

SYNTHESE D'AMINO-ALCOOLS ALLENIQUES.

Alain DOUTHEAU, Adama SABA, Jacques GORE\*

Laboratoire de Chimie Organique 1, ERA 611 du CNRS, Université Claude Bernard Lyon I,  
 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cédex,

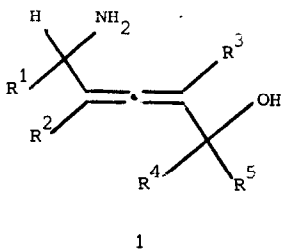
et Gérard QUASH,

Unité de Virologie fondamentale et appliquée, INSERM U51,  
 1 Place du Professeur J. Renaut, 69371 Lyon Cédex 2.

**Abstract.** The entitled alcohols are obtained by reaction of cuprous reagents with  $\alpha$ -acetylenic epoxides bearing a phthalimido group in  $\alpha'$  position, followed by hydrazinolysis. They show an inhibitory effect on the growth of certain transformed cells in tissue culture.

La littérature récente fait état de travaux assez nombreux ayant trait à la synthèse d'amines  $\alpha$ -alléniques (1). L'intérêt pour ces composés apparaît partiellement dicté par le fait que certains d'entre eux possèdent une activité biologique, notamment dans le domaine de l'inhibition irréversible d'enzymes (1f) (2). Ces propriétés ne semblent pas imputables uniquement à la fonction amine puisque d'autres composés alléniques possèdent, ou sont présumés posséder, des activités similaires (3).

Cet intérêt marqué pour les  $\alpha$ -amino-allènes nous conduit à communiquer nos résultats concernant la synthèse d'amino-alcools alléniques de type 1. Nos travaux en ce domaine ont été provoqués par le fait que certains dérivés insaturés  $\alpha, \alpha'$ -difonctionnels sont connus pour avoir simultanément une action sur l'activité enzymatique et sur la croissance de cellules cancéreuses (4).



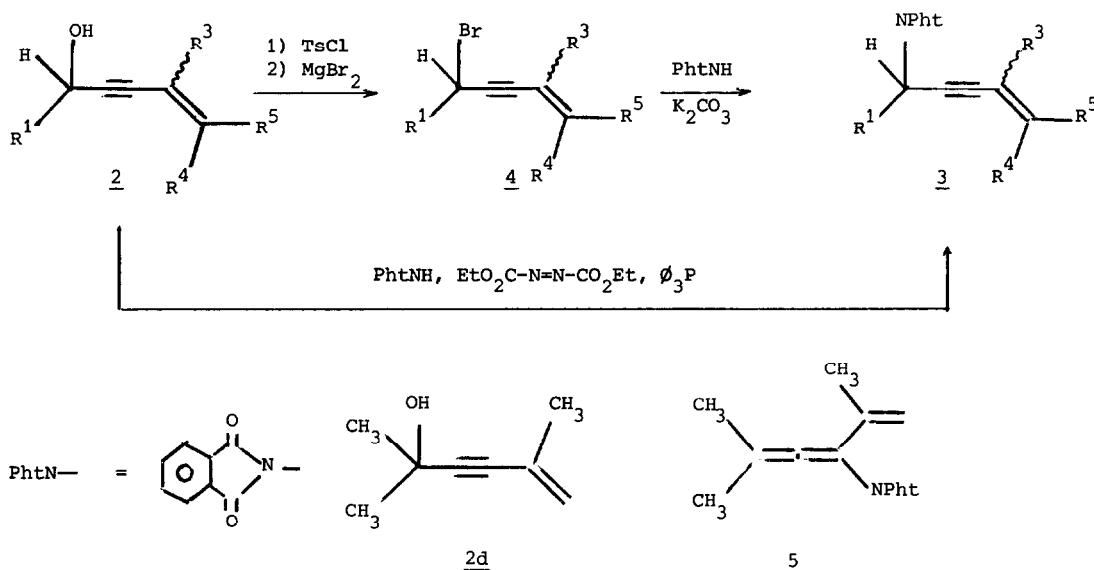
- 1a  $R^1 = R^4 = R^5 = H$   
 $R^3 = CH_3$   $R^2 = C_2H_5$
- 1b  $R^1 = R^4 = R^5 = H$   
 $R^2 = R^3 = CH_3$
- 1c  $R^4 = R^5 = H$   
 $R^1 = R^3 = CH_3$   $R^2 = C_2H_5$
- 1d  $R^1 = R^5 = H$   $R^2 = C_2H_5$   
 $R^3, R^4 = -(CH_2)_4-$

Nous avons choisi, pour accéder aux composés 1, de former la fonction alcool  $\alpha$ -allénique à partir d'un substrat possédant une fonction amine primaire potentielle en utilisant la réaction d'ouverture d'époxydes  $\alpha$ -acétyléniques par des organo-cuivreux (5).

Le point de départ de notre synthèse est un ène-4 yne-2 ol-1 2 (6) qui peut être transformé en phthalimido-1 yne-2 ène-4 3 avec un rendement convenable (tableau 1) par l'une des deux méthodes suivantes :

\* méthode a : passage au bromure 4 (6) puis traitement de ce dernier par le phthalimidure de potassium dans le DMF (7).

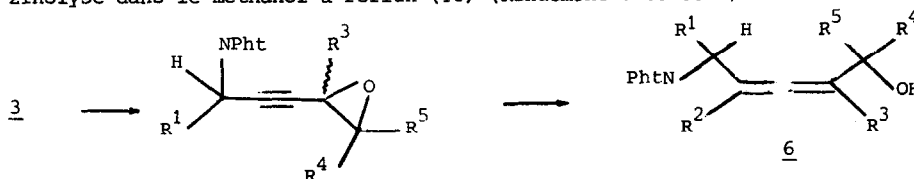
\* méthode b : réaction directe sur l'alcool du phthalimide en présence d'azodicarboxylate d'éthyle et de triphénylphosphine (8). Cette réaction n'a pu être appliquée à l'alcool 2d qui, dans les mêmes conditions, conduit au phthalimido allène 5 ( $\sim 20$  %) comme seul produit isolable (9).



série	méthode	Rdt <u>2</u> → <u>3</u>
a $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ $\text{R}^3 = \text{CH}_3$	a	65 %
b $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$	b	60 %
c $\text{R}^1 = \text{R}^5 = \text{H}$ $\text{R}^3, \text{R}^4 = -(\text{CH}_2)_4-$	a	70 %

Tableau 1

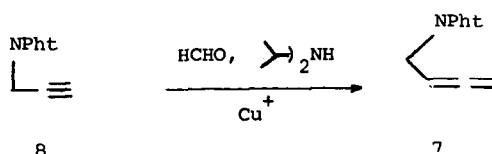
L'action du diméthylcuprate de lithium sur les époxydes issus des enynes 3 (acide m-chloro perbenzoïque,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ$ ) ne conduit aux alcools 6 qu'avec de faibles rendements. Par contre, l'utilisation d'un organo-cuivreux préparé dans le THF selon (10) par réaction du bromure d'éthyl-magnésium avec 4 équivalents de bromure cuivreux a permis d'accéder à ces mêmes composés 6 avec des rendements convenables (tableau 2). La transformation des phtalimido allènes 6 en amino-alcools alléniques 1 peut être effectuée par hydrazinolyse dans le méthanol à reflux (11) (Rendement : 60-80 %).



Composé de départ	Réactif	<u>6</u>	Rdt <u>3</u> → <u>6</u>
<u>3a</u>	EtMgBr-CuBr	<u>6a</u> $\begin{matrix} R^1 = R^4 = R^5 = H \\ R^3 = CH_3 \quad R^2 = C_2H_5 \end{matrix}$	63 %
	$\text{Me}_2\text{CuLi}$	<u>6b</u> $\begin{matrix} R^1 = R^4 = R^5 = H \\ R^2 = R^3 = CH_3 \end{matrix}$	20 %
<u>3b</u>	EtMgBr-CuBr	<u>6c</u> $\begin{matrix} R^4 = R^5 = H \\ R^1 = R^3 = CH_3 \\ R^2 = C_2H_5 \end{matrix}$	60 %
<u>3c</u>	EtMgBr-CuBr	<u>6d</u> $\begin{matrix} R^1 = R^5 = H \\ R^2 = C_2H_5 \\ R^3, R^4 = -(CH_2)_4^- \end{matrix}$	63 %
	$\text{Me}_2\text{CuLi}$	<u>6e</u> $\begin{matrix} R^1 = R^5 = H \\ R^2 = CH_3 \\ R^3, R^4 = -(CH_2)_4^- \end{matrix}$	21 %

Tableau 2

La méthode ci-dessus décrite permet donc l'accès à des amino-alcools alléniques 1 tétrasubstitués sur l'enchaînement allénique ( $R_2$  et  $R_3 \neq H$ ). Nous avons tenté d'accéder à des composés 1 disubstitués ( $R^2 = R^3 = H$ ) en utilisant l' $\alpha$ -phtalimido-allène 7 qui peut être préparé à partir du phtalimide propargylique 8 (Rdt 45 %) en utilisant la synthèse d'allènes récemment mise au point par CRABBE et coll. (12). Malheureusement, toutes les tentatives pour obtenir les composés 6 via un allényl-lithium (13) se sont soldées par des échecs résultant vraisemblablement de l'attaque du groupe phtalimido par les bases utilisées (Butyl-lithium, diisopropylamidure de lithium) (14).



Des tests ont été effectués concernant l'activité des amino-alcools 1 sur la croissance de cellules de rein de rat normales (LA<sub>31</sub> NRK<sub>33</sub>) et transformées (LA<sub>31</sub> NRK<sub>39</sub> et NRKB<sub>77</sub>) cultivées "in vitro". A des concentrations micromolaires, ils inhibent la croissance des deux types de cellules mais 1b montre un effet plus marqué sur les cellules transformées (60 % d'inhibition) que sur les cellules normales (37 % d'inhibition). Nous continuons nos travaux sur la synthèse de composés homologues pour tenter d'obtenir une inhibition plus sélective de la croissance des cellules transformées.

(Ce travail a bénéficié d'une aide de la DGRST dans le cadre de l'action "Cancérogénèse et pharmacologie du cancer").

### Références

- (1) a) A.CLAESSON et C.SAHLBERG, Tetrahedron Letters, 1978, 1319.  
 b) M.BERTRAND, J.L.GRAS et B.S.GALLEDOU, Tetrahedron Letters, 1978-2873.  
 c) C.SANTELLI, Tetrahedron Letters, 1980, 21, 2893.  
 d) G.COURTOIS, M.HARAMA et P.MIGINIAC, J.Organomet.Chem., 1981, 218, 1.  
 e) A.DOUTHEAU, A.SABA et J.GORE, Synth.Comm. sous presse.  
 f) C.SAHLBERG et A.CLAESSON, Acta Chem.Scand. série B sous presse (nous remercions A.CLAESSON pour nous avoir communiqué son manuscrit avant publication).
- (2) A.KRANTZ et G.S.LIPKOWITZ, J.Amer.Chem.Soc., 1977, 99, 4156.
- (3) N.SEILER, M.J.JUNG et J.KOCH-WEßER "Enzymes-activated irreversible inhibitors" Elsevier, Amsterdam 1978, p.1 et 305.
- (4) a) N.RELYERA et R.RANDO, Biochem.Biophys.Res.Comm.1975, 67, 392.  
 b) A.DOUTHEAU, A.SABA, J.GORE et G.QUASH, à paraître.
- (5) a) P.R.ORTIZ DE MONTELLANO, Chem.Comm.1973, 709.  
 b) P.VERMEER, J.MEIJER, C. DE GRAAF et H.SCHREURS, Rec.Trav.Chim.1974, 93, 46.  
 c) C.CAHIEZ, A.ALEXAKIS et J.F.NORMANT, Synthesis, 1978, 528.
- (6) F.DELBECQ, R.BAUDOUY et J.GORE, Nouv.J. de Chimie, 1979, 5, 321.
- (7) L.BRANDSMA "Preparative acetylenic chemistry", Elsevier, Amsterdam 1971, p.165.
- (8) O.MITSUNOBU, Synthesis, 1981, p.1.
- (9) Des produits de structure voisine ont été récemment isolés et décrits : F.G.KATHAWALA, H.F.SCHUSTER et M.J.SHAPIRO, Tetrahedron Letters, 1981, 22, 3703.
- (10) P.VERMEER, J.MEIJER et L.BRANDSMA, Rec.Trav.Chim. 1975, 94, 112.
- (11) K.BALENOVIC, I.JAMBRESIC et B.URBAS, J.Org.Chem. 1954, 19, 1589.
- (12) P.CRABBE, H.FILLION, D.ANDRE et J.L.LUCHE, Chem.Comm., 1979, 859.
- (13) J.C.CLINET et G.LINSTRUMELLE, Synthesis, 1981, 875, et réf. citées.
- (14) L'impossibilité de substituer, via un acétylure, l'hydrogène acétylénique du phtalimide 8 a été elle aussi récemment mentionnée :  
 B.E.Mc CARRY et M.SAVARD, Tetrahedron Letters, 1981, 22, 5153.

(Received in France 25 March 1982)