

Received: October 3, 1990; accepted: November 30, 1990

PREPARATION D'ANALOGUES FLUORES DE LA PHEROMONE D'ANTHONOMUS GRANDIS

Frédérique TELLIER

INRA, Laboratoire des Médiateurs chimiques, Domaine de Brouessy, F-78114
Magny-les-Hameaux (France)

et Raymond SAUVETRE*

CNRS, Laboratoire de Chimie des Organoéléments, Université P. et M. Curie, Tour
44, 4 Place Jussieu, F-75252 Paris Cedex 05 (France)

SUMMARY

Analogues of the two geometrical isomers of the dimethylcyclohexylidene alcohol and aldehyde component of the pheromone of the boll weevil *Anthonomus grandis* were synthesized.

RESUME

La synthèse des analogues fluorés des isomères Z et E des principaux composants de la phéromone d'*Anthonomus grandis* est décrite, ainsi que celle de quelques dérivés apparentés.

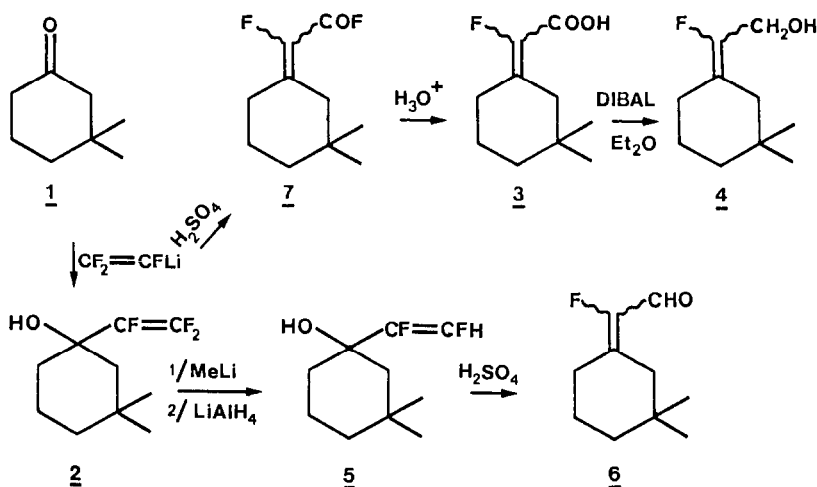
INTRODUCTION

L'incorporation d'atomes de fluor dans les molécules organiques bioactives a permis de mettre en évidence au cours de ces dernières années, des propriétés intéressantes dans des domaines variés [1-7]. Dans le cadre de notre étude générale de fluoration sélective des sites insaturés, nous avons abordé le problème de la préparation de quelques analogues fluorés de phéromones [8], composés chimiques servant à la communication entre individus d'une même espèce, notamment chez les insectes. Ces dérivés ont suscité d'autant plus d'intérêt que leur emploi dans la lutte biologique contre les insectes ravageurs de cultures s'est intensifié et que parallèlement, les recherches sur la synthèse de ces molécules a également pris beaucoup d'importance [9].

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'analogues fluorés de la phéromone sexuelle d'*Anthonomus grandis* dont la découverte et la première préparation en série naturelle sont dues à J.H. Tumlinson [10,11]. L'étude électrophysiologique des constituants a été réalisée récemment [12] et une très bonne synthèse de ces mêmes analogues fluorés a également été rapportée [13].

RESULATS ET DISCUSSION

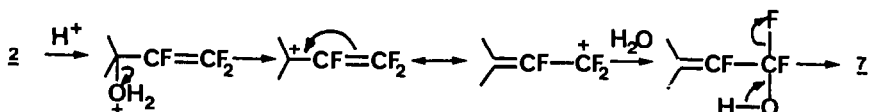
Le schéma général montre la stratégie qui a été appliquée dans le cas présent pour parvenir aux deux composés importants 4 et 6, but de l'opération.



Rdt global pour 4 : 52% (à partir de 1 et sans distiller 2 et 3)
 rendements partiels estimés : 1 $\xrightarrow{90\%}$ 2 $\xrightarrow{85\%}$ 3 $\xrightarrow{70\%}$ 4
 Rdt global pour 6 : 65% (à partir de 1 et sans distiller 2 et 5)
 rendement partiels estimés : 1 $\xrightarrow{90\%}$ 2 $\xrightarrow{85\%}$ 5 $\xrightarrow{85\%}$ 6

Schéma A.

Notons que la synthèse de 7 a également été réalisée, bien que ce produit ne fasse pas partie des composants phéromonaux, mais il présente un grand intérêt pour des tests biologiques comparatifs, intérêt dû aux deux atomes de fluor positionnés sur des sites privilégiés et au fait que ce fluorure d'acide présente en outre une bonne stabilité vis à vis de la réaction d'hydrolyse. La formation de 7, à partir de 2, peut se traduire par le mécanisme suivant :



La première étape de notre schéma consiste en une addition nucléophile du trifluorovinylolithium [14] sur la 3,3-diméthylcyclohexanone à basse température (-100°C)

On obtient l'alcool trifluorovinyle **2** : la réaction est rapide (une heure) et le rendement voisin de 90%.

L'alcool **2**, qui est utilisé brut par la suite, peut alors subir deux sortes de traitements :

1°) Une réaction d'isomérisation à froid (-20°C) dans l'acide sulfurique concentré fournit **7** en tant qu'intermédiaire, isolable (Z/E = 62/38), l'hydrolyse de ce dernier conduisant à l'acide **3** (Z/E = 70/30). La transformation complète de **7** en milieu sulfurique nécessite un chauffage prolongé (24 h à +50°C) qui démontre la bonne stabilité du fluorure d'acide vis à vis de la réaction d'hydrolyse.

La réduction de l'acide **3** par le Dibal-H dans l'éther à température ambiante [15] génère l'alcool allylique α -fluoré **4** sous forme d'un mélange de deux isomères (Z/E = 67/33) avec un très bon rendement (voir schéma).

2°) Une réaction de substitution nucléophile de l'un des deux atomes de fluor géminés par LiAlH_4 . Cette réaction a lieu dans l'éther, une heure à reflux, la fonction alcool de **2** étant bloquée sous forme d'alcoolate de lithium [16]. L'alcool allylique α,β -difluorés **5** obtenu est un mélange d'isomères (Z/E = 60/40). Soumis à une réaction d'isomérisation dans l'acide sulfurique concentré à froid, comme précédemment, **5** conduit rapidement à **6** (Z/E = 60/40) avec un rendement global de 65% (voir schéma).

La méthode que nous venons de présenter se caractérise par les avantages suivants:

1°) Les produits désirés **4** et **6** sont obtenus avec d'excellents rendements (voir schéma) et un très grand degré de pureté (la séparation des isomères Z et E ayant été réalisée [13] n'a pas été reprise).

2°) Chaque étape est rapide et facile à mettre en oeuvre : il n'est pas nécessaire en particulier de distiller tous les intermédiaires.

3°) On a la possibilité de travailler sur des quantités importantes de produit (pour ce genre de dérivés) ; l'obtention de 0,1-0,2 mol de **4** ou de **6** par exemple est aisément envisageable.

4°) Une seule source de fluor est utilisée : le chlorotrifluoroéthylène $\text{CF}_2 = \text{CFCl}$, produit industriel accessible et beaucoup plus économique qu'un fluorophosphonate d'éthyle. La synthèse est divergente à partir de l'alcool **2** et permet ainsi de préparer au choix soit l'alcool allylique **4** soit l'aldéhyde **6**.

En conclusion, nous avons présenté ici une synthèse d'analogues fluorés de phéromone, caractérisée par sa facilité de mise en oeuvre, sa rapidité et ses très bons rendements. Elle permet en outre d'obtenir d'importantes quantités de produits si on le désire et avec une grande pureté.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareils JEOL FX 90 et JEOL GSX 400 (CDCl₃, TMS, δ (ppm), J(Hz) pour ¹H et ¹³C ; CDCl₃, C₆H₅-CF₃, δ (ppm), J(Hz) pour ¹⁹F). Les spectres IR ont été obtenus sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 457 (NaCl, cm⁻¹). Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées sur un appareil Carlo Erba 4100 avec colonne en verre de deux mètres (SE 30, 10%). Le chlorotrifluoroéthylène a été fourni par la firme ATOCHEM.

3-méthyl cyclohexen-2-one

Cette cétone a été préparée selon la méthode décrite [17].

Rdt : 60% Eb. 78°C/10 mm Hg.

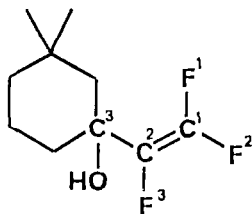
3,3-diméthylcyclohexan-1-one 1

Cette cétone a été préparée selon la littérature [18].

Rdt : 95% Eb. 63°C/11 mm Hg.

1-(2,3,3-trifluoroéthylène)-3,3-diméthylcyclohexan-1-ol 2

A 6,4 g (0,055 mol) de CF₂ = CFCl dans 60 ml de THF + 40 ml d'Et₂O à -100°C, on ajoute 0,050 mol de n-BuLi/hexane et agite 20 min entre -100°C et -80°C. On ajoute ensuite 5,67 g (0,045 mol) de cétone 1 dilué dans 10 ml d'Et₂O à -100°C, et agite 30 min à -80°C. Le milieu réactionnel est hydrolysé à cette température par H₂SO₄ 5N et extrait à l'Et₂O. La phase organique est neutralisée par une solution saturée de NaHCO₃, lavée par une solution saturée de NaCl, et séchée sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés. Le produit obtenu, instable, n'est pas distillé et est utilisé tel quel pour les étapes ultérieures.



Rdt estimé : 90% (RMN).

IR : 3400,1770

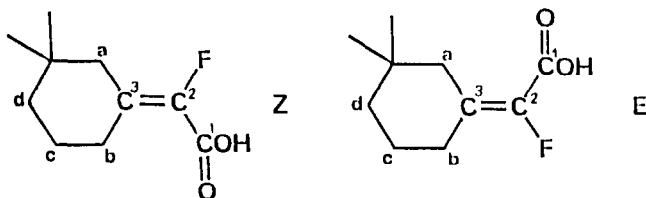
RMN ^1H : 0,92 (s,3H) 1,09 (s,3H) 1,2-1,8 (m,8H) 1,94 (m,OH)

RMN ^{19}F : -39,5 (dd,F²) $^2\text{JF}^2\text{F}^1=83,9$ $^3\text{JF}^2\text{F}^3=34,3$
 -52,0 (dd,F¹) $^3\text{JF}^1\text{F}^3=110,6$ $^2\text{JF}^1\text{F}^2=83,9$
 -117,7 (dd,F³) $^3\text{JF}^3\text{F}^1=110,6$ $^3\text{JF}^3\text{F}^2=34,3$

RMN ^{13}C : 18,05, 28,47, 30,71, 31,93, 34,16, 38,57, 45,99, 71,45 (dm,C³)
 $^2\text{JCF}=22, 133,39$ (ddd,C²) $^1\text{JC}=235,1$ $^2\text{J}(\text{CF})=40,5$ et 13,1, 152,78
 (ddd,C¹) $^1\text{JCF}=288,6$ et 279,4, $^2\text{JCF}=49,6$

Acide 3,3-diméthylcyclohexylidène α -fluoroacétique **3** (Z + E)

L'alcool **2** brut préparé ci-dessus est ajouté goutte à goutte à -15/-20°C à 50 ml d'H₂SO₄ concentré. Après 10 min d'agitation, le milieu réactionnel est versé sur de la glace pilée. La phase aqueuse ainsi obtenue est alors agitée une nuit à +50°C, puis extraite à l'éther. La phase organique subit un traitement acide-base qui permet d'isoler l'acide **3**.



Rdt : 75% (par rapport à **1**) Z/E = 70/30

Eb. 150°C/11 mm Hg

IR : 3400-2500 (intense),1690,1650,1425,1280,1225,1125,1050,1015,930,760

RMN ^1H : 0,94 (s,6H) [E], 0,95 (s,6H) [Z], 1,4 (m,4Hd) [Z+E], 1,6-1,7(m,4Hc)
 [Z+E], 2,18(d,2Ha) [Z] J=2,6, 2,33(td,2Hb) [E] J=6,3 et 2,6,
 2,56(d,2Ha) [E] J=0,8, 2,70(td,2Hb) [Z] J=6,3 et 1,3, 10,8(m,OH)

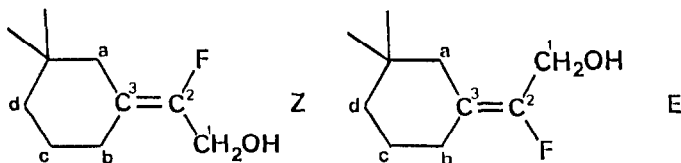
RMN ^{19}F : -68,2(s) [E], -76,8(s) [Z]

RMN ^{13}C : 138,87(d,C³) [E] $^2\text{JCF}=11,0$, 138,91(d,C³) [Z] $^2\text{JCF}=12,8$, 141,22
 (d,C²) [Z+E] $^1\text{JCF}=240,8$, 166,37(d,C¹) [Z] $^2\text{JCF}=36,7$, 166,50(d,C¹)
 [E] $^2\text{JCF}=36,8$.

3,3-diméthylcyclohexylidène- α -fluoroéthanol **4** [Z+E].

A 0,02 mol d'acide **3** dans 50 ml d'éther, on ajoute à 0°C, 0,06 mol de Dibal-H. L'agitation est ensuite maintenue 24 h à +20°C. Après hydrolyse du milieu réactionnel à froid par H₂SO₄ 5N et extraction par l'éther, la phase organique est neutralisée

(NaHCO₃), lavée (NaCl) et séchée (MgSO₄). Les solvants sont évaporés sous vide et le produit distillé.



Rdt : 70% Z/E = 67/33

Eb. 112-118°C/11 mm Hg

IR : 3340,1705,1460,1385,1365,1150,1130,1010,930,890,765

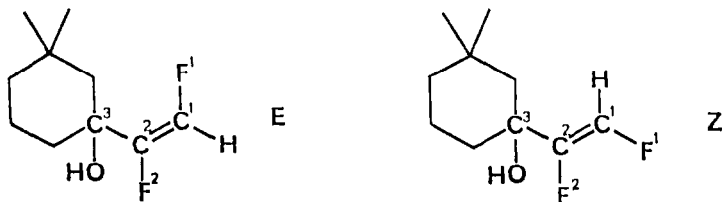
RMN ¹H : 0,90(s,6H) [E], 0,91(s,6H) [Z], 1,34(d,2Hd) [E] J=7,9
1,35(d,2HD) [Z] J=6,3, 1,74(m,OH), 1,88(s,2Ha) [Z], 2,01(d,2Ha) [E]
J=1,9, 2,06(t,2Hb) [Z] J=6,3, 2,17(td,2Hb) [E] J=6,3 et 2, 4,23(d,2H)
[E] J=22,7, 4,27(d,2H) [Z] J=22,7.

RMN ¹⁹F : -59,1(t) [E] ³JFH=22,9, -60,9(t) [Z] ³JFH=22,9

RMN ¹³C : 57,45(d,C¹) [E] ²JCF=31,3, 57,63(d,C¹) [Z] ²JCF=31,3, 118,1(d,C³)
[E+Z] ²JCF=14,7, 151,19(d,C²) [E] ¹JCF=242,7, 151,31(d,C²) [Z]
¹JCF=240,8.

1-(2,3-difluoroéthylène) 3,3-diméthylcyclohexan-1-ol 5 [Z + E]

L'alcool 2 brut obtenu précédemment est dissous dans 100 ml d'éther. On ajoute alors, à 0°C, 0,045 mol de MeLi/éther, puis laisse remonter la température à +20°C en 30 min. On ajoute encore 0,045 mol de LiAlH₄ en poudre et agite 1 heure. Après l'addition de l'hydrure, on observe un léger échauffement qui porte le milieu à reflux d'éther, reflux que l'on maintient 30 min. Après neutralisation, à froid, de l'excès d'hydrure par CH₃COOEt et hydrolyse par H₂SO₄ 5N, le milieu est traité comme ci-dessus. L'alcool 5 instable n'est pas distillé et est utilisé tel quel pour la synthèse de 6.



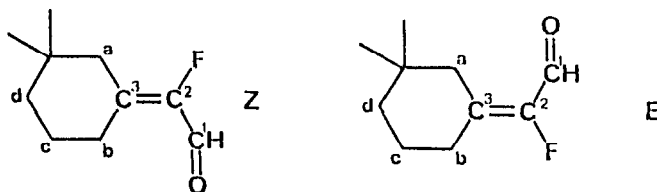
Rdt estimé : 85% (RMN). E/Z = 60/40

IR : 3410,1710

RMN ^1H : 0,92(s,6H), 1,1(s,6H), 1,2-1,9(m,8H), 6,605(dd,H) [Z] $^2\text{JHF}^1=73,9$
 $^3\text{JHF}^2=17,1$, 6,94(dd,H) [E] $^2\text{JHF}^1=76,3$ $^3\text{JHF}^2=7,1$
 RMN ^{19}F : -82,7(dd,F 2) [Z] $^3\text{JF}^2\text{H}=17,5$ $^3\text{JF}^2\text{F}^1=9,2$, -105,9(dd,F 2) [E]
 $^3\text{JF}^2\text{F}^1=128,2$ $^3\text{JF}^2\text{H}=7,2$, -108,3(dd,F 1) [Z] $^2\text{JF}^1\text{H}=73,2$ $^3\text{JF}^1\text{F}^2=9,2$
 -113,8(dd,F 1) [E] $^2\text{JF}^1\text{H}=75,1$ $^3\text{JF}^1\text{F}^2=128,2$
 RMN ^{13}C : 71,3(d,C 3) [Z] $^2\text{JCF}=22,5$, 72,7(d,C 3) [E] $^2\text{JCF}=23,8$, 134,0(dd,C 1)
 [Z] $^1\text{JCF}=251,9$ $^2\text{JCF}=12,9$, 138,8(dd,C 1) [E] $^1\text{JCF}=246,4$
 $^2\text{JCF}=73,5$, 154,1(dd,C 2) [Z] $^1\text{JCF}=257,1$ $^2\text{JCF}=5,3$,
 157,3(dd,C 2) [E] $^1\text{JCF}=239,9$ $^2\text{JCF}=30,4$

(3,3-diméthylcyclohexylidène)- α -fluoro éthanal 6 [Z + E]

L'alcool 5 brut préparé ci-dessus est ajouté goutte à goutte à -15°C/-20°C à 50 ml de H $_2$ SO $_4$ concentré. Après 10 min d'agitation, le milieu réactionnel est versé sur de la glace pilée et extrait à l'éther. La phase organique est neutralisée (NaHSO $_3$), lavée (NaCl), séchée (MgSO $_4$), les solvants évaporés et le produit purifié.

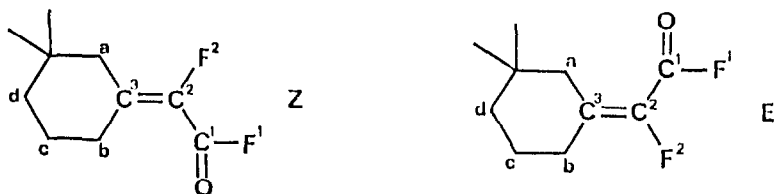


Rdt : 65% (par rapport à 1) Z/E = 60/40
 Eb : 46-48°C/0,3 mm Hg
 IR : 2750 (faible), 1690,1675,1645,1455,1310,1280,1190,800
 RMN ^1H : 0,97(s,6H) [Z], 0,98(s,6H) [E], 1,45(d,2Hd) [E] J = 8,0
 1,47(d,2Hd) [Z] J=6,3, 1,7-1,8(m,2Hc) [Z+E], 2,25(d,2Ha) [Z] J=2,2
 2,35(td,2Hb) [E] J=6,9 et 2,3, 2,38(d,2Ha) [E] J=0,8, 2,57(td,2Hb)
 [Z] J=6,3 et 1,3, 9,75(d,H) [E] J=18,2, 9,81(d,H) [Z] J=18,2
 RMN ^{19}F : -72,6(d) [E] J=18,3, -74,4(d) [Z] J=17,6
 RMN ^{13}C : 141,7(d,C 3) [E] $^2\text{JCF}=12$, 141,9(d,C 3) [Z] $^2\text{JCF}=12$, 150,5(d,C 2) [Z]
 $^1\text{JCF}=246$, 150,7(d,C 2) [E] $^1\text{JCF}=245$, 180,3(d,C 1) [Z+E] $^2\text{JCF}=27,6$.

Fluorure de (3,3-diméthylcyclohexylidène)- α -fluoro acétyle 7 [Z + E]

L'alcool 2 brut préparé ci-dessus est ajouté goutte à goutte à -15°C/-20°C à 50 ml d'H $_2$ SO $_4$ concentré. Après 10 min d'agitation, le milieu réactionnel est versé sur de la

glace pilée et rapidement extrait à l'éther. La phase organique est neutralisée (NaHCO₃), lavée (NaCl) et séchée (MgSO₄). Après évaporation des solvants sous vide réduit, le produit est gardé tel quel. Bien que le point d'ébullition du produit ait pu être déterminé, Z ne semble pas distillable (même en présence de NaHCO₃) : il se détruit en grande partie.



Rdt estimé : 70% (par rapport à 1) Z/E = 62/38

Eb. 75°C/11 mm Hg

IR : 1815,1710,1650,1460,1305,1285,1210,1080,1035,1010,950,885,750

RMN ¹H : 0,8(s,6H), 1,43(d,2Hd) [E] J=8,0, 1,45(d,2Hd) [Z] J=6,5,
1,7(m,2Hc) [Z+E], 2,22(t,2Ha) [Z] J=2,7, 2,37(td,2Hb) [E] J=6,3 et
2,9, 2,50(d,2Ha) [E] J=1, 2,67(td,2Hb) [Z] J=6,3 et 1,7.

RMN ¹⁹F : +89,7(d,F¹) [E] J=27,4, +89,4(d,F¹) [Z] J=27,4,
-68,8(d,F²) [E] J=27,4, -70,5(d,F²) [Z] J=27,4.

RMN ¹³C : 137,6(dd,C²) [Z+E] J=240,8 et 68,0, 144,4(m,C³) [Z+E] J ~9 et 11
151,0(dd,C¹) [Z] J=340,1 et 42,3, 151,1(dd,C¹) [E] J=342,0 et 42,3.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Professeur J.-F. NORMANT et C.DESCOINS pour de fructueuses discussions, ainsi que le CNRS et l'INRA pour leur aide financière, et la firme ATOCHEM pour la fourniture de CF₂=CFCl.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 R. Filler, Chem. Tech., 4 (1974) 752.
- 2 M. Schlosser, Tetrahedron, 31 (1977) 1.
- 3 T.B. Patrick, J. Chem. Educ., 56 (1979) 228.
- 4 J.F. Carvalho, G.D. Prestwich, J. Org. Chem., 49 (1984) 1251.
- 5 P.A. Grieco, T. Takigawa, T.R. Vedananda, J. Org. Chem., 50 (1985) 3111.
- 6 F. Camps, G. Fabrias, A. Guerrero, Tetrahedron, 42 (1986) 3623.

- 7 J.-T. Welch, *Tetrahedron*, 43 (1987) 3123.
- 8 F. Tellier, R. Sauvêtre, J.F. Normant, *J. Organomet. Chem.*, 364 (1989) 17.
- 9 K. Mori, dans John Ap Simon (Ed.), *The total synthesis of natural products*, Wiley, New York, Vol. 4 (1981) p. 1.
- 10 J.H. Tumlinson, D.D. Hardee, R.C. Gueldner, A.C. Thompson, P.A. Hedin, J.P. Minyard, *J. Org. Chem.*, 36 (1971) 2616.
- 11 J.H. Tumlinson, D.D. Hardee, R.C. Gueldner, A.C. Thompson, P.A. Hedin, J.P. Minyard, *Science*, 166 (1969) 1010.
- 12 J.C. Dickens, *J. Chem. Ecol.*, 10 (1984) 1759.
- 13 G.D. Prestwich, W.C. Sun, J.C. Dickens, *J. Chem. Ecol.*, 14 (1988) 1427.
- 14 J.F. Normant, J.P. Foulon, D. Masure, R. Sauvêtre, J. Villieras, *Synthesis*, (1975) 122.
- 15 T. Dubuffet, C. Bidon, P. Martinet, R. Sauvêtre, J.F. Normant, *J. Organomet. Chem.*, 393 (1990) 161.
- 16 R. Sauvêtre, D. Masure, C. Chuit, J.F. Normant, *Synthesis*, (1978), 128.
- 17 M.W. Cronyn, G.H. Riesser, *J. Am. Chem. Soc.*, 75 (1953) 1664.
- 18 S.W. Pelletier, N.V. Mody, *J. Org. Chem.*, 41 (1976) 1069.