

RÉACTION D'IONS CÉTÈNE-IMINIUMS AVEC DIFFÉRENTES OLÉFINES :  
UN NOUVEAU MODE D'ACCÈS AU (±)-GRANDISOL, AU (±)-FRAGRANOL  
ET AUX ÉTHERS MÉTHYLIQUES CORRESPONDANTS\*

Jean-Claude GRANDGUILLOT et Francis ROUESSAC

Laboratoire de Synthèse Organique, URA CNRS D-0482,  
Faculté des Sciences, Route de Laval, BP 535, F-72017 Le Mans Cedex

(Received in Belgium 18 February 1991)

**Abstract :** We describe here the preparation of grandisol, fragranol and several related cyclobutanic by-products by procedures employing a [2+2] cycloaddition reaction between an olefine and a ketene-iminium cation generated in situ from an  $\alpha$ -chloroamine. The regio- and stereospecificity of these cyclization reactions are studied.

En raison de leurs effets secondaires néfastes sur la faune et la flore et des risques encourus par l'homme tant de façon directe qu'indirecte par la contamination de notre alimentation, l'utilisation des pesticides pour le contrôle de la population des insectes nuisibles est de plus en plus controversée.

Cela a conduit ces dernières années à envisager des approches plus écologiques aux problèmes posés et c'est ainsi que l'utilisation des phéromones, substances chimiques responsables des communications sensorielles chez les insectes, comme substitut à ces pesticides, a suscité un intérêt sans cesse grandissant. Parmi ces insectes nuisibles, il en est un en particulier qui cause d'importants ravages dans les champs de coton sur le continent américain, le Boll weevil (*Anthonomus grandis* Boheman), espèce de charançon dont le mâle émet une phéromone sexuelle appelée *grandlure*, mélange synergique qui a pour constituant essentiel le grandisol ou (+)-*cis*-2-isopropényl-1-méthylcyclobutane éthanol **1** (1). Ce composé **1** rentre également dans la composition des phéromones d'agrégation d'autres espèces de charançons de la famille des pissoles Bark weevils (2) et des Bark beetles (3), insectes nuisibles des forêts de conifères d'Amérique du Nord et d'Europe Centrale respectivement.

Le grandisol **1**, son isomère géométrique le fragranol (ou *trans*-2-isopropényl-1-méthylcyclobutaneéthanol) **2** et la linéatine **3** sont des composés naturels apparentés (figure 1).

\*Notes préliminaires : Grandguillot J.-C. et Rouessac F. *Chemica Scripta* **1989**, *29*, 99-101  
*ibid.* **1989**, *29*, 225-227.

Le composé **3**, isolé de même que **1** du règne animal sous forme optiquement active est présent dans la phéromone d'agrégation d'une espèce de scarabée (**4**). Enfin, le composé **2**, présent dans le règne végétal, est un constituant de l'huile essentielle d'*Artemisia fragrans* (**5**).

Ces structures cyclobutaniques ont donné lieu à un nombre important de synthèses (**6**). Bien qu'un certain nombre d'entre elles, récentes, photochimiques ou non, concernant le ( $\pm$ )-grandisol **1** (**6b,6e**) et le mélange ( $\pm$ ) (**1+2**) (**6d**) soient stéréo- voire énantiosélectives, il nous a semblé intéressant de développer une nouvelle approche à la fois pratique et transposable à l'échelle préparative. En effet, alors que les antipodes des molécules chirales bioactives sont en général considérés comme dénués de toute activité biologique, le (-)-grandisol a d'abord été reconnu aussi actif pour le *Boll weevil* que le constituant isolé de la phéromone elle-même (**7**), jusqu'à ce qu'un travail plus récent ait démontré que le racémique avait une activité biologique comparable à celle du composé naturel (**8**).

Parmi les nombreuses voies d'accès proposées à ce jour, à notre connaissance aucune ne fait appel à la cycloaddition [2+2] d'ions cétèneiminiums sur la double liaison éthylénique d'un composé approprié. Nous décrivons donc dans ce mémoire les résultats que nous avons obtenus dans le domaine des composés de cette famille parmi lesquels **1** et **2** ainsi que leurs éthers méthyliques **4** et **5**.

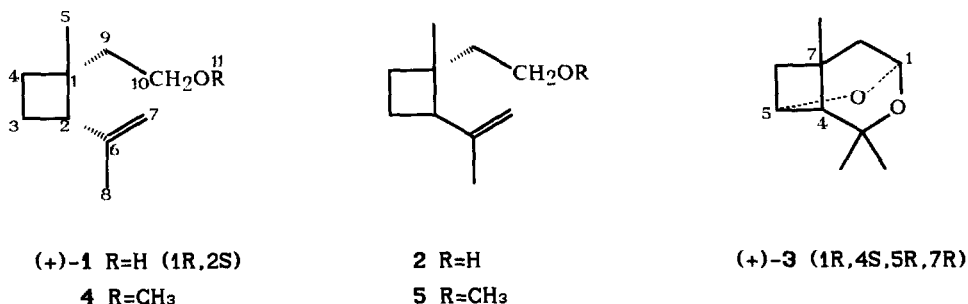


Figure 1

En raison des structures des éthers cyclobutaniques **4** et **5** que nous voulions synthétiser, nous avons étudié l'addition du cation cétène-iminium **6** préparé *in situ* sur divers composés éthyléniques. Les  $\alpha$ -chloroénamines (**Z**) et (**E**)-**11**, utilisées comme précurseurs directs du dérivé céténique ont été obtenues de la manière suivante :

L' $\alpha$ -acétylbutyrolactone est d'abord transformée en  $\alpha$ -méthyl- $\gamma$ -butyrolactone **7** par méthylation suivie d'une réaction de rétro-Claisen. Cette lactone est ensuite ouverte en acide 4-méthoxy-2-méthylbutanoïque **8** dont le chlorure correspondant **9** conduit avec la diméthylamine à l'amide **10**. Ce dernier, traité par le phosgène pour former le chlorure d' $\alpha$ -chloroiminium puis par la triéthylamine donne le mélange des (**Z**) et (**E**)  $\alpha$ -chloroénamines **11** nécessaires à notre étude (figure 2).

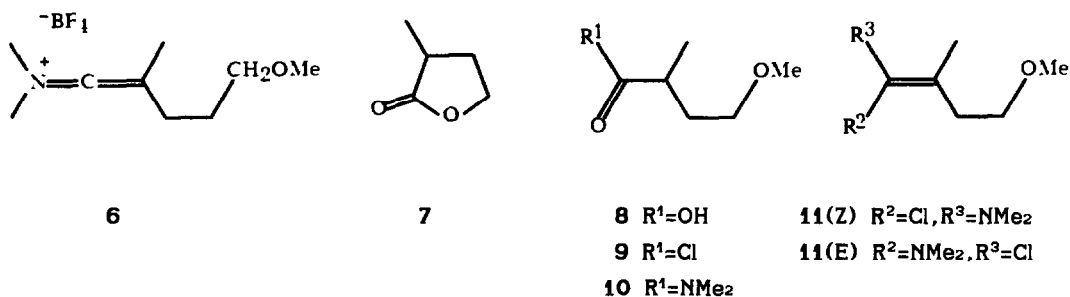


Figure 2

Nos premiers essais ont consisté à générer le cation cétène-iminium **6** par action sur **11** du tétrafluoroborate d'argent à basse température et en présence d'un excès d'isoprène dans l'espoir d'aboutir au squelette cherché. On observe dans ce cas la formation d'un mélange complexe consistant en produits de cycloaddition [2+2] et [4+2] dont l'hydrolyse basique mène aux cyclobutanones **12** et **13**(Z/E) dans le rapport 60:40 (figure 3).

La non-chémosélectivité de l'isoprène au cours des réactions de cycloaddition avait déjà été signalée dans la littérature (9) et par nous-mêmes (10), alors qu'un diène très voisin tel le pipérylène (ou penta-1,3-diène) voit sa seule double liaison la moins substituée affectée par la cycloaddition (11). La synthèse peut cependant être poursuivie sur le mélange des cyclobutanones **12** et **13**.

L'élimination du carbonyle *via* l'hydrazone correspondante en milieu alcalin permet d'aboutir aux dérivés méthyloxylés **4-5** et **14**(Z/E). Le rendement global après chromatographie à partir du mélange **12** et **13** est de 27%.

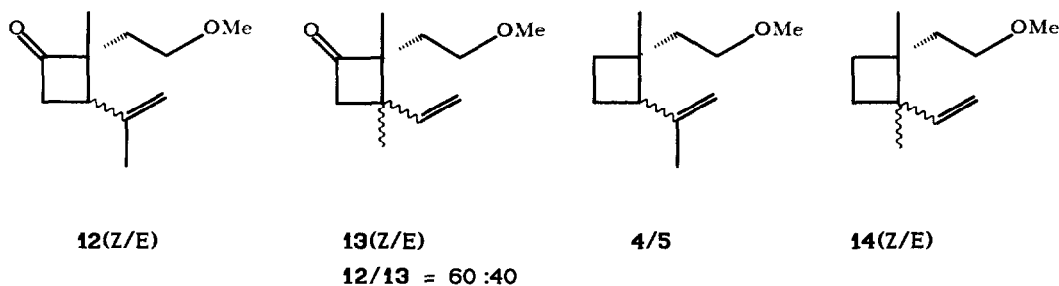


Figure 3

Devant le manque de chémo- et de stéréosélectivité de l'isoprène, la cycloaddition du même ion cétène-iminium **6** a été reprise sur le 3-méthyl-3-triméthylsiloxybut-1-ène en tant que

composé éthylénique. Dans ce cas, une seule cyclobutanone **15**(Z/E) est formée avec cependant un faible rendement (33%) dû principalement au caractère labile du groupement silylé en présence des ions fluorures utilisés dans l'étape de cycloaddition.

Par une séquence semblable à celle décrite ci-dessus *via* l'hydrazone ayant pour effet de provoquer également la coupure du groupement silylé, on aboutit au méthoxyalcool **16**(Z/E) (fig 4).

La déshydratation de **16** par le chlorure de thionyle dans l'éther comme solvant conduit à un mélange de composés éthyléniques isomères **17** et **4+5** dans le rapport 1:1. Le rendement global par rapport à la cyclobutanone **15** n'est cependant que de 8% après chromatographie.

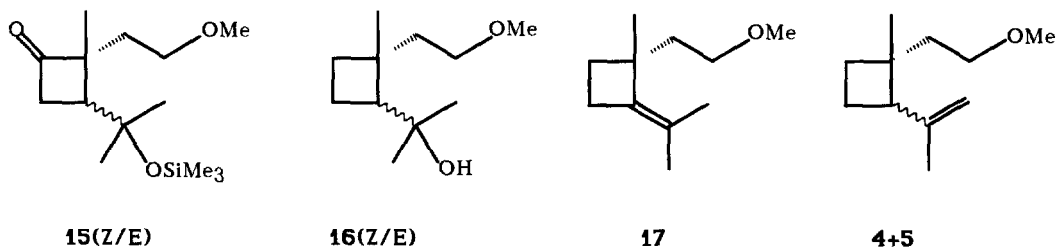


Figure 4

Tenant compte des observations précédentes, nous avons décidé d'utiliser le 2-méthylbut-3-én-1-ol comme oléfine de départ, celle-ci devant permettre d'éviter à la fois le problème de non-chémiosélectivité de la cycloaddition et celui de la déshydratation en éthylénique par la position de l'hydroxyle en bout de chaîne. Enfin, le groupement protecteur triméthylsilyle s'étant avéré inadapté aux conditions du milieu réactionnel, nous avons décidé de le remplacer par un groupement benzyle. Le 2-méthylbut-3-én-1-ol obtenu par réduction au moyen de  $\text{LiAlH}_4$  de l'acide 2-méthylbut-3-énoïque est transformé en éther benzylique (BzCl/ NaH, Rdt 85%) **18**.

La réaction de cycloaddition entre **11** et **18** mène avec un rendement de 80% aux cyclobutanones **19**(Z/E). Le passage de **19** à **21** *via* la réduction des hydrazones en milieu alcalin suivie de l'hydrogénolyse de l'éther benzylique intermédiaire **20** par le Nickel de Raney mène aux alcools **21** (Z/E) avec un rendement global de 57% (12) (figure 5).

La déshydratation directe de **21** en **4** ou **5** étant impossible, nous avons fait appel à la déshydrohalogénéation des iodures primaires **22**, obtenus quantitativement par action sur **21** d'un mélange d'iode, de triphénylphosphine et d'imidazole dans le benzène à reflux. La déshydrohalogénéation est réalisée avec le fluorure d'argent dans la pyridine à température ambiante et conduit aux éthers **4** et **5** (rapport 60:40) qui sont séparés sur colonne de silice (pentane). Dans la pratique, il est plus aisé de séparer sur silice, en utilisant comme éluant le cyclohexane, les alcools isomères (Z)-**21** et (E)-**21** qui conduisent respectivement à **4** et à **5**. Bien que le dernier schéma suivi nous ait conduit au squelette cherché, la régénération de la fonction alcool par coupure du substituant méthyle n'a cependant pas été possible, quels que soient les réactifs utilisés (13).

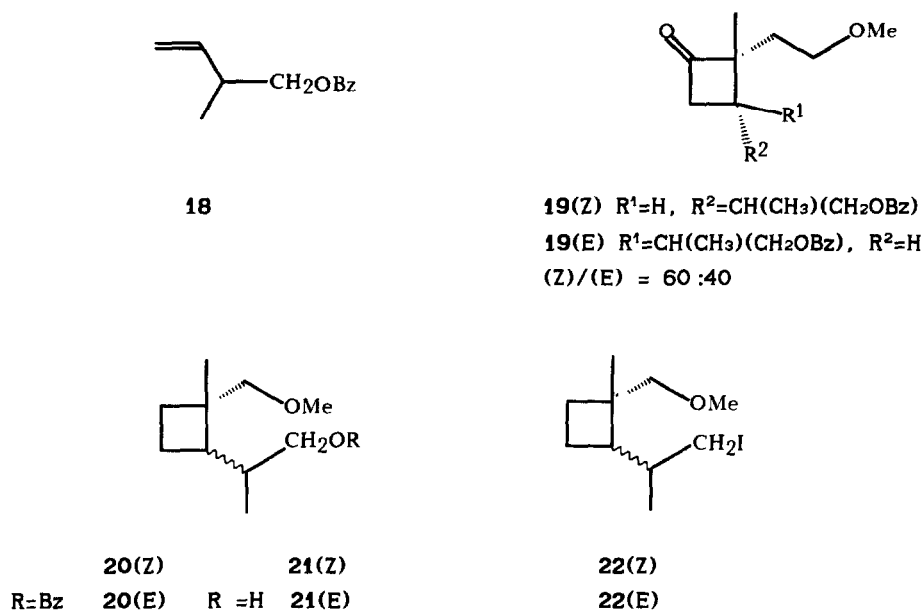


Figure 5

A chaque essai, nous avons observé l'isomérisation de **4** et **5** en **17** accompagnée de la formation de goudrons. Nous avons ainsi été amenés à remplacer dès le départ le groupement méthoxyle fixé au cation cétène-iminium par un groupement plus aisé à couper en fin de séquence. A cette fin nous avons choisi le groupement *para*-méthoxyphényle et avons donc préparé l'acide 4-(*p*-méthoxyphénoxy)-2-méthylbutanoïque **23** (figure 6).

La même séquence, déjà exposée ci-dessus conduit au seul isomère **26(Z)** de l' $\alpha$ -chloroénamine avec un rendement global de 37%. Par comparaison avec le mélange **11(Z/E)** précédent, la formation de **26(Z)** semble être liée à l'effet stérique du groupement *para*-méthoxyphényle, laissant augurer d'une chémosélectivité plus importante lors de l'étape-clé de cycloaddition.

La formation du cycle cyclobutanique par réaction de **26** sur **18** est obtenue par action du tétrafluoroborate d'argent à  $-60^\circ\text{C}$  ou du chlorure de zinc à température ambiante. On obtient dans ces conditions, après hydrolyse, les seules cyclobutanones (Z) et (E)-**27** dans un rapport 65:35 (Rdt 79% par rapport à **26** en utilisant le chlorure de zinc). Contrairement à notre attente, la stéréosélectivité de cette dernière réaction s'est avérée comparable à celle conduisant aux cyclobutanones **19**.

La réduction des hydrazones intermédiaires conduit aux diéthers cyclobutaniques **28** dont l'hydrogénolyse par le Nickel de Raney fournit le mélange des alcools **29(Z/E)** avec un rendement global de 75,5%.

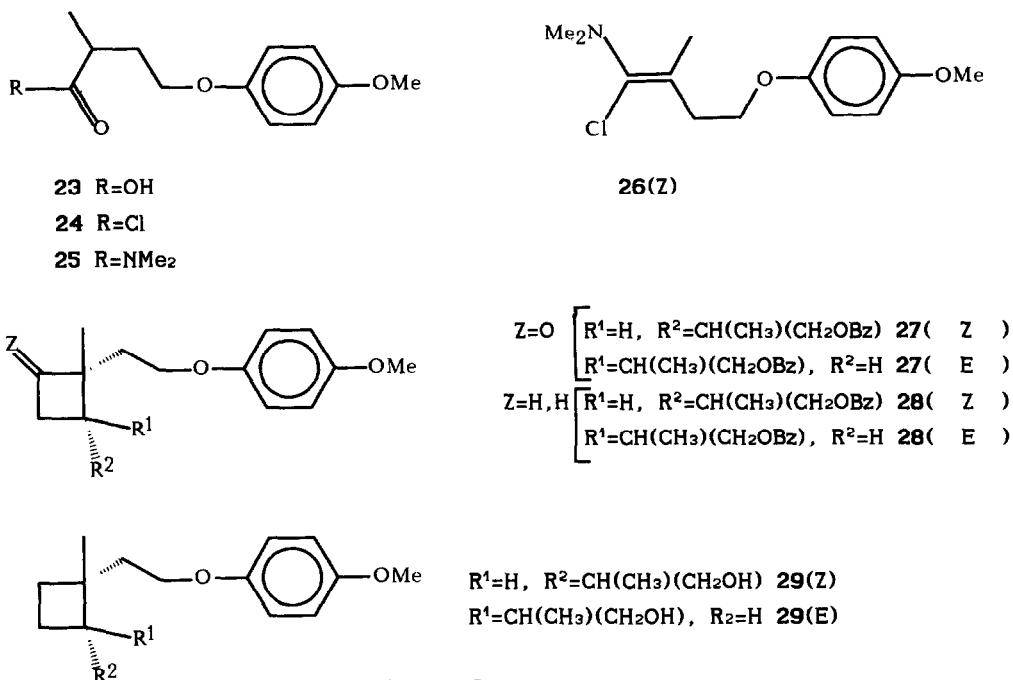


Figure 6

La chromatographie des alcools **29** sur colonne de silice n'a pas permis de séparer les stéréoisomères *cis/trans* comme pour **21** mais les couples de diastéréoisomères thréo/érythro. Dans la fraction la moins polaire, nous avons pu isoler un seul diastéréoisomère pur sous forme cristallisée (F=51-52°C), consistant en l'isomère *trans* (thréo ou érythro) (E)-**29** car conduisant à **2**. La déshydratation des alcools **29**(Z/E) *via* les iodures **30** conduit au mélange des éthers *para*-anisyliques **31**(Z/E) dont la fonction alcool protégée est libérée par le nitrate cérique ammoniacal à température ambiante (14), ce qui conduit au mélange de **1** et **2** (Rdt 60% par rapport à **29**) séparables par chromatographie sur silice, et dont les caractéristiques sont en accord avec celles décrites dans la littérature (1,5,6) (figure 7).

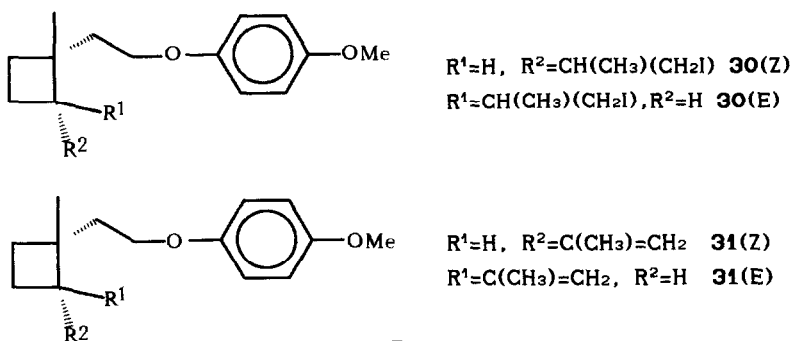


Figure 7

En résumé, ce travail nous a permis de réaliser la synthèse du ( $\pm$ )-grandisol **1** et de son isomère géométrique, le ( $\pm$ )-fragranol **2** au départ de deux précurseurs apparentés : l' $\alpha$ -méthyl- $\gamma$ -butyrolactone **7** et l'acide 2-méthylbut-3-énoïque. L'étape-clé de cycloaddition d'un ion dialkyl cétène-iminium avec une oléfine s'est avérée un moyen efficace pour créer le motif cyclobutanique cherché et a permis de confirmer l'exceptionnelle réactivité de ces ions, même à basse température (15). Malheureusement, la stéréosélectivité de cette cycloaddition s'est avérée faible et peu dépendante de l'encombrement stérique, le remplacement du groupement méthyle par un *para*-méthoxyphényle faisant passer le rapport des stéréoisomères Z/E de 60/40 à 65/35 respectivement.

L'isoprène, bien que présentant d'emblée le motif isopropényle présent dans le grandisol, s'est avéré un diène difficilement utilisable dans un processus multistade pour plusieurs raisons :

- sa non-chémiosélectivité vis-à-vis des réactions de cycloaddition [2+2] ainsi que sa tendance particulière à donner également des adduits de type [4+2], contrairement à d'autres diènes conjugués très voisins (9c) ;

- l'isomérisation aisée du groupement isopropényle en isopropylidène, déjà signalée en milieu acide protonique (16). Dans notre cas, lors des nombreux essais de coupure du substituant méthyle des éthers **4** et **5** mettant en jeu à chaque fois un acide de Lewis, nous avons observé l'isomérisation accompagnée de la formation de goudrons.

Enfin, le substituant *para*-méthoxyphényle s'est avéré être un groupement protecteur de choix de la fonction alcool par sa remarquable stabilité dans des milieux réactionnels très divers et la régénération facile de l'hydroxyle (17).

En conclusion, ce schéma de synthèse tire avantage d'une méthode efficace de formation initiale du cycle cyclobutanique et d'une phase terminale aisée de déshydratation indirecte des alcools **29** suivie de déprotection de l'éther intermédiaire, avec de bons rendements, et constitue de ce fait une méthode simple et pratique d'obtention du grandisol racémique à l'échelle préparative.

### Partie Expérimentale

Les spectres de RMN-<sup>1</sup>H ont été enregistrés sur un spectromètre Varian EM 390 et ceux de RMN-<sup>13</sup>C sur Varian FT80A avec le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Nicolet 5DX. Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un microscope à point de fusion Reichert. Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central d'Analyses du CNRS de Lyon-Vernaison ou au Laboratoire du CNRS de Gif-sur-Yvette. Les spectres de masse (SM) ont été enregistrés sur un spectromètre Varian MAT 311 en impact électronique à 70 eV au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest de Rennes. Les chromatographies préparatives sur colonne ont été réalisées à l'aide de gel de silice Merck 60H. Les pressions de distillation sont indiquées en mm de mercure.

Les spectres RMN-<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de tous les composés à squelette cyclobutanique sont décrits à partir de la numérotation proposée pour l'éther **4** (figure 1).

$\alpha$ -Méthyl- $\gamma$ -butyrolactone 7

Ce composé est préparé selon le mode opératoire de Borne (18). Sous balayage d'azote, à une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 46,1 g (2 at.g.) de sodium métallique dans 100 ml de méthanol absolu, on ajoute goutte à goutte 256 g (2 mol) d' $\alpha$ -acétyl- $\gamma$ -butyrolactone. On fait refluer 1 h, puis on ajoute goutte à goutte 298,2 g (2,1 mol) d'iodure de méthyle et on fait à nouveau refluer pendant une nuit. On évapore le méthanol, hydrolyse à pH 2 avec HCl 10% et on extrait en continu une nuit avec de l'éther éthylique. On lave la phase étherée avec une solution saturée de sulfite de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu est distillé à 84-85°C (15 mm) et on obtient ainsi 162 g d' $\alpha$ -méthyl- $\gamma$ -butyrolactone pure 7 (81%). IR  $\nu_{\max}$  (film) : 1760 (C=O); 1170 et 1020 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$ (ppm) : 1,18 (3H, d,  $J=6,5\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3$ ; 1,64 à 2,76 (3H, massif) H aliph. ; 3,97 à 4,32 (2H, massif)  $\text{CH}_2\text{O}$ .

Acide 4-méthoxy-2-méthylbutanoïque 8

Sous balayage d'azote, à une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 46,4 g (2,02 mol) de sodium métallique dans 840 ml de méthanol absolu, on ajoute goutte à goutte 67,2 g (672 mmol) d' $\alpha$ -méthyl- $\gamma$ -butyrolactone 7 et on chauffe à reflux pendant 48 h. On refroidit la solution à température ambiante et on évapore le méthanol. On acidifie alors à pH2 avec HCl 10%. On extrait alors à l'éther, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore. Le résidu est distillé à 105-108°C (15 mm) et on obtient ainsi 75,5 g (85%) de 8 pur. IR  $\nu_{\max}$  (film) : 1708 (COOH) et 1117 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1,20 (3H, d,  $J = 7\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3$ ; 1,40 à 2,19 (2H, m)  $\text{CH}_2$ ; 2,61 (1H, sext.,  $J = 7,5\text{Hz}$ ) CH ; 3,29 (3H, s)  $\text{OCH}_3$ ; 3,42 (2H, t,  $J = 6,5\text{Hz}$ )  $\text{CH}_2\text{-O}$ ; 12,05 (1H, s) OH.

Chlorure de 4-méthoxy-2-méthylbutanoyle 9

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire de Baker (19). Sous balayage d'azote, à une solution de 70 g (530 mmol) de l'acide 8 et 1,75 ml de pyridine dans 500 ml d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 57,8 ml (798 mmol) de chlorure de thionyle en solution dans 200 ml d'éther anhydre. On porte à reflux pendant 1,5 h, on refroidit et on évapore. On obtient ainsi le chlorure d'acide brut que l'on utilise tel quel pour l'étape suivante. IR  $\nu_{\max}$  (film) : 1795 (C=O), 1125 et 935 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1,27 (3H, d,  $J = 7\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3$ ; 1,48 à 2,30 (2H, m)  $\text{CH}_2$ ; 3,05 (1H, sext.,  $J = 7\text{Hz}$ ) CH ; 3,29 (3H, s)  $\text{CH}_3\text{O}$ ; 3,42 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ )  $\text{CH}_2\text{O}$ .

4-Méthoxy-N,N,2-triméthylbutyramide 10

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire de Ruhoff (20). A une solution refroidie à -15°C de 202 ml de diméthylamine à 40% dans l'eau, on ajoute goutte à goutte 530 mmoles du chlorure 9 en 3 h. On sature alors à froid avec de la potasse en pastilles et on sépare la phase organique ; on extrait à l'éther, sèche et évapore. Le résidu est distillé à 104-108°C (15 mm) et on obtient ainsi 58,9g (70% par rapport à l'acide 8) de diméthylamide pur 10. IR  $\nu_{\max}$  (film) : 1640 (C=O), 1460, 1400 (C-N) et 1120 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1,03 (3H, d,  $J = 7\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3\text{b}$ ; 1,28 à 2,06 (2H, m)  $\text{CH}_2$ ; 2,71 à 3,15 (1H, m) CH; 2,89 (3H, s large)  $\text{CH}_3\text{a}$ ; 3,08 (3H, s large)  $\text{CH}_3\text{a}$ ; 3,17 à 3,50 (2H, m)  $\text{CH}_2\text{O}$ ; 3,25 (3H, s)  $\text{CH}_3\text{O}$ .

1-Chloro-4-méthoxy-N,N,2-triméthylbut-1-énylamine 11(Z/E)

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire de Haveaux (21). Sous balayage d'argon, à une solution de 11,5 ml (160 mmol) de phosgène dans 25 ml de chlorure de méthylène anhydre refroidie dans un bain glace-sel, on ajoute goutte à goutte en 20 min 18,2 g (114 mmol) de diméthylamide 10 en solution dans 20 ml de chlorure de méthylène anhydre, la température étant maintenue à 0°C pendant les 8 heures suivant l'addition. On laisse alors la solution revenir à température ambiante et on la laisse ainsi pendant une nuit. On élimine alors le solvant et le phosgène en excès en chauffant au bain-marie à 50°C. Le liquide jaune résiduel est mis en solution dans 25 ml de chlorure de méthylène anhydre et on ajoute alors goutte à goutte en 30 min 16,2 g (160 mmol) de triéthylamine, la température étant maintenue à 30-34°C pendant l'addition. On agite ensuite pendant 2 h à température ambiante et on ajoute alors 60 ml d'éther de pétrole distillé sur sodium pour précipiter le chlorhydrate de triéthylamine. On filtre sous azote et on lave le précipité à l'éther de pétrole. On distille les solvants sous



pression atmosphérique, puis le résidu obtenu sous vide et balayage d'argon. Le résidu distille à 97-100°C (15 mm) et on obtient ainsi 14,1 g (70 %) du mélange des chloroénamines **11**. IR  $\nu_{\max}$  (film) : 1652, 1457, 1237, 1124, 1037 et 817  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1,74 et 1,81 (3H, 2s)  $\text{CH}_3$  ; 2,26 à 2,59 (2H, m)  $\text{CH}_2$  ; 2,37 (6H, s)  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ; 3,23 à 3,50 (2H, m)  $\text{CH}_2\text{O}$  ; 3,26 (3H, s)  $\text{CH}_3\text{O}$ .

2-(2-Méthoxyéthyl)-3-isopropényl-2-méthylcyclobutanone **12** et 2-(2-méthoxy-éthyl)-2,3-diméthyl-3-vinylcyclobutanone **13**(Z/E)

Ces composés ont été préparés selon le mode opératoire de Marchand-Brynaert (11). Sous balayage d'argon, à une solution de 15,45 g (79 mmol) de tétrafluoroborate d'argent dans 110 ml de chlorure de méthylène anhydre et 10,6 ml (105 mmol) d'isoprène distillé sur sodium, refroidie à -60°C, on ajoute goutte à goutte 14 g (79 mmol) de la chloroénamine **11**. On laisse remonter la température et on agite alors à température ambiante pendant une nuit. On filtre alors le précipité de chlorure d'argent et on évapore. Le résidu brut est alors mis en solution dans 200 ml de chlorure de méthylène et 200 ml d'une solution de soude 0,1 N et porté à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, on extrait à l'éther, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu est distillé à 108-114°C (15 mm) et on obtient ainsi 9,63 g (67%) du mélange des cyclobutanones **12** et **13** séparables par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange hexane/éther éthylique comme éluant.

**12**(Z/E) : IR  $\nu_{\max}$  (film) : 3087 (C=C), 1775 (C=O), 1646 (C=C) et 1117 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1,04 et 1,29 (3H, 2s)  $\text{CH}_3$ -5 cis et trans ; 1,52 à 2,13 (2H, m)  $\text{CH}_2$ -9 ; 1,80 (3H, s large)  $\text{CH}_3$ -8 ; 2,59 (1H, t large) CH-2 ; 2,91 à 3,18 (2H, m)  $\text{CH}_2$ -3 ; 3,26 à 3,67 (2H, m)  $\text{CH}_2$ -10 ; 3,29 et 3,33 (3H, 2s)  $\text{OCH}_3$  ; 4,84 (1H, s large) CH-7 ; 5,08 (1H, s large) CH-7. **13**(Z/E) : IR  $\nu_{\max}$  (film) : 3087 et 1646 (C=C), 1775 (C=O) et 1117 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0,98, 1,04 et 1,11 (6H, 3s)  $2\text{CH}_3$  ; 1,25 à 2,20 (2H, m)  $\text{CH}_2$  ; 2,35 à 3,00 (2H, m)  $\text{CH}_2\text{CO}$  ; 3,14 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 3,38 (2H, t, J = 6,5Hz)  $\text{CH}_2\text{-O}$  ; 4,88 à 5,20 (2H, m) C=CH $_2$  ; 5,62 à 6,06 (1H, m) C=CH.

Hydrazones de la 2-(2-méthoxyéthyl)-3-isopropényl-2-méthylcyclobutanone **12** et de la 2-(2-méthoxyéthyl)-2,3-diméthyl-3-vinylcyclobutanone **13**(Z/E)

Ces composés sont préparés selon le mode opératoire de Smith (22). A une solution de 5g (27,5 mmol) des cyclobutanones **12** et **13** dans 11 ml d'éthanol à reflux, on ajoute goutte à goutte 1,4 g (27,5 mmol) d'hydrate d'hydrazine en agitant et on fait refluer pendant 2 h. On dilue avec 150 ml d'éther ; on lave deux fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. On sèche alors sous vide en présence d'anhydride phosphorique et on obtient ainsi 4,4 g (82%) d'hydrazones brutes que l'on utilise telle quelle pour l'étape suivante. IR  $\nu_{\max}$  (film) : disparition de la bande carbonyle à 1775  $\text{cm}^{-1}$ .

1-(2-Méthoxyéthyl)-2-isopropényl-1-méthylcyclobutane **4+5** et 1-(2-méthoxyéthyl)-1,2-diméthyl-2-vinylcyclobutane **14**(Z/E)

Ces composés sont préparés selon le mode opératoire de Cram (23). Sous balayage d'azote, à une solution de 2 g (18 mmol) de tertibutylate de potassium fraîchement sublimé dans 5 ml de diméthylsulfoxyde anhydre, on ajoute en 24h 1,8 g (9,2 mmol) des hydrazones de **12** et **13** en solution dans 3 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. La solution devient rouge foncé et il se produit un vif dégagement d'azote. On agite une nuit à température ambiante. On ajoute alors un mélange de 60 ml de chlorure de méthylène et 30 ml de saumure. La phase organique séparée est lavée deux fois avec de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Après chromatographie du produit brut obtenu sur colonne de silice avec du pentane comme éluant, on obtient 508 mg (26,6% par rapport aux cyclobutanones **12** et **13**) du mélange des cyclobutanes séparables par chromatographie en phase gazeuse (colonne carbowax 20 M 10% sur support CHROMOSORB W-AW 60-85 mesh).

**4+5** : IR et RMN, voir ci-dessous - Préparation de **4** et **5** à partir de **22**. **14**(Z/E) : IR  $\nu_{\max}$  (film) : 3079 et 1637 (C=C), 1119 (O-C) et 908 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0,99 à 1,17 (6H)  $2\text{CH}_3$  ; 1,32 à 2,29 (6H, massif) H aliph. ; 3,36 (2H, t, J = 8 Hz)  $\text{CH}_2\text{O}$  ; 3,33 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 4,80 à 5,20 (2H, m) C=CH $_2$  ; 6,00 (1H, dd, J = 11 et 17Hz) C=CH.

2-(2-Méthoxyéthyl)-3-(1-triméthylsiloxy-1-méthyléthyl)-2-méthylcyclobutanone 15(Z/E)

Le mode opératoire est identique à celui des cyclobutanones 12 et 13. A partir de 14 g (79 mmol) de chloroénamine 11 et 17,2 g (109 mmol) de 3-triméthylsiloxy-3-méthylbut-1-ène, on obtient, après hydrolyse basique, 7,0 g (32,7 %) des cyclobutanones 15 brutes. A partir d'un échantillon purifié par chromatographie sur colonne de silice puis sur plaque préparative, nous avons pu isoler un des deux stéréoisomères purs. IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : 1767 (C=O) et 1036 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0,15 (9H, s)  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  ; 1,20 et 1,21 (6H, 2S)  $\text{CH}_3$ -7 et 8 ; 1,39 (3H, s)  $\text{CH}_3$ -5 ; 1,82 (1H, m) CH-2 ; 1,83 (1H, m) CH-9A ; 2,54 (1H, ddd, J = 5,6Hz, 8,7Hz et  $J_{AB}$  = 14Hz) CH-9B ; 2,80 (1H, dd,  $J_{3A-2}$  = 8,7Hz et  $J_{AB}$  = 16,5Hz) CH-3A ; 3,27 (1H, dd,  $J_{3B-2}$  = 9,5Hz et  $J_{AB}$  = 16,5Hz) CH-3B ; 3,30 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 3,40 (1H, dt, J = 5,7Hz et 9Hz) CH-10A ; 3,47 (1H, dt, J = 5,8Hz et 9Hz) CH-10B.

Hydrazone de la 2-(2-méthoxyéthyl)-3-(1-triméthylsiloxy-1-méthyléthyl)-2-méthylcyclobutanone 15(Z/E)

Le mode opératoire est identique à celui des hydrazones de 12 et 13. A partir de 4 g (14,7 mmol) de cyclobutanone 15, on obtient 2,8 g (66,6 %) d'hydrazone brute que l'on utilise telle quelle pour l'étape suivante. IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : disparition de la bande carbonyle située à 1767  $\text{cm}^{-1}$ .

2-[2-(2-Méthoxyéthyl)-2-méthylcyclobutane]propan-2-ol 16(Z/E)

Le mode opératoire est identique à celui des cyclobutanes 4+5 à partir de 2,8 g (9,8 mmol) d'hydrazone de 15.

1-(2-Méthoxyéthyl)-2-isopropényl-1-méthylcyclobutane 4+5 et 1-(2-méthoxyéthyl)-2-isopropylidène-1-méthylcyclobutane 17

Ces composés sont préparés selon le mode opératoire de Goldsmith (24). A une solution de 9,8 mmol de l'alcool brut 16 dans 150 ml d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 4,3 ml (59,3 mmol) de chlorure de thionyle en solution dans 30 ml d'éther, puis 8,6 ml (106 mmol) de pyridine en solution dans 35 ml d'éther. Un précipité blanc se forme. On laisse alors agiter 12 h à température ambiante. On refroidit et on ajoute de l'eau. Après extraction à l'éther, les phases étherées réunies sont lavées à l'eau, puis avec de la saumure et enfin séchées sur sulfate de magnésium. Après chromatographie du produit brut obtenu sur colonne de silice avec un mélange pentane/éther comme éluant, on obtient 190 mg (7,7% par rapport à la cyclobutanone 15) du mélange des cyclobutanes 4/5 et 17 séparables par chromatographie en phase gazeuse (colonne carbowax 20 M 10% sur support chromosorb W-AW 60-85 mesh). 4/5 : IR et RMN, voir ci-dessous préparation de 4 et 5 à partir de 22. 17 : IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : 1451, 1370 et 1119 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1,22 (3H, s)  $\text{CH}_3$ -5 ; 1,47 à 2,04 (4H, massif) H aliph. ; 1,47 (3H, s)  $\text{CH}_3$ -7 ; 1,58 (3H, s)  $\text{CH}_3$ -8 ; 2,45 (2H, t large)  $\text{CH}_2$ -3 ; 3,35 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 3,47 (2H, t, J = 8Hz)  $\text{CH}_2$ -10.

2-Méthylbut-3-én-1-ol

Ce composé est préparé selon le mode opératoire de Rossi (25). Sous balayage d'azote, à une suspension de 12,7 g (332 mmol) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 600 ml d'éther anhydre, on ajoute lentement une solution de 24,9 g (249 mmol) d'acide 2-méthylbut-3-énoïque puis on fait refluer une nuit. On refroidit dans la glace et on ajoute alors successivement, goutte à goutte, 12,7 g d'eau, 12,7 g de soude à 15% puis 38 g d'eau. On filtre, sépare la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. L'alcool brut est distillé à 120-123°C (760 mm) et on obtient ainsi 16,05 g (75%) d'alcool. IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : 3349 (OH), 3081, 1641 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1038 (C-O) et 915 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1,03 (3H, d, J=6,5 Hz)  $\text{CH}_3$  ; 2,33 (1H, m) CH ; 2,46 (1H, s) OH ; 3,52 (2H, d, J=7 Hz)  $\text{CH}_2$  ; 5,05 à 5,35 (2H, m)  $\text{C}=\text{CH}_2$  ; 5,86 (1H, ddd, J=7,5, 10,5 et 18 Hz)  $\text{C}=\text{CH}$ .

4-Benzyloxy-3-méthylbut-1-ène 18

Sous balayage d'azote, à une suspension de 7,14 g (179 mmol) d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile dans 100 ml de 1,2-diméthoxyéthane (DME), on ajoute 12,8 g (149 mmol) de 2-mé-

thylbut-3-én-1-ol en solution dans 50 ml de DME. On fait refluer une nuit. On ajoute alors 22,64 g (179 mmol) de chlorure de benzyle et on fait à nouveau refluer pendant 24 h. On refroidit à 0°C et on hydrolyse en ajoutant 30 ml d'eau. On extrait à l'éther éthylique, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le produit brut distille à 105-108°C (15 mm) et on obtient ainsi 22,2 g d'éther **18** (85%). IR  $\nu_{\max}$  (film) : 3066, 3031, 1641 (CH=CH<sub>2</sub>), 1100 (C-O), 914 (CH=CH<sub>2</sub>), 735 et 697 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1,03 (3H, d, J=6,5 Hz) CH<sub>3</sub> ; 2,50 (1H, hept.) CH ; 3,24 et 3,44 (2H, 2dd) CH<sub>2</sub>O ; 4,52 (2H, s) CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; 4,93 à 5,27 (2H, m) C=CH<sub>2</sub> ; 5,86 (1H, ddd, J=7, 10 et 17 Hz) C=CH ; 7,37 (5H, s) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

### 3-(2-Benzyloxy-1-méthyléthyl)-2-(2-méthoxyéthyl)-2-méthylcyclobutanone 19(Z/E)

Le composé **19** est préparé selon le mode opératoire de Sidani (26). Sous balayage d'argon, à une solution de 18,5 g (95 mmol) de tétrafluoroborate d'argent et de 20,1 g (114 mmol) d'éther benzylique **18** dans 130 ml de chlorure de méthylène anhydre, refroidie à -60°C, on ajoute goutte à goutte 16,9 g (95 mmol) des chloroénamines **11** (Z/E) tout en maintenant la température à -60°C. A la fin de l'addition, on laisse revenir lentement à température ambiante et on agite ainsi une nuit. Après filtration du chlorure d'argent et évaporation, on fait refluer l'huile résiduelle dans un mélange de 240 ml de soude 0,1 N et 240 ml de chlorure de méthylène pendant 3 h. Après décantation et extraction au chlorure de méthylène, les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. L'huile résiduelle est distillée à 136-140°C (0,04 mm) et on obtient ainsi 22 g (80% par rapport à **11**) des cyclobutanones **19**.

IR  $\nu_{\max}$  (film) : 1774 (C=O), 1454, 1374, 1116 (C-O) 738 et 697 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 0,92 à 1,18 (6H) CH<sub>3</sub>-5 et CH<sub>3</sub>-8 ; 1,59 à 2,23 (4H, massif) CH-6, CH-2 et CH<sub>2</sub>-9 ; 2,78 à 3,00 (2H, m) CH<sub>2</sub>-3 ; 3,18 à 3,60 (4H, massif) CH<sub>2</sub>-7 et CH<sub>2</sub>-10 ; 3,29 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 4,53 (2H, s) CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; 7,38 (5H, s) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Calc. (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>) : C 74,45 ; H 9,02 ; O 16,53 ; Tr. : C 73,87 ;  $\bar{H}$  8,74 ; O 17,32 %. SM(70 ev) m/e (%) : 290(M<sup>+</sup>, 0,33) ; 105(65,10) ; 96(75,17) ; 95(46,68) ; 91(78,81) ; 85(37,44) ; 81 (58,11) ; 69(41,94) ; 45(100). SM HR : (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>) Calc. 290,1882 ; Tr. 290,1879. Calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>(M-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup> 199,1334 ; Tr. 199,1333.

### Hydrazone de la 3-(2-benzyloxy-1-méthyléthyl)-2-(2-méthoxyéthyl)-2-méthylcyclobutanone 19(Z/E)

Le mode opératoire est identique à celui des hydrazones de **12** et **13**. A partir de 10 g (34,5 mmol) de cyclobutanone **19**, on obtient 10,5 g (100%) d'hydrazone brute que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante. IR  $\nu_{\max}$  (film) : disparition de la bande carbonyle à 1774 cm<sup>-1</sup>.

### 2-(2-Benzyloxy-1-méthyléthyl)-1-(2-méthoxyéthyl)-1-méthylcyclobutane 20(Z/E)

Le mode opératoire est identique à celui des cyclobutanes 4+5. A partir de 10,5 g (34,5 mmol) d'hydrazone brute de **19**, on obtient, après distillation à 127-130°C (0,04 mm), 6 g (63% par rapport à la cyclobutanone **19**) des cyclobutanes **20**. IR  $\nu_{\max}$  (film) : 1496 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 1454, 1371, 1116 (O-C), 735 et 697 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 0,79 à 1,13 (6H) CH<sub>3</sub>-5 et CH<sub>3</sub>-8 ; 1,33 à 2,03 (8H, massif) H aliph. ; 3,01 à 3,57 (4H, massif) CH<sub>2</sub>-7 et CH<sub>2</sub>-10 ; 3,33 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 4,49 (2H, s) CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; 7,38 (5H, s) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Calc. (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>) : C 78,21 ; H 10,21 ; O 11,58 ; Tr. : C 77,97 ; H 10,03 ; O 11,66 %. SM(70 ev) m/e(%) : 276(M<sup>+</sup>, 3,83) ; 176(7,41) ; 95(10,06) ; 91(100) ; 81(7,37) ; 70(11,66) ; 45 (26,68). SM HR : (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>) : Calc. 276,2089 ; Tr. 276,2083.

### 2-[2-(2-Méthoxyéthyl)-2-méthylcyclobutane]propan-1-ol 21(Z/E)

On laisse agiter pendant 60 h une solution de 4,3 g (15,6 mmol) des cyclobutanes **20** et 400 mg de Nickel de Raney dans 100 ml d'éthanol absolu sous une pression d'hydrogène de 3 bars. Après filtration, rinçage à l'éthanol et évaporation, on récupère 2,9 g (100%) des alcools **21** (Z/E) séparés par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle comme éluant. On obtient ainsi 2,61 g (90%) des alcools **21**(Z) + **21**(E) dans le rapport **60** : **40**.

**21**(E) : IR  $\nu_{\max}$  (film) : 3400 (OH), 1459, 1377, 1117 et 1035 (C-O) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 0,81 (3H, d, J = 6Hz) CH<sub>3</sub>-8 ; 1,09 (3H, s) CH<sub>3</sub>-5 ; 1,23 à 2,00 (8H, massif) H aliph. ; 2,50 (1H, s) OH ; 3,31 à 3,65 (4H, massif) CH<sub>2</sub>-7 et CH<sub>2</sub>-10 ; 3,37 (3H, s) OCH<sub>3</sub>.

**21(Z)** : IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : 3400 (OH), 1459, 1377, 1117 et 1035 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0,83 (3H, d large, J = 6Hz)  $\text{CH}_3$ -8 ; 1,05 (3H, s)  $\text{CH}_3$ -5 ; 1,39 à 2,06 (8H, massif) H aliph. ; 1,98 (1H, s) OH ; 3,12 à 3,73 (4H, massif)  $\text{CH}_2$ -7 et  $\text{CH}_2$ -10 ; 3,37 (3H, s)  $\text{OCH}_3$ .

2-(2-Iodo-1-méthyléthyl)-1-(2-méthoxyéthyl)-1-méthylcyclobutane 22(Z/E)

Le composé **22** est préparé selon le mode opératoire d'Edwards (27). Sous balayage d'azote, à une solution de 1,97 g (10,6 mmol) d'alcool **21** dans 350 ml de benzène anhydre, on ajoute dans l'ordre, 6,1 g (23,2 mmol) de triphénylphosphine, 3,24 g (47,4 mmol) d'imidazole et 5,62 g (22,1 mmol) d'iode. On fait refluer en agitant pendant 1 h 30 min. On dilue alors avec 500 ml de pentane et on lave une fois avec une solution saturée d'hydrogénosulfite de sodium puis deux fois à l'eau. On évapore, reprend avec 100 ml de pentane, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore. L'iodure brut **22** obtenu est utilisé tel quel dans l'étape suivante. IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : disparition de la bande OH.

1-(2-Méthoxyéthyl)-2-isopropényl-1-méthylcyclobutane 4+5 (ou éthers méthyliques du grandisol et du fragranol)

Les composés **4+5** sont préparés suivant le mode opératoire d'Edwards (27). A une solution de l'iodure brut **22** dans 180 ml de pyridine anhydre, on ajoute 2,61 g (22 mmol) de fluorure d'argent et on agite, dans le noir, à température ambiante, pendant 24 h. On dilue avec 300 ml d'éther et on lave huit fois avec une solution saturée de sulfate de cuivre, puis trois fois à l'eau. On sèche sur sulfate de magnésium et on évapore. Par chromatographie sur colonne de silice, avec le pentane comme éluant, on sépare les deux stéréoisomères purs et on obtient ainsi au total 1,26 g (71% par rapport à l'alcool **21**) d'éthers du grandisol et du fragranol.

**4(isomère Z)** : IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : 3080 et 1647 (C=C), 1452 et 1376, 1119 (C-O), 885 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1,17 (3H, s)  $\text{CH}_3$ -5 ; 1,31 à 2,11 (6H, massif) H aliph. ; 1,68 (3H, s large)  $\text{CH}_3$ -8 ; 2,58 (1H, t large, J = 9Hz) CH-2 ; 3,34 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 3,43 (2H, t, J = 7,5Hz)  $\text{CH}_2$ -10 ; 4,72 (1H, s large)  $\text{CH}_2$ -7 ; 4,90 (1H, s large)  $\text{CH}_2$ -7. RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 145,06 (s, C6) ; 109,70 (t, C7) ; 69,94 (t, C10) ; 58,57 (q, C11) ; 52,54 (d, C2) ; 41,30 (s, C1) ; 33,43 (t, C9) ; 29,24 (t, C4) ; 28,35 (q, C5) ; 23,21 (q, C8) ; 19,15 (t, C3). SM(70 eV) m/e (%) : 168(M<sup>+</sup>,0,08) ; 109(14,59) ; 93(14,70) ; 68(38,06) ; 67(22,80) ; 46(18,24) ; 45(100) ; 31(60,39) ; 29(15,41) ; 28(64,70). SM HR : Calculée pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}(\text{M}-\text{CH}_3)^+$  153,1279 ; Tr. 153,1284. Calculée pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}(\text{M}-\text{CH}_3\text{OH})^+$  136,1252 ; Tr. 136,1258.

**5(isomère E)** : IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : 3078 et 1649 (C=C), 1457, 1375, 1122 (C-O) et 883 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0,93 (3H, s)  $\text{CH}_3$ -5 ; 1,20 à 2,13 (6H, massif) H aliph. ; 1,66 (3H, s large)  $\text{CH}_3$ -8 ; 2,62 (1H, m) CH-2 ; 3,35 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 3,44 (2H, t, J = 7,5Hz)  $\text{CH}_2$ -10 ; 4,68 (1H, s large)  $\text{CH}_2$ -7 ; 4,91 (1H, s large)  $\text{CH}_2$ -7. RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 145,73 (s C6) ; 109,66 (t, C7) ; 69,70 (t, C10) ; 58,55 (q, C11) ; 50,40 (d, C2) ; 43,26 (t, C9) ; 41,04 (s, C1) ; 30,06 (t, C4) ; 23,02 (q, C8) ; 19,61 (q, C5) ; 19,61 (t, C3). SM(70 eV) m/e (%) : 168(0,08) ; 109(17,70) ; 107(17,73) ; 70(16,36) ; 68(42,17) ; 67(30,72) ; 45(100) ; 41(14,60) ; 18 (14,86). SM HR : Calculée pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}(\text{M}-\text{CH}_3)^+$  153,1279 ; Tr. 153,1287. Calculée pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}(\text{M}-\text{CH}_3\text{OH})^+$  136,1252 ; Tr. 136,1245.

Acide 4-(para-méthoxyphénoxy)-2-méthylbutanoïque 23

Ce composé est préparé selon le mode opératoire de Fukuyama (17). Sous balayage d'argon, à une solution de 52,4 g (1,04 mol) de potasse dans 40,6 ml d'eau, on ajoute 99,3 g (0,8 mol) de p-méthoxyphénol et 160 g (1,6 mol) d' $\alpha$ -méthyl- $\gamma$ -butyrolactone **7** dans un ballon bicol équipé d'un séparateur de Dean-Stark. On chauffe alors à 200°C pendant 12 h. On refroidit à température ambiante, on distille le résidu dans l'eau et on acidifie à pH 3 avec HCl 3N. On extrait à l'éther. Les phases étherées regroupées sont extraites ensuite avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. On acidifie à pH 3, on extrait de nouveau à l'éther, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. L'acide brut est recristallisé dans le chlorure de méthylène. On obtient ainsi 147 g d'acide **23** (82%), F = 71-72°C. IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (nujol) : 3300-2400 (OH), 1702 (C=O), 1510 (p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 1232, 1040 (C-O), 830 et 741 (p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1,25 (3H, d, J=7 Hz)  $\text{CH}_3$  ; 1,67 à 2,39 (2H, m)  $\text{CH}_2$  aliph. ; 2,7 (1H, sext., J=7 Hz) CH ; 3,73 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 4,00 (2H, t, J=6 Hz)  $\text{CH}_2\text{O}$  ; 6,87 (4H, s) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ; 12,00 (1H, s) OH. Calc. (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>) : C 64,27 ; H 7,19 ; O 28,54 ; Tr. C 63,97 ; H 7,15 ; O 28,64 %. SM (70

eV) m/e(%) : 224(M<sup>+</sup>7,69), 125(9,68), 124(100), 109(31,07), 28(6,67). SM HR : (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>) : Calc. 224,10485 ; Tr. 224,1044.

#### Chlorure de 4-(para-méthoxyphénoxy)-2-méthylbutanoyle 24

Le mode opératoire est identique à celui du chlorure 9. A partir de 116,5 g (520 mmol) d'acide 23, on obtient 126 g (100%) de chlorure d'acide brut 24 que l'on utilise tel quel pour l'étape suivante. IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : 1791 (C=O), 1508 (p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 1232 (C-O), 930, 826 (p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>.

#### 4-(para-Méthoxyphénoxy)-N,N,2-triméthylbutyramide 25

Le mode opératoire est identique à celui de l'amide 10. A partir de 60 g (242 mmol) du chlorure d'acide 24, on obtient, après recristallisation dans l'éther, 53 g d'amide 25 (87% par rapport à l'acide 23), F = 77-78°C. IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (nujol) : 1629 (C=O), 1506 (p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 1233 (C-O), 830, 817 et 740 (p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1,15 (3H, d, J=6,5Hz) CH<sub>3</sub> ; 1,63 à 2,67 (3H, massif) CH<sub>2</sub> ; 2,94 (3H, s) NCH<sub>3</sub> ; 3,03 (3H, s) NCH<sub>3</sub> ; 3,77 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 3,70 à 4,11 (2H, m) CH<sub>2</sub>O ; 6,91 (4H, s) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. Calc. (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>) : C 66,91, H 8,42, N 5,57, O 19,10 ; Tr. C 66,74, H 8,59, N 5,59, O 19,21 %. SM (70 eV) m/e(%) : 251(M<sup>+</sup>0,58), 128(100), 72(44,61), 28(19,75), 18 (7,03). SM HR (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>) : Calc. 251,1521 ; Tr. 251,1506.

#### 1-Chloro-4-(p-méthoxyphénoxy)-N,N,2-triméthylbut-1-énylamine 26

Le mode opératoire est identique à celui de la chloroénamine 11. A partir de 67,7 g (270 mmol) d'amide 25, on obtient, après distillation à 140-145°C (0,1 mm), 47 g (65%) de chloroénamine 26. IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : 1644 (C=C), 1508 (p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 1233 (C-O), 826, 739 (p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1,85 (3H, s) CH<sub>3</sub> ; 2,40 (6H, s) N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; 2,68 (2H, t, J=7,5Hz) CH<sub>2</sub> ; 3,74 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 4,00 (2H, t, J=7Hz) CH<sub>2</sub>O ; 6,87 (4H, s) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

#### 3-(2-Benzyloxy-1-méthyléthyl)-2-[2-(p-méthoxyphénoxy)éthyl]-2-méthylcyclobutanone 27(Z/E)

Le mode opératoire est identique à celui de la cyclobutanone 19, en utilisant le chlorure de zinc, à température ambiante, à la place du tétrafluoroborate d'argent. A partir de 17,65 g (66 mmol) de chloroénamine 26, 11,7 g (66 mmol) d'éther benzylique 18 et 13,46 g (99 mmol) de chlorure de zinc, on obtient, après hydrolyse basique puis chromatographie sur colonne de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle comme éluant, 19,9 g (79%) des cyclobutanones 27. IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : 1772 (C=O), 1508 (p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 1231, 1040 (C-O), 826, 738 et 697 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 0,93 à 1,30 (6H) CH<sub>3</sub>-5 et CH<sub>3</sub>-8 ; 1,67 à 2,30 (4H, massif) H aliph. ; 2,97 (2H, m) CH<sub>2</sub>-3 ; 3,40 (2H, m) CH<sub>2</sub>-7 ; 3,76 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 4,02 (2H, m) CH<sub>2</sub>-10 ; 4,53 et 4,57 (2H, 2s) CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; 6,88 (4H, s) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ; 7,43 (5H, s) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Calc. (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>) : C 75,36 ; H 7,91 ; O, 16,73 ; Tr. C 75,21 ; H 7,83 ; O 17,06 %. SM (70 eV) m/e(%) : 382 (M<sup>+</sup> 16,59) ; 137(29,48) ; 124(57,86) ; 109(21,13) ; 91(100) ; 28(22,38) ; 18(29,9). SM HR (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>) : Calc. 382,2144 ; Tr. 382,2142.

#### Hydrazone de la 3-(2-benzyloxy-1-méthyléthyl)-2-[2-(p-méthoxyphénoxy)éthyl]-2-méthylcyclobutanone 27(Z/E)

Le mode opératoire est identique à celui de l'hydrazone de 12 et 13. A partir de 8,01 g (21 mmol) de cyclobutanone 27 et 1,25 g (25 mmol) d'hydrate d'hydrazine, on obtient 8,3 g (100 %) d'hydrazone brute qu'on utilise telle quelle pour l'étape suivante. IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : disparition de la bande carbonyle à 1772 cm<sup>-1</sup>.

#### 2-(2-Benzyloxy-1-méthyléthyl)-1-[2-(p-méthoxyphénoxy)éthyl]-1-méthylcyclobutane 28(Z/E)

Le mode opératoire est identique à celui des cyclobutanes 4+5 et 14. A partir de 8,3 g (21 mmol) d'hydrazone de 27 et 4,69 g (42 mmol) de t-BuOK, on obtient, après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle comme éluant, 5,97 g (77% par rapport à la cyclobutanone 27) 28. IR  $\bar{\nu}_{\max}$  (film) : 1509 (p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 1232 (C-O), 825, 736 et 698 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 0,79 à 1,03 (3H) CH<sub>3</sub>-8 ; 1,05 à 1,19 (3H) CH<sub>3</sub>-5 ; 1,33 à 2,34 (8H, massif) H aliph. ; 3,03 à 3,51 (2H, m) CH<sub>2</sub>-7 ; 3,77 (3H, s) OCH<sub>3</sub> ; 3,98 (2H, m) CH<sub>2</sub>-10 ; 4,52 (2H, s) CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; 6,90 (4H, s) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ; 7,42 (5H, s) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

2-[2-[2-(p-Méthoxyphénoxy)éthyl]-2-méthylcyclobutane]propan-1-ol 29(Z/E)

Le mode opératoire est identique à celui de l'alcool **21**. A partir de 5,55 g (15,1 mmol) de l'éther benzylque **28**, on obtient, après chromatographie sur colonne de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle comme éluant, 4,1 g (98%) d'alcool **29**. Au cours de cette chromatographie, on isole successivement l'isomère *trans* thréo ou érythro qui cristallise ( $F = 51-52^{\circ}\text{C}$ ), puis le mélange *cis-trans* thréo et érythro.

**29(Z)** thréo ou érythro : RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0,83 (3H, d,  $J = 6\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3-8$  ; 1,15 (3H, s)  $\text{CH}_3-5$  ; 1,43 à 2,08 (9H, massif) H aliph. et OH ; 3,50 (2H, m)  $\text{CH}_2-7$  ; 3,79 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 4,03 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ )  $\text{CH}_2-10$  ; 6,91 (4H, s)  $\text{C}_6\text{H}_4$ .

**29(Z/E)** thréo ou érythro : IR  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  (film) : 3384 (OH), 1509 ( $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ ), 1232 et 1038 (C-O), 825 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ )  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0,83 (3H, d large,  $J = 5\text{Hz}$ )  $\text{CH}_3-8$  ; 1,12 et 1,15 (3H, 2s)  $\text{CH}_3-5$  *cis* et *trans* ; 1,32 à 2,32 (9H, massif) H aliph. et OH ; 3,15 à 3,75 (2H, massif)  $\text{CH}_2-7$  ; 3,79 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 4,01 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ )  $\text{CH}_2-10$  ; 6,92 (4H, s)  $\text{C}_6\text{H}_4$ .

**29(Z/E)** érythro ou thréo : IR  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  (film) : 3371 (OH), 1509 ( $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ ), 1232 et 1039 (C-O), 825 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ )  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0,92 (3H, d large)  $\text{CH}_3-8$  ; 1,15 (3H, s)  $\text{CH}_3-5$  ; 1,37 à 2,33 (9H, massif) H aliph. et OH ; 3,10 à 3,65 (2H, m)  $\text{CH}_2-7$  ; 3,78 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 3,87 à 4,25 (2H, m)  $\text{CH}_2-10$  ; 6,90 (4H, s)  $\text{C}_6\text{H}_4$ . Calc. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$ ) : C 73,35, H 49,41, O 17,24 ; Tr. C 72,99, H 9,50, O 17,52 %. SM (70 ev)  $m/e$  (%) : 278( $M^+7,92$ ); 192(8,80) ; 124(100) ; 109(12,66) ; 69(8,48) ; 55(8,62) ; 41 (10,97). SM HR : ( $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$ ) : Calc. 278,1882 ; Tr. 278,1884.

2-(2-Iodo-1-méthyléthyl)-1-[2-(p-méthoxyphénoxy)éthyl]-1-méthylcyclobutane 30(Z/E)

Le mode opératoire est identique à celui de l'iodure **22**. A partir de 2g (7,2 mmol) de l'alcool **29**, on obtient 2,8 g (100 %) d'iodure brut **30** qu'on utilise tel quel pour l'étape suivante. IR  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  (film) : disparition de la bande OH.

2-Isopropényl-1-[2-(p-méthoxyphénoxy)éthyl]-1-méthylcyclobutane 31(Z/E)

Le mode opératoire est identique à celui des cyclobutanes **4+5**. A partir de 2,8 g (7,2 mmol) de l'iodure **30**, on obtient, après chromatographie sur colonne de silice avec du cyclohexane comme éluant, 1,31 g (70 %) par rapport à l'alcool **29** de l'éther **31**. IR  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  (film) : 1645 (C=C), 1508 ( $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ ), 1232 (C-O), 1042 (C-O), 886 (C=C) et 824 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ )  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 0,99 et 1,23 (3H, 2s)  $\text{CH}_3-5$  *trans* et *cis* ; 1,38 à 2,17 (6H, massif) H aliph. ; 1,69 (3H, s large)  $\text{CH}_3-8$  ; 2,60 (1H, m)  $\text{CH}-2$  ; 3,74 (3H, s)  $\text{OCH}_3$  ; 3,95 et 3,97 (2H, 2t,  $J = 7,5\text{Hz}$ )  $\text{CH}_2-10$  ; 4,72 et 4,92 (2H, 2 s large)  $\text{CH}_2-7$  ; 6,89 (4H, s)  $\text{C}_6\text{H}_4$ .

*cis*-2-Isopropényl-1-méthylcyclobutane éthanol 1 et *trans*-2-isopropényl-1-méthylcyclobutane éthanol 2

Ces composés sont obtenus selon le mode opératoire de Fukuyama (17). A une solution de 580 mg (2,23 mmol) des éthers **31** dans 9 ml d'un mélange acétonitrile/eau 4/1 refroidie à  $0^{\circ}\text{C}$ , on ajoute 2,93 g (535 mmol) de nitrate cérique ammoniacal en une seule fois. On laisse sous agitation pendant 10 minutes à  $0^{\circ}\text{C}$ , puis on dilue avec une solution saturée de chlorure de sodium et de l'éther éthylique. La phase organique séparée est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis avec une solution saturée de sulfite de sodium jusqu'à ce que la solution aqueuse reste incolore, puis à nouveau avec de l'hydrogénocarbonate et enfin avec une solution saturée de chlorure de sodium. On traite alors la solution au noir végétal, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle comme éluant, on isole d'abord le grandisol **1** (isomère *Z*) pur, puis le mélange *Z/E* (grandisol **1**/fragranol **2**) soit au total 289 mg des alcools **1** + **2** (85%). Le fragranol **2** (isomère *E*) a pu être obtenu pur par chromatographie sur plaque préparative.

**Grandisol 1** : IR  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  (film) : 3330 (OH), 3079, 1646 (C=C), 1054 (C-O) et 885 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1,18 (3H, s)  $\text{CH}_3-5$  ; 1,68 (3H, s)  $\text{CH}_3-8$  ; 1,33 à 2,16 (10H, massif) H aliph. et OH ; 2,57 (1H, t large,  $J = 9\text{Hz}$ )  $\text{CH}-2$  ; 3,69 (2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ )  $\text{CH}_2-10$  ; 4,72 et 4,91 (2H, 2 s larges)  $\text{CH}_2-7$ . RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 145,22 (s, C6) ; 109,78 (t, C7) ; 59,96 (t, C10) ; 52,55 (d, C2) ; 41,37 (s, C1) ; 37,01 (t, C9) ; 29,39 (t, C4) ; 28,41 (q, C5) ; 23,23

(q, C8) ; 19,20 (t, C3). SM (70 ev) m/e (%) : 154(M<sup>+</sup>,0,09) ; 109(24,02) ; 69(22,49) ; 68(100) ; 67(50,57) ; 56 (11,57) ; 53(10,60) ; 41(17,68). SM HR : Calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O(M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> 139,1123 ; Tr. 139,1135.

**Fragranol 2** : IR  $\nu_{\max}$  (film) : 3344 (OH), 3078, 1649 (C=C), 1054 (C-O), 883 cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 0,93 (3H, s) CH<sub>3</sub>-5 ; 1,66 (3H, s) CH<sub>3</sub>-8 ; 1,12 à 2,25 (10H, massif) H aliph. et OH ; 2,62 (1H, t large) CH-2 ; 3,72 (2H, t, J = 8Hz) CH<sub>2</sub>-10 ; 4,68 (1H, s large) CH-7 ; 4,88 (1H, s large) CH-7. RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) : 145,60 (s, C6) ; 109,82 (t, C7) ; 59,95 (t, C10) ; 50,58 (d, C2) ; 46,73 (t, C9) ; 41,04 (s C1) ; 30,33 (t, C4) ; 23,02 (q, C8) ; 19,79 (t, C3) ; 19,55 (q, C5). SM (70 ev) m/e (%) : 154(M<sup>+</sup>,0,20) ; 109(32,47) ; 69(16,95) ; 68(100) ; 67(48,40) ; 56 (12,62) ; 55(10,09) ; 53(11,43) ; 41(20,64). SM HR : Calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O(M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> 139,1123 ; Tr. 139,1135.

### Références

- (1) Turnlinson, J.H.; Hardee, D.D.; Gueldner, R.C.; Thompson, A.C. ; Hedin, P.A.; Minyard, J.P. *Science*, **1969**, *166*, 1010-1012 et *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2616-2621.
- (2) a) Booth,D.C.; Phillips,T.W.; Claesson,A.; Silverstein,R.M. ; Lanier, G.N.; West,J.R. *J. Chem. Ecol.* **1983**, *9*(1), 1-12.  
b) Phillips,T.W.; West,J.R.; Foltz,J.L.; Silverstein,R.M.; Lanier,G.N. *J. Chem. Ecol.* **1984**, *10*(10), 1417-1423.
- (3) Francke,W.; Pan,M.L.; Koenig,W.A.; Mori,K.; Puapoomchareon,P.; Heuer,H.Vite,J.P. *Naturwissenschaften* **1987**, *74*, 343-345.
- (4) Mac Connell,J.G.; Borden,J.H.; Silverstein,R.M.; Stokkink,E. *J. Chem. Ecol.* **1977**, *3*, 549.
- (5) Bohlmann,F.; Zdero,C.; Faass,U. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2904-2909.
- (6) a) Romming,C.; Skattebol,L.; Stenstrom,Y. *Acta Chem. Scand.* **1986**, *B40*, 434-439.  
b) Solaja,I.A.; Rey,M.; Dreiding,A.S. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1302-1306.  
c) "Lineatin", Synform Quinkert G. Ed., J.W. Goethe-Universität, Frankfurt VCH-Weinheim, **1987**, *5*(2), 125-144.  
d) Negishi,E.; Boardman,L.D.; Sawada,H.; Bagheri,V.; Stoll,A.T.; Tour,J.M.; Rand,C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*(16), 5383-5396.  
e) Kametani T.; Toya T.; Ueda K.; Tsubuki M.; Honda T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1988**, *8*, 2433-2438 et références citées 3a-r.
- (7) Mori,K.; Tamada,S. *Naturwissenschaften* **1978**, *65*, 653-654.
- (8) Dickens,J.C.; Mori,K. *J. Chem. Ecol.* **1989**, *15*(2), 517-528.
- (9) a) Brady,W.T.; O'Neal,H.R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2704.  
b) Huisgen,R.; Otto,P. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4491.  
c) Marchand-Brynaert,J. ; Thèse de Docteur ès Sciences, Louvain, **1973**.
- (10) Grandguillot,J.C.; Rouessac,F. *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **1973**, *277c*, 1253-1256.
- (11) Marchand-Brynaert,J.; Ghosez,L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*(8), 2870-2872.
- (12) Il faut signaler que cette hydrogénation s'est avérée impossible avec des catalyseurs tels que Pd/C, Pd/BaSO<sub>4</sub> et Pd/Pt.
- (13) La coupure de la liaison méthoxyle n'a pas été possible avec les réactifs suivants :

$(nC_4H_9)_4N^+, I^- / BF_3, (C_2H_5)_2O$  dans  $CHCl_3$  ou  $CH_2Cl_2$  ;  $ISi(CH_3)_3$  dans le chloroforme et  $ISi(CH_3)_3$ /dit-butylpyridine dans  $CHCl_3$ .

- (14) Il faut remarquer que dans cette étape, on n'observe pas d'isomérisation de la double liaison malgré la présence d'un milieu acide fort. Il est probable que cela soit dû aux conditions opératoires particulières : 5-10 minutes à 0°C.
- (15) a) Ghosez, L. et Marchand-Brynaert, J. "α-Halo Enamines and Keteniminium Salts", Bohme, J. and Viehe, H.G., Eds, "Iminium Salts in Organic Chemistry", Part 1, vol. 9, in the series "Advances in Organic Chemistry", Taylor, E.C., Ed., John Wiley and sons, Wiley-Interscience, New-York, 1976, p. 421-532.  
 b) Saimoto, H.; Houge, C.; Hesbain-Frisque, A.M.; Mockel, A.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 2251-2254.  
 c) Ghosez, L.; Marko, I.; Hesbain-Frisque, A.M. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 5211-5214 et références citées dans ces trois publications.
- (16) a) Gueldner, R.C.; Thompson, A.C.; Hedin, P.A. *J. Org. Chem.*, 1972, 37 (11), 1854-1856.  
 b) Ayer, W.A.; Browne, L.M. *Can. J. Chem.*, 1974, 52, 1352-1360.  
 c) Jones, J.B.; Finch, M.W.; Jakovac, I.J. *Can. J. Chem.*, 1982, 60, 2007-2011.
- (17) Fukuyama, T.; Laird, A.A.; Hotchkiss, L.M. *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26 (51), 6291-6292. Les auteurs remercient M.T. Fukuyama pour ses précieux conseils et pour les documents qu'il a eu l'amabilité de leur transmettre.
- (18) Borne, R.F.; Aboul-Enein, H.Y.; Waters, I.W.; Hicks, J. *J. Med. Chem.*, 1973, 16(3), 245-247.
- (19) Baker, B.R.; Schaub, R.E.; Williams, J.H. *J. Org. Chem.*, 1952, 17, 116-122.
- (20) Ruhoff, J.R.; Emmat Reid, E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 59, 401-402.
- (21) Haveaux, B.; Dekoker, A.; Rens, M.; Sidani, A.R.; Toye, J.; Ghosez, L. *Org. Synth.*, 1979, 59, 26-34.
- (22) Smith, L.I.; Hoehn, H.H. *Org. Synth.*, 1940, 20, 47-49.
- (23) Cram, D.J.; Sahyun, M.R.V.; Knox, G.R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 1734-1735.
- (24) Goldsmith, D.J.; Phillips, C.F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91(21), 5862-5870.
- (25) Rossi, R.; Diversi, P.; Ingrosso, G. *Gazz. Chem. Ital.*, 1968, 98(11), 1391-1399.
- (26) Sidani, A.; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 1974, 13, 267-268.
- (27) Edwards, M.P.; Ley, S.G.; Lister, S.G.; Palmer, B.D.; Williams, D.J. *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3503-3516.