

SYNTHÈSE DE DIÈNES-1,4 FONCTIONNALISÉS PAR ADDITION DE ZINCIQUES ALLYLIQUES FONCTIONNALISÉS SUR DES ALCYNES VRAIS ET LEUR CYCLISATION EN HÉTÉROCYCLES OU CARBOCYCLES

P. KNOCHEL * et J.F. NORMANT

*Laboratoire de Chimie des Organo-éléments, tour 44 Université P. & M. Curie, 4 place Jussieu
 75230 PARIS Cédex 05 (France)*

(Reçu le 20 décembre 1985)

Summary

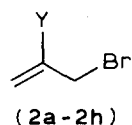
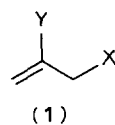
The regiospecific addition of functionalized allylic bromides to terminal alkynes in the presence of zinc furnishes a great variety of highly functionalized 1,4-dienes with moderate to good yields. The synthetic utility of these 1,4-dienes is demonstrated by various cyclization reactions leading to an α -methylene- γ -butyrolactone, to 3,5-difunctionalized piperidines, to a cyclic triester and to 6- or 7-membered phosphorus heterocyclic compounds.

Résumé

L'addition régiospécifique de bromures allyliques fonctionnalisés sur les alcynes vrais permet d'avoir un accès facile à une grande variété de diènes-1,4 hautement fonctionnalisés avec des rendements variant de 50 à 80%. Le potentiel synthétique de ces diènes-1,4 est démontré par leur utilisation dans une série de réactions de cyclisation conduisant à une α -méthylène- γ -butyrolactone, à des pipéridines bi-fonctionnalisées en position 3 et 5, à un triester cyclique ainsi qu'à des hétérocycles phosphorés à six et à sept chaînons.

A. Introduction

Les composés allyliques du type **1** sont des réactifs très utiles en synthèse organique. Ils peuvent être employés soit comme électrophile, soit comme nucléophile. Dans le premier cas, le groupement X doit être un groupe partant ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OSO}_2\text{R}, \text{OCOR}$), tandis que la nature du groupement fonctionnel Y



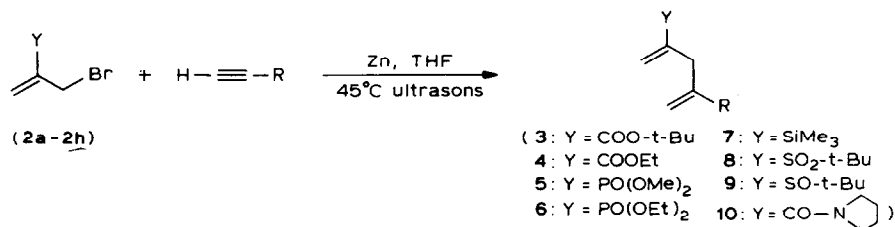
- | | |
|------------------------------|--|
| (2a: Y = COO-t-Bu | 2e: Y = SiMe ₃ |
| 2b: Y = COOEt | 2f: Y = SO ₂ -t-Bu |
| 2c: Y = PO(OMe) ₂ | 2g: Y = SO-t-Bu |
| 2d: Y = PO(OEt) ₂ | 2h: Y = CONC ₄ H ₈) |

peut être très variée ($Y = \text{COOR}$ [1–4], COR [5], OSiMe_3 [6], OMe [7], SR [8], SOR [9], SO_2R [9,10], Cl [11], Br [12], CH_2SiMe_3 [13], SiMe_3 [14], SePh [15] et NO_2 [16]). Si, au contraire, le groupement X est un groupement électropositif ($X = \text{Li}$, MgBr , ZnBr , SnBr , CrLn , SiMe_3), alors le réactif **1** peut jouer le rôle d'un nucléophile; la nature du groupement Y peut là encore être très diverse ($Y = \text{COOR}$ [17,18], CONR_2 [19], OAc [20], OMe [4], Br [20], SiR_3 [21,22], SO_2R [23], PO(OR)_2 [18,24]). Nous décrivons dans ce mémoire l'addition des bromures allyliques fonctionnalisés **2a–2h** ($Y = \text{COOR}$, PO(OR)_2 , SiMe_3 , $\text{SO}_2\text{-t-Bu}$, SO-t-Bu , CONC_4H_8) sur les alcynes vrais en présence de zinc. La carbométallation d'alcynes par des réactifs allyliques non fonctionnalisés du type **1** ($X = \text{MgBr}$, BR_2 , ZnBr et $Y = \text{H}$, alkyl) est une réaction bien décrite [25]. Les bromures allyliques **2a–2h** sont d'un accès facile. Il ont été obtenus soit par des méthodes décrites, soit, dans le cas des composés nouveaux **2g** et **2h**, en appliquant des méthodes utilisées dans la synthèse des composés analogues (voir la partie expérimentale).

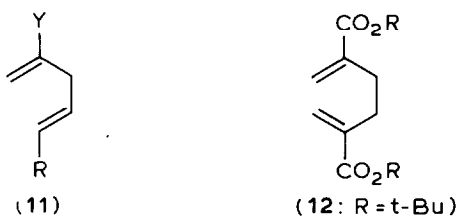
B. Synthèse de diènes-1,4 hautement fonctionnalisés par addition des bromures allyliques **2a–2h** sur des alcynes vrais en présence de zinc

L'addition des bromures allyliques **2a–2h** (1 équiv.) à une solution d'un alcyne terminal (environ 1.3 équiv.) dans le THF à 45°C en présence de zinc (environ 2.2 équiv.) fournit après hydrolyse les diènes-1,4 **3–10** avec des rendements moyens ou bons (voir le Schéma 1 et le Tableau 1). Pendant toute la durée de l'addition, le ballon réactionnel est plongé dans une cuvette à ultrasons. Le rôle des ultrasons [26] est double: ils confèrent au zinc une activation supplémentaire (voir partie expérimentale) et ils permettent d'obtenir une agitation efficace du milieu réactionnel fortement concentré ($\approx 1.6\text{ N}$).

L'addition est régiospécifique; dans tous les cas examinés, nous n'avons jamais détecté la présence de l'autre régioisomère possible **11**. La réaction entre le bromoester **2a** et l'hexyne a fait l'objet d'une étude plus détaillée. Lorsque l'on effectue la réaction avec un couple zinc–cuivre, un couple zinc–argent [27] ou si on emploie comme solvant de l'éther, un mélange de diméthylsulfoxyde et de THF (2/1), on observe la formation de quantités appréciables du dimère **12** provenant d'un couplage de Wurtz de l'ester **2a** par le zinc. En utilisant du zinc de bonne pureté (supérieure à 99.9%) et en effectuant la réaction suivant le procédé de Barbier [28], c'est-à-dire en engendrant l'espèce organométallique en présence de l'alcyne, on parvient alors à minimiser la formation du dimère **12** ($< 3.5\%$).



SCHEMA 1

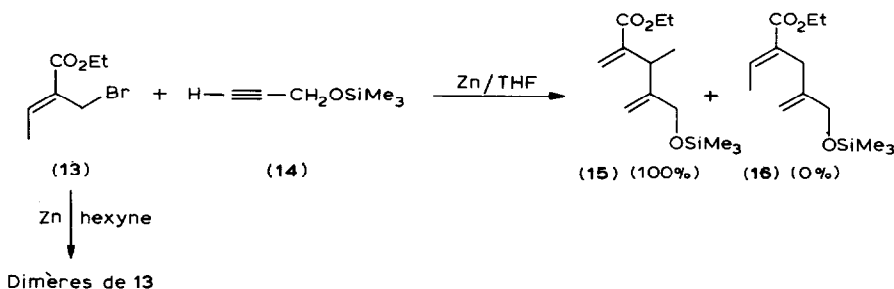


La réaction doit être effectuée en milieu relativement concentré (environ 1.6 M en bromure) car une dilution plus importante semble favoriser la formation de **12** au détriment du diène **3**.

Le Tableau 1 rassemble nos résultats et montre que la réaction est possible avec une grande variété d'alcynes. Cependant un encombrement important en α de la triple liaison rend l'addition plus difficile et on observe alors la formation de quantités plus importantes du dimère **12** (voir les essais 2, 7, 8 et 9 du Tableau 1). Certains groupes fonctionnels contenus dans l'alcyne semblent réagir avec le zinc intermédiaire, c'est le cas de la fonction acétate, allylsilane ou propargylsilane et dioxolane, ce qui conduit à de mauvais rendements (voir les essais 3, 6 et 9 du Tableau 1). La présence d'un groupement triméthylsilyloxy en α ou en β de la triple liaison facilite la réaction d'addition (comparer les essais 13, 14 et 15).

En considérant l'addition des bromures allyliques **2a-2h** sur l'alcool propargylique silylé **14**, on peut classer les groupements Y suivant leur capacité à faciliter l'addition du bromure correspondant **2** sur un alcyne: $\text{COO-t-Bu} > \text{PO(OEt)}_2 > \text{SO}_2\text{-t-Bu} > \text{PO(OMe)}_2 > \text{COOEt} > \text{SiMe}_3 > \text{CONC}_4\text{H}_9 \geq \text{SO-t-Bu}$. Une substitution supplémentaire du bromure allylique diminue sa réactivité vis-à-vis d'une addition sur un alcyne. C'est ainsi que le bromométhyl-2 butène-2 oate d'éthyle (**13**) [29] ne réagit plus avec l'hexyne dans nos conditions habituelles (on isole uniquement le dimère de **13**); en revanche, l'addition sur l'alcool propargylique silylé **14** conduit régiosélectivement à l'ester diénique **15** avec un rendement de 71% (pureté 80%). L'examen par RMN du proton du mélange réactionnel brut ne montre aucune trace de l'autre régio-isomère **16** (voir le Schéma 2).

Le mécanisme de la réaction n'est pas encore complètement éclairci, cependant on peut énoncer les faits suivants: (1) L'addition du zinc intermédiaire **17** (voir le Schéma 3) sur l'alcyne est plus rapide que la déprotonation de celui-ci. En effet une compétition notable entre la réaction de déprotonation et d'addition conduirait à de très mauvais rendements en diène **18** puisque l'on utilise 1,3 équivalents



SCHEMA 2

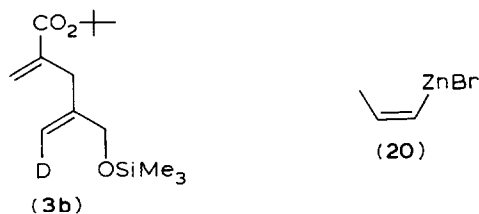
TABLEAU 1

ADDITION DES BROMURES ALLYLIQUES 2a-2h SUR DES ALCYNES EN PRÉSENCE DE ZINC

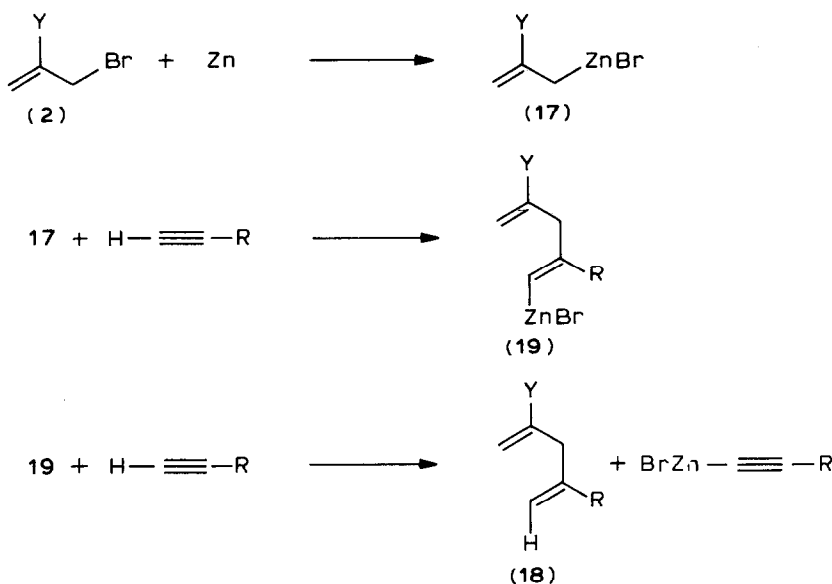
Essais	Bromure allylique	R (de $\text{RC}\equiv\text{CH}$)	Produit	Rendement ^a
1	2a	C_4H_9	3a	70
2	2a	$\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	3b	81
3	2a	CH_2SiMe_3	3c	24
4	2a	CH_2SPh	3d	55
5	2a	$\text{CH}_2\text{O tert-Bu}$	3e	64
6	2a	CH_2OAc	3f	47
7	2a	$\text{CH}(\text{Me})\text{OSiMe}_3$	3g	54
8	2a	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$	3h	60
9	2a	$\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix}$	3i	28
10	2a	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OSiMe}_3$	3j	70
11	2b	$\text{CH}_2\text{Otert-Bu}$	4a	62
12	2b	$\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	4b	68
13	2c	C_4H_9	5a	48
14	2c	$\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	5b	72 ^b
15	2c	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	5c	66 ^b
16	2d	$\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	6a	73 ^b
17	2d	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	6b	73 ^b
18	2e	C_6H_{13}	7a	50
19	2e	$\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	7b	60
20	2e	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	7c	60
21	2f	C_4H_9	8a	20
22	2f	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	8b	46 ^b
23	2f	$\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	8c	74 ^{b,c}
24	2g	$\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	9	43 ^b
25	2h	$\text{CH}_2\text{OSiMe}_3$	10	46 ^b

^a Tous les rendements indiqués se réfèrent à des produits analytiquement purs (pureté $\geq 95\%$) obtenus après distillation ou une chromatographie rapide. ^b Le produit est isolé sous sa forme alcool après hydrolyse du groupement triméthylsilyloxy (1 N HCl, 30 min, 0°C). ^c L'isolement sous la forme de son éther triméthylsilylé 8c' est également possible. Dans ce cas le rendement est moins élevé (48%). Il y a désilylation partielle lors de la purification sur la colonne de chromatographie.

d'alcyne pour un équivalent de bromure allylique. (2) L'intermédiaire organo-zincique **19** (voir Schéma 3) est capable de déprotoner l'alcyne dans les conditions de la réaction, ceci explique qu'une deutérololyse de l'essai 2 du Tableau 1 n'a conduit qu'à une incorporation de 30% de deutérium sur le produit **3b** (l'atome de deutérium se trouve uniquement en *cis* par rapport au groupement triméthylsilyloxyméthyle).



D'autre part, le traitement du zincique vinylique **20** (analogue au zincique **19** postulé comme intermédiaire) déprotone facilement l'octyne dans nos conditions



SCHEMA 3

réactionnelles (0.5 h, 45°C, THF) et fournit après deutérolyse de l'octyne deutéré à 80%. Ces résultats nous permettent de proposer le mécanisme décrit dans le Schéma 3.

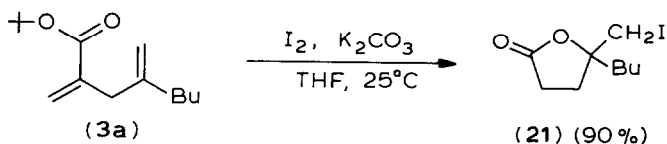
Une étude plus approfondie serait cependant nécessaire pour confirmer le passage par l'organo-zincique 17 [30]. Un mécanisme qui passerait par des espèces dianioniques est également possible (comparer avec la réf. 31), mais il n'a pas été retenu car l'addition d'un zincique allylique sur un alcynure zincique postulée dans ce mécanisme n'est pas observée dans nos conditions opératoires. En effet, dans nos conditions habituelles (voir la partie expérimentale), le bromure d'hexynylzinc n'additionne pas le zincique allylique dérivant du bromure 2a mais semble même inhiber la formation du zincique allylique (on récupère des quantités appréciables du bromure 2a en fin de réaction).

C. Synthèse d'hétérocycles et de carbocycles à partir des diènes-1,4 du type 3-10

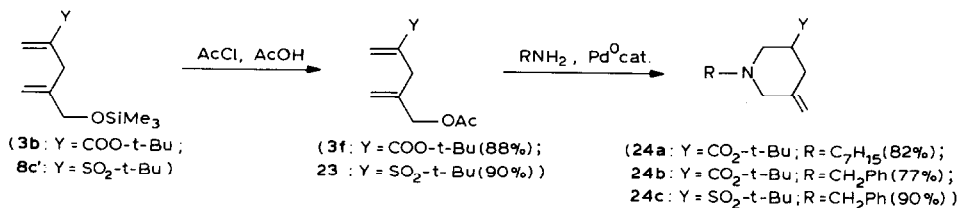
Certains diènes-1,4 obtenus par notre méthode sont d'excellents substrats pour des réactions de cyclisation conduisant soit à des hétérocycles azotés, oxygénés ou phosphorés, soit à des carbocycles.

C. 1. Synthèse d'une α -méthylène- γ -butyrolactone

Les α -méthylène γ -butyrolactones sont susceptibles de posséder une activité anti-tumorale. Cette classe de composés peut être obtenue par de nombreuses méthodes synthétiques [32]. L'ester diénique 3a obtenu facilement par notre méthode peut directement être transformé en α -méthylène- γ -butyrolactone (21) par une réaction d'iodo-lactonisation [33] (K_2CO_3 , I_2 , THF, 25°C, 1 h; 90%; voir le Schéma 4).

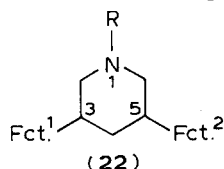


SCHEMA 4



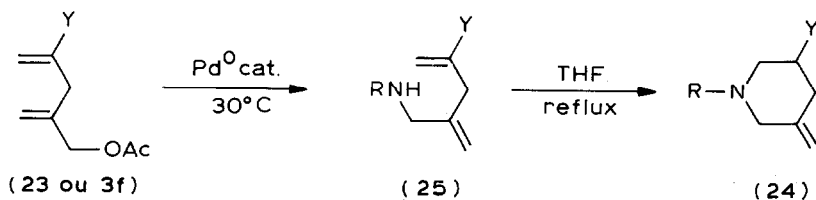
SCHEMA 5

C. 2. Synthèse de pipéridines fonctionnalisées

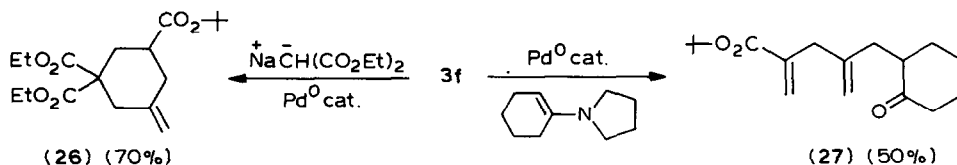


Les pipéridines fonctionnalisées en position 3 et 5 constituent des motifs fréquemment rencontrés dans la structure de nombreux alcaloïdes [34]. Nous proposons un accès simple à ces hétérocycles à partir de **3b** et **8c'**. L'acylation de l'ester **3b** et de la sulfone **8c'** (AcCl, AcOH/Et₂O; 0°C → 20°C; 20 h) conduit respectivement aux acétates **3f** (88%) et **23** (90%); voir le Schéma 5. Ceux-ci sont cyclisés en présence d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ [35,36] par les amines primaires pour conduire aux pipéridines **24a–24c** (voir le Schéma 5). La cyclisation s'effectue en deux étapes et l'intermédiaire **25** peut être détecté par RMN du proton. Un chauffage à reflux dans le THF provoque la cyclisation (**25** → **24**; voir le Schéma 6).

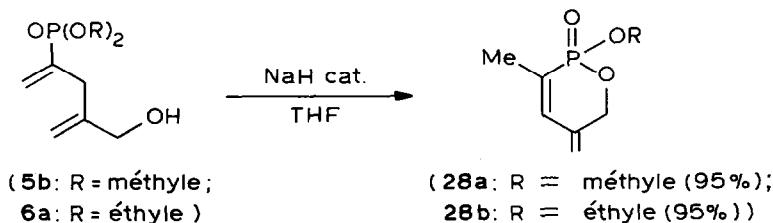
Le traitement de l'acétate **3f** par le sel de sodium du malonate de diéthyle conduit, dans les conditions analogues, au triester cyclique **26** (3 h, 65°C, THF; 70%); en revanche, la réaction de **3f** avec la *N*-cyclohexenyl pyrrolidine en présence de Pd⁰ conduit au céto-ester non cyclisé (**27**) [2] avec un rendement moyen; voir le Schéma 7.



SCHEMA 6



SCHEMA 7



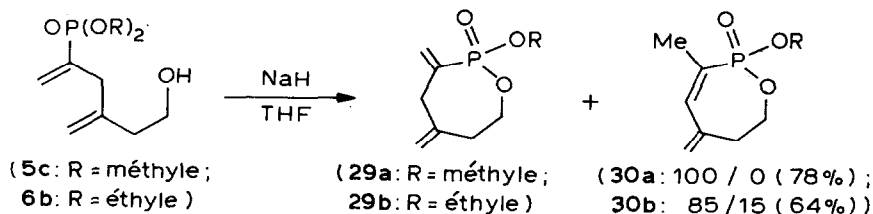
SCHEMA 8

C. 3. Synthèse d'hétérocycles phosphorés

Si l'on traite les hydroxy-phosphonates **5b** et **6a** par une quantité catalytique d'hydruide de sodium dans le THF, on observe une cyclisation très rapide (≈ 5 min à 20°C) qui conduit quantitativement aux hétérocycles phosphorés **28a** et **28b** (Schéma 8).

Les hydroxy-phosphonates **5c** et **6b** montrent une réactivité différente. Le phosphonate de diméthyle **5c** fournit uniquement l'hétérocycle **29a** portant un groupe *exo*-méthylène (1 équiv. NaH , 48 h, 20°C ; THF; 78%), alors que le phosphonate de diéthyle **6b** conduit à un mélange des deux hétérocycles **29b** et **30b** dans un rapport (85/15); (1 équiv. NaH , 0.5 h; 20°C ; THF; 64%); voir Schéma 9.

On peut supposer que c'est la forte tension de cycle résultant de la présence de deux groupements *exo*-méthylène dans un cycle à six chaînons qui provoque l'isomérisation de la double liaison pour conduire aux phosphonates **28a** et **28b**. Un cycle à sept chaînons s'accommode mieux de deux groupements *exo*-méthylène et une isomérisation de **29a** n'est pas observée dans les conditions de la réaction (présence d'un équivalent de MeONa). Cependant une base plus forte comme EtONa (libéré lors de la réaction du phosphonate **6b**) est capable d'induire cette isomérisation (formation de **30b** à côté de **29b**).



SCHEMA 9

D. Conclusion

L'addition régiospécifique des bromures allyliques fonctionnalisés **2a–2h** sur les alcynes vrais permet un accès facile à une grande variété de diènes-1,4 hautement fonctionnalisés **3–10**, avec des rendements variant généralement de 50 à 80%. Le potentiel synthétique de ces diènes-1,4 est démontré par leur utilisation dans une série de réactions de cyclisation conduisant à une α -méthylène- γ -butyrolactone **21**, à des pipéridines bi-fonctionnalisées en position 3 et 5 (**24a–24c**), à un triester cyclique **26** ainsi qu'à des hétérocycles phosphorés à six et à sept chaînons (**28,29,30**).

Partie expérimentale

Sauf indication contraire, toutes les réactions sont effectuées dans un ballon à quatre tubulures, séché préalablement à l'étuve et muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre basse température, d'une ampoule à additionner et d'une entrée d'azote. Le THF et l'éther sont distillés sur sodium-benzophénone et conservés sur fil de sodium. Les spectres infrarouge sont effectués en film entre des pastilles de NaCl sur un appareil Perkin–Elmer 457G. Les chromatographies en phase gazeuse sont effectuées sur un appareil Carlo Erba modèle 2150 équipé d'une colonne en verre (SE30 10% de 3 m) ou d'une colonne capillaire (OV 101 de 20 m). Les spectres de RMN du proton sont effectués sur un appareil Jeol MH100 (solvant CDCl_3 ou CCl_4 , référence TMS). Les spectres de RMN du carbone-13 sont effectués sur un appareil Jeol FX90 (solvant CDCl_3 ou CCl_4 , référence TMS).

A. Préparation des bromures allyliques **2a–2h**

Bromométhyl-2 acrylate de tert-butyle (2a). Le composé **2a** a été préparé selon la méthode de Villieras [1b] à partir de bromo-2 acétate de t-butyle (voir le mode opératoire ci-dessous); rendement 72%; Eb. 30°C/0.01 mmHg. ^1H RMN (CCl_4 , δ): 6.24 (s, 1H, CH *cis*-COO); 5.90 (s, 1H, CH *trans*-COO); 4.16 (s, 2H, CH_2Br); 1.56 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

Bromo-2 acétate de t-butyle. On dissout 11.6 g (83.5 mmol) d'acide bromoacétique dans 50 ml de chloroforme; on ajoute 1 g d'amberlyst-15, et on fait barboter de l'isobutylène dans cette solution pendant 1 h. On filtre les billes d'amberlyste, on évapore le solvant et le résidu est distillé. On obtient 14 g (61–63°C/16 mmHg); rendement 86%. ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 3.81 (s, 2H, CH_2); 1.58 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

Bromométhyl-2 acrylate d'éthyle (2b). Le composé **2b** a été préparé selon la méthode de Villieras [1b]. Rendement 83%.

Bromo-3 propenyl-2 phosphonate de diméthyle (2c). Nous avons utilisé la méthode de Benezra [24]. On chauffe à reflux un mélange de 2.22 g (14.8 mmol) de propenyl-2 phosphonate de diméthyle [24,37], de 2.67 g (15 mmol) de *N*-bromosuccinimide, 25 mg d'azobis(isobutyronitrile) dans 45 ml de tétrachlorure de carbone pendant 2.5 h. Puis on filtre, on évapore le solvant et on chromatographie [38] le résidu en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 : AcOEt (3/2). On obtient 1.24 g (37%) d'un produit pur. Le phosphonate **2c** peut également être distillé (Eb. 66–70°C; 0.01 mmHg) mais la chromatographie est nécessaire si l'on désire obtenir **2c** avec une bonne pureté. RMN (CDCl_3 , δ) 6.36 (d, $^3J(\text{PH})$ 22.5 Hz, 1H, HC *cis*-PO(OMe) $_2$); 6.36 (d élargi, $^3J(\text{PH})$ 45 Hz, 1H, HC *trans*-PO(OMe) $_2$); 4.10 (d, $^3J(\text{PH})$ 12 Hz, 2H, CH_2Br); 3.88 (d, $^3J(\text{PH})$ 11 Hz, 6H, CH_3O).

Bromo-3 propenyl-2 phosphonate de diéthyle (2d). Le composé **2d** a été préparé suivant la méthode de Villieras [16,39] à partir du dibromométhane et du phosphite de triéthyle en trois étapes.

Méthylène bis phosphonate de diéthyle. On chauffe à reflux pendant 48 h un mélange de 4 moles de phosphite de triéthyle et de 0.5 mole de dibromométhane et on distille le bromure d'éthyle formé. La température passe de 135 à 140°C après 8 h puis monte jusqu'à 160°C. On distille l'excès de phosphite de triéthyle sous une pression de 11 min, puis le résidu est distillé sous 0.01 mmHg (105–110°C). On obtient 95 g (66%) de produit pur. ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 4.20 (q, J 6 Hz, 8H, $4\text{CH}_2\text{O}$); 2.40 (t, $^2J(\text{PH})$ 21 Hz, 2H, CH_2P); 1.35 (t, J 6 Hz, 12H, 4CH_3).

Hydroxy-3 propenyl-2 phosphonate de diéthyle. 24.7 g (85.8 mmol) de méthylène bis phosphonate de diéthyle et 27.5 ml d'une solution aqueuse à 30% de formaldéhyde sont chauffés à reflux. On ajoute alors sous forte agitation une solution aqueuse saturée contenant 25.6 g (0.186 mol) de K_2CO_3 . Après 0.25 h on ajoute 40 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . On extrait avec 5×50 ml de CH_2Cl_2 on sèche la phase organique sur MgSO_4 , on filtre et on évapore le solvant. On distille le résidu (90°C/0.01 mmHg); on obtient 10.0 g (60%) d'hydroxy-3 propenyl-2 phosphonate de diéthyle. ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 6.18 (d, $^3J(\text{PH})$ 48 Hz, 1H, H oléf. *trans*- $\text{PO}(\text{OEt})_2$); 6.06 (d, $^3J(\text{PH})$ 24 Hz, 1H, H oléf. *cis*- $\text{PO}(\text{OEt})_2$); 4.89 (s large, 1H, OH); 4.20 (m, 6H, $3\text{CH}_2\text{O}$); 1.35 (t, J 6 Hz, 6H, 2CH_3).

Bromo-3 propenyl-2 phosphonate de diéthyle (2d). On dissout 10 g (51.5 mmol) d'hydroxy-3 propenyl-2 phosphonate de diéthyle dans 50 ml d'éther sec sous atmosphère d'azote. On refroidit à -20°C et on ajoute 2.5 ml (7 g; 25.8 mmol) de PBr_3 dissous dans 5 ml d'éther. On agite 3 h à 25°C . On hydrolyse à 0°C par 20 ml d'une solution saturée de $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{CO}_3$. On extrait la phase aqueuse avec 3×50 ml de CH_2Cl_2 , on sèche les phases organiques réunies sur MgSO_4 , on filtre et on évapore le solvant. On distille le résidu sous pression partielle (Eb, 68–70°C/0.01 mmHg) et on obtient 6.7 g (56%) d'un produit pur. ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 6.30 (d, $^3J(\text{PH})$ 22.5 Hz, 1H, 1H oléf. *cis*- $\text{PO}(\text{OEt})_2$); 6.29 (d, $^3J(\text{PH})$ 45 Hz, 1H, 1H oléf. *trans*- $\text{PO}(\text{OEt})_2$); 4.10 (m, 6H, CH_2Br et $2\text{CH}_2\text{O}$); 1.35 (t, J 6 Hz, 6H, 2CH_3).

Bromo-3 triméthylsilyl-2 propène (2e) [40]. On dissout partiellement sous azote 32.62 g (0.183 mmol) de *N*-bromosuccinimide (NBS) dans 610 ml de CH_2Cl_2 sec (distillé sur P_2O_5). On refroidit la suspension à 0°C et on ajoute sous agitation mécanique 16.6 ml (0.219 mol) de sulfure de diméthyle (addition en 5 min). On obtient une suspension jaune vif. On refroidit le mélange réactionnel à -20°C et on ajoute une solution de 15.84 g (0.122 mol) de triméthylsilylpropène-2 ol [41] dans 24 ml de CH_2Cl_2 . On agite 2.5 h à 0°C , puis on ajoute 400 ml de pentane, on filtre et on jette dans 200 ml d'eau glacée (5°C), on lave la phase organique avec 3×20 ml d'une solution saturée de NaCl et on filtre deux fois la solution organique à travers 20 g de silice pour chromatographie. On sèche rapidement sur MgSO_4 , on filtre et on distille le solvant (température du bain: 45°C ; pression: 600–700 mmHg). Puis on distille le résidu sous pression partielle (Eb. 46–49°C/11 mmHg). On obtient 12.6–13.5 g (63–67%) d'un produit pur à 95% (d'après CPV). IR (pur) cm^{-1} : 3050, 2958, 2898, 1680, 1410, 1250, 1210, 960, 935, 840, 760, 695. ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 5.72 (s, 1H, H oléf.); 5.42 (s, 1H, H oléf.); 3.92 (s, 2H, CH_2Br) 0.0 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$).

Bromo-1 t-butylsulfonyl-2 propène (2f). Ce composé a été préparé en deux étapes à partir du t-butyl-allylthioéther avec un rendement d'environ 60% [10b,23,42].

Bromo-1 t-butylsulfinyl-2 propène (2g). Le composé **2g** a été préparé en deux étapes à partir du t-butyl-allylthioéther.

Dibromo-1,3 t-butylsulfinyl-2 propane [10b]. Une solution de 9.05 g (56.5 mmol) de brome dans 25 ml de CCl_4 est ajoutée à une solution de 7.35 g (56.5 mmol) de t-butyl allylthioéther dans 50 ml de CCl_4 refroidie à -25°C . On laisse la température remonter à 18°C et après 5 min on ajoute en dix minutes cette solution à une suspension de 11.57 g (57 mmol) d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque à 85% dans 120 ml de CH_2Cl_2 refroidie à -50°C . On laisse remonter la température à 0°C et on agite 1 h à cette température. On rajoute 300 ml de CH_2Cl_2 et on transvase la solution dans une ampoule à décanter. Après avoir lavé successivement la phase organique avec 100 ml d'une solution diluée de NaHSO_3 , 100 ml d'une solution saturée de Na_2CO_3 , 100 ml d'eau et 50 ml d'une solution saturée de NaCl , on sèche la phase organique sur MgSO_4 . Le résidu (15.52 g) obtenu après évaporation des solvants est chromatographié [38] (en plusieurs portions de 5 g (éluant: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (96/4)). On obtient 9.70 g (56%) d'un solide blanc (point de fusion: 74°C). IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 2930, 1470, 1425, 1396, 1370, 1330, 1250, 1170, 1025, 865, 850, 690. ^1H RMN (CDCl_3, δ): 4.02–3.5 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{Br}$); 3.35 (m, 1H, CH–SO); 1.36 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ^{13}C -RMN (CDCl_3, δ): 55.5 (C–SO); 31.7; 29.2; 22.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

Bromo-1 t-butylsulfinyl-2 propène (2g) [9]. Une solution de 2.70 g (17.50 mmol) de diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]undécène-7 (DBU) à 96% dans 41 ml de CH_2Cl_2 sec est ajoutée à 0°C en 40 min à une solution de 33 ml de CH_2Cl_2 contenant 40 mg d'hydroquinone et 5.0 g (16.34 mmol) de dibromo-1,3 t-butylsulfinyl-2 propane. Après 1 h d'agitation à 0°C , on ajoute 100 ml de CH_2Cl_2 et on lave le mélange réactionnel avec successivement 40 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N refroidie à 0°C , avec 100 ml d'eau, puis avec une solution saturée de NaCl . Après séchage sur MgSO_4 , évaporation du solvant et chromatographie [38] du résidu (éluant: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (96/4)), on obtient 2.71 g (74%) d'une huile jaunâtre qui cristallise lentement au congélateur. IR (pur) cm^{-1} : 2960, 2930, 1470, 1460, 1390, 1365, 1170, 1042, 935. ^1H -RMN (CDCl_3, δ): 6.30 (s, 1H, CH-*cis*-SO-t-Bu); 6.04 (s, 1H, CH-*trans*-SO-t-Bu); 4.23 (q, système AB, J_{AB} 13.5 Hz, 2H, CH_2Br); 1.27 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ^{13}C -RMN (CDCl_3, δ): 147.2 (C_{sp^2}); 125.0 (CH_{2sp^2}); 56.3 (C–SO-t-Bu); 26.0 (CH_2Br); 23.1 ($(\text{CH}_3)_3$).

(Bromométhyl-2 acryloyl)-1 pyrrolidine (2h). Le composé **2h** a été préparé en 2 étapes à partir de l'acide bromométhyl-2-bromo-3-propionique [1a,43].

(Bromométhyl-2 bromo-3 propionyl)-1 pyrrolidine. On chauffe à reflux pendant 2.5 h, 5 g (20.3 mmol) d'acide bromométhyl-2-bromo-3-propionique, 3.57 g (30 mmol) de chlorure de thionyle, 1 goutte de DMF et 2 ml de CH_2Cl_2 . On évapore alors le mélange réactionnel, on rajoute 10 ml d'éther et on ajoute lentement à 0°C un mélange de 1.51 g (21.3 mmol) de pyrrolidine et de 1.68 g (21.3 mmol) de pyridine. On obtient un précipité et la solution prend une couleur jaune-orange. Après 30 min d'agitation à 20°C , on ajoute 100 ml de CH_2Cl_2 , on filtre, on lave la phase organique avec de l'eau, puis une solution saturée de NaCl , on évapore le solvant et on chromatographie [38] le résidu. On obtient 1.55 g (26%) du dibromoamide attendu. IR (pur) cm^{-1} : 2980, 2938, 1640, 1445, 1340. ^1H -RMN (CDCl_3, δ): 3.6 (m, 9H); 1.95 (m, 4H, 2CH_2 en β de l'azote). ^{13}C -RMN (CDCl_3, δ): 168.0 (CO); 48.4; 46.7; 45.8; 31.5; 25.8; 24.2.

(Bromométhyl-2 acryloyl)-1 pyrrolidine (2h) [9]. Une solution de 846 mg (5.08 mmol) de DBU à 96% dans 13 ml de CH_2Cl_2 est ajoutée à 0°C en 20 min à une solution de 10 ml de CH_2Cl_2 contenant 10 mg d'hydroquinone et 1.5 g (5.08 mmol)

de (bromométhyl-2 bromo-3 propionyl)-1 pyrrolidine. La réaction est très lente, on rajoute après 0.5 h d'agitation à 0°C une solution de 400 mg (2.56 mmol) de DBU dans 6 ml de CH₂Cl₂ et après 30 min on ajoute 30 ml de CH₂Cl₂ et on procède alors de la même manière que lors de la préparation de **2g** (voir plus haut). On obtient après une chromatographie [38] (éluant: CH₂Cl₂/Et₂O (90/10)) 730 mg (67%) d'une huile. IR (pur) cm⁻¹: 3500, 2983, 2870, 1680, 1620, 1445, 1395, 1340, 1210, 1190, 1165, 935, 785, 750, 730. ¹H (CDCl₃, δ): 5.73(s, 1H, H *cis*-CONC₄H₈); 5.44 (s, 1H, H *trans*-CONC₄H₈); 4.32 (s, 2H, CH₂Br); 3.60 (m, 4H, 2CH₂-N); 1.98(m, 4H, 2CH₂). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 167.1 (CO); 141.7 (CH_{2sp}²); 118.5 (C_{sp}²); 48.8 (CH₂N); 45.6 (CH₂-N); 33.0 (CH₂Br); 26.1 (CH₂); 24.4 (CH₂).

Bromométhyl-2 butène-2 oate d'éthyle [13]. Ce composé a été préparé d'après la méthode de Drewes [29].

B. Réactions des bromures allyliques 2a–2h et 13 avec les alcynes terminaux en présence de zinc

Mode opératoire général

Dans un tétracol sec muni d'un thermomètre, d'un barreau magnétique, d'une ampoule à brome et mis sous faible pression d'azote, on ajoute 1.3 g (19.9 mmol) de zinc (de pureté électrolytique: 99.999%), puis 0.75 g (4 mmol) de dibromo-1,2 éthane dissous dans 4 ml de THF. On chauffe alors le ballon jusqu'à ébullition, puis on laisse agiter pendant 0.25 h entre 30 et 35°C. On ajoute l'alcyne (12 à 13 mmol) et on place le tétracol dans une cuvette à ultrasons (fréquence de travail: 48 kHz ± 10%; puissance: 30W) contenant de l'eau à 55°C. On additionne alors une solution de 9.05 mmol de bromure allylique dans 6 ml de THF, en 0.5 h. La sonication a un effet bénéfique sur le rendement et elle remplace avantageusement l'agitation magnétique durant la réaction. Après la fin de l'addition, on laisse encore le mélange réactionnel 0.5 à 0.75 h à 45°C. Un contrôle par CPV permet de déterminer la fin de la réaction. On refroidit alors le tétracol à 0°C, et sous agitation magnétique on ajoute 20 ml d'une solution saturée de NH₄Cl et 50 ml d'éther. On filtre le zinc restant et on extrait la phase aqueuse avec 3 × 20 ml d'éther; on lave les phases organiques réunies avec une solution saturée de NaCl, on sèche sur MgSO₄, on évapore les solvants et on distille ou on chromatographie [38] le résidu.

Diméthylène 2,4-octanoate de t-butyle (3a). Voir le mode opératoire général. Rendement: 70%; Eb 68°C/0.01 mmHg. IR (pur) cm⁻¹: 3080, 2960, 2935, 2865, 1718, 1630, 1460, 1392, 1360, 1150, 940, 890, 850, 812. ¹H RMN (CCl₄, δ): 6.48 (s, 1H, CH *cis*-COO); 5.77 (s, 1H, CH *trans*-COO); 5.10 (s, 1H, CH₂ oléf.); 5.04 (s, 1H, CH₂ oléf.); 3.16 (s, CH₂ bis-allyl); 2.15 (t large, *J* 7.5 Hz, 2H, CH₂ allyl); 1.58 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1.6–1.35 (m, 4H); 0.96 (t, *J* 6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 166.4 (CO); 147.3 (C oléf.); 140.5 (=C–CO); 125.0 (H₂C=CCO); 110.8 (CH₂ oléf.); 83.4 (O–C); 38.5 (CH₂ bis-allyl); 35.6 (CH₂ allyl); 30.0; 28.0 ((CH₃)₃C); 22.5; 14.0 (CH₃).

Diméthylène-2,4 triméthylsilyloxy-5 pentanoate de t-butyle (3b). Voir le mode opératoire général. Rendement: 81%; Eb. 72°C/0.01 mmHg. Deutérolyse: On refroidit le mélange réactionnel à 0°C et on ajoute 3 ml de D₂O dissous dans 3 ml de THF, puis 30 ml d'éther, on filtre rapidement, on sèche sur MgSO₄, on évapore le solvant et on fait une RMN du brut: le proton à 5.13 ppm (CH=*cis*-CH₂OSi) correspond à 0.7H. On a une incorporation de deutérium de 30% à la position

indiquée de **3b** (voir texte). IR (pur) cm^{-1} : 2960, 1713, 1630, 1390, 1370, 1308, 1250, 1140, 1105, 940, 875, 840, 750. ^1H RMN (CCl_4 , δ): 6.12(s, 2H, CH *cis*-COO); 5.50(s, 1H, CH *trans*-COO); 5.13 (s, 1H, CH *cis*-CH₂OSi) 4.86 (s, 1H, CH *trans*-CH₂OSi); 4.05 (s, 2H, CH₂O); 2.93 (s, 2H, CH₂ bis allyl); 1.5 (s, 9H, (CH₃)₃C); 0.1 (s, 9H, (CH₃)₃Si). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ): 166.1 (1C, CO); 145.8 (1C, C oléf.); 139.9 (1C, C-CO); 125.0 (1C, CH₂ oléf.); 111.0 (1C, H₂C oléf.); 80.4 (1C, O-C); 65.0 (1C, CH₂OSi); 35.1 (1C, CH₂ bis allyl.); 28.0 (3C, (CH₃)₃C); -0.5 (3C, (CH₃)₃Si).

Diméthylène-2,4 triméthylsilyl-5 pentanoate de t-butyle (3c). Voir le mode opératoire général. Rendement: 24%. Eb. 60°C/0.01 mmHg. IR (pur) cm^{-1} : 3075, 2980, 1710, 1630, 1480, 1390, 1368, 1330, 1312, 1249, 1140, 938, 845, 760, 690. ^1H RMN (CCl_4 , δ): 6.10(s, 1H, CH *cis*-COO); 5.44 (s, 1H, CH *trans*-COO); 4.6 (s, 2H, CH₂ oléf.); 2.88 (s, 2H, CH₂ bis allyl.); 1.48 (s, 2H, CH₂Si); 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃C); 0.0 (s, 9H, (CH₃)₃Si). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ): 166.4 (CO); 144.7 (C oléf.); 140.4 (=C-CO); 124.8 (H₂C=CCO) 109.4 (CH₂ oléf.); 80.3 (C-O); 40.5 (CH₂ bis allyl.); 28.0 (CH₃)₃C); 26.7 (CH₂Si); -1.3 (CH₃)₃Si).

Diméthylène-2,4 thiophényl-5 pentanoate de tert-butyle (3d). Voir le mode opératoire général. Rendement 55%. Produit chromatographié [38] (éluant: hexane/acétate d'éthyle (98/2)). IR (pur) cm^{-1} : 3080, 3050, 2980, 2920, 1710, 1630, 1580, 1480, 1440, 1390, 1370, 1150, 945, 905, 850, 818, 740, 690. ^1H RMN (CCl_4 , δ): 7.4–7.2(m, 5H); 6.2 (s, 1H, CH *cis*-COO); 5.52 (s, 1H, CH *trans*-COO); 5.04 (s, 1H, CH *cis*-CH₂SPh); 4.92 (s, 1H, CH *trans*-CH₂SPh); 3.56 (s, 2H, CH₂SPh); 3.20 (s, 2H, CH₂ bis-allyl); 1.48 (s, 9H, (CH₃)₃C). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ): 165.9 (CO); 142.0 (-C=); 139.7 (=C-CO); 136.3 (C arom. en α de S); 130.0 (C arom. en *méta*); 128.7 (C arom. en *ortho*); 126.2 (C arom. en α *para*); 125.5 (CH₂=CCO); 115.0 (CH₂ oléf.); 80.4 (C-O); 40.0; 36.9; 28.0 (CH₃)₃C).

Diméthylène-2,4 t-butoxy-5 pentanoate de tert-butyle (3e). Voir le mode opératoire général. Rendement 64%. Eb. 58–60°C/0.01 mmHg. IR (pur) cm^{-1} : 2970, 2930, 1712, 1630, 1390, 1368, 1308, 1250, 1145, 940, 900, 850, 812, 755. ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 6.24 (s, 1H, CH *cis*-COO); 5.60 (s, 1H, CH *trans*-COO); 5.24 (s, 1H, CH *cis*-CH₂OR); 4.96 (s, 1H, CH *trans*-CH₂OR); 3.90 (s, 2H, CH₂O); 3.08 (s, 2H, CH₂ bis allyl); 1.52 (s, 9H, (CH₃)₃COCO); 1.24 (s, 9H, (CH₃)₃CO). ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 166.2 (CO); 144.8 (C oléf.); 140.0 (C oléf.); 125.1 (H₂C oléf.); 112.2 (H₂C oléf.); 80.4 (C-O-CO); 73.1 (-C-O); 64.4 (CH₂-O-); 35.6 (CH₂ bis-allyl); 28.0 ((CH₃)₃COCO); 27.6 ((CH₃)₃C-O).

Acetoxy-5 diméthylène-2,4 pentanoate de tert-butyle (3f). Voir le mode opératoire général. Rendement 47%. Eb. 93°C/0.05 mmHg.

Autre voie d'accès à l'acétate 3f. L'acylation directe de l'ester **3b** constitue en fait la voie d'accès la plus simple de **3f**: à 19.12 g (70.8 mmol) d'ester **3b** on ajoute sous atmosphère d'azote et sous agitation, 5 ml d'acide acétique. Après 1/2 h à 25°C on refroidit à 0°C et on ajoute 7.85 g (100 mmol) de chlorure d'acétyle dissous dans 30 ml d'éther sec. On agite 10 min à 0°C puis 19 h à 25°C, puis on évapore l'éther et l'excès de chlorure d'acétyle, on ajoute 200 ml d'éther et on lave avec une solution de bicarbonate diluée, une solution saturée de NaCl, on sèche sur MgSO₄. Après évaporation du solvant on chromatographie [38] le résidu (éluant: hexane/ether (7/3)) et on obtient 14.98 g (88%) de l'acétoxy-ester **3f** (pureté: 98%). La distillation de **3f** ne semble pas indiquée (déacétylation). IR (pur) cm^{-1} : 2980, 2930, 1740, 1710, 1630, 1430, 1390, 1370, 1230, 1145, 1045, 1025, 850, 815. ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 6.24 (s, 2H, CH *cis*-COO); 5.60 (s, 1H, CH *trans*-COO); 5.18 (s, 1H, CH *cis*-CH₂OAc); 5.04

(s,1H,CH *trans*-CH₂OAc); 4.60 (s,2H,CH₂OAc); 3.07 (s,2H,CH₂ bis-allyl); 2.08 (s,3H,CH₃COO); 1.52 (s,9H,(CH₃)₃C). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 170.4 (C=O(acétate)); 165.8 (CO); 141.5 (C oléf.); 139.3 (C oléf.); 125.6 (H₂C=CCO); 114.2 (H₂C oléf.); 80.6 (C-O); 66.3 (CH₂O); 35.7 (CH₂ bis allyl); 28.0 (CH₃)₃C); 20.8 (CH₃COO).

Diméthylène-2,4 triméthylsilyloxy-5 hexanoate de t-butyle (3g). Voir le mode opératoire général. Rendement 54%. Eb. 65–68°C/0.01 mmHg. IR (pur) cm⁻¹: 2980, 1715, 1635, 1395, 1371, 1255, 1145, 982, 862, 840, 750. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.05 (s,1H,CH *cis*-COO); 5.42 (s,1H,CH *trans*-COO); 5.00 (s,1H,CH *cis* CHMeOSi); 4.64 (s,1H,CH *trans*-CHMeOSi); 4.2(q, *J* 7 Hz, 1H,CH-OSi); 2.92 (s,2H,CH₂ bis allyl.); 1.40 (s,9H,(CH₃)₃C); 1.16 (d, *J* 7 Hz, 3H,CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 166.2 (CO); 150.5 (–C=); 140.3 (=C–CO); 125.2 (H₂C=CCO); 34.2 (CH₂ bis allyl); 28.0 (CH₃)₃C–O); 23.4 (CH₃).

Diméthylène-2,4 diéthoxy-6,6 hexanoate de t-butyle (3h). Voir le mode opératoire général. Rendement 60%. On chromatographie [38] l'ester **3h** (éluant. hexane/Et₂O (85/15)). IR (pur) cm⁻¹: 2980, 2920, 1712, 1630, 1479, 1440, 1390, 1370, 1340, 1310, 1250, 1220, 1140, 1055, 940, 892, 850, 813. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.18 (s,1H,CH *cis*-COO); 5.52 (s,1H,CH *trans*-COO); 5.00 (s,1H,CH *cis*-CH₂CH(OEt)₂); 4.90 (s,1H,CH= *trans*-CH₂CH(OEt)₂); 4.65 (t, *J* 6 Hz, 1H,CH(OEt)₂); 3.60(m,4H,CH₂O); 3.07(s,2H,CH₂ bis allyl.); 2.36 (d, *J* 6 Hz, 2H,CH₂ allyl); 1.50 (s,9H,(CH₃)₃C); 1.22 (t, *J* 6 Hz, 6H,2CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 166.2 (CO); 142.7 (–C=); 140.2 (=C–CO); 125.1 (H₂C=CCO); 114.1 (CH₂ oléf.); 102.1 (CH(OEt)₂); 61.6 (CH₂–O); 40.1; 38.9; 28.0((CH₃)₃C); 15.3 (2CH₃).

(Dioxolane-1,3 yl-2)-4 méthylène-2 pentène-4 oate de t-butyle (3i). Voir le mode opératoire général. Rendement 28%. On chromatographie [38] l'ester **3i** (éluant: hexane/éther (85/15)). IR (pur) cm⁻¹: 2980, 2880, 1713, 1632, 1392, 1370, 1310, 1255, 1220, 1150, 1105, 940, 850, 815. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.20 (s,1H,CH *cis*-COO); 5.60 (s,1H,CH *trans*-COO); 4.46 (s,1H CH *cis*-dioxol.); 5.32 (s,1H,CH(OCH₂)₂); 5.05 (s,1H,CH *trans*-dioxol.); 4.0 (m,4H,OCH₂–CH₂O); 3.12 (s,2H,CH₂ bis-allyl); 1.50 (s,9H,(CH₃)₃C).

Diméthylène-2,4 triméthylsilyloxy-6 hexanoate de t-butyle (3j). Voir le mode opératoire général. Rendement 70%; Eb. 80°C/0.01 mmHg. IR (pur) cm⁻¹: 3080, 2960, 1716, 1632, 1480, 1430, 1392, 1370, 1310, 1252, 1220, 1145, 1095, 940, 840, 750. ¹H RMN (CCl₄, δ): 6.04 (s,1H,CH *cis*-COO); 5.40 (s,1H,CH *trans*-COO); 4.76 (d élargi, 2H,CH₂ oléf.); 3.6 (t, *J* 6 Hz, 2H,CH₂O); 2.90 (s,2H,CH₂ bis-allyl); 2.12 (t, *J* 6 Hz, 2H,CH₂ allyl); 1.40 (s,9H,(CH₃)₃C); 0.0 (s,9H,(CH₃)₃Si). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 166.2 (CO); 144.0 (–C=); 140.1 (=C–CO); 125.1 (H₂C=C–CO); 112.8 (CH₂ oléf.); 80.4 (C–O); 61.6 (CH₂O); 39.0; 38.9; 28.0 ((CH₃)₃C); –0.45 (CH₃)₃Si).

Diméthylène-2,4 t-butoxy-5 pentanoate d'éthyle (4a). Voir le mode opératoire général. Rendement 62%. Eb. 53°C/0.01 mmHg. IR (pur) cm⁻¹: 2980, 1780, 1720, 1630, 1390, 1365, 1300, 1250, 1193, 1140, 1092, 1070, 1025, 941, 900, 815. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.28 (s,2H,CH *cis*-COO); 5.64 (s,1H,CH *trans*-COO); 5.21 (s,2H,CH *cis* CH₂OR); 4.95 (s,1H,CH *trans*-CH₂OR); 4.24 (q, *J* 7 Hz, 2H,MeCH₂–O); 3.88 (s,2H,CH₂O); 3.10 (s,2H,CH₂ bis-allyl); 1.30 (t, *J* 7 Hz, 3H, CH₃); 1.20 (s,9H,(CH₃)₃C). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 166.8 (CO); 144.7 (–C=); 138.8 (=C–CO); 125.8 (H₂C=CCO); 112.5 (H₂C=C); 73.0 (C–O); 64.4 (CH₂O); 60.5 (CH₂O); 35.5 (CH₂ bis-allyl); 27.6 (CH₃)₃C–O); 14.2 (CH₃).

Diméthylène-2,4 triméthylsilyloxy-5 pentanoate d'éthyle (4b). Voir le mode opératoire général. Rendement 68%. Eb 52°C/0.01 mmHg. ¹H RMN (CDCl₃, δ):

6.20 (s, 2H, CH₂ *cis*-COO); 5.60 (s, 1H, CH *trans*-COO); 5.16 (s, 1H, CH *cis*-CH₂OSi); 4.90 (s, 1H, CH *trans*-CH₂OSi); 4.22 (q, *J* 6 Hz, 2H, CH₂OCO); 4.08 (s, 2H, CH₂OSi); 3.04 (s, 2H, CH₂ bis-allyl); 1.28 (t, *J* 6 Hz, 3H, CH₃); 0.10 (s, 9H, (CH₃)₃Si). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 166.8 (CO); 145.6 (C=); 138.6 (C-COO); 125.8 (CH₂=C-CO); 111.3 (CH₂ oléf.); 65.0 (CH₂OSi); 60.6 (CH₂OCO); 34.9 (CH₂ bis-allyl); 14.2 (CH₃); -0.5 (CH₃)₃Si).

Diméthylène-1,3-heptylphosphonate de diméthyle (5a). Voir le mode opératoire général. L'extraction de la phase aqueuse est effectuée par le chloroforme (et non par l'éther); on chromatographie [38] le résidu avec un mélange AcOEt/CH₂Cl₂ (3/7). Rendement 48%. IR (pur) cm⁻¹: 3080, 2960, 2930, 2860, 1645, 1450, 1250, 1180, 1055, 1030, 960, 892, 830, 810, 792. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.22 (d, ³*J*(PH) 21 Hz, 1H, CH *cis*-PO(OMe)₂); 5.88 (d, ³*J*(PH) 46 Hz, 1H, CH *trans*-PO(OMe)₂); 5.00 (s, 1H, CH oléf.); 4.88 (s, 1H, CH oléf.); 3.8 (d, *J* 10 Hz, 6H, 2CH₃O); 3.0 (d, ³*J*(P-H) 12 Hz, 2H, CH₂ bis-allyl); 2.04 (m, 2H, CH₂ allyl); 1.6-1.1 (m, 4H, CH₂CH₂-Me); 0.95 (t déformé, *J* 6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 145.4 (d, ³*J*(PC) 6 Hz, C(3)); 136.2 (d, ¹*J*(PC) 174 Hz, C-P); 131.2 (d, ²*J*(PC) 10 Hz, CH₂ oléf.); 112.8 (s, CH₂ oléf.); 52.3 (d, ²*J*(PC) 6 Hz, 2CH₃O); 38.5 (d, *J* 11 Hz, CH₂ bis-allyl); 35.0 (CH₂ allyl); 29.9 (-CH₂-); 22.4 (CH₂-Me); 13.9 (CH₃).

Hydroxy-4 diméthylène-1,3 butylphosphonate de diméthyle (5b). Voir le mode opératoire général. Modification: on hydrolyse (0.25 h) avec 40 ml HCl 1 N (pour 6 mmol de phosphonate) et l'extraction de la phase aqueuse a été effectuée par le chloroforme et non par l'éther. On chromatographie [38] le résidu (éluant acétone/CH₂Cl₂ (2/3)), mais l'éluant éthanol CH₂Cl₂ est préférable car dans certaines chromatographies l'acétone s'aldolise sur la silice. Rendement 72%. IR (pur) cm⁻¹: 3400, 2980, 2960, 2855, 1655, 1440, 1235, 1030, 910, 830, 805. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.20 (d, ³*J*(PH) 22.5 Hz, 1H, CH *cis*-PO(OMe)₂); 5.99 (d, ³*J*(PH) 48 Hz, 1H, CH *trans*-PO(OMe)₂); 5.22 (s, 1H, CH *cis*-CH₂OH); 5.04 (s, 1H, CH *trans*-CH₂OH); 4.2 (s large, 1H, OH); 4.08 (s, 2H, CH₂OH); 3.8 (d, ³*J*(PH) 12 Hz, 6H, 2CH₃O); 3.05 (d, ³*J*(PH) 12 Hz, 2H, CH₂ bis-allyl). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 145.1 (d, ³*J*(PC) 6 Hz, C(3)); 135.5 (d, ¹*J*(PC) 174.5 Hz, C-P); 131.7 (d, ²*J*(PC) 9.4 Hz, CH₂=CP); 112.9 (s, CH₂ oléf.); 64.2 (CH₂OH); 52.5 (d, ²*J*(PC) 5, 4 Hz, 2CH₃O); 35.3 (d, ²*J*(PC) 11.4 Hz, CH₂ bis-allyl).

Hydroxy-5 diméthylène-1,3 pentylphosphonate de diméthyle (5c). Voir le mode opératoire général. Modifications: on hydrolyse avec 40 ml HCl 1 N (0.25 h) pour 6.6 mmol de phosphonate et l'extraction de la phase aqueuse a été effectuée par le chloroforme et non par l'éther. On chromatographie [38] le résidu. L'éluant employé est le mélange acétone: CH₂Cl₂ (2/3), mais le mélange éthanol: CH₂Cl₂ est préférable car dans certaines chromatographies l'acétone s'aldolise sur la silice. Rendement 66%. IR (pur) cm⁻¹: 3410, 2960, 1650, 1440, 1235, 1185, 1040, 960, 900, 832. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.22 (d, ³*J*(PH) 22.5 Hz, 1H, CH *cis*-PO(OMe)₂); 5.96 (d, ³*J*(PH) 49.5 Hz, 1H, CH *trans*-PO(OMe)₂); 5.08 (s, 1H, CH *cis*-CH₂CH₂OH); 5.00 (s, 1H, CH *trans*-CH₂CH₂OH); 4.24 (s, 1H, OH); 3.92 (s, 2H, CH₂O); 3.80 (d, ³*J*(PH) 10 Hz, 6H, 2CH₃O); 3.04 (d, ³*J*(PH) 15 Hz, 2H, CH₂ bis-allyl); 2.30 (t, *J* 3 Hz, 2H, CH₂ allyl). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 142.5 (d, ³*J*(PC) 5.4 Hz, C(3)); 135.8 (d, ¹*J*(PC) 175.9 Hz, C-P); 131.7 (d, ²*J*(PC) 10.7 Hz, CH₂=CP); 114.7 (s, CH₂ oléf.); 60.4 (CH₂OH); 52.5 (d, ²*J*(PC) 6.1 Hz, 2CH₃O); 39.7 (d, ²*J*(PC) 10.7 Hz, CH₂ bis-allyl); 38.5 (CH₂ allyl).

Hydroxy-4 diméthylène-1,3 butylphosphonate de diéthyle (6a). Voir le mode

opérateur général. Modifications: on hydrolyse avec 40 ml HCl 1 N pour 11.7 mmol de phosphonate (0.5 h à 0°C) et l'extraction de la phase aqueuse a été effectuée par le chloroforme. On chromatographie [38] le résidu (éluant: éthanol/CH₂Cl₂ (5/95). Rendement 73%. IR (pur) cm⁻¹: 3380, 2980, 2900, 1650, 1440, 1390, 1230, 1167, 1030, 950, 790, 730. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.2 (d, ³J(PH) 24 Hz, 1H, CH *cis*-PO(OEt)₂); 5.98 (d, ³J(PH) 51 Hz, 1H, CH *trans*-CH₂OH); 5.31 (s, 1H, CH *cis*-CH₂OH); 5.06 (s, 1H, CH *trans*-CH₂OH); 4.17 (m, 6H, 3CH₂O); 3.88 (s large, 1H, OH); 3.06 (d, ³J(PH) 12.8 Hz, 2H, CH₂ bis-allyl); 1.32 (t, *J* 7 Hz, 6H, 2CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 145.4 (d, ³J(PC) 6.1 Hz, C(3)); 136.7 (d, ¹J(PC) 173.9 Hz, =C-P); 130.8 (d, ²J(PC) 9.4 Hz, CH₂=CP); 112.7 (s, CH₂ oléf.); 64.2 (CH₂OH); 62.0 (d, ²J(PC) 6 Hz, 2 OCH₂); 35.3 (d, ²J(PC) 11.4 Hz, CH₂ bis-allyl); 16.3 (d, ³J(PC) 6.7 Hz, 2CH₃).

Hydroxy-5 diméthylène-1,3 pentylphosphonate de diéthyle (6b). Voir le mode opératoire général. Modifications: on hydrolyse avec 40 ml HCl 1 N pour 11.7 mmol de phosphonate (0.5 h à 0°C) et on extrait la phase aqueuse par le chloroforme. On chromatographie [38] le résidu (éluant: éthanol/CH₂Cl₂/5/95). Rendement 68%. IR (pur) cm⁻¹: 3400, 2980, 2930, 2900, 1642, 1435, 1390, 1230, 1165, 1040, 965, 900, 800. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.15 (d, ³J(PH) 24 Hz, 1H, CH *cis*-PO(OEt)₂); 5.85 (d, ³J(PH) 49.5 Hz, 1H, CH *trans*-PO(OEt)₂); 5.2 (s, 1H, CH *cis*-CH₂-CH₂OH); 4.96 (s, 2H, CH *trans* CH₂CH₂OH); 4.08 (q, ³J(PH) = ³J(HH) = 6 Hz, 4H, MeCH₂O); 3.8 (s large, 1H, OH); 3.72 (t, *J* 6 Hz, 2H, CH₂OH); 3.00 (d, ³J(PH) 12.5 Hz, 2H, CH₂ bis-allyl); 1.32 (t, *J* 6 Hz, 6H, 2CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 142.6 (d, ³J(PC) 6 Hz, C(3)); 137.0 (d, ¹J(PC) 172.9 Hz, C-P); 130.8 (d, ²J(PC) 9.4 Hz, CH₂=CP); 114.7 (s, CH₂ oléf.); 61.9 (d, ²J(PC) 5.4 Hz, 2 OCH₂ Me); 60.4 (CH₂OH); 38.7 (d, ²J(PC) 10.8 Hz, CH₂ bis allyl.); 16.3 (d, ³J(PC) 5.4 Hz, 2CH₃).

Méthylène-4 triméthylsilyl-2 décène (7a). Voir le mode opératoire général. Rendement 50%. Eb. 60–61°C/0.5 mmHg. IR (pur) cm⁻¹: 3060, 3040, 2960, 2925, 2860, 1640, 1430, 1250, 928, 982, 850, 838, 760, 690. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 5.64 (m, 1H, H oléf.); 5.46 (d, *J* 3 Hz, 1H, H oléf.); 4.83 (s, 1H, H oléf.); 4.77 (s, 1H, H oléf.); 2.88 (s, 2H, CH₂ bis-allyl); 1.98 (t, *J* 6.5 Hz, 2H, CH₂ allyl); 1.32 (m, 8H, (-CH₂)₄); 0.93 (t, *J* 4.5 Hz, 3H, CH₃); 0.07 (s, 9H, ((CH₃)₃ Si). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 149.6 (C-Si); 148.0 (C oléf. qu.); 126.2 (CH₂=CSi); 111.1 (CH₂); 43.5 (CH₂ bis-allyl); 35.6 (CH₂ allyl); 32.0; 29.2; 27.8; 22.8; 14.1 (CH₃); -1.3 ((CH₃)₃Si).

Méthylène-4 triméthylsilyl-2 triméthylsilyloxy-5 pentène (7b). Voir le mode opératoire général. Rendement 60%. Eb. 46°C/0.5 mmHg. IR (pur) cm⁻¹: 3040, 2958, 2880, 1650, 1430, 1410, 1250, 1105, 1080, 930, 900, 875, 840, 760, 690. ¹H RMN (CCl₄, δ): 5.62 (s, 1H, H oléf.); 5.46 (s, 1H, H oléf.); 5.14 (s, 1H, 1 oléf. H *cis*-CH₂OSi); 4.76 (s, 1H, 1 oléf. H *trans*-CH₂OSi); 3.98 (s, 2H, CH₂O); 2.48 (s, 2H, CH₂ bis-allyl); 0.10 (s, 18H, 2(CH₃)₃Si). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 149.1 (C-Si); 146.4 (C oléf. qu.); 126.2 (CH₂=CSi); 111.2 (CH₂ oléf.); 64.9 (CH₂O); 39.7 (CH₂ bis-allyl); -0.4 ((CH₃)₃SiO); -1.4 ((CH₃)₃Si).

Méthylène-4 triméthylsilyl-2 triméthylsilyloxy-6 hexène (7c). Voir le mode opératoire général. Rendement 60.4%. Eb. 40°C/0.01 mmHg. IR (pur) cm⁻¹: 3078, 2960, 2900, 1640, 1435, 1408, 1250, 1100, 1050, 930, 840, 760, 690. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 5.64 (s, 1H, H oléf.); 5.49 (s, 1H, H oléf.); 4.89 (s, 1H, CH₂ oléf.); 3.75 (t, *J* 6.5 Hz, 2H, CH₂O); 2.91 (s, 2H, CH₂ bis-allyl); 2.25 (t, *J* 6.5 Hz, 2H, CH₂ allyl); 0.10 (2s, 18H, 2(CH₃)₃Si et (CH₃)₃SiO). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 149.4 (C-Si); 144.9 (C oléf. qu.); 126.4 (CH₂=CSi); 112.9 (CH₂ oléf.); 61.6 (CH₂O); 43.9 (CH₂ bis-allyl); 38.6 (CH₂ allyl); -0.4 ((CH₃)₃SiO); -1.3 ((CH₃)₃Si).

t-Butylsulfonyl-2 méthylène-4 octène (**8a**). Voir le mode opératoire général. Le composé **8a** est chromatographié [38] (éluant CH₂Cl₂/hexane/Et₂O (70/30/2)). Rendement 20%. IR (pur) cm⁻¹: 3070, 2958, 2925, 2860, 1642, 1480, 1460, 1430, 1395, 1380, 1362, 1292, 1195, 1150, 1102, 1020, 950, 900, 800, 755, 740. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.39 (s, 1H, CH *cis*-SO₂ t-Bu); 6.12 (s, 1H, CH *trans*-SO₂-t-Bu); 5.10 (s, 1H, H oléf.); 4.86 (s, 1H, H oléf.); 3.26 (s, 2H, CH₂ bis-allyl); 2.10 (t, 2H, J 6.5 Hz, CH₂ allyl); 1.44 (m, 13H, 2CH₂ et (CH₃)₃C); 0.93 (t, J 6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 145.7; 145.3; 129.9 (CH₂ oléf. β SO₂ t-Bu); 113.8 (CH₂ oléf.); 60.0 (C-SO₂ t-Bu); 38.5; 34.7; 29.8; 23.7 ((CH₃)₃); 13.9 (CH₃).

t-Butylsulfonyl-2 méthylène-4 hydroxy-6 hexène (**8b**). Voir le mode opératoire général. Le composé **8b** est obtenu après hydrolyse acide en fin de réaction (HCl 1 N; 0.5 h; 0°C) et chromatographie [38] (éluant Et₂O/CH₂Cl₂/hexane (15/65/25)). Rendement 46%. IR (pur) cm⁻¹: 3490, 3080, 2980, 2935, 1642, 1480, 1430, 1395, 1365, 1285, 1192, 1150, 1100, 1048, 960, 905, 868, 801, 751. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.37 (s, 1H, CH-*cis* SO₂ t-Bu); 6.13 (s, 1H, CH *trans*-SO₂ t-Bu); 5.16 (s, 1H, CH *cis*-((CH₂)₂OH); 5.08 (s, 1H, CH *trans* (CH₂)₂OH); 3.80 (t, 2H, J 6.3 Hz, CH₂OH); 3.27 (s, 2H, CH₂ bis-allyl); 2.76 (s, 1H, OH); 2.33 (t, 2H, J 6, 3 Hz, CH₂ allyl); 1.41 (s, 9H, (CH₃)₃C). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 145.1 (C quat.); 142.1 (C-SO₂-t-Bu); 130.7 (CH₂-β-SO₂-t-Bu); 115.7 (CH₂ oléf.); 60.4; 60.2; 38.5; 38.2; 23.6.

t-Butylsulfonyl-2 méthylène-4 hydroxy-5 pentène (**8c**). Voir le mode opératoire général. Le composé **8c** est obtenu après hydrolyse acide en fin de réaction (HCl 1 N; 0.5 h; 0°C) et chromatographie [38] (éluant Et₂O/CH₂Cl₂/hexane (15/65/35)). Rendement 74%. Point de fusion: 34°C. Il est également possible d'isoler le composé **8c** sous la forme de son éther silylé **8c'**. Dans ce cas le rendement est moins élevé (48%) car il y a désilylation partielle de **8c'** lors de sa purification par chromatographie. IR (KBr) cm⁻¹: 3500, 2980, 2920, 2870, 1655, 1625, 1480, 1460, 1430, 1400, 1365, 1290, 1200, 1150, 1100, 1065, 1030, 960, 910, 800, 755, 690. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.45 (s, 1H, H *cis* SO₂-t-Bu); 6.22 (s, 1H, H *trans*-SO₂-t-Bu); 5.40 (s, 1H, CH oléf.); 5.16 (s, 1H, CH oléf.); 4.20 (s, 2H, CH₂OH); 3.32 (s, 3H, CH₂ bis allyl et OH); 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃C). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 145.0 (C_{sp}quat.); 144.7 (C_{sp}-SO₂-t-Bu); 130.7 (CH₂_{sp}², en β de SO₂-t-Bu); 114.0 (CH₂_{sp}²); 64.2 (CH₂OH); 60.3 (C_{sp}quat.); 35.25 (CH₂ bis-allyl); 23.6 ((CH₃)₃).

t-Butylsulfinyl-2-méthylène-4 hydroxy-5 pentène (**9**). Voir le mode opératoire général. Le produit **9** est obtenu après hydrolyse acide en fin de réaction (HCl 1 N; 0.5 h; 0°C) et chromatographie [38] (éluant MeOH/Et₂O (1.5/98.5)). Rendement 42%. IR (pur) cm⁻¹: 3380, 2960, 2910, 2860, 1650, 1618, 1475, 1455, 1430, 1390, 1365, 1170, 1030, 915, 730. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 5.93 (s, 1H, H *cis*-SO-t-Bu); 5.88 (s, 1H, H *trans*-SO-t-Bu); 5.28 (s, 1H, H *cis*-CH₂OH); 5.10 (s, 1H, H *trans*-CH₂OH); 4.2 (s large, 1H, OH); 4.11 (s, 2H, CH₂OH); 3.15 (dx, système AB, J_{AB} 16.5 Hz, 2H, CH₂ bis-allyl); 1.29 (s, 9H, (CH₃)₃C). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 148.2 (C_{sp}quat.); 145.7 (C_{sp}-SO-t-Bu); 121.9 (CH₂_{sp}², en β de SO-t-Bu); 113.1 (CH₂_{sp}²); 64.1 (CH₂OH); 56.1 (C_{sp} α-SO-t-Bu); 32.4 (CH₂ bis-allyl); 23.4 ((CH₃)₃C).

(Diméthylène-2,4 hydroxy-5 pentanoyl)-1 pyrrolidine (**10**). Voir le mode opératoire général. Le composé **10** est obtenu après hydrolyse acide en fin de réaction (HCl 1 N; 0.5 h; 0°C) et chromatographie [38] (éluant MeOH/CH₂Cl₂ (5/95)). Rendement 46%. IR (pur) cm⁻¹: 3400, 2980, 2870, 1640, 1600, 1450, 1340, 1065, 1035, 910, 790. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 5.50 (s, 1H, H *cis*-CONC₄H₈); 5.42 (s, 1H, H *trans*-CONC₄H₈); 5.25 (s, 1H, H *cis*-CH₂OH); 5.04 (s, 1H, H *trans*-CH₂OH); 4.29 (s large, 1H, OH); 4.17

(s, 2H CH₂OH); 3.6 (t, J 6.3 Hz, 4H, CH₂N); 3.17 (s, 2H, CH₂ bis-allyl); 1.97 (m, 4H, 2CH₂). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 170.2 (CO); 146.1 (C_{sp²}quat.); 143.3 (C_{sp²}-CONC₄H₈); 117.2 (CH_{2,sp²} en β de CONC₄H₈); 112.3 (CH_{2,sp²}); 64.7 (CH₂OH); 49.0 (CH₂-N); 45.7 (CH₂N); 37.2 (CH₂ bis-allyl); 26.2 (CH₂); 24.3 (CH₂).

Diméthylène-2,5 adipate de *t*-butyle (12). Le diester 12 est un produit secondaire obtenu dans l'addition du bromométhyl-2 acrylate de *t*-butyle 2a sur des alcynes terminaux. C'est le produit principal si l'on traite 2a par le zinc suivant le mode opératoire général sans ajouter d'alcyne. IR (pur) cm⁻¹: 2980, 2935, 2870, 1712, 1630, 1480, 1450, 1392, 1370, 1340, 1305, 1254, 1214, 1150, 940, 850, 813, 752. ¹H RMN (CCl₄, δ): 6.24 (s, 2H, CH *cis*-COO); 5.60 (s, 2H, CH *trans*-COO); 2.53 (s, 4H, CH₂); 1.56 (s, 18H, (CH₃)₃C).

Dimères du bromoester (13). La réaction du bromoester 13 sur l'hexyne suivant le mode opératoire général conduit uniquement à un mélange de dimères du bromoester 13 dont la RMN du brut réactionnel est la suivante ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.9 (q, J 6 Hz, 2H, H-C *cis*-COOEt); 4.26 (q, J 6 Hz, 4H, CH₂O); 1.83 (s et d superposés, 10H, 2CH₂, 2CH₃); 1.26 (t, J 7 Hz, 6H).

Diméthylène-2,4 méthyl-3 triméthylsilyloxy-5 pentanoate d'éthyle (15). Voir le mode opératoire général. Rendement 71% (pureté d'après CPV 80%). Eb. 65°C/0.01 mmHg. IR (pur) cm⁻¹: 2960, 2900, 1720, 1650, 1620, 1455, 1252, 1150, 1080, 1028, 940, 845, 840, 750, 685. ¹H RMN (CCl₄, δ): 6.04 (s, 1H, CH *cis*-COO); 5.4 (s, 1H, CH *trans*-COO); 5.00 (s, 1H, CH *cis*-CH₂OSi); 4.72 (s, 1H, CH *trans*-CH₂OSi); 4.05 (q, J 6 Hz, 2H, CH₂OCO); 3.9 (s, 2H, CH₂OSi); 3.2 (q, J 7 Hz, 1H, CH allyl); 1.15 (m, 6H, 2CH₃); 0.0 (s, 9H, (CH₃)₃Si). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 166.93 (CO); 151.0 (-C=); 144.2 (=C-COO); 123.1 (CH₂=CCO); 109.0 (CH₂ oléf); 64.8 (CH₂OSi); 60.6 (CH₂OCO); 36.7 (CH₂ bis-allyl); 19.1 (CH₃CH); 14.2 (CH₃CH₂O); -0.5 ((CH₃)₃Si).

Métallation de l'octyne par un zincique vinylique. Deutérolyse

25 mmoles d'une solution étherée de lithio-1 propène Z sont introduits dans un tétracol sous azote muni d'un thermomètre et d'un robinet à 3 voies. Après avoir évaporé l'éther, on refroidit à -50°C et on ajoute 10 ml de THF puis 6.75 g (30 mmol) de bromure de zinc. On laisse remonter la température à 25°C et on agite 0.5 h. On chauffe alors à 40°C et on ajoute 2.2 g (20 mmol) d'octyne dilué dans 1 ml de THF. Il y a un échauffement. On laisse agiter 0.75 h à 45°C, puis on refroidit à 0°C, on ajoute 2 ml de D₂O puis 50 ml d'éther et 20 ml d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est distillé sous pression atmosphérique. On recueille l'octyne dans une fraction qui passe à 125-126°C (1g). Un spectre de RMN du proton montre que le proton acétylénique ne représente plus que 0.2H au lieu de 1H. On a donc 80% d'octyne deutéré.

C. Cyclisations

Butyl-4 iodométhyl-4 méthylène-2 butanolide-4 (21). 800 mg (3.57 mmol) de l'ester 3a est dissous sous atmosphère d'azote dans 5 ml d'éther sec; on ajoute sous agitation 1.5 g (3.94 mmol) d'iode et 1 g (7.25 mmol) de K₂CO₃. Après 20 min à 25°C on ajoute 2 ml d'une solution de bisulfite de sodium, on extrait avec 4 x 20 ml d'éther, on lave une solution saturée de NaCl, on sèche sur MgSO₄ et on obtient 0.95 g d'un produit analytiquement pur (rendement 90%). IR (pur) cm⁻¹: 2960, 2930, 2880, 1760, 1710, 1660, 1430, 1275, 1110, 990, 940, 810. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.30 (m, 1H, CH *cis*-COO); 5.72 (m, 1H, CH *trans*-COO); 3.44 (s, 2H, CH₂I); 2.96

(m, 2H, 2HC(3)); 2–1.8 (m, 2H, CH₂). 1.6–1.2 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.96 (t déformé, *J* 6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 169.0 (CO); 135.1 (–C=); 122.8 (CH₂ oléf.); 82.5 (C–O); 38.7; 37.8; 28.2 (CH₂I); 25.4; 22.6; 13.9 (CH₃).

t-Butylsulfonyl-2 méthylène-4 acétoxy-5 pentène (23): 750 mg de l'éther triméthylsilylé 8c' de l'hydroxy-sulfone 8c (obtenu en n'effectuant pas l'hydrolyse acide en fin de réaction entre 2f et l'alcool propargylique silylé en présence de zinc) sont dissous dans 1.5 ml d'éther sec et 0.2 ml d'acide acétique et refroidis à 0°C. On ajoute alors 0.35 ml (4 mmol) de chlorure d'acétyle et quelques grains de diméthylaminopyridine (DMAP). Après 0.5 h d'agitation à 0°C, on agite encore une nuit à 25°C. On ajoute 50 ml de CH₂Cl₂ et on lave le mélange réactionnel avec successivement 10 ml d'une solution saturée de NaHCO₃, 2 × 10 ml d'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur MgSO₄, évaporation du solvant et chromatographie [38] du résidu (éluant Et₂O/CH₂Cl₂/hexane (4/60/40)) on obtient 600 mg (89.6%) d'une huile. IR (pur) cm⁻¹: 2980, 2940, 1740, 1655, 1480, 1435, 1370, 1290, 1230, 1152, 1100, 1030, 960, 910, 800, 750. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.44 (s, 1H, H oléf. *cis*-SO₂-*t*-Bu); 6.17 (s, 1H, H oléf. *trans*-SO₂-*t*-Bu); 5.40 (s, 1H, H oléf. *cis*-CH₂OAc); 5.25 (s, 1H, H oléf. *trans*-CH₂OAc); 4.67 (s, 2H, CH₂OAc); 3.33 (s, 2H, CH₂ bis-allyl); 2.13 (s, 3H, CH₃COO); 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃C). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 170.0 (C=O); 144.7 (C quat.); 139.3 (C–SO₂-*t*-Bu); 130.5 (CH₂-β-SO₂-*t*-Bu); 117.2 (CH₂ oléf.); 65.8 (CH₂OAc); 60.3 (C–SO₂); 36.2 (CH₂ bis allyl); 24.0 ((CH₃)₃C); 21.2 (CH₃COO).

Heptyl-1 méthylène-3 perhydroazinecarboxylate-5 de *t*-butyle (24a). 500 mg (2.08 mmol) d'acétate 3f sont dissous sous atmosphère d'azote dans 4 à 5 ml de THF; on ajoute 520 mg (4.5 mmol) de *N*-heptylamine, puis 300 mg (3 mmol) de *N*-triéthylamine et 200 mg (0.17 mmol) de palladium tétrakis(triphénylphosphine)-Pd(PPh₃)₄. On agite 30 h à 25°C et 3 jours à 28°C puis on ajoute 5 ml de THF sec et on chauffe à reflux pendant 4 h. On évapore le THF et on chromatographie le résidu (éluant éther/CH₂Cl₂/hexane (0.8–1/1/8)), à la fin de la chromatographie on utilise le mélange hexane/éther (3/2). On obtient 500 mg (82%) d'un produit analytiquement pur. IR (pur) cm⁻¹: 3070, 2930, 2860, 2800, 1730, 1660, 1460, 1370, 1260, 1155, 892, 845. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 4.85 (s, 2H, CH₂ oléf.), 3.16 (t élargi, *J* 12 Hz, 2H, CH₂N); 2.8–2.2 (m, 7H, 2CH₂-N, CH-COO, CH₂ allyl); 1.48 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1.32 (s, 10H, (CH₂)₅); 0.90 (t élargi, *J* 5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 172.8 (CO); 142.4 (CH₂ oléf.); 110.3 (C–COO); 80.2 (C–O); 59.8 (N-CH₂ allyl); 58.2 (N–CH₂); 55.2 (N–CH₂(6)); 43.1 (CH₂ allyl); 35.3 (HC(5)); 31.8; 29.3; 28.0 ((CH₃)₃C); 27.6; 27.1; 22.6; 14.1 (CH₃).

Benzyl-1 méthylène-3 perhydroazinecarboxylate-5 de *t*-butyle (24b). 500 mg (2.08 mmol) d'acétate 3f sont dissous sous atmosphère d'azote dans 4 à 5 ml de THF; puis on ajoute 300 mg (3 mmol) de triéthylamine, 482 mg (4.5 mmol) de benzylamine et 200 mg (0.17 mmol) de palladium tétrakis(triphénylphosphine)Pd(PPh₃)₄. On chauffe 24 h à 28°C puis on chauffe à 50–58°C pendant 1 h; d'après un contrôle CPV il n'y a plus d'acétate présent, on ajoute alors 10 ml de THF et on chauffe à reflux pendant 21 h pour achever la cyclisation (25 → 24) (voir Schéma 6). On évapore le solvant et on chromatographie [38] le résidu avec l'éluant suivant hexane/CH₂Cl₂/AcOEt (75/20/5). On obtient 450 à 460 mg d'un produit analytiquement pur (99% d'après CPV); rendement; 76–77%. IR (pur) cm⁻¹: 3060, 3020, 2970, 2930, 2800, 2750, 1725, 1655, 1600, 1495, 1452, 1390, 1370, 1290, 1270, 1260, 1155, 1140, 1060, 1030, 898, 849, 780, 740, 700. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 7.28 (s, 5H, 5H

aromat.); 4.80 (s large, 2H, CH₂); 3.56 (s, 2H, PhCH₂); 3.06 (t, *J* 12 Hz, 2H, N-CH₂ allyl.); 2.8–2.2 (m, 5H, CH₂-N, CH, CH₂ allyl); 1.44 (s, 9H, ((CH₃)₃C). ¹H RMN (CDCl₃, δ): 172.7 (CO); 142.2 (CH₂ oléf.); 138.0 (C-CH₂N); 129.0 (C arom. (*mé*ta)); 128.2 (C arom. (*ortho*)); 127.0 (C arom. (*para*)); 110.4 (C-COO); 80.2 (C-O); 62.3 (N-CH₂Ph); 59.4 (N-CH₂ allyl); 55.0 (N-CH₂); 42.8 (CH₂ allyl); 35.2 (CH-COO); 28.0 ((CH₃)₃C).

Benzyl-1 *t*-butylsulfonyl-5 méthylène-3 perhydroazine (24c). On agite pendant 12 h à 25°C une solution de 5 ml de THF contenant 600 mg (2.3 mmol) de l'acétoxy-sulfone **23**, 330 mg (3.3 mmol) de triéthylamine, 532 mg (4.9 mmol) de benzylamine et 221 mg (0.19 mmol) de palladium tetrakis (triphénylphosphine), puis on chauffe à reflux pendant 1 h et on chromatographie [38] le résidu obtenu après avoir évaporé le solvant (éluant Et₂O/CH₂Cl₂ (5/95)). On obtient 650 mg (90%) du composé **24c**. Point de fusion 103°C. IR (KBr) cm⁻¹: 3080, 3070, 3030, 2980, 2940, 2910, 2815, 2760, 1655, 1490, 1470, 1451, 1441, 1432, 1390, 1370, 1360, 1305, 1285, 1275, 1250, 1170, 1105, 1060, 1030, 987, 900, 802, 776, 740, 699, 666. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 7.41 (s, 5H, 5H arom.); 4.95 (s large, 2H, CH₂ oléf.); 3.69 (s, 2H, CH₂Ph); 3.48–3.24 (m, 3H, CH-SO₂-*t*-Bu et CH₂ allyl en α de l'azote); 2.85–2.31 (m, 4H, CH₂N et CH₂ allyl); 1.41 (s, 9H, (CH₃)₃C). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 140.5; 137.3; 128.9; 128.3; 127.3; 112.1; 61.9; 60.8; 58.6; 53.7; 52.9; 33.8; 23.7.

Carbotertiobutyloxy-3 méthylène-5 cyclohexanedicarboxylate-1,1 de diéthyle (26). 336 mg (2.1 mmol) de malonate de diéthyle dans 2 ml de THF sont ajoutés sous atmosphère d'azote à une suspension de 117 mg (2.25 mmol) de NaH à 59% à 0°C. Après 0.5 h d'agitation, on ajoute 500 mg (2.08 mmol) d'acétate **3f** dissous dans 2 ml de THF et 110 mg (0.095 mmol) de palladium tétrakis(triphénylphosphine) dissous dans 2 ml de THF. On fait refluer 3 h puis on ajoute 50 ml d'éther et on lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl, on sèche sur MgSO₄ et on évapore le solvant. Le résidu est chromatographié [38] par un mélange hexane/éther (7/3). On obtient 495 mg d'un produit analytiquement pur; rendement 70%. IR (pur) cm⁻¹: 3080, 2980, 2940, 1730, 1656, 1450, 1392, 1370, 1288, 1236, 1200, 1155, 1095, 1050, 1023, 900, 883, 875, 860, 848. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 4.84 (s, 2H, CH₂ oléf.); 4.21 (q, *J* 6 Hz, 4H, 2CH₂O); 3.0–1.8 (m, 7H, CH₂ et CH du cycle); 1.48 (s, 9H (CH₃)₃C); 1.24 (t, *J* 6 Hz, 6H, 2CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 173.6 (COO *t*-Butyl); 171.2 (COOEt); 169.9 (COOEt); 142.1 (C oléf.); 112.0 (CH₂ oléf.); 80.4 (Me₃C-O); 61.6 (MeCH₂-O); 61.2 (MeCH₂-O); 55.9 (C(COOEt)₂); 41.7; 39.0; 36.6; 33.0; 28.0 ((CH₃)₃C); 14.1 (2CH₃).

Diméthylène-2,4 (oxo-2 cyclohexyl)-5 pentanoate de *t*-butyle (27). 500 mg (2.08 mmol) d'acétate **3f**, 400 mg (4 mmol) de triéthylamine, 230 mg (0.2 mmol) de palladium tétrakis (triphénylphosphine) Pd(PPh₃)₄ et 332 mg (2.2 mmol) de *N*-cyclohexenylpyrrolidine sont agités sous atmosphère d'azote dans 3 ml d'acétonitrile à 25°C pendant 12 h puis on chauffe à 30°C pendant 24 h. On contrôle le déroulement de la réaction par CPV. On refroidit à 20°C et on ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique 1 *N* et 5 ml de THF et on agite pendant 1 h. On extrait alors la phase organique avec du dichlorométhane (3 × 50 ml), on lave avec une solution saturée de carbonate de sodium, puis avec de l'eau, puis avec une solution saturée de NaCl; on sèche sur MgSO₄, on évapore le solvant et on obtient après chromatographie [38] du résidu par un mélange hexane/AcOEt/CH₂Cl₂ (77/3/20) 370 mg d'un produit pur à 80%. Rendement 50%. IR (pur) cm⁻¹: 3070, 2940, 2860, 1710, 1630, 1450, 1392, 1370, 1310, 1150, 945, 890, 851, 820. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.12 (s, 1H, CH

cis-COO); 5.50 (s, 1H, CH *trans*-COO); 4.80 (s, 2H, CH₂ oléf.); 2.95 (s, 2H, CH₂ bis-allyl); 2.6–1.6 (m, 11H); 1.5 (s, 9H, (CH₃)₃C). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 212.1 (CO cétone); 166.2 (CO ester); 144.7 (C oléf.); 140.0 (C-COO); 125.2 (CH₂=CCO); 112.8 (CH₂ oléf.); 80.4 (-C-O); 48.4; 42.0; 38.2; 35.7; 33.6; 28.0 ((CH₃)₃C); 25.0.

Méthoxy-2 méthyl-3 méthylène-5 dihydro-5,6 oxaphosphorine-1,2 one-2 (28a). 150 mg (0.73 mmol) du phosphonate **5b** sont dissous dans 8 ml de THF sous atmosphère d'azote. On ajoute une pointe de spatule de NaH et on observe par CCM la formation d'un produit unique au bout de 5 min à 25°C; on ajoute 50 ml de chloroforme et on lave avec une solution saturée de NaCl, on sèche sur MgSO₄ et on évapore le solvant. On obtient 150 mg d'un produit pur (rendement 95%). Le produit **28a** se décompose rapidement (24 h à 0°C) en présence de traces de base. Une chromatographie rapide [38] avec l'éluant CH₂Cl₂ à 5% de MeOH conduit à un produit très pur mais il y a décomposition partielle sur la colonne (rendement 87%). IR (pur) cm⁻¹: 3500 (H₂O), 2960, 2880, 2860, 1600, 1450, 1335, 1255, 1180, 1150, 1030, 1000, 968, 925, 870, 840, 800, 783, 695. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.75 (d, ³J(PH) 42.5 Hz, 1H, H-C(4)); 5.25 (s, 2H CH₂ oléf.); 4.92 (d, ³J(PH) 13.5 Hz, 2H, CH₂O); 3.81 (d, ³J(PH) 12 Hz, CH₃O); 2.07 (d, ³J(PH) 15 Hz, 3H, CH₃). Le produit brut montre un singulet supplémentaire à 1.53 ppm; intégration: 0.3H. ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 141.2 (d, ²J(PC) 6.0 Hz, C(4)); 137.6 (d, ³J(PC) 14.1 Hz, C(5)); 126.2 (d, ¹J(PC) 163.8 Hz, C(3)); 117.5 (d, ⁴J(PC) 2.7 Hz, CH₂ oléf.); 69.1 (d, ²J(PC) 6.7 Hz, CH₂O); 52.4 (d, ¹J(PC) 6.7 Hz, CH₃-O); 17.6 (d, ²J(PC) 10 Hz, CH₃). Spectre de masse (70eV): 176(13); 175(13); 174(100); 173(21); 161(15); 160(21); 146(47); 141(17); 95(30); 92(21); 82(28); 79(53); 78(53); 77(30); 68(74); 47(26); 39(49). ³¹P RMN (CDCl₃, δ): 13.79.

Ethoxy-2 méthyl-3 méthylène-5 dihydro-5,6 oxaphosphorine-1,2 one-2 (28b): A 1.8 g (7.7 mmol) de phosphonate **6a** dans 80 ml de THF on ajoute une pointe de spatule de NaH. Après 5 min d'agitation, un contrôle par CCM montre que le produit de départ est consommé et qu'il y a eu formation d'un produit unique. On ajoute alors à la solution jaune 10 gouttes d'acide acétique, on évapore le THF, et on ajoute 200 ml de chloroforme. On lave la solution organique avec une solution saturée de NaCl, on sèche sur Na₂SO₄ et on évapore le solvant. Le résidu est chromatographié [38] avec le mélange CH₂Cl₂/EtOH (95/5) On obtient 1.44 g d'un produit pur rendement 95%. ¹H RMN (CDCl₃, δ): 6.65 (d, ³J(PH) 41.9 Hz, 1H, HC oléf.); 5.20 (s, 2H, CH₂ oléf.); 4.83 (d, ³J(PH) 12.5 Hz, 2H, CH₂-O); 4.15 (syst. à 6 lignes, 2H, OCH₂Me); 2.0 (d, ³J(PH) 14 Hz, 3H, CH₃ allyl); 1.34 (t, ³J 8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 141.0 (d, ²J(PC) 6.1 Hz, C(4)); 137.8 (d, ³J(PC) 14.1 Hz, C(5)); 126.7 (d, ¹J(PC) 163.8 Hz, C(3)); 117.4 (d, ⁴J(PC) 2 Hz, CH₂ oléf.); 68.9 (d, ²J(PC) 6.7 Hz, OCH₂ allyl); 62.1 (d, ²J(PC) 6.7 Hz, OCH₂Me); 17.5 (d, ²J(PC) 9.4 Hz, CH₃ allyl); 16.5 (d, ³J(PC) 5.4 Hz, CH₃).

Diméthylène-3,5 méthoxy-2 oxaphosphorepanne-1,2 one-2 (29a). A 610 mg (2.77 mmol) de phosphonate **5c** dans 25 ml de THF sec, on ajoute une pointe de spatule de NaH; la réaction est lente et on rajoute alors 50 mg de NaH à 59%; après 48 h d'agitation à 25°C la réaction est terminée; on évapore le THF et on ajoute 100 ml de chloroforme. La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ et évaporée. Le résidu est chromatographié [38] par le mélange acétone/CH₂Cl₂ 15/85. Le produit obtenu contient alors une trace de produit d'aldolisation de l'acétone; celui-ci est complètement éliminé après une nuit sous un vide de 0.01 mmHg. Il est préférable d'employer l'éluant EtOH/CH₂Cl₂. On

obtient alors 405 mg d'un produit pur. Rendement 78%. IR (pur) cm^{-1} : 3080, 2960, 2910, 2850, 1645, 1445, 1265, 1234, 1080, 1020, 955, 930, 900, 820, 800, 780. ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 6.13 (d, $^3J(\text{PH})$ 22.5 Hz, 1H, CH *cis*-PO(OMe) $_2$); 6.04 (d, $^3J(\text{PH})$ 46, 5 Hz, 1H, CH *trans*-PO(OMe) $_2$); 5.04 (s, 1H, HC *cis*-CH $_2$ CH $_2$ O); 4.95 (s, 1H, HC *trans*-CH $_2$ CH $_2$ O); 4.24 (dxt, $^3J(\text{HH})$ 4.5 Hz, $^3J(\text{PH})$ 15 Hz, 2H, CH $_2$ O); 3.84 (d, $^3J(\text{PH})$ 11.5 Hz, 3H, CH $_3$ O); 3.20 (d, $^3J(\text{PH})$ 24 Hz, 1H, CH bis-allyl); 3.16 (d, $^3J(\text{PH})$ 16.5 Hz, 1H, CH bis-allyl); 2.60 (t déformé, $^3J(\text{PH})$ 5 Hz, 2H, CH $_2$ allyl.). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ): 144.7 (s, C(5)); 137.6 (d, $^1J(\text{PC})$ 162.5 Hz, C(3)); 131.3 (d, $^2J(\text{PC})$ 8.7 Hz, CH $_2$ =CP); 114.9 (s, CH $_2$ oléf.); 66.6 (d, $^2J(\text{PC})$ 4 Hz, CH $_2$ O); 52.2 (d, $^2J(\text{PC})$ 5.4 Hz, CH $_3$ O); 41.7 (d, $^2J(\text{PC})$ 12.8 Hz, CH $_2$ bis-allyl); 38.3 (s, CH $_2$ allyl).

Diméthylène-3,5 éthoxy-2 oxyphosphorepanne-1,2 one-2 (29b). A 2.05 g (8.26 mmol) de phosphonate **6b** dissous dans 100 ml de THF sous atmosphère d'azote, on ajoute 30 mg d'hydruure de sodium à 59%, la réaction n'évolue pas (contrôle CPV), on ajoute alors 20 mg d'hydruure de sodium et une rapide réaction a lieu et après 0.5 h la réaction est terminée. (La période d'induction qui précède le démarrage de la réaction peut être due à la présence d'une trace d'eau). On ajoute alors quelques gouttes d'acide acétique et on évapore le solvant. On dissout le résidu dans 100 ml de CCl_3CH_3 et on lave avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur MgSO_4 et on évapore le solvant. On distille le résidu (85–90°C/0.01 mmHg) et on obtient 1 g (64%) d'un mélange des hétérocycles **29b** et **30b** (5/1). IR (pur) cm^{-1} : 3070, 2975, 2900, 1640, 1440, 1390, 1265, 1235, 1020, 960, 900 802, 775. ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 6.08 (d, $^3J(\text{PH})$ 20 Hz, 1H, CH *cis*-PO(OEt) $_2$); 5.96 (d, $^3J(\text{PH})$ 45.5 Hz, 1H, CH *trans*-PO(OEt) $_2$); 5.00 (s, 1H, HC *cis*-CH $_2$ CH $_2$ O); 4.92 (s, 1H, HC *trans*-CH $_2$ CH $_2$ O); 4.4–4.0 (m, 4H, 2CH $_2$ O); 3.18 (d, $^3J(\text{PH})$ 22.5 Hz, 1H, CH bis-allyl); 3.16 (d, $^3J(\text{PH})$ 6 Hz, 1H, CH bis-allyl.); 2.56 (t, $^3J(\text{HH})$ 5 Hz, 2H, CH $_2$ allyl); 1.36 (t, J 7.5 Hz, 5H, 3H, CH $_3$).

Remarque. Le spectre contient également des pics aux déplacements chimiques suivants: 7.00, 6.52, 5.30, 2.04(d). Ces pics sont caractéristiques de l'isomère **29b**. L'intégration permet de déterminer un rapport de 85/15 pour les isomères **29b/30b**. ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ): 144.8(s, C(5)); 138.1(d, $^1J(\text{PC})$ 162.5 Hz, C(3)); 131.1(d, $^2J(\text{PC})$ 8.8 Hz, CH $_2$ =CPO); 114.8(s, CH $_2$ oléf.); 66.3(d, $^2J(\text{PC})$ 3.4 Hz, CH $_2$ O); 61.9(s, MeCH $_2$ O); 41.7(d, $^2J(\text{PC})$ 12.7 Hz, CH $_2$ bis allyl); 38.4(s, CH $_2$ allyl); 16.4(d, $^3J(\text{PC})$ 6 Hz, CH $_3$).

Remerciements

Nous remercions Madame Françoise Grosjean pour la synthèse de nombreux produits de départ, la Société Vieille Montagne pour le don généreux de zinc de haute pureté, le Dr. H. Braunschweiger (Sandoz Basel) pour le don généreux de bromoéthyl-2 acrylate de tert-butyle et le C.N.R.S. pour son soutien financier (UA 473).

References et notes

- 1 Synthèse du réactif: (a) K. Kamarajan, K. Ramalingam, D.J. O'Donnel et K.D. Berlin, *Org. Synth.*, 61 (1983) 56; J.M. Cassady, G.A. Howie, J.M. Robinson et I.K. Stamos, *Org. Synth.*, 61 (1983) 77; (b) J. Villieras et M. Rambaud, *Synthesis*, (1982) 924.
- 2 D.J. Dunham et R.G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 2074; H. Stetter et K. Elfert, *Synthesis*, (1974) 36.

- 3 E.J. Corey et I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, (1972) 487.
- 4 L.S. Hegedus et R.K. Stiverson, *J. Am. Chem. Soc.*, 96 (1974) 3250.
- 5 A.B. Smith, III, B.A. Wexler et J.S. Slade, *Tetrahedron Lett.*, 21 (1980) 3237; T. Takahashi, K. Hori et J. Tsuji, *ibid.*, 22 (1981) 119.
- 6 A. Hosomi, A. Shirabata, Y. Araki et H. Sakurai, *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 4631.
- 7 R.M. Jacobson, R.A. Rath et J.H. McDonald III, *J. Org. Chem.*, 42 (1977) 2545.
- 8 B.M. Trost et A.C. Lavoie, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 5075.
- 9 P.B. Anzeveno, D.P. Matthews, C.L. Barney et R.J. Barbuch, *J. Org. Chem.*, 49 (1984) 3134.
- 10 (a) R.E. Donaldson, J.C. Saddler, S. Byrn, A.T. Kenzie et P.L. Fuchs, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 2167; (b) P. Knochel et J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 425.
- 11 E. Negishi et F.L. Luo, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 2427.
- 12 J.F. Le Borne, *J. Organomet. Chem.*, 122 (1976) 129.
- 13 B.M. Trost et D.M.T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 6429, 6432; B.M. Trost et J.E. Vincent, *ibid.*, 102 (1980) 5680; B.M. Trost et D.P. Curran, *ibid.*, 103 (1981) 7380; B.M. Trost et B.R. Adams, *ibid.*, 105 (1983) 4849.
- 14 L.A. Paquette, R.A. Galemme, Jr. et J.P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6975.
- 15 S. Halazy et L. Hevesi, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 5242.
- 16 P. Knochel et D. Seebach, *Nouv. J. Chim.* 5 (1981) 75; P. Knochel et D. Seebach, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 3223 et 23 (1982) 3897; D. Seebach et P. Knochel, *Helv. Chim. Acta*, 67 (1984) 261.
- 17 E. Öhler, K. Reininger et U. Schmidt, *Angew. Chem.*, 82 (1970) 480; E.J. Corey et M.F. Semmelhack, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 2755; M.F. Semmelhack et E.S.C. Wu, *ibid.*, 98 (1976) 3384; M.F. Semmelhack, A. Yamashita, J.C. Tomesh et K. Hirotsu, *ibid.*, 100 (1978) 5565; Y. Okuda, S. Nakatsukasa, K. Oshima et H. Nozaki, *Chem. Lett.*, (1985) 481.
- 18 P. Knochel et J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 1475.
- 19 P. Beak, D.J. Kempf et K.D. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 4745; H.W. Gschwend dans B.M. Trost, C.R. Hutchinson (Réd.): *Organic Synthesis, Today and Tomorrow*, Pergamon, New York 1981, p. 163.
- 20 T. Mandai, J. Nokami, T. Youro, Y. Yoshinaga et J. Otera, *J. Org. Chem.*, 49 (1984) 172.
- 21 J.G. Duboudin, B. Jousseau et M. Pinet-Vallier, *J. Organomet. Chem.*, 172 (1979) 1; Y.K. Han et L.A. Paquette, *J. Org. Chem.*, 44 (1979) 3731.
- 22 P. Knochel et J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 4383.
- 23 P. Auvray, P. Knochel et J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 2329.
- 24 J.N. Collard et C. Benezra, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982) 3725.
- 25 J.F. Normant et A. Alexakis, *Synthesis*, (1981) 841.
- 26 J.L. Luche, *L'actualité Chimique*, (1982) 21; P. Boutjouk, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, 31 (1983) 798.
- 27 G. Rousseau et J.M. Conia, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 649; G. Rousseau et J. Drouin, *Tetrahedron*, 39 (1983) 2307.
- 28 C. Blomberg et F.A. Hartog, *Synthesis*, 18 (1977).
- 29 S.E. Drewes et N.D. Emslie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, (1982) 2079 et réf. citées; H.M.R. Hoffmann et J. Rabe, *Angew. Chem.* 95 (1983) 795, 796; *Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 795, 796.
- 30 Le passage par un organo-zincique lors d'une réaction de Barbier n'est pas certain [28]. En effet, il est possible d'effectuer avec de bons rendements la synthèse d'alcools homoallyliques à partir d'un aldéhyde, de bromure d'allyle et de zinc dans des conditions de Barbier dans un solvant protique (THF/H₂O!). Un organo-zincique intermédiaire de structure et de degré d'aggrégation identique à celle du bromure d'allyle-zinc paraît dans ce cas peu probable connaissant la haute réactivité d'un zincique allylique vis-à-vis de l'eau. C. Petrier, J. Einhorn et J.L. Luche, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 1449; C. Petrier et J.L. Luche, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 910.
- 31 Y. Frangin et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. France*, (1976) 1173; Y. Frangin et M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.*, 142 (1977) 9; M. Bellasoued, Y. Frangin et M. Gaudemar, *ibid.*, *Chem.* 166 (1979) 1; F. Bernadou, B. Mauzé et L. Miginiac, *C.R. Acad. Sci. Paris, Série C*, 276 (1973) 1645.
- 32 G.A. Howie, I.K. Stamos et J.M. Cassady, *J. Med. Chem.*, 19 (1976) 309; I.K. Stamos, G.A. Howie, P.E. Mannis, W.J. Haws, S.R. Bryn et J.M. Cassady, *J. Org. Chem.*, 42 (1977) 1703; A. Rosowsky, N. Papathanasopoulos, H. Lazarus, G.E. Foley et E.J. Modest, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 672; O.A. Grieco, J.A. Noguez, Y. Masaki, K. Hiroi et M. Nishizawa, *J. Med. Chem.*, 20 (1977) 71; P.M. Wege, R.D. Clark et C.H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 41 (1976) 3144.
- 33 P.A. Bartlett, J.D. Meadows, E.G. Brown, A. Morimoto et K.K. Jerstedt, *J. Org. Chem.*, 47 (1982) 4014; pour une récente mise au point voir: J. Mulzer, *Nach. Chem. Tech. Lab.*, 32 (1984) 226.

- 34 M. Hesse, *Alkaloidchemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1978; R.J. Sundberg, *The Chemistry of indoles*, *Organic Chemistry, A serie of monographs* vol. 18, 1970, Academic Press; D.R. Dalton, *The Alkaloids. A biogenetic approach*, 1979, Marcel Dekker, Inc. New York and Basel.
- 35 B.M. Trost, *Tetrahedron*, 33 (1977) 2615.
- 36 J.P. Genet, M. Balabane, J.E. Bäckvall et J.E. Nyström, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 2745.
- 37 C. Benezra, S. Nseic et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1967) 1140.
- 38 W.C. Still, M. Kahn et M. Mitra, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 2923.
- 39 J. Villieras, communication personnelle.
- 40 E.J. Corey et J.W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, (1975) 2647.
- 41 T.H. Chan, W. Mychajlowskij, B.S. Ong et D.N. Harpp, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 1526; T.H. Chan et B.S. Ong, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 2994.
- 42 Un mémoire décrivant la synthèse et la réactivité du bromo-1 t-butylsulfonyl-2 propène **2f** est en cours de préparation.
- 43 Pour une synthèse récente de β -lactames à partir de l'acide bromométhyl-2 acrylique voir: A. Commerçon et G. Ponsinet, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 3725.