$); 41.20 (C_1); 45.73 (CH_2); 60.20, 60.29 (CH_2O); 77.60 (C_3); 88.16 (C_2); 90.96 (C_4); 113.40 ($\text{CH}_2=$); 140.94 ($\text{C}=\text{}$). SM: m/e (%): M^+ non visible; 156 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2]^+$, 77); 128 (62); 100 (100); 82 (68); 54 (49); 31 (47); 29 (41); 28 (33).

6.4.2.4. 7,7-Diéthoxyhept-1,5-diyn-4-ylamine: 3d. Produit isolé par évaporation-piégeage; Rdt = 82%. IR: 3370f, 3310f, 1595f (NH_2); 3300F, 2120tf, 635F ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 2240tf ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1140F, 1050F ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). RMN ^1H : 1.23 (t, 6H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz); 1.88 (s large, 2H,

NH₂); 2.11 (t, 1H, $\equiv$ CH, $J = 2.6$ Hz); 2.40–2.65 (m, 2H, CH₂); 3.40–3.95 (m, 5H, CH₂O, CHN); 5.28 (s, 1H, O–CH–O). RMN ¹³C: 14.82 (CH₃); 27.95 (CH₂); 42.24 (C₁); 60.53 (CH₂O); 70.94 ($\equiv$ CH); 78.19, 79.80 (C₃, C $\equiv$); 86.82 (C₂); 91.05 (C₄). SM: m/e (%): 195 (M⁺, 2); 156 ([M–CH₂C $\equiv$ CH]⁺, 64); 150 (34); 128 (60); 100 (59); 82 (69); 75 (100); 54 (41); 28 (80).

6.4.2.5. 7,7-Diéthoxy-3-méthylhept-1,5-diyn-4-ylamine: 3e. Produit isolé par évaporation-piégeage; Rdt = 73%. 2 diastéréoisomères: 70/30. IR: 3380f, 3310f, 1595f (NH₂); 3300m, 2120tf, 630F (C $\equiv$ CH); 2250tf (C $\equiv$ C); 1145F, 1055F (C–O–C). RMN ¹H: 1.23 (t, 6H, CH₃, $J = 7.1$ Hz); 1.30 (d, 3H, CH₃CH, $J = 6.9$ Hz); 1.92 (s large, 2H, NH₂); 2.10–2.25 (m, 1H, $\equiv$ CH); 2.45–2.85 (m, 1H, CHCH₃); 3.35–3.95 (m, 5H, CHN, CH₂O); 5.29 (s, 1H, O–CH–O). RMN ¹³C: 14.82 (CH₃); 16.91, 17.42 (CH₃CH); 32.90, 33.83 (CHCH₃); 47.61, 48.03 (C₁); 60.50, 60.62 (CH₂O); 70.56, 70.70 ($\equiv$ CH); 78.97, 79.15 (C₃); 84.43, 84.88 (C $\equiv$); 85.65, 86.10 (C₂); 90.93, 91.08 (C₄).

6.5. Synthèse des amines primaires éthyléniques (E) 4

6.5.1. Mode opératoire général

Elles sont préparées d'après [7]. Lorsque R est un groupe éthylénique (conditions c): 0.048 mol (1.8 g) de LiAlH₄ est additionné avec précaution, à 55 ml de THF distillé sur LiAlH₄. On additionne ensuite, à 20°C, 0.023 mol d'amine **3** mise en solution dans 10 ml de THF. Une fois l'addition terminée, l'agitation est maintenue 3 h à température ambiante. On refroidit ensuite le milieu réactionnel à 0°C et on hydrolyse avec 80 ml d'eau glacée. La solution est alors filtrée sur büchner et la phase aqueuse est extraite par 6 $\times$ 40 ml d'éther. Après séchage de la phase organique sur K₂CO₃ et évaporation des solvants, le produit brut est distillé sous pression réduite ou isolé par évaporation-piégeage.

Lorsque R est un groupe acétylénique (conditions d): le mode opératoire est similaire au précédent, mais on utilise 0.070 mol (2.7 g) de LiAlH₄ pour 0.023 mol d'amine au sein de 65 ml de THF et on laisse les réactifs en contact environ 16 h à température ambiante.

6.5.2. Amines 4

6.5.2.1. (2E)-1,1-Diéthoxyhept-2,6-dièn-4-ylamine: 4a. Eb 75°C/0.1 Torr; Rdt = 60%. IR: 3370f, 3300f, 1600f (NH₂); 3080f, 1645f, 1000F, 920m (CH=CH₂); 1675tf, 980F (CH=CH E); 1135F, 1060F (C–O–C). RMN ¹H: 1.21 (t, 6H, CH₃, $J = 7.0$ Hz); 1.69 (s large, 2H, NH₂); 1.95–2.40 (m, 2H, CH₂); 3.20–3.85 (m, 5H, CH₂O, CHN); 4.75–5.30 (m, 3H, O–CH–O, CH₂=); 5.40–6.20 (m, 3H, CH=, CH=CH E). RMN ¹³C: 14.88 (CH₃);

41.73 (CH₂); 51.94 (C₁); 60.59 (CH₂O); 100.93 (C₄); 117.37 (CH₂=); 126.47 (C₃); 134.55 (CH=); 137.86 (C₂).

6.5.2.2. (2E)-1,1-Diéthoxy-5-méthylhept-2,6-dièn-4-ylamine: 4b. Eb 81°C/0.1 Torr; Rdt = 52%. 2 diastéréoisomères: 60/40. IR: 3370f, 3300f, 1595f (NH₂); 3080f, 1640f, 1000F, 915m (CH=CH₂); 1675tf, 980F (CH=CH E); 1130F, 1050F (C–O–C). RMN ¹H: 1.01 et 1.03 (2d, 3H, CH₃CH, $J_1 = 6.9$ Hz et $J_2 = 7.0$ Hz); 1.21 (t, 6H, CH₃, $J = 7.1$ Hz); 1.67 (s large, 2H, NH₂); 2.00–2.50 (m, 1H, CH₃CH); 3.05–3.80 (m, 5H, CH₂O, CHN); 4.70–5.25 (m, 3H, O–CH–O, CH₂=); 5.40–6.05 (m, 3H, CH=, CH=CH E). RMN ¹³C: 15.03 (CH₃); 15.39, 16.55 (CH₃CH); 43.44, 43.97 (CHCH₃); 56.80, 57.25 (C₁); 60.74, 60.80 (CH₂O); 101.08 (C₄); 115.34, 115.49 (CH₂=); 127.69, 128.11 (C₃); 136.31, 136.76 (C₂); 140.28, 140.79 (CH=).

6.5.2.3. (2E)-1,1-Diéthoxy-6-méthylhept-2,6-dièn-4-ylamine: 4c. Eb 94°C/0.5 Torr; Rdt = 53%. IR: 3360f, 3290f, 1595f (NH₂); 3080f, 1650f, 890m (CH₂=C); 1675tf, 980m (CH=CH E); 1140F, 1055F (C–O–C). RMN ¹H: 1.21 (t, 6H, CH₃, $J = 7.0$ Hz); 1.55–1.90 (m, 5H, CH₃C=, NH₂); 1.95–2.45 (m, 2H, CH₂); 3.25–3.85 (m, 5H, CH₂O, CHN); 4.65–5.00 (m, 3H, O–CH–O, CH₂=); 5.45–6.05 (m, 2H, CH=CH E). RMN ¹³C: 14.88 (CH₃); 21.89 (CH₃C=); 46.06 (CH₂); 50.09 (C₁); 60.65 (CH₂O); 101.02 (C₄); 112.95 (CH₂=); 126.29 (C₃); 138.16 (C₂); 141.98 (C=).

6.5.2.4. (E)-1,1-Diéthoxyhept-2-én-6-yn-4-ylamine: 4d. Produit isolé par évaporation-piégeage; Rdt = 68%. IR: 3360f, 3260f, 1590f (NH₂); 3290m, 2120tf, 620F (C $\equiv$ CH); 1675tf, 975m (CH=CH E); 1130F, 1050F (C–O–C). RMN ¹H: 1.08 (t, 6H, CH₃, $J = 7.0$ Hz); 1.47 (s large, 2H, NH₂); 1.94 (t, 1H, $\equiv$ CH, $J = 2.6$ Hz); 2.22 (dd, 2H, CH₂, $J = 5.8$ Hz et $J = 2.6$ Hz); 3.10–3.90 (m, 5H, CH₂O, CHN); 4.76 (d, 1H, O–CH–O, $J = 4.7$ Hz); 5.35–6.05 (m, 2H, CH=CH E). RMN ¹³C: 14.88 (CH₃); 27.32 (CH₂); 51.28 (C₁); 60.68 (CH₂O); 70.35 ($\equiv$ CH); 80.70 (C $\equiv$); 100.72 (C₄); 127.33 (C₃); 136.46 (C₂).

6.5.2.5. (E)-1,1-Diéthoxy-5-méthylhept-2-én-6-yn-4-ylamine: 4e. Produit isolé par évaporation-piégeage; Rdt = 60%. 2 diastéréoisomères: 70/30. IR: 3370f, 3260f, 1600f (NH₂); 3300m, 2120tf, 630F (C $\equiv$ CH); 1675tf, 980m (CH=CH E); 1135F, 1055F (C–O–C). RMN ¹H: 0.95–1.35 (m, 9H, CH₃, CH₃CH); 1.65 (s large, 2H, NH₂); 2.13 (d, 1H, $\equiv$ CH, $J = 2.3$ Hz); 2.25–2.85 (m, 1H, CHCH₃); 3.15–3.85 (m, 5H, CH₂O, CHN); 4.90 (d, 1H, O–CH–O, $J = 4.3$ Hz); 5.45–6.05 (m, 2H, CH=CH E). RMN ¹³C: 14.94 (CH₃); 16.70, 17.45 (CH₃CH); 32.37, 32.69 (CHCH₃); 56.35, 56.95 (C₁); 60.68 (CH₂O); 70.29 ($\equiv$ CH); 85.50 (C $\equiv$); 100.81, 100.87 (C₄); 128.56, 128.67 (C₃); 134.85, 135.89 (C₂).

6.6. Synthèse des amines primaires éthyléniques (*Z*) **5**

6.6.1. Mode opératoire général

Elles sont préparées selon [8] (conditions e). Le catalyseur de Lindlar est obtenu à partir de 5 g de Pd/CaCO₃ en suspension dans 50 ml d'eau, auquel on ajoute 0.5 g d'acétate de plomb Pb(OCOCH₃)₂·3H₂O en solution dans 10 ml d'eau distillée. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 10 min à 20°C puis 40 min à 75–80°C. Après refroidissement, la solution est filtrée sur verre fritté et la poudre obtenue est rincée plusieurs fois avec de l'eau distillée. Le catalyseur est ensuite placé durant 4–5 jours dans un dessiccateur, sous pression réduite, en présence de P₂O₅ afin d'éliminer toute trace d'eau.

Une solution de 0.008 mol d'amine primaire **3** dans 15 ml de pentane anhydre est traitée à température ambiante par du dihydrogène, sous pression normale, en présence d'environ 0.04 g de catalyseur de Lindlar. Lorsque 0.008–0.009 mol de dihydrogène est absorbée, le milieu réactionnel est filtré et le catalyseur est rincé avec du pentane. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est isolé par évaporation-piégeage.

6.6.2. Amines **5**

6.6.2.1. (2*Z*)-1,1-Diéthoxyhept-2,6-diène-4-ylamine: 5a. Rdt = 81%. IR: 3380f, 3300f, 1595f (NH₂); 3080f, 1645f, 1000f, 920m (CH=CH₂); 3030f, 1660tf, 685tf (CH=CH *Z*); 1125f, 1060f (C–O–C). RMN ¹H: 1.21 (t, 6H, CH₃, *J* = 7.1 Hz); 1.49 (s, 2H, NH₂); 2.19 (t, 2H, CH₂, *J* = 6.6 Hz); 3.30–3.95 (m, 5H, CH₂O, CHN); 4.95–6.05 (m, 6H, O–CH–O, CH=CH₂, CH=CH *Z*). RMN ¹³C: 14.79, 14.85 (CH₃); 41.67 (CH₂); 48.03 (C₁); 59.78, 59.96 (CH₂O); 97.20 (C₄); 117.10 (CH₂=); 127.18 (C₃); 134.37 (CH=); 138.01 (C₂).

6.6.2.2. (2*Z*)-1,1-Diéthoxy-5-méthylhept-2,6-diène-4-ylamine: 5b. Rdt = 76%. 2 diastéréoisomères: 50/50. IR: 3380f, 3300f, 1590f (NH₂); 3080f, 1640f, 1000f, 915m (CH=CH₂); 3020f, 1655tf, 680tf (CH=CH *Z*); 1120f, 1055f (C–O–C). RMN ¹H: 0.99 et 1.03 (2d, 3H, CH₃CH, *J*₁ = 6.6 Hz et *J*₂ = 6.8 Hz); 1.21 (t, 6H, CH₃, *J* = 7.0 Hz); 1.46 (s large, 2H, NH₂); 1.75–2.45 (m, 1H, CHCH₃); 3.30–3.85 (m, 5H, CH₂O, CHN); 4.85–6.00 (m, 6H, O–CH–O, CH=CH₂, CH=CH *Z*). RMN ¹³C: 14.91, 14.97 (CH₃); 15.36, 16.67 (CH₃CH); 43.38, 44.36 (CHCH₃); 52.53, 52.59 (C₁); 59.99 (CH₂O); 97.32 (C₄); 115.10, 115.46 (CH₂=); 127.90, 128.32 (C₃); 136.31, 136.82 (C₂); 139.89, 140.76 (CH=).

6.6.2.3. (2*Z*)-1,1-Diéthoxy-6-méthylhept-2,6-diène-4-ylamine: 5c. Rdt = 69%. IR: 3380f, 3300f, 1595f (NH₂); 3080f, 1650f, 890m (CH₂=C); 3040f, 1660tf, 685tf (CH=CH *Z*); 1125f, 1060f (C–O–C). RMN ¹H: 1.21 (t, 6H, CH₃, *J* = 7.0 Hz); 1.62 (s, 2H, NH₂); 1.75 (s, 3H,

CH₃C=); 2.12 (d, 2H, CH₂, *J* = 6.9 Hz); 3.30–4.10 (m, 5H, CH₂O, CHN); 4.65–4.95 (m, 2H, CH₂=); 5.20–5.75 (m, 3H, CH=CH *Z*, O–CH–O). RMN ¹³C: 15.00 (CH₃); 22.07 (CH₃C=); 45.91 (CH₂); 46.30 (C₁); 59.96, 60.20 (CH₂O); 97.41 (C₄); 113.04 (CH₂=); 127.30 (C₃); 138.52 (C₂); 141.95 (C=). SM: Spectre réalisé au sein de l'acétone (blocage de la fonction NH₂): *M* = 253. *m/e* (%): *M*⁺ non visible; 207 (8); 198 ([*M*–CH₂C(CH₃)=CH₂]⁺, 6); 161 (35); 146 (100); 133 (56); 131 (62); 120 (42); 80 (44); 45 (66); 31 (89).

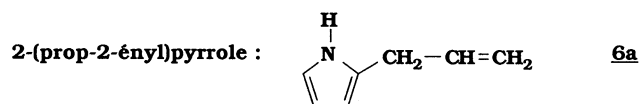
6.7. Application: synthèse de pyrroles **6**

6.7.1. Mode opératoire général

Ils sont préparés d'après [9]: 0.9 g d'une solution aqueuse à 10% d'acide oxalique est additionnée, sous agitation magnétique, à une suspension de 9 g de gel de silice 60 (granulométrie: 40–63 μm) au sein de 30 ml de CCl₄. Lorsque la phase aqueuse disparaît (au bout de 2–3 min) 3 g d'amine primaire éthylénique (*Z*) **5** sont additionnés. Le milieu réactionnel est alors chauffé 30 h au reflux du solvant. On laisse ensuite revenir à température ambiante puis on ajoute 0.3 g de NaHCO₃ afin de neutraliser le milieu. On filtre ensuite sur verre fritté et on rince plusieurs fois le gel de silice avec de l'éther. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le produit de cyclisation est isolé par chromatographie sur colonne de silice.

6.7.2. Pyrroles **6**

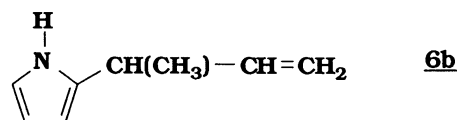
6.7.2.1.



Rdt = 50%. IR: 3380f (NH); 3100f, 715f (pyrrole); 3080f, 1640m, 995m, 915f (CH=CH₂). RMN ¹H: 3.54 (d, 2H, CH₂, *J* = 6.5 Hz); 5.05–5.65 (m, 2H, CH₂=); 5.85–6.60 (m, 3H, CH=, H₃, H₄); 6.70–7.00 (m, 1H, H₅); 7.97 (s, 1H, NH). RMN ¹³C: 32.07 (CH₂); 105.49 (C₃); 108.18 (C₄); 116.08 (CH₂=); 116.62 (C₅); 129.51 (C₂); 135.63 (CH=).

6.7.2.2.

2-(1-méthylprop-2-ényl)pyrrole :

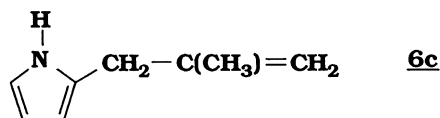


Rdt = 65%. IR: 3380f (NH); 3100f, 710f (pyrrole); 3080f, 1635f, 990m, 915f (CH=CH₂). RMN ¹H: 1.52 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.9 Hz); 3.40–4.05 (m, 1H, CHCH₃);

5.00–5.55 (m, 2H, CH₂=); 5.80–6.45 (m, 3H, CH=, H₃, H₄); 6.65–6.95 (m, 1H, H₅); 7.98 (s large, 1H, NH). RMN ¹³C: 19.12 (CHCH₃); 36.72 (CHCH₃); 103.91 (C₃); 108.09 (C₄); 113.82 (CH₂=); 116.47 (C₅); 134.85 (C₂); 142.01 (CH=).

6.7.2.3.

2-(2-méthylprop-2-ényl)pyrrole :



Rdt = 40%. IR: 3380F (NH); 3100f, 710F (pyrrole); 3080f, 1650f, 890F (CH₂=C). RMN ¹H: 1.68 (s, 3H, CH₃C=); 3.27 (s, 2H, CH₂); 4.65–4.95 (m, 2H, CH₂=); 5.85–6.00 (m, 1H, H₃); 6.11 (q, 1H, H₄, *J* = 2.9 Hz); 6.50–6.70 (m, 1H, H₅); 7.90 (s large, 1H, NH). RMN ¹³C: 21.78 (CH₃C=); 36.60 (CH₂); 106.36 (C₃); 108.18 (C₄); 111.73 (CH₂=); 116.53 (C₅); 129.24 (C₂); 144.07 (C=). SM: *m/e* (%): 121 (M⁺, 81); 106 ([M–CH₃]⁺, 40); 80 ([M–C(CH₃)=CH₂]⁺, 100); 45 (48); 31 (59).

6.8. Préparation des amines primaires à fonction éther-oxyde 7

6.8.1. Mode opératoire général

Elles sont préparées selon [13] (conditions f): on introduit 0.016 mol d'acétal dilué d'un égal volume d'éther dans la solution contenant le métallique préparé à partir de 0.065 mol de bromure correspondant au sein de 30 ml d'éther. Cette addition entraîne le reflux du solvant. On maintient alors la température à 35°C pendant 3 h. Après avoir ramené le milieu réactionnel à température ambiante, ce dernier est versé sur une solution glacée de NaOH 1 M. Après avoir vérifié que la phase aqueuse est basique, on extrait celle-ci par 6 × 50 ml d'éther. Après séchage et évaporation des solvants sous pression réduite, le produit 7 est isolé par évaporation-piégeage.

6.8.2. Amines 7

6.8.2.1. 7-Ethoxydéca-1,9-diène-5-yn-4-ylamine: 7a. Rdt = 78%. En théorie 2 diastéréoisomères, 1 seul visible en RMN. IR: 3370f, 3300f, 1595f (NH₂); 3080m, 1640m, 995m, 915F (CH=CH₂); 2220tf (C≡C); 1085F (C–O–C). RMN ¹H: 1.13 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.9 Hz); 1.57 (s, 2H, NH₂); 2.15–2.50 (m, 4H, CH₂); 3.15–4.15 (m, 4H, CH–O, CHN, CH₂O); 4.85–5.25 (m, 4H, CH₂=); 5.50–6.10 (m, 2H, CH=). RMN ¹³C: 14.85 (CH₃); 40.15, 42.18 (CH₂); 42.78 (C₁); 63.84 (CH₂O); 68.79 (C₄); 81.24 (C₃); 88.58 (C₂); 117.19, 118.02 (CH₂=); 133.63, 133.81 (CH=). SM: (IC⁺, CH₄), spectre réalisé au sein de l'acétone (blocage de la fonction

amine): M = 233. *m/e* %: 234 ([M + H]⁺, 100); 192 (66); 188 (36); 162 (10); 58 (39).

6.8.2.2. 7-Éthoxy-8-méthylidéca-1,9-diène-5-yn-4-ylamine: 7b. Rdt = 85%. Mélange de diastéréoisomères. IR: 3380f, 3300f, 1600f (NH₂); 3090f, 1645f, 1000m, 920F (CH=CH₂); 2220tf (C≡C); 1095F (C–O–C). RMN ¹H: 0.90–1.35 (m, 6H, CH₃, CH₃CH); 1.74 (s large, 2H, NH₂); 2.15–2.70 (m, 3H, CHCH₃, CH₂); 3.20–4.05 (m, 4H, CH–O, CHN, CH₂O); 4.85–5.35 (m, 4H, CH₂=); 5.60–6.20 (m, 2H, CH=). RMN ¹³C: 14.79, 14.94, 15.51 (CH₃); 42.21 (CH₂); 42.33 (CHCH₃); 42.78 (C₁); 64.05, 64.11 (CH₂O); 73.30, 73.36 (C₄); 80.16, 80.37 (C₃); 89.11 (C₂); 114.65, 114.77 (CH₂=CHCH); 118.02 (CH₂=CHCH₂); 133.81 (=CHCH₂); 139.59, 139.80 (=CHCH). SM: (IC⁺, CH₄), spectre réalisé au sein de l'acétone (blocage de la fonction amine): M = 247. *m/e* %: 248 ([M + H]⁺, 100); 206 (39); 202 (43); 192 (24); 58 (23).

6.8.2.3. 7-Ethoxy-9-méthylidéca-1,9-diène-5-yn-4-ylamine: 7c. Rdt = 79%. En théorie 2 diastéréoisomères, 1 seul visible en RMN. IR: 3380f, 3300f, 1600f (NH₂); 3080m, 1640m, 1010f, 920m (CH=CH₂); 3080m, 1640m, 900m (CH₂=C); 2230tf (C≡C); 1095F (C–O–C). RMN ¹H: 1.20 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.0 Hz); 1.70 (s large, 2H, NH₂); 1.77 (s, 3H, CH₃C=); 2.15–2.65 (m, 4H, CH₂); 3.20–4.55 (m, 4H, CH–O, CHN, CH₂O); 4.81 (s, 2H, CH₂=C); 4.95–5.30 (m, 2H, CH₂=CH); 5.60–6.15 (m, 1H, CH=). RMN ¹³C: 14.88 (CH₃); 22.61 (CH₃C=); 42.15, 43.91 (CH₂); 42.75 (C₁); 63.81 (CH₂O); 68.11 (C₄); 81.50 (C₃); 88.34 (C₂); 112.80 (CH₂=C); 117.99 (CH₂=CH); 133.84 (CH=); 141.23 (C=). SM: (IC⁺, CH₄), spectre réalisé au sein de l'acétone (blocage de la fonction amine): M = 247. *m/e* %: 248 ([M + H]⁺, 100); 206 (22); 202 (44); 192 (36); 162 (15); 58 (35).

6.8.2.4. 7-Ethoxydéca-1-én-5,9-diyn-4-ylamine: 7d. Rdt = 82%. En théorie 2 diastéréoisomères, 1 seul visible en RMN. IR: 3360f, 3280f, 1590f (NH₂); 3300m, 2120tf, 630F (C≡CH); 3080f, 1640f, 1000f, 920m (CH=CH₂); 2240tf (C≡C); 1090F (C–O–C). RMN ¹H: 1.16 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.0 Hz); 1.68 (s, 2H, NH₂); 1.99 (t, 1H, ≡CH, *J* = 2.4 Hz); 2.20–2.45 (m, 2H, CH₂); 2.53 (dd, 2H, CH₂C≡, *J* = 6.5 Hz et *J* = 2.4 Hz); 3.20–3.95 (m, 3H, CHN, CH₂O); 4.15 (td, 1H, CH–O, *J* = 6.5 Hz et *J* = 1.4 Hz); 4.90–5.30 (m, 2H, CH₂=); 5.55–6.10 (m, 1H, CH=). RMN ¹³C: 14.82 (CH₃); 26.37 (CH₂C≡); 42.06 (CH₂); 42.78 (C₁); 64.26 (CH₂O); 67.66 (C₄); 70.11 (≡CH); 79.89 (C≡); 80.37 (C₃); 88.87 (C₂); 118.20 (CH₂=); 133.77 (CH=). SM: (IC⁺, CH₄), spectre réalisé au sein de l'acétone (blocage de la fonction amine): M = 231. *m/e* %: 232 ([M + H]⁺, 100); 192 (27); 190 (52); 186 (22); 58 (22).

6.8.2.5. 7-Ethoxy-8-méthyl-déca-1-én-5,9-diyn-4-ylamine: 7e. Rdt = 73%. 2 diastéréoisomères visibles: 55/45. IR: 3370f, 3280f, 1595f (NH₂); 3300m, 2120tf, 635F (C≡CH); 3080f, 1640f, 1000f, 920m (CH=CH₂); 2220tf (C≡C); 1095F (C–O–C). RMN ¹H: 1.15 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz); 1.20 (d, 3H, CH₃CH, *J* = 7.1 Hz); 1.52 (s large, 2H, NH₂); 2.00–2.10 (m, 1H, ≡CH); 2.20–2.40 (m, 2H, CH₂); 2.50–2.90 (m, 1H, CHCH₃); 3.20–4.15 (m, 4H, CH–O, CHN, CH₂O); 4.90–5.25 (m, 2H, CH₂=); 5.55–6.10 (m, 1H, CH=). RMN ¹³C: 14.79 (CH₃); 16.11, 16.76 (CH₃CH); 31.41, 32.01 (CHCH₃); 42.15 (CH₂); 42.84 (C₁); 64.50 (CH₂O); 69.63, 69.78 (≡CH); 72.29, 72.38 (C₄); 79.30, 79.62 (C₃); 85.14 (C≡); 89.32, 89.56 (C₂); 118.11, 118.17 (CH₂=); 133.81, 133.86 (CH=). SM: (IC⁺, CH₄), spectre réalisé au sein de l'acétone (blocage de la fonction amine): M = 245. *m/e* %: 246 ([M + H]⁺, 100); 204 (53); 200 (24); 192 (30); 58 (30).

6.9. Préparation des carbamates 8

6.9.1. Mode opératoire général

Ils sont préparés selon [15] (conditions g): à 0.027 mol d'amine **3** au sein de 80 ml de CHCl₃ distillé, on ajoute 0.054 mol (4.2 ml) de CH₃OCOCl en veillant à ce qu'il n'y ait pas d'augmentation de température. Avec précaution, on additionne 0.068 mol (9.5 ml) de Et₃N, puis 0.162 mol (22.4 g) de K₂CO₃. Le milieu réactionnel est alors chauffé au reflux du chloroforme pendant 12 h puis ramené à température ambiante et versé sur de l'eau glacée (150 ml). La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite par 2 × 50 ml d'éther. Les phases organiques sont ensuite réunies, séchées sur K₂CO₃ et les solvants sont éliminés sous pression réduite. Afin de s'affranchir de l'excès de chloroformiate de méthyle, le produit brut est maintenu sous agitation pendant 2 h à température ambiante en présence de 35 g d'une solution de NaOH/CH₃OH à 4%. Après évaporation du méthanol sous pression réduite, le produit brut est dilué dans l'éther, lavé par 4 × 50 ml d'eau, puis séché sur K₂CO₃. Les solvants sont éliminés sous pression réduite et le produit est isolé par évaporation-piégeage.

6.9.2. Carbamates 8

6.9.2.1. 7,7-Diéthoxyhept-1-én-5-yn-4-ylcarbamate de méthyle: 8a. Rdt = 91%. IR: 3320F (NH); 3080f, 1640f, 1010F, 920m (CH=CH₂); 2250tf (C≡C); 1730F (CO); 1530F (NH–CO); 1250F (CO–O–C); 1140F, 1055F (C–O–C). RMN ¹H: 1.13 (t, 6H, CH₃, *J* = 7.1 Hz); 2.20–2.50 (m, 2H, CH₂); 3.20–3.90 (m, 4H, CH₂O); 3.58 (s, 3H, CH₃O); 4.35–4.70 (m, 1H, CHN); 4.85–5.30 (m, 4H, O–CH–O, NH, CH₂=); 5.50–6.05 (m, 1H, CH=). RMN ¹³C: 14.76 (CH₃); 39.80 (CH₂); 42.54 (C₁); 52.03 (CH₃O); 60.56 (CH₂O); 78.67 (C₃); 83.83 (C₂);

90.96 (C₄); 118.77 (CH₂=); 132.49 (CH=); 155.67 (CO). SM (IC⁺, CH₄): *m/e* (%): 284 ([M + C₂H₅]⁺, 7); 256 ([M + H]⁺, 2); 214 ([M + H]⁺ – CH₃CH=CH₂, 24); 210 ([M + H]⁺ – CH₃CH₂OH, 100); 182 (12).

6.9.2.2. 7,7-Diéthoxy-3-méthylhept-1-én-5-yn-4-ylcarbamate de méthyle: 8b. Rdt = 63%. 2 diastéréoisomères: 55/45. IR: 3320F (NH); 3080f, 1640f, 1015F, 920m (CH=CH₂); 2250tf (C≡C); 1720F (CO); 1525F (NH–CO); 1260F (CO–O–C); 1140F, 1055F (C–O–C). RMN ¹H: 0.80–1.45 (m, 9H, CH₃, CH₃CH); 2.15–2.65 (m, 1H, CHCH₃); 3.25–3.95 (m, 4H, CH₂O); 3.67 (s, 3H, CH₃O); 4.35–4.65 (m, 1H, CHN); 4.80–6.20 (m, 5H, O–CH–O, NH, CH=CH₂). RMN ¹³C: 14.97 (CH₃); 15.27, 16.82 (CH₃CH); 42.33, 42.75 (CHCH₃); 47.64 (C₁); 52.15 (CH₃O); 60.68 (CH₂O); 79.51, 79.86 (C₃); 82.37, 83.09 (C₂); 91.11 (C₄); 116.35, 117.16 (CH₂=); 138.34, 138.67 (CH=); 155.70, 155.91 (CO).

6.9.2.3. 7,7-Diéthoxy-2-méthylhept-1-én-5-yn-4-ylcarbamate de méthyle: 8c. Rdt = 72%. IR: 3320F (NH); 3080f, 1650f, 895m (CH₂=C); 2240tf (C≡C); 1720F (CO); 1525F (NH–CO); 1250F (CO–O–C); 1135F, 1050F (C–O–C). RMN ¹H: 1.21 (t, 6H, CH₃, *J* = 7.1 Hz); 1.77 (s, 3H, CH₃C=); 2.41 (d, 2H, CH₂, *J* = 7.1 Hz); 3.25–3.95 (m, 4H, CH₂O); 3.67 (s, 3H, CH₃O); 4.50–5.35 (m, 5H, O–CH–O, CHNH, CH₂=). RMN ¹³C: 14.79 (CH₃); 21.95 (CH₃C=); 41.47 (C₁); 43.91 (CH₂); 52.03 (CH₃O); 60.56 (CH₂O); 78.40 (C₃); 84.37 (C₂); 91.02 (C₄); 114.14 (CH₂=); 140.25 (C=); 155.73 (CO).

6.9.2.4. 7,7-Diéthoxyhept-1,5-diyn-4-ylcarbamate de méthyle: 8d. Rdt = 86%. IR: 3300F large (NH, ≡CH); 2240tf (C≡C); 2130tf, 635m (C≡CH); 1725F (CO); 1525F (NH–CO); 1255F (CO–O–C); 1140F, 1055F (C–O–C). RMN ¹H: 1.22 (t, 6H, CH₃, *J* = 7.1 Hz); 2.09 (t, 1H, ≡CH, *J* = 2.5 Hz); 2.62 (dd, 2H, CH₂, *J* = 5.5 Hz et *J* = 2.5 Hz); 3.25–3.95 (m, 4H, CH₂O); 3.69 (s, 3H, CH₃O); 4.50–4.90 (m, 1H, CHN); 5.05–5.50 (m, 2H, O–CH–O, NH). RMN ¹³C: 14.88 (CH₃); 26.13 (CH₂); 42.03 (C₁); 52.30 (CH₃O); 60.77 (CH₂O); 71.33 (≡CH); 78.82, 79.09 (C₃, C≡); 82.73 (C₂); 90.96 (C₄); 155.58 (CO).

6.9.2.5. 7,7-Diéthoxy-3-méthylhept-1,5-diyn-4-ylcarbamate de méthyle: 8e. Rdt = 80%. 2 diastéréoisomères: 80/20. IR: 3300F large (NH, ≡CH); 2250tf (C≡C); 2120tf, 635m (C≡CH); 1725F (CO); 1525F (NH–CO); 1255F (CO–O–C); 1140F, 1050F (C–O–C). RMN ¹H: 1.22 (t, 6H, CH₃, *J* = 6.9 Hz); 1.28 et 1.48 (2d, 3H, CH₃CH, *J*₁ = 6.9 Hz et *J*₂ = 7.1 Hz); 2.17 et 2.30 (2d, 1H, ≡CH, *J*₁ = 2.2 Hz et *J*₂ = 2.5 Hz); 2.65–3.05 (m, 1H, CHCH₃); 3.30–4.05 (m, 4H, CH₂O); 3.69 (s, 3H, CH₃O); 4.40–4.70 (m, 1H, CHN); 5.10–5.60 (m, 2H, O–CH–O, NH). RMN ¹³C: 14.85 (CH₃); 16.94, 17.42

(CH₃CH); 31.89, 32.07 (CHCH₃); 47.08, 47.37 (C₁); 52.30 (CH₃O); 60.68, 60.74 (CH₂O); 70.90, 71.03 (≡CH); 79.33, 80.20, 81.24 (C₃, C≡); 82.55, 83.68 (C₂); 90.99 (C₄); 155.61, 155.97 (CO).

6.10. Préparation des aldéhydes 9

6.10.1. Mode opératoire général

Ils sont préparés selon [6,16] (conditions h): l'aldéhyde est obtenu par addition de 9 ml de HCOOH à 0.01 mol d'acétal **8** en solution dans 18 ml de CHCl₃. Le mélange est alors chauffé 3 h à 40°C. Le milieu réactionnel est ensuite ramené à 20°C et versé sur de l'eau glacée (40 ml). On élimine l'acide formique en lavant la phase organique par 2 × 30 ml d'eau. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants sous pression réduite, le produit est isolé par distillation au Kugelrohr.

6.10.2. Aldéhydes 9

6.10.2.1. 7-Oxohept-1-én-5-yn-4-ylcarbamate de méthyle: 9a. Eb. 130°C/0.1 Torr. Rdt = 70%. IR: 3320F (NH); 3080f, 1640f, 1000m, 930m (CH=CH₂); 2240tf, 2210F (C≡C); 1725F (CO); 1670F (CO aldéhyde); 1525F (NH-CO); 1260F (CO-O-C). RMN ¹H: 2.30–2.70 (m, 2H, CH₂); 3.70 (s, 3H, CH₃O); 4.50–4.90 (m, 1H, CHN); 5.00–5.40 (m, 2H, CH₂=); 5.50–6.20 (m, 2H, NH, CH=); 9.21 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C: 38.66 (CH₂); 42.66 (C₁); 52.24 (CH₃O); 82.13 (C₃); 94.66 (C₂); 119.54 (CH₂=); 131.60 (CH=); 155.76 (CO); 176.32 (C₄). SM: (IC⁺, CH₄); *m/e* (%): 182 ([M + H]⁺, 100); 150 (13); 140 (29); 107 (14); 76 (16).

6.10.2.2. 3-Méthyl-7-oxohept-1-én-5-yn-4-ylcarbamate de méthyle: 9b. Eb. 130°C/0.1 Torr. Rdt = 90%. 2 diastéréoisomères: 60/40. IR: 3320F (NH); 3080f, 1640f, 1000m, 920m (CH=CH₂); 2220f, 2210m (C≡C); 1725F (CO); 1670F (CO aldéhyde); 1525F (NH-CO); 1255F (CO-O-C). RMN ¹H: 1.17 et 1.18 (2d, 3H, CH₃CH, *J* = 6.9 Hz); 2.10–2.80 (m, 1H, CHCH₃); 3.70 (s, 3H, CH₃O); 4.40–4.75 (m, 1H, CHN); 4.85–6.40 (m, 4H, NH, CH=CH₂); 9.21 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C: 15.39, 16.67 (CH₃CH); 41.70, 42.30 (CHCH₃); 47.76 (C₁); 52.39 (CH₃O); 82.94, 83.26 (C₃); 93.56, 94.15 (C₂); 117.22, 117.99 (CH₂=); 137.38, 137.65 (CH=); 156.00 (CO); 176.29 (C₄).

6.10.2.3. 2-Méthyl-7-oxohept-1-én-5-yn-4-ylcarbamate de méthyle: 9c. Eb. 130°C/0.1 Torr. Rdt = 90%. IR: 3320F (NH); 3080f, 1640f, 900m (CH₂=C); 2260m, 2210F (C≡C); 1725F (CO); 1670F (CO aldéhyde); 1525F (NH-CO); 1250F (CO-O-C). RMN ¹H: 1.78 (s, 3H, CH₃C≡); 2.48 (d, 2H, CH₂, *J* = 7.2 Hz); 3.69 (s, 3H, CH₃O); 4.30–5.70 (m, 4H, CHNH, CH₂=); 9.19 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C: 21.89 (CH₃C≡); 41.62 (C₁); 42.81

(CH₂); 52.38 (CH₃O); 82.16 (C₃); 95.23 (C₂); 115.01 (CH₂=); 139.41 (C≡); 155.85 (CO); 176.41 (C₄).

6.10.2.4. 7-Oxohept-1,5-diyn-4-ylcarbamate de méthyle: 9d. Eb. 135°C/0.1 Torr. Rdt = 64%. IR: 3300F large (NH, ≡CH); 2260m, 2210F (C≡C); 2130tf, 640F (C≡CH); 1725F (CO); 1670F (CO aldéhyde); 1525F (NH-CO); 1255F (CO-O-C). RMN ¹H: 2.18 (t, 1H, ≡CH, *J* = 2.4 Hz); 2.70 (dd, 2H, CH₂, *J* = 5.6 Hz et *J* = 2.4 Hz); 3.72 (s, 3H, CH₃O); 4.86 (dt, 1H, CHN, *J* = 8.8 Hz et *J* = 5.6 Hz); 5.57 (d, 1H, NH, *J* = 8.9 Hz); 9.22 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C: 25.33 (CH₂); 42.21 (C₁); 52.59 (CH₃O); 72.20 (≡CH); 77.89 (C≡); 82.19 (C₃); 93.02 (C₂); 155.64 (CO); 176.26 (C₄).

6.10.2.5. 3-Méthyl-7-oxohept-1,5-diyn-4-ylcarbamate de méthyle: 9e. Eb. 135°C/0.1 Torr. Rdt = 80%. 2 diastéréoisomères: 70/30. IR: 3280F large (NH, ≡CH); 2210m, 2190tf (C≡C); 2110tf, 640F (C≡CH); 1720F (CO); 1660F (CO aldéhyde); 1520F (NH-CO); 1250F (CO-O-C). RMN ¹H: 1.30 et 1.34 (2d, 3H, CH₃CH, *J*₁ = 7.0 Hz et *J*₂ = 6.9 Hz); 2.29 (d, 1H, ≡CH, *J* = 2.5 Hz); 2.70–3.10 (m, 1H, CHCH₃); 3.71 (s, 3H, CH₃O); 4.50–4.90 (m, 1H, CHN); 5.85 (d apparent, 1H, NH, *J* = 9.0 Hz); 9.22 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C: 16.76, 17.15 (CH₃CH); 31.14 (CHCH₃); 47.19, 47.58 (C₁); 52.33 (CH₃O); 71.66 (≡CH); 82.40, 82.79 (C≡, C₃); 92.07, 92.81 (C₂); 155.88 (CO); 176.20 (C₄).

6.10.3. Application: synthèses à partir de 9a

6.10.3.1. 7-Hydroxydéca-1,9-diène-5-yn-4-ylcarbamate de méthyle: 10a. Il est obtenu par action du bromure d'allylzinc sur **9a**. Rdt = 70%. IR: 3400F (OH); 3320F (NH); 3080f, 1640f, 1000m, 930m (CH=CH₂); 1700F (CO); 1533F (NH-CO); 1255F (CO-O-C). RMN ¹H: 2.25–2.60 (m, 4H, CH₂); 3.67 (s, 3H, CH₃O); 3.90 (s, 1H, OH); 4.20–4.70 (m, 2H, CH); 4.95–5.35 (m, 4H, CH₂=); 5.45–6.15 (m, 3H, NH, CH=). RMN ¹³C: 39.80, 41.80 (CH₂); 42.60 (C₁); 52.06 (CH₃O); 61.10 (C₄); 83.24 (C₃); 83.98 (C₂); 117.93, 118.50 (CH₂=); 132.73, 133.09 (CH=); 156.00 (CO). SM: *m/e* (%): 223 (M⁺, non visible); 182 (100); 164 (28); 140 (24); 122 (15); 107 (45); 79 (78); 77 (69); 59 (59); 41 (63).

6.10.3.2. 4-Amino-7-hydroxydéca-1,9-diène-5-yne: 11a. Il est obtenu selon [17] à partir de **10a**. Rdt = 65%. IR: 3400F (OH); 3360m, 3280m, 1585m, 870m (NH₂); 3080f, 1645f, 995m, 920F (CH=CH₂). RMN ¹H: 2.15–2.55 (m, 4H, CH₂); 2.80 (s, 3H, OH, NH₂); 3.30–3.60 (m, 1H, CHN); 4.35–4.60 (m, 1H, CHO); 4.80–5.25 (m, 4H, CH₂=); 5.45–6.10 (m, 2H, CH=). RMN ¹³C: 42.10, 42.65 (CH₂); 42.80 (C₁); 61.35 (C₄); 85.03, 85.56 (C₂, C₃); 117.81, 118.55 (CH₂=); 132.85, 133.56 (CH=).

References

- [1] (a) D.J. Hart, K. Kanai, D.G. Thomas, T.K. Yang, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 289. (b) D.C. Ha, D.J. Hart, T.K. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4819.
- [2] G. Cainelli, D. Giacomini, M. Panunzio, G. Martelli, G. Spunta, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5369.
- [3] N. El Alami, C. Belaud, J. Villieras, *Synth. Commun.* 18 (1988) 2073.
- [4] L. Leboutet, G. Courtois, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* 420 (1991) 155.
- [5] G. Courtois, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* 548 (1997) 269.
- [6] A. Gorgues, *Janssen Chimica Acta* 4 (1986) 21.
- [7] B. Grant, C. Djerassi, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 968.
- [8] R.A. Raphael, *Acetylenic Compounds in Organic Synthesis*, Butterworths, London, 1955, p. 200.
- [9] F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet, J.M. Conia, *Synthesis* (1978) 63.
- [10] K. Nützel, in: Houben Weyl (Ed.), *Methoden der Organischen Chemie*, vol. 13/2a, Verlag, Stuttgart, 1973, p. 329.
- [11] S.T. Ioffe, A.N. Nesmeyanov, in: A.N. Nesmeyanov, K.A. Kocheshkov (Eds.), *The Organic Compounds of Magnesium, Beryllium, Calcium, Strontium and Barium*, North-Holland, Amsterdam, 1967, p. 461.
- [12] B.A. Trofimov, S.E. Korostova, *Russian Chem. Rev.* 44 (1) (1975) 41.
- [13] F. Barbot, Ph. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* 170 (1979) 1.
- [14] F. Barbot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* II (1983) 83.
- [15] E.J. Corey, M.G. Bock, A.P. Kozikowski, A.V. Rama Rao, D. Floyd, B. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.* 19 (1978) 1051.
- [16] A. Gorgues, A. Le Coq, *Tetrahedron Lett.* 20 (1979) 4825.
- [17] P.M. Wovkulich, M.R. Uskokovic, *Tetrahedron* 41 (1985) 3455.
- [18] A. Krantz, G.S. Lipkowitz, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4156.
- [19] C. Sahlberg, S.B. Ross, I. Fagervall, A.L. Ask, A. Claesson, *J. Med. Chem.* 26 (1983) 1036.
- [20] T.M. Bargar, R.J. Broersma, L.C. Creemer, J.R. Mc Carthy, J.M. Hornsperger, M.G. Palfreyman, J. Wagner, M.J. Jung, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 315.
- [21] (a) F. Barbot, L. Poncini, B. Randrianoelina, Ph. Miginiac, *J. Chem. Res. (S)* (1981) 343. (b) F. Barbot, L. Poncini, B. Randrianoelina, Ph. Miginiac, *J. Chem. Res. (M)* (1981) 4016.
- [22] M. Gaudemar, *Ann. Chim. Fr.* 1 (13) (1956) 1161.
- [23] Ch. Prevost, Ph. Miginiac, L. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1964) 2485.
- [24] L. Miginiac, Ph. Miginiac, Ch. Prevost, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1965) 3560.
- [25] W.G. Young, J.F. Lane, A. Loshokoff, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* 59 (1937) 2441.
- [26] L. Miginiac–Groizeleau, *Ann. Chim. Fr.* 6 (13) (1961) 1071.
- [27] J.L. Moreau, *Organometallic derivatives of allenes and ketenes*, in: S. Patai (Ed.), *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, Wiley, New York, 1980, p. 363.