

# SUBSTITUTION DES HALOGÉNO-1 ALCYNES-1 PAR LES DÉRIVÉS ORGANOMÉTALLIQUES DU CUIVRE. ACCÈS À UNE NOUVELLE CLASSE DE SYNTHONS: APPLICATION À LA SYNTHÈSE DU BOMBYKOL

A. COMMERÇON, J. F. NORMANT\* et J. VILLIERAS

Laboratoire de Chimie des Organo-Éléments Tour 44, 4, place Jussieu 75230, Paris, Cédex 05, France

(Received in France 22 May 1979)

**Résumé**—Les bromo-1 et iodo-1 alcynes-1 sont substitués par les organo-cuivreux. Les alcényl-cuivres réagissent avec conservation de la stéréochimie et conduisent à des énynes conjugués fonctionnels générateurs d'enchaînements diéniques conjugués.

**Abstract**—1-Bromo- and 1-iodo-1-alkynes are alkylated by organocopper(I) compounds. Alkenylcopper(I) derivatives undergo substitution with retention of configuration leading to conjugated and functional enynes, from which conjugated dienes can be obtained.

Nous avons précédemment signalé que les alcényl-cuivres peuvent substituer les halogéno-1 alcynes-1 en présence de NN,N'-tétraméthyl éthylène diamine (TMEDA).<sup>1</sup> Nous avons poursuivi ce travail afin de préciser les meilleures conditions opératoires et rechercher si cette réaction peut s'appliquer aux n-alkyl-cuivres.

Les halogéno-1 alcynes ont déjà été substitués au moyen des dérivés organométalliques du cuivre. Ainsi les alcynures cuivreux sont admis comme intermédiaires réactionnels dans le couplage de Cadiot-Chodkiewicz, catalysé par les sels de cuivre, entre un alcyne vrai et un halogéno-1 alcyne-1 dans un solvant aminé.<sup>2-4</sup>

Cette réactivité présumée des alcynures cuivreux sur les halogénures acétyléniques a été ensuite mise en évidence par Curtis et Taylor dans quelques cas, et particulièrement avec des bromo-1 propyne-1 ols-3.<sup>5</sup> Le cyanure cuivreux, qui possède une réactivité proche de celle d'un alcynure cuivreux, a été utilisé par Sladkov pour substituer des halogéno-1 phényl-2 acétylènes.<sup>6</sup> Par ailleurs, la réactivité de deux organocuiivreux aromatiques sur de tels substrats a été décrite par Oliver<sup>7,8</sup> (en présence de solvants bien définis).

Enfin, quelques cas de substitution d'halogénures acétyléniques par des perfluoroalkyl-cuivres dans le diméthylsulfoxyde ont été décrits par Coe et Milner.<sup>9</sup> Les rendements en produits de couplage dissymétriques sont néanmoins très médiocres.

En ce qui concerne la réactivité des complexes "ates" du cuivre à l'égard des halogéno-1 alcynes-1, Hamon<sup>10</sup> a montré que les homocuprates symétriques donnaient de meilleurs rendements que les hétéropcuprates. D'autre part, Philippe<sup>4</sup> a montré que la réaction se limite au cas des n-dialkyl- et du diméthyl-cuprate de lithium (utilisés en grand excès).

## RÉSULTATS

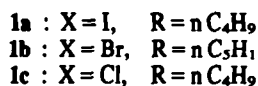
Nous avons déjà signalé que les halogéno-1 alcènes-1 sont susceptibles d'être substitués par les dérivés du cuivre(I)<sup>11</sup> et par les organomagnésiens en présence de sels de cuivre en proportion catalytique.<sup>12,13</sup> Comparativement, un halogéno-1 alcyne-1 possède une fonction halogénée qui présente un caractère positif plus

marqué, ce qui lui confère un comportement très différent: (a) en catalyse par Cu<sup>I</sup>, la réaction entre un organomagnésien et un halo-1 alcyne-1<sup>14,15</sup> n'est plus envisageable ici; l'organo magnésien provoque l'échange halogène-métal et aucune substitution ne s'opère ensuite; (b) en stoechiométrie, la substitution par un dérivé du cuivre(I) dans la pyridine ou la N-méthylpyrrolidone a lieu avec les iodures vinyliques, mais échoue avec leurs analogues acétyléniques: quelques essais de condensation entre des alcynures ou des sels ouivres et des halogénoalcynes ont fait apparaître un couplage mixte très restreint qui ne paraît s'effectuer que dans les quelques cas cités par Curtis et Taylor.<sup>5</sup> La réaction conduit à de nombreux sous-produits dont le diyne symétrique.

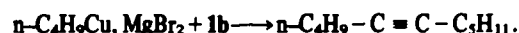
La réaction d'Oliver<sup>7,8</sup> entre un halogéno-1 alcyne-1 et un organo-cuivreux aromatique pouvait laisser supposer une extension à d'autres organocuiivreux.

## CAS DES N-ALKYL-CUIVRES

Nous avons étudié le comportement du n-butyl-cuivre, préparé à partir du magnésien du bromure de n-butyle et du bromure cuivreux vis-à-vis du bromoalcyne 1b.



En opérant à -40°C, pendant 2 h, même en présence de complexants de l'organocuiivreux, on n'obtient dans le diéthyl éther que des rendements moyens:



Le rendement (40%) est amélioré de 10% en présence de 3 équivalents de HMPT.

Une étude menée dans le tétrahydrofuranne (THF) avec le même organocuiivreux et l'halogénure 1a permet de constater que sans complexant de l'organométallique, les rendements sont meilleurs (Tableau 1).

Tableau 1.  $n\text{C}_4\text{H}_9\text{Cu}, \text{MgBr}_2 + 1\text{a} \longrightarrow n\text{C}_4\text{H}_9 - \text{C} = \text{C} - \text{C}_4\text{H}_9$ 

Solvant	complexant	Rdt % en décyne-5
Ether	—	29
acétonitrile	—	40
THF	—	71,5
THF	2 P(OEt) <sub>3</sub>	45
THF	Dioxanne	43
THF	TMEDA	16

Il apparaît donc que la substitution s'opère avec un *n*-alkyl-cuivre préférentiellement dans le THF seul à  $-40^\circ\text{C}$ . Avec le *n*-butyl-cuivre issue du lithien du bromure de *n*-butyle, la réaction, menée dans le THF, conduit au même rendement en couplage dissymétrique (70%). La température n'intervient pas dans le résultat de la substitution; des essais effectués à 0,  $-10$  et  $-60^\circ\text{C}$  donnent des rendements très proches de ceux obtenus à  $-40^\circ\text{C}$ .

Enfin des essais comparatifs effectués dans le THF avec les composés 1a, 1b et 1c et le *n*-butyl-cuivre montrent que l'iodo alcyne est très préférable (Tableau 2).

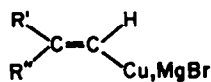
Tableau 2.  $n\text{C}_4\text{H}_9\text{Cu}, \text{MgX}_2 + 1 \longrightarrow n\text{C}_4\text{H}_9 - \text{C} = \text{C} - \text{R}$ 

Réactif halogéné	Rdt % en couplage dissymétrique
1a	71,5
1b	33
1c	19

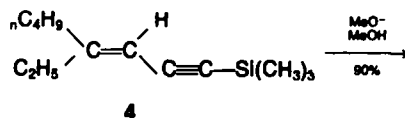
Cette substitution (THF à  $-40^\circ\text{C}$ ) avec un *n*-alkyl-cuivre et un iodo alcyne donne de meilleurs résultats qu'avec les organo-magnésiens seuls.<sup>16</sup> Elle n'a cependant pas pu être étendue au cas des organocuvivres secondaires et tertiaires (même stabilisés par deux équivalents de triéthyl-phosphite). Ces derniers conduisent uniquement à des produits issus de l'échange halogène-métal.

## CAS DES VINYL-CUIVRES

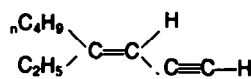
Les vinyl-cuivres ont déjà fait l'objet de réactions d'alkylation en particulier avec des halogénures d'alkyle primaires.<sup>17</sup> Avec les halogéno-1 alcyne-1 la réaction s'opère également stéréospécifiquement (Tableau 3).



- 2a: R' =  $n\text{C}_4\text{H}_9$ , R'' =  $\text{C}_2\text{H}_5$   
 2b: R' =  $\text{CH}_3$ , R'' =  $\text{C}_2\text{H}_5$   
 2c: R' = H, R'' =  $\text{C}_2\text{H}_5$   
 2d: R' = H, R'' =  $n\text{C}_2\text{H}_5$   
 2e: R' = H, R'' =  $n\text{C}_3\text{H}_7$



4



5

Tableau 3. 1b + 2a  $\longrightarrow$  ényne

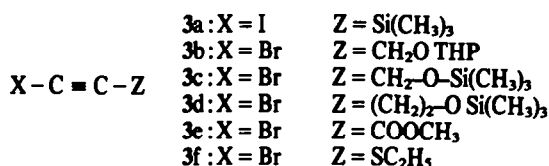
Solvant	Complexant (mole/mole de 1b)	Rdts en couplage dissymétrique (%)
Ether	3 P(OEt) <sub>3</sub>	0†
Ether	1 HMPT	34
Ether	—	41
Ether, THF	—	53
Ether, THF	1/2 TMEDA	68
Ether, THF	1 TMEDA	72
Ether, THF	2 TMEDA	78
Ether	2 TMEDA	73,5

†Même résultat lorsqu'on opère avec 1a.

Dans l'éther, la substitution donne des rendements moyens car elle est concurrencée par l'échange halogène-métal. Par ailleurs, l'emploi des complexants usuels de l'organocuvivres ou des sels de magnésium ne permet pas d'améliorer les rendements.

L'emploi de THF, comme dans le cas des *n*-alkyl-cuivres, permet de limiter l'échange halogène-métal, par contre la NN, N'N' tétraméthyl éthylène diamine (TMEDA) a un effet plus important : elle dirige préférentiellement la réaction vers la substitution. Il ne se forme alors à côté de l'ényne que peu de diène et de diyne.

Les réactions envisagées par la suite ont été effectuées en présence de 1,2 à 2 équivalents de TMEDA dans un mélange éther-THF. Nous avons préparé divers composés en faisant varier la structure du réactif halogéné porteur de groupements fonctionnels (Tableau 4),



Les premiers essais rapportés dans le Tableau 4 nous ont permis d'écarter les chlorures acétyléniques 1c défavorables.

Les vinylcuvivres 2 sont obtenus par addition de R'Cu, MgX<sub>2</sub> sur R'C≡CH. Dans le cas où R'H, les rendements en addition sont inférieurs (60-65%) par suite de métallation parasite. En utilisant 1,5 équivalent d'alkyl cuivre et d'acétylène pour 1 équivalent de bromoalcyne le rendement de substitution atteint 90%.

Cette réaction conduit stéréospécifiquement à de nombreux types d'énynes-1,3 pouvant porter divers groupements fonctionnels. Entre autres, elle permet d'atteindre, à partir de 3a, des énynes-1,3 vrais 5: par déblocage, par le méthylate de sodium en milieu alcoolique, du produit de substitution obtenu 4.

Tableau 4. 2 + 3 → ényne

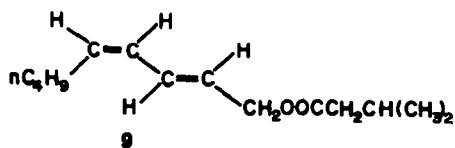
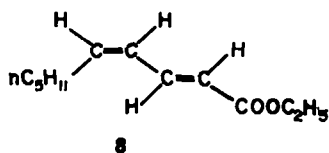
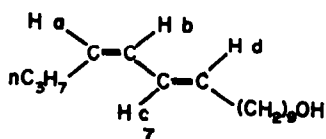
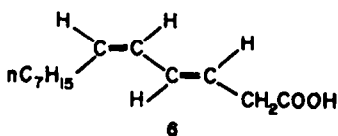
Alcényl-cuivre	Réactif halogéné	Durée (h)	Rdt en couplage dissymétrique %
2a	1a	1	77
2a	1b	2	78
2a	1c	2	8
2a	3a	2	82
2a	3b	1	80†
2b	3c	1	82†
2b	3d	1	84†
2b	3e	1	78
2b	3f	1	82
2c	1b	1	60
2c	3d	1	60

†Les rendements donnés sont ceux en alcools obtenus après déblocage, en milieu acide, de l'éther de triméthylsilyle ou de tétrahydropyranyle.

Des énynes vrais (*Z*) ont déjà été préparés stéréospécifiquement à partir des alcools allyliques primaires (*Z*)<sup>18</sup> et leurs analogues (*E*) à partir d'halogéno-1 alcènes<sup>19</sup> ou d'alcénylboranes.<sup>20</sup> Une méthode directe a été récemment décrite par Negishi *et al.*<sup>21</sup> (la condensation d'un chlorure d'éthynyl zinc sur un halogéno alcène en présence de Pd<sup>0</sup>).

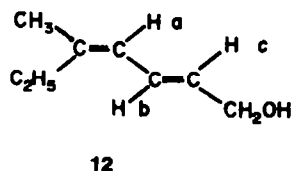
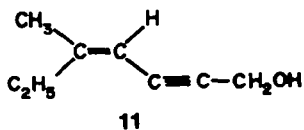
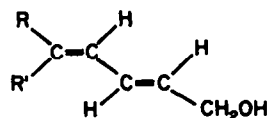
*Application: accès aux alca dien-2 E, 4 E (ou Z) ols-1; synthèse du Bombykol*

L'enchaînement diénique conjugué *E,Z* est caractéristique de certaines phéromones, telles l'acide méga-tomoïque<sup>22</sup> 6, ou le Bombykol<sup>20,23</sup> 7 et de produits naturels comme l'ester poire<sup>24</sup> 8

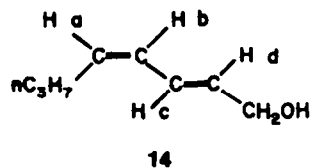
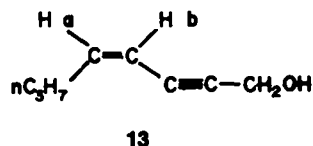


Récemment un nouveau produit 9 présentant cet enchaînement a été découvert comme composant odorant de l'huile de cyprès.<sup>25</sup> Par notre voie d'accès aux alcène-4 yne-2 ols-1 nous pouvons obtenir les enchaînements diéniques conjugués *E,Z* par réduction de la triple liaison par l'hydrure double de lithium et aluminium dans le THF à reflux.<sup>26,27</sup> Pour les structures de type 10 où R et R' = alkyle, le passage par les alcène-4

yne-2 ols-1 préparés selon notre méthode, puis réduction, constitue une voie d'accès aux enchaînements diéniques conjugués correspondants extrêmement rapide.



Nous avons ainsi, à titre d'application, réalisé la réduction de 11 par l'hydrure double dans le THF à reflux, après hydrolyse nous avons obtenu stéréospécifiquement 12 (91%).





Bromo-1 éthythio-2 acétylène **3f**. L'iodo-1 éthoxy-2 acétylène est décrit comme un produit très peu stable.<sup>39</sup> Le bromo-1 éthythio-2 acétylène **3f** est plus maniable et a été préparé ainsi: à un équivalent d'éthythio-1 dichloro-1,2 éthyène, préparé selon Réf. 40, dans une fois son volume d'éther, on ajoute, à 0°C, deux équivalents de butyl-lithium. Le milieu est agité 1 h à la température ambiante. On ajoute ensuite 1.5 volume de THF. Le milieu est refroidi à -60°C et 1 équivalent de brome dans le THF est alors ajouté lentement. La bromolyse est instantanée et donne uniquement **3f**. On hydrolyse rapidement par l'acide sulfurique (2N), puis après extraction au pentane, séchage et concentration de la phase organique, cette dernière est rapidement distillée. Une polymérisation partielle se produit au cours de la distillation. Le produit **3f** récupéré jaunit très rapidement à la lumière. Il peut être conservé plusieurs jours au congélateur sous atmosphère d'azote (60% distillé). Eb<sub>11</sub>: 52-53°. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.5415. IR: 2140 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH<sub>2</sub>) 2.78, q, 2H; δ (CH<sub>3</sub>) 1.40, t, 3H.

#### Synthèse de divers alcynes à partir du butyl-cuivre

Mode opératoire général: A 0.0325 mole d'iodure cuivreux dans 50 ml d'éther, on ajoute, à -40°C, 0.0325 mole de bromure de butyl-magnésien (ou de butyl lithium). Le milieu est agité 30 mn à cette température. On verse ensuite 1.5 volume de THF, puis 0.030 mole d'halogénure acétylénique. On laisse agiter 2 h, à -40°C, puis on hydrolyse par l'acide sulfurique (2N), on filtre et on extrait au pentane. La phase organique est séchée, concentrée et le résidu distillé. On a ainsi préparé: Décyne-5 (à partir de **1a**)—(71.5% avec le magnésien, 70% avec le lithien). Eb<sub>12</sub>: 63.5°. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4344 (litt.<sup>41</sup> = 1.4331), Undécyne-5 (à partir de **1b**) 33%. Eb<sub>12</sub>: 79°. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4369 (litt.<sup>41</sup> = 1.4369).

#### Synthèse d'énynes-1,3 à partir de vinyl-cuivres

Mode opératoire général: A 0.032 mole de bromure cuivreux dans 50 ml d'éther, on ajoute, à -40°C, 0.032 mole de bromure d'alkyl-magnésien. Après 30 à 45 mn à cette température, on additionne 0.032 mole d'alcyne. On laisse la température remonter progressivement jusqu'à -15°C, on ajoute 1 volume de THF et 1.2 à 2 équivalents de TMEDA. On laisse agiter 15 mn puis 0.030 mole d'halogénure acétylénique est additionné. Après 1 à 2 h, à -15°C, le milieu est hydrolysé à l'acide sulfurique (2N), filtré, extrait au pentane et la phase organique est séchée, concentrée et distillée.

Ethyl-5 dodécène-5 yne-7 (*E*) (à partir de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr, d'hexyne-1 et de **1a**) 77%. Eb<sub>0,01</sub>: 76°. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4705. IR: 1630 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH=C) 5.17, s, 1H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 2.27, q, 2 H J = 8 Hz Calc. C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>: C, 87.42; H, 12.58; Tr.: C, 87.21; H, 12.59%.

Ethyl-5 tridécène-5 yne-7 (*E*) (à partir de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr, d'hexyne-1, et de **1b**) 78%. Eb<sub>0,01</sub>: 87°; en CPV, présence de traces de diéthyl-5,7 dodécadiène-5,7 et de tétradécadiène-6,8. IR: 1630 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH=C) 5.18, s, 1H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 2.28, q, 2 H, J = 8 Hz.

Undécène-3 yne-5 (*Z*) (à partir de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr, d'acétylène et de **1b**) 90%. Eb<sub>12</sub>: 80°. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4635. IR: 2210, 1620 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (Et-CH=C) 5.71, dt, 1 H, J = 7 Hz; δ (C=C-CH=C) 5.30, d, 1 H, J = 10.5 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-C=C et CH<sub>2</sub>-C=C) 2.05 à 2.45, m, 4 H. Calc. C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>: C, 87.93; H, 12.07; Tr.: C, 87.89; H, 12.11%.

Triméthylsilyl-1 éthyl-4 octène-3 yne-1(*E*) (à partir de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr, d'hexyne-1, et de **3a**) 82%. Eb<sub>0,2</sub>: 55°. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4685. IR: 2140, 1620, 840 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH=C) 5.17, s, 1 H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 2.28, q, 2 H, J = 8 Hz. δ (SiMe<sub>3</sub>) 1.5, s, 9 H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 1.02, t, 3 H. Calc. C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>Si: C, 74.92; H, 11.61; Tr.: C, 74.81; H, 11.78%.

Ethyl-4 octène-3 yne-1(*E*). Cet ényne-1,3 vrai est obtenu à

partir du produit précédent en opérant ainsi. A 0.030 mole de triméthylsilyl-1 éthyl-4 octène-3 yne-1 (*E*) dans 300 ml de méthanol on ajoute 35 g de soude 10 N diluée dans 50 ml d'eau. Le milieu est agité 15 mn puis versé dans une solution glacée d'HCl 2 N. On extrait au pentane. La phase organique est séchée, concentrée et distillée (90%). Eb<sub>12</sub>: 59°. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4612. IR 3310, 2100, 1625, 835 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH=C) 5.14, s, 1 H; δ (HC=C) 2.82, d, 1 H, J = 2 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 2.30, q, 2 H, J = 8 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 1.02, t, 3 H. Calc. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>: C, 88.16; H, 11.84; Tr.: C, 88.10; H, 11.90%.

Ethyl-5 nonène-4 yne-2 ol-1 (*E*) est préparé à partir de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr, d'hexyne-1 et de **3b**): 80%. Eb<sub>0,01</sub>: 95-96°C. CPV: Présence de traces de diéthyl-5,7 dodécadiène-5,7. IR: 3350, 2210, 1625, 1020 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH=C) 5.20, s, 1 H; δ (CH<sub>2</sub>O) 4.32, d, 2 H, J = 2 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 2.29, q, 2 H, J = 8 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 1.02, t, 3 H.

Méthyl-5 heptène-4 yne-2 ol-1 (*Z*) (à partir de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr, de propyne et de **3c**): 82%. Eb<sub>0,4</sub>: 57°. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.5022. IR: 3320, 2210, 1625, 1015 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH=C) 5.21, s, 1 H; δ (CH<sub>2</sub>O) 4.32, s, 2 H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 2.30, q, 2 H, J = 8 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-C=C) 1.76 s, 3 H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 1.03, t, 3 H. Calc. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O: C, 77.38; H, 9.74; Tr.: C, 77.30; H, 9.92%.

Méthyle-6 octène-5 yne-3 ol-1 (*Z*) (à partir de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr, de propyne et de **3d**): 84%. Eb<sub>0,3</sub>: 61-62°C. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4970. RMN δ (CH=C) 5.12, s, 1 H; δ (CH<sub>2</sub>O) 3.62, t, 2 H; δ (CH<sub>2</sub>C=C) 2.50, dt, 2 H, J = 2 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 2.25, q, 2 H, J = 8 Hz; δ (CH<sub>2</sub>C=C) 1.72, s, 3 H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 1.01, t, 3 H. Calc. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O: C, 78.21; H, 10.21; Tr.: C, 78.10; H, 10.35%.

Octène-5 yne-3 ol-1 (*Z*) (à partir de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr, d'acétylène et de **3d**): 90%. Eb<sub>0,3</sub>: 61°. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4942. IR: 3330, 2220, 1615, 1040, 845 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH<sub>2</sub>-CH=C) 5.78, dt, 1 H, J = 8 Hz; δ (C=C-CH=C) 5.34, d, 1 H, J = 11 Hz; δ (CH<sub>2</sub>O) 3.66, t, 2 H, J = 7 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 2.26, dq, 2 H, J = 8 Hz; δ (C=C-CH<sub>2</sub>) 2.54, t, 2H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 1.01, t, 3 H. Calc. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O: C, 77.38; H, 9.74; Tr.: C, 77.31; H, 9.95%.

Méthyl-5 heptène-4 yne-2 oate de méthyle (*Z*) (à partir de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr, de propyne et de **3e**): 78%. Eb<sub>0,2</sub>: 52°C. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.4952. IR: 2200, 1710, 1620, 1280-1250, 1115 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH=C) 5.35, s, 1 H; δ (CH<sub>2</sub>OCO) 3.72, s, 3 H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 2.38, q, 2 H, J = 8 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-C=C) 1.88, s, 3 H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 1.08, t, 3 H. Calc. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: C, 68.54; H, 8.63; Tr.: C, 68.53; H, 8.69%.

Ethythio-1 méthyl-4 hexène-3 yne-1 (*Z*) (à partir de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>MgBr, de propyne et de **3f**): 82%. Eb<sub>11</sub>: 94°. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.5325. IR: 2150, 1625, 825 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH=C) 5.25, s, 1 H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S) 2.66, q, 2 H, J = 8 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 2.27, q, 2 H, J = 8 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S) 1.37, t, 3 H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 1.03, t, 3 H. Calc. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>S: C, 70.07; H, 9.15; S, 20.78; Tr.: C, 70.01; H, 9.21; S, 20.78%.

#### Réduction de la triple liaison des ène-4 yne-2 ol-1

Nous avons illustré l'accès aux enchaînements diéniques *E,Z* ou *E,E* avec la réduction de **11** en **12**:

Méthyl-5 heptadiène-2E, 4 Z ol-1. A 0.030 mole d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 80 ml de THF on verse progressivement, à 10°C, 0.030 mole de méthyl-5 heptène-4 yne-2 ol-1 (**11**). Le milieu est ensuite porté à reflux du solvant pendant 2 h. On hydrolyse à froid avec une solution d'acide chlorhydrique (2N). La phase aqueuse est extraite au pentane, la phase organique obtenue est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis distillée. 91%; Eb<sub>0,3</sub>: 61°. n<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.5035. IR: 3320, 1655, 1625, 870 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH<sub>2</sub>) 6.38, dd, 1 H, J<sub>b-c</sub> = 15 Hz; δ (CH<sub>2</sub>) 5.74, d, 1 H, J<sub>a-b</sub>: 10.5 Hz; δ (CH<sub>2</sub>) 5.59, dt, 1 H, J = 5.5 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-O) 4.05, d, 2 H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 2.15, q, 2 H, J = 8 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-C=C) 1.75, s, 3 H; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C) 1.00, t, 3 H. Calc. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O: C, 76.14; H, 11.18; Tr.: C, 76.01; H, 11.31%.

#### Synthèse du Bombykol

L'octène-4 yne-2 ol-1 (**13**) est préparé selon le mode opératoire précédemment décrit de synthèse d'ényne-1,3 à partir de nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>MgBr, de l'acétylène et de **3c**. 90%. Eb<sub>0,1</sub>: 52°. IR: 3320, 2210, 1615, 1010, 730 cm<sup>-1</sup>. RMN: δ (CH<sub>2</sub>-C=C) 5.75, dt, 1 H, J = 8 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-C=C) 5.45, d, 1 H, J<sub>ab</sub> = 11 Hz; δ (CH<sub>2</sub>O) 4.32, s, 2 H; δ (CH<sub>2</sub>-C=C) 2.05 à 2.42, dt, 2 H, J = 8 Hz; δ (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C)

† Avec l'acétylène on utilise 0.045 mole de bromure cuivreux dans 75 ml d'éther et 0.045 mole de bromure d'alkyl-magnésium. Il convient d'ajouter ensuite un volume de pentane avant d'introduire l'acétylène dans la solution. Le vinyl-cuivre ne doit pas être réchauffé au-dessus de -20°C.

‡ Lors de la préparation des alcynes par déblocage des éthers de pyranyle et de triméthylsilyle, il convient de laisser agiter 1 h en milieu acide sulfurique (2N).

1.20 à 1.65, m, 2 H;  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) 0.95, t, 3 H, J = 8 Hz. Calc.  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$ : C, 77.38; H, 9.74; Tr.: C, 77.29; H, 9.83%.

L'énynol 13 donne l'octadiène-2,4 ol-1 (*E,Z*) 14 par réduction de la triple liaison par l'hydrure double comme nous l'avons décrit précédemment. 96%.  $\text{Eb}_{0.1} = 48^\circ$ .  $n_D^{20} = 1.4912$ . IR: 3320, 1655, 1615, 815  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  ( $\text{H}_c$ ) 6.45, dd, 1 H;  $\delta$  ( $\text{H}_b$ ) 5.95, dd, 1 H;  $\delta$  ( $\text{H}_d$ ) 5.79, dt, 1 H;  $\delta$  ( $\text{H}_a$ ) 5.35, dt, 1 H;  $J_{ab} = 10.5$  Hz,  $J_{bc} = 11$  Hz,  $J_{cd} = 15$  Hz;  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) 4.07, d, 2 H; J = 5.5 Hz;  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) 2.15, dt, 2 H, J = 8 Hz;  $\delta$  ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ) 1.20 à 1.60, m, 2 H;  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) 0.92, t, 3 H, J = 8 Hz. Calc.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$ : C, 76.14; H, 11.18; Tr.: C, 76.09; H, 11.29%.

Le diénol 14 conduit à l'acétoxy-1 octadiène-2,4 (*E,Z*) 15. Cet acétate est préparé selon Réf. 28: 0.040 mole d'octadiène 2,4 ol-1 (*E,Z*) 14 est ajouté lentement à 0.042 mole de chlorure d'acétyle dans 15 ml de HMPT à  $-10^\circ\text{C}$ . Un précipité blanchâtre (complexe HMPT, HCl) se forme rapidement. On laisse agiter à la température ambiante 5 h. La solution est hydrolysée par HCl 2N et extraite au pentane. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, puis séchée, concentrée et distillée: 93%.  $\text{Eb}_{0.7} = 67^\circ$ .  $n_D^{20} = 1.4748$ . IR: 1740, 1650, 1240-1220  $\text{cm}^{-1}$ . RMN:  $\delta$  ( $\text{H}_c$ ) 6.54, dd, 1 H;  $\delta$  ( $\text{H}_b$ ) 5.96, dd, 1 H;  $\delta$  ( $\text{H}_d$ ) 5.66, dt, 1 H;  $\delta$  ( $\text{H}_a$ ) 5.42, dt, 1 H,  $J_{ab} = 10.5$  Hz,  $J_{bc} = 11$  Hz,  $J_{cd} = 15$  Hz;  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) 4.53, d, 2 H, J = 5.5 Hz;  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) 2.15, dt, 2 H, J = 8 Hz;  $\delta$  ( $\text{CH}_3\text{O}$ ) 1.97, s, 3 H;  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) 1.20 à 1.65, m, 2 H;  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) 0.92, t, 3 H, J = 8 Hz. Calc.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ : C, 71.39; H, 9.59; Tr.: C, 71.30; H, 9.71%.

La dernière étape exige l'emploi de l'organomagnésien de l'halogéno-1 octanol-8 présentant une fonction alcool bloquée. Il a été obtenu ainsi: le THF est ouvert avec le chlorure d'acétyle en présence de chlorure de zinc selon Réf. 42 puis une trans estérification donne le chloro-1 butanol-4 (94%). Ce produit est alors traité selon deux voies (a) ou (b). La voie (a) utilise la silylation du chloro-1 butanol-4 selon Réf. 43 et l'on obtient le chloro-4 triméthylsilyloxy-1 butane (70-80%).  $\text{Eb}_{13} = 68^\circ$ .  $n_D^{20} = 1.4231$ . Le chloroéther précédent est transformé, à  $55^\circ$  dans le THF, en magnésien (50%) lequel réagit ensuite avec le chloro-1 bromo-4 butane en présence d'une quantité catalytique de sel de cuivre, selon Réf. 44 et l'on obtient le chloro-8 triméthylsilyloxy-1 octane 16a (70%).  $\text{Eb}_{0.1} = 80-81^\circ$ .  $n_D^{20} = 1.4475$ . RMN:  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) 3.55, t, 2 H;  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ) 3.35, t, 1 H.

La voie (b) utilise l'acétalisation du chloro-1 butanol-4 selon Réf. 45 (40%). Le chloroacétal précédent est transformé, dans le THF à  $+30^\circ\text{C}$ , en magnésien (80%) lequel réagit avec le dibromo-1,4 butane selon Réf. 44. On obtient le (bromo-8 octyloxy-1)-1, éthoxy-1 éthane 16b (67%).  $\text{Eb}_{0.2} = 112^\circ$ .  $n_D^{20} = 1.4525$ . RMN:  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{O}$  et  $\text{CH}_2\text{Br}$ ) 3.15 à 3.70, m, 6 H;  $\delta$  ( $\text{O-CH-CH}_3$ ) 1.23, d, 3 H, J = 5 Hz;  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) 1.15, t, 3 H, J = 7 Hz.

Les composés 16a et 16b sont transformés en magnésiens, respectivement dans le THF (au dessus de  $30^\circ\text{C}$ ) et dans l'éther avec des rendements de 50%. Ces réactifs réagissent avec l'acétate diénique 15 précédemment décrit en s'inspirant de la réaction de Schlosser *et al.*:<sup>29</sup> A 0.030 mole d'acétoxy-1 octadiène 2 E, 4 Z 15 et 8% de tétrachlorocuprate (II) de lithium ( $\text{CuCl}_4\text{Li}_2$ ) dans 50 ml de THF, on ajoute goutte à goutte, pendant 30 mn à 0.035 mole de magnésien issu de 16a ou 16b. Après 1 h à  $-30^\circ\text{C}$ ,  $-30^\circ\text{C}$ , 0.035 mole de magnésien issu de 16a ou 16b. Après 1 h à  $-30^\circ\text{C}$ , le teste de Gilman est négatif. On hydrolyse alors avec une solution d'acide chlorhydrique (4N). On extrait au pentane. La phase organique est séchée et concentrée. On ajoute alors au résidu 50 ml de pentane dans lequel l'hexadécane-1,16, provenant du doublement du magnésien, est insoluble. On filtre alors sur verre fritté N° 3 et l'on distille (une seconde impureté, non identifiée, est séparée par distillation) 75%.  $\text{Eb}_{0.01} = 119-120^\circ$ .  $n_D^{20} = 1.4835$  (litt.<sup>22</sup> = 1.4835). IR: 3300-3400, 1600-1670, 1060, 983, 948, 722  $\text{cm}^{-1}$  (litt.<sup>22</sup>: 3300, 1650, 1600, 1055, 983, 947, 722  $\text{cm}^{-1}$ ). RMN:  $\delta$  ( $\text{H}_c$ ) 6.22, dd, 1 H;  $\delta$  ( $\text{H}_b$ ) 5.85, dd, 1 H;  $\delta$  ( $\text{H}_d$ ) 5.54 dt, 1 H;  $\delta$  ( $\text{H}_a$ ) 5.20, dt, 1 H;  $J_{ab} = 10.5$  Hz,  $J_{bc} = 10$  Hz,  $J_{cd} = 15$  Hz;  $\delta$  ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) 3.49, t, 2 H, J = 6 Hz;  $\delta$  ( $-\text{CH}_2\text{-C=}$ ) 1.87-2.22, m, 4 H;  $\delta$  ( $(\text{CH}_2)_n\text{-CH}_2\text{-C=}$ ) 1.1-1.65, m, 16 H;  $\delta$  ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ) 0.90, t, 3 H.

La présence d'isomère *E,E* (environ 20%) a été établie par RMN 250 M Hz.

Les caractéristiques RMN de 14, 15 et 7 peuvent être rapprochées et comparées à celles données par la littérature dans le cas de l'acétate diénique E, Z 9.<sup>24</sup> Les intermédiaires 13-15 ont

été étudiés par le Dr. C. Descoins en CPV colonne inox 5 m 3% FFAP sur Chromosorb 80/100 à  $160^\circ$ . Ces dérivés sont bien exempts d'isomères.

**Remerciements**—Nous remercions le C.N.R.S. (L.A. 239) et la DGRST pour leur aide financière, les Docteurs C. Descoins (Institut National de la Recherche Agronomique) et J. Y. Lallemant (Ecole Normale Supérieure) pour leur aide dans le domaine de la CPV et de la spectroscopie RMN 250 MHz.

#### BIBLIOGRAPHIE

- J. F. Normant, A. Commerçon et J. Villieras, *Tetrahedron Letters* 1465 (1975).
- W. Chodkiewicz, *Ann. Chim.* 2, 819 (1957).
- W. Chodkiewicz, J. S. Alhuw Alia, P. Cadiot et A. Willemart, *C.R. Acad. Sci. Paris, Ser. A* 245, 322 (1957).
- J. L. Philippe, Thèse, Paris (1973).
- R. F. Curtis et J. A. Taylor, *Tetrahedron Letters* 2919 (1968).
- A. M. Sladkov et L. Y. Ukhin, *Russian Chem. Rev.* 37, 748 (1968).
- R. Oliver et D. R. M. Walton, *Tetrahedron Letters* 5209 (1972).
- F. Waugh et D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.* 39, 275 (1972).
- P. L. Coe et N. E. Milner, *Ibid.* 70, 147 (1974).
- L. Hamon, Thèse, Paris (1971).
- A. Commerçon, J. Normant et J. Villieras, *J. Organomet. Chem.* 93, 415 (1975).
- J. F. Normant, A. Commerçon, G. Cahiez et J. Villieras, *C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. C* 278, 967 (1974).
- A. Commerçon, J. F. Normant et J. Villieras, *J. Organomet. Chem.* 128, 1 (1977).
- M. S. Kharasch et C. F. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* 65, 504 (1943).
- M. Tamura et J. K. Kochi, *Synthesis* 303 (1971).
- J. F. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1888 (1963).
- J. F. Normant, G. Cahiez, C. Chuit et J. Villieras, *J. Organomet. Chem.* 77, 269 (1974).
- E. J. Corey et R. A. Ruden, *Tetrahedron Letters* 1495 (1973).
- R. F. Garwood, E. Oskay et B. C. L. Weedon, *Chem. and Ind.* 1684 (1962).
- E. Negishi, G. Hew et T. Yoshida, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 874 (1973).
- A. O. King, N. Okukado, E. I. Negishi, *Ibid.* 683 (1977).
- R. M. Silverstain, J. O. Rodin, W. E. Burkholdes et J. E. Gorman, *Science* 157, 85 (1967).
- E. Truscheit et K. Eiter, *Liebigs Ann. Chem.* 658, 65 (1962).
- G. Ohloff et M. Pawlak, *Helv. Chim. Acta* 56, 1176 (1973); <sup>b</sup>F. Näf et P. Degen, *Ibid.* 54, 1939 (1971).
- R. Tabacchi, J. Carnero et P. Buil, *Ibid.* 58, 1184 (1975).
- E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen et G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4245 (1967).
- W. T. Borden, *Ibid.* 90, 2197 (1968).
- J. F. Normant, J. P. Foulon et H. Deshayes, *C.R. Acad. Sci. Paris, Ser. A* 269, 1325 (1969).
- G. Fouquet et M. Schlosser, *Ang. Chem. Int. Ed.* 13, 82 (1974).
- D. Samain, C. Descoins et A. Commerçon, *Synthesis* 389 (1978).
- <sup>a</sup>D. Samain, Thèse Université Paris VI (1978); <sup>b</sup>D. Samain, C. Descoins et Y. Langlois, *Nouveau Journal de Chimie* 2, 249 (1978).
- C. A. Henrick, *Tetrahedron* 33, 1845 (1977). Pour une revue sur les systèmes diéniques conjugués présents dans les phéromones, voir aussi Ref. 34.
- H. J. Bestmann, J. Süß et O. Vostrowsky, *Tetrahedron Letters* 3329 (1978).
- R. Rossi, *Synthesis* 817 (1977).
- L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam (1971).
- W. Chodkiewicz, Thèse, Paris, 1957.
- H. Buchert et W. Zeil, *Spectrochim. Acta* 18, 1043 (1962).
- C. D. Heaton et C. R. Noller, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 2948 (1949).

- <sup>39</sup>H. G. Viehe, *Chemistry of Acetylenes*, Dekker, New York (1969).
- <sup>40</sup>J. F. Normant, Thèse, Paris (1963).
- <sup>41</sup>Handbook of Chemistry and Physics, Chemical Rubber Co. (1972).
- <sup>42</sup>M. E. Synerholm, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 2581 (1947).
- <sup>43</sup>J. L. Speier, *Ibid.* **74**, 1003 (1952).
- <sup>44</sup>L. Friedman et A. Shani, *Ibid.* **96**, 7101 (1974).
- <sup>45</sup>P. E. Eaton, G. F. Cooper, R. C. Johnson et R. H. Mueller, *J. Org. Chem.* **37**, 1947 (1972).