

Journal of Organometallic Chemistry, 364 (1989) 17–28
 Elsevier Sequoia S.A., Lausanne – Printed in The Netherlands
 JOM 09509

Synthèse de fluorocodlemones

Frédérique Tellier,

*INRA, Laboratoire des Médiateurs Chimiques, Domaine de Brouessy, Magny-les-Hameaux,
 F-78470 St Rémy-les-Chevreuse (France)*

Raymond Sauvêtre * et Jean-F. Normant

*Laboratoire de Chimie des Organo-éléments, Université P. et M. Curie, tour 44, 4 place Jussieu F-75252
 PARIS Cédex 05 (France)*

(Reçu le 2 septembre 1988)

Abstract

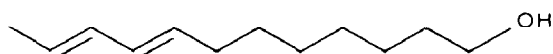
New fluorinated analogs of codlemone have been prepared by palladium-catalyzed cross coupling reactions.

Résumé

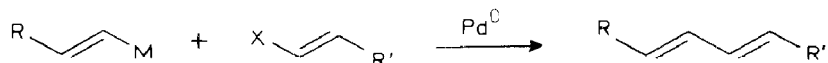
De nouvelles fluorocodlemones sont préparées par réaction de couplage catalysée par Pd⁰ entre deux entités dont l'une au moins est fluorée.

Les phéromones, composés chimiques servant à la communication entre individus d'une même espèce, notamment chez les insectes, ont été particulièrement étudiées au cours de ces dernières années. 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 [1–6]. Par ailleurs, certains auteurs se sont intéressés aux analogues structuraux de phéromones dans le but évident de tester leur activité biologique. C'est ainsi que l'incorporation d'atomes de fluor dans les molécules organiques bioactives a permis de mettre en évidence des propriétés intéressantes dans des domaines variés [7–14].

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à la synthèse d'analogues fluorés du dodécadiène-8(E), 10(E) ol-1 (codlemone), phéromone sexuelle du carpocapse des



pommes (*Laspeyresia pomonella* (L)) découverte en 1971 [15]. Le but recherché était de réaliser l'enchaînement diénique conjugué *E,E* avec incorporation d'atomes de fluor avec la plus grande pureté isomérique possible. Pour cela nous avons utilisé la réaction de couplage classique avec catalyse au palladium [16] entre deux entités vinyliques dont l'une au moins est fluorée, et qui peut se représenter simplement de la façon suivante, M étant un métal et X un halogène.



L'avantage de ce type de réaction est que dans le diène obtenu, les doubles liaisons ont conservé leur géométrie initiale.

La synthèse des entités vinyliques utilisées a été mise au point au laboratoire [17–20]. Celles-ci possèdent des géométries déterminées, notamment en ce qui concerne le positionnement des atomes de fluor. Les premiers résultats concernant ces réactions ont été publiés [21,22].

Résultats et discussion

La méthode que nous avons développée (Schéma 1) pour préparer les éthers **9**, **12** et **15** est basée sur la réaction de couplage catalysée par $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ entre un fluorovinylzinc (**6a** ou **6b**) de configuration bien déterminée avec un dérivé halogénovinyle (bromo-1 propène, **7(Z)** ou **8(E)**) dont la géométrie est également connue.

A. Préparation des difluorovinylsilanes **4a** et **4b**

Les organozinciques **6a** et **6b** nécessaires à la réalisation des réactions de couplage que nous venons d'évoquer sont issus des difluorovinylsilanes **4a** et **4b**. Ceux-ci ont été préparés par le procédé que nous avons décrit (18). Le Schéma 2 rend compte brièvement de cette préparation.

C'est le chlorotrifluoroéthylène **1**, produit par l'industrie en quantité importante, qui est l'unique source de fluor pour l'ensemble de nos synthèses. Par échange chlore–lithium à basse température, on obtient le trifluorovinylolithium (**2**) avec un rendement pratiquement quantitatif. **2** peut être piégé in situ par un trialkylchlorosilane: on obtient les trifluorovinylsilanes **3a** et **3b** qui sont à leur tour transformés, dans le même réacteur, en difluorovinylsilanes **4a** et **4b** par l'organolithien désiré. La substitution de l'un des deux atomes de fluor géminés par le groupement R est stéréospécifique. On n'obtient qu'un seul des deux isomères possibles: le *Z* (la pureté des produits obtenus est > 99%).

L'utilisation du chlorotriéthylsilane dans le cas de **3b** a été rendue nécessaire pour permettre un isolement aisé de **4b**. L'organolithien utilisé pour la synthèse de **4a** a été préparé d'une façon classique (Schéma 3) à partir du chlorure **19** avec un rendement de 74%.

B. Préparation des difluoroalcènes **5a** et **5b**

Les difluoroalcènes **5a** et **5b** sont obtenus par protodésilylation des difluorovinylsilanes **4(Z)**. Cette deuxième étape de notre synthèse, qui fait intervenir le fluorure de potassium dans le DMSO en présence d'eau, est générale [18] (Schéma 4).

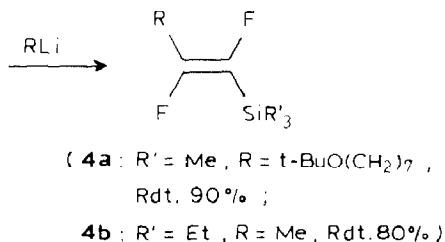
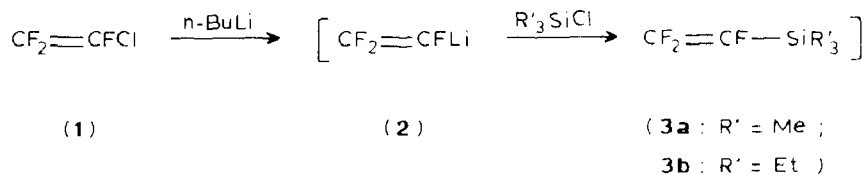


Schéma 2

La réaction est rapide (1 h à +50 °C). La géométrie initiale de **4** est conservée et le rendement est excellent. Dans le cas de la préparation du difluoro-1,2 propène **5b**(*E*), le produit n'est pas isolé étant donné son bas point d'ébullition (Eb. ≈ -35 °C). Il est d'abord piégé, puis distillé et recondensé directement dans le réacteur servant à la préparation de l'organozincique **6b**. On admettra alors dans ce cas un rendement de l'ordre de 80%.

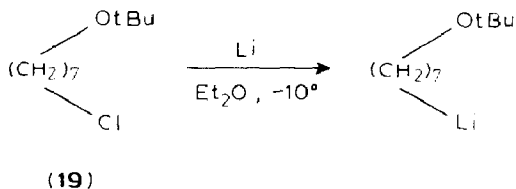
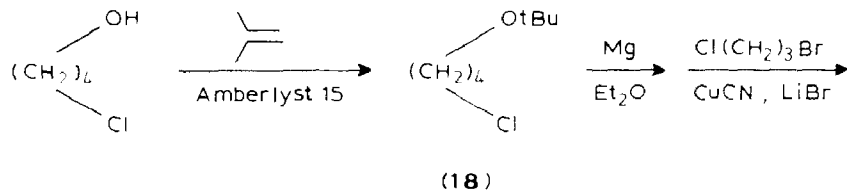


Schéma 3

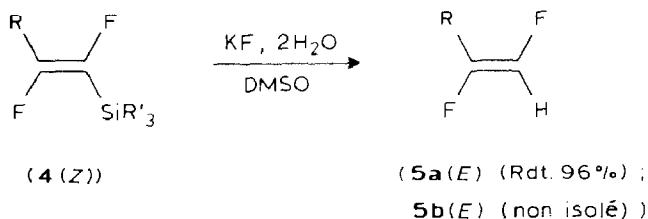
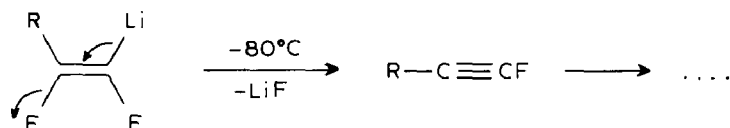


Schéma 4

C. Réactions de couplage

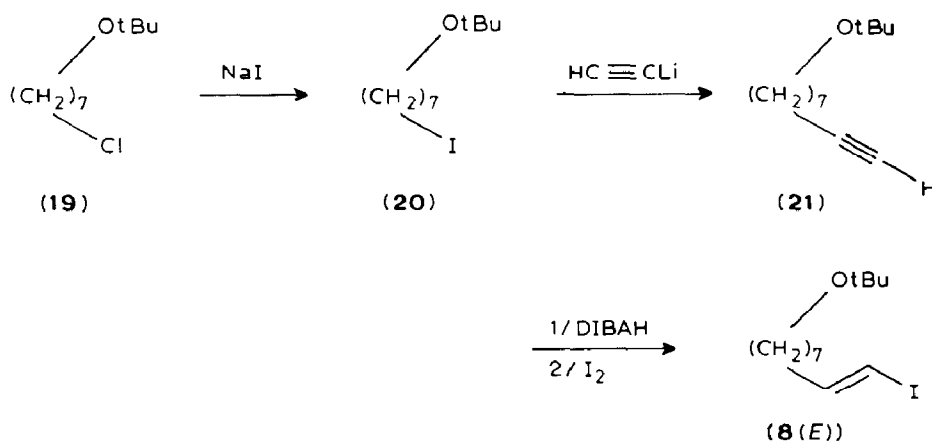
Les organozinciques **6a** et **6b** que nous utilisons dans les réactions de couplage dérivent des difluoroalcènes **5a** et **5b**. Ces derniers subissent d'abord une métallation par le *n*-butyllithium à -40°C dans le THF. Les organolithiens obtenus réagissent alors avec du bromure de zinc pour donner **6a** et **6b**. Tous ces organométalliques (lithiens, zinciques) ont une configuration à 100% *trans* difluoro et ceci parce que l'organolithien *cis* difluoro est instable pour $T > -80^{\circ}\text{C}$. Il ne peut donc conduire dans nos conditions à l'organozincique correspondant.



6a(*Z*) et **6b**(*Z*) peuvent alors entrer en réaction de couplage avec les halogénures vinyliques que nous leur opposons. Notons que l'un d'entre eux, **7**, est obtenu à partir de **5a**(*E*) par métallation suivie d'iodolyse. **7** est purement (*Z*).

1. *Préparation de l'éther 9*. L'éther **9** est obtenu par couplage de l'organozincique **6a**(*Z*) avec le bromo-1 propène (le produit commercial est un mélange des deux isomères *Z* et *E*: $Z/E \approx 3/1$). La réaction, qui a lieu à $+20^{\circ}\text{C}$ en présence de 4 équivalents de bromo-1 propène, n'évolue plus après 6 h d'agitation. On obtient **9** avec 54% de rendement (par rapport à **5a**) et une pureté isomérique de 95%. Les 5% d'impuretés sont constitués par l'isomère **2**(*Z*), **4**(*E*) facilement identifié en RMN ^{19}F (l'identification de cet isomère a pu être obtenue en réalisant la réaction de couplage entre **7**(*Z*) et le propénylzinc (*Z* + *E*)).

2. *Préparation de l'éther 12*. La réaction de couplage entre l'organozincique **6b**(*Z*) et le dérivé iodovinyle **7**(*Z*) permet de préparer l'éther **12**. Dans ce cas, la quantité exacte de **5b** obtenue n'étant pas connue puisque ce produit n'est pas isolé, on utilisera l'agent métallant, le *n*-butyllithium, par défaut. En effet, le *n*-BuZnBr excédentaire est nuisible dans la mesure où il peut lui-même se coupler avec **7**(*Z*) pour former $\text{BuCF}=\text{CFR}$ inséparable de **12**. Dans ces conditions, à $+20^{\circ}\text{C}$, la réaction n'évolue pratiquement plus après 2 h d'agitation. On obtient l'éther **12** avec 83% de rendement par rapport à **7**(*Z*) et une pureté isomérique de 100%.



3. *Préparation de l'éther 15.* Celle-ci se fait par couplage de l'organozincique **6b**(Z) avec le dérivé iodovinyle **8**(E). La présence ici d'un excès de n-BuZnBr n'étant pas gênante dans la mesure où la réactivité de **6b**(Z) est très supérieure à celle de n-BuZnBr vis-à-vis de **8**(E), on utilisera un équivalent de n-butyllithium pour un équivalent de **4b**. La réaction est très rapide à +20 °C et est terminée en 10 min. On obtient l'éther **15** avec 85% de rendement par rapport à **8**(E) et une pureté isomérique de 100%. Le dérivé iodovinyle **8**(E) est obtenu à partir de l'éther chloré **19** déjà évoqué (Schéma 3) et cela en quatre étapes classiques selon le schéma 5.

Au cours de la dernière étape **21** → **8**(E), il se forme en outre deux impuretés en faible proportion (t-BuO(CH₂)₉I et t-BuO(CH₂)₇C≡Cl) qu'on peut éliminer (voir partie expérimentale). L'iodoalcyne en particulier est facilement caractérisé par le produit de couplage qu'il donne avec **6b** (**7**) (formation d'un fluoroényne dont les caractéristiques en RMN ¹⁹F nous sont connues et facilement identifiables).

4. *Obtention des fluorocodlémones.* Les éthers **9**, **12** et **15** que nous venons de préparer sont finalement transformés en fluorocodlémones et cela en deux étapes par les méthodes connues:

(1) Acétylation par l'anhydride acétique en présence de chlorure ferrique: on obtient les acétates **10**, **13** et **16** avec respectivement 96, 91 et 89% de rendement. Les puretés isomériques correspondantes sont de 94, 100 et 100%. Notons au sujet de cette réaction qu'il n'y a pas trace d'isomérisation des doubles liaisons sous l'influence de l'acide de Lewis [23].

(2) Saponification par la potasse dans le méthanol: on obtient les alcools **11**, **14** et **17** avec respectivement 81, 94 et 83% de rendement, et 95, 100 et 100% de pureté isomérique.

Conclusion

Nous avons présenté la synthèse de trois nouvelles phéromones fluorées non décrites. Cette synthèse fait appel à la réaction de couplage entre des entités fluorées dont la géométrie est parfaitement déterminée. Il faut souligner ici le grand intérêt d'un composé comme CF₂=CFCl qui est un gaz produit par l'industrie chimique en quantité importante et qui trouve ici une application dans un nouveau domaine. De plus, il est la source unique de fluor pour tous les dérivés que nous avons préparés. Les essais concernant leur activité sont en cours d'étude.

Partie expérimentale

Les spectres IR ont été enregistrés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 457 (NaCl), les spectres RMN sur appareils Jeol FX90Q et Bruker AC200 (CDCl₃, TMS, δ(ppm), J(Hz) pour ¹H et ¹³C; CDCl₃, C₆H₅CF₃, δ(ppm), J(Hz) pour ¹⁹F). Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées sur un appareil Carlo Erba 4100 avec colonne en verre SE 30 10% de 2 m. Les chromatographies sur colonne et les filtrations sont faites avec du gel de silice 60 Merck. Le chlorotrifluoroéthylène a été fourni par la firme Atochem. Toutes les réactions sont faites sous atmosphère d'azote et les organolithiens sont dosés par la méthode de Watson [24].

I. Préparation des difluorovinylsilanes **4a** et **4b**

A une solution de 0.05 mole de $\text{CF}_2=\text{CFCl}$ dans 60 ml de THF + 40 ml d' Et_2O refroidie à -110°C , on ajoute en 10 min, 0.05 mole de $n\text{-BuLi}$ /hexane. Après 15 min à -100°C , on introduit 0.05 mole de Me_3SiCl (dans le cas de **4a**) ou d' Et_3SiCl (dans le cas de **4b**), puis laisse remonter la température à -80°C (20 min).

(a) cas de **4a**. On refroidit à nouveau la solution à -100°C pour introduire 0.05 mole de $t\text{-BuO}(\text{CH}_2)_7\text{Li}$ (préparé à partir de **19**). La température remonte alors à 0°C en une heure (contrôler l'exothermicité de la réaction entre -50 et -30°C).

(b) cas de **4b**. On ajoute à -80°C , 0.05 mole de CH_3Li puis laisse remonter la température. La réaction se produit entre 0 et $+10^\circ\text{C}$ (contrôler l'exothermicité avec un bain froid). On maintient la température 30 min vers $+5^\circ\text{C}$, puis une heure à $+20^\circ\text{C}$.

Dans les deux cas, le milieu réactionnel est hydrolysé à froid par 100 ml d' H_2SO_4 dilué à 25% et extrait à l'éther. Après neutralisation par une solution saturée de NaHCO_3 et lavage par une solution saturée de NaCl , la phase organique est séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont éliminés à l'évaporateur rotatif et les produits distillés.

t-Butoxy-9 difluoro-1,2 triméthylsilyl-1 nonène-1 (**Z**) (**4a**). Rdt. 90% (le produit contient moins de 1% de l'isomère (**E**)), Eb. $90\text{--}93^\circ\text{C}/0.1$ mmHg, $n_D^{20} = 1.4310$. IR: 1675, 1360, 1250, 1195, 1085, 845, 760 cm^{-1} . RMN ^1H : 0.2(s,9H), 1.15(s,9H), 1.4(m,10H), 2.3(dq,2H), $^3J(\text{HF}^2)$ 23, $^4J(\text{HF}^1)$ 6.5, 3,3(t,2H). RMN ^{19}F : $-82.6(\text{dt},\text{F}^1)$, $^3J(\text{F}^1\text{F}^2)$ 127, $^3J(\text{F}^1\text{H})$ 23, $-110.7(\text{dt},\text{F}^2)$, $^3J(\text{F}^2\text{F}^1)$ 127, $^4J(\text{F}^2\text{H})$ 6.5. RMN ^{13}C : -2.3 , 61.6, 72.3, 155.4(dd), $^1J(\text{CF})$ 254, $^2J(\text{CF})$ 73.8, 165.5(dd), $^1J(\text{CF})$ 238, $^2J(\text{CF})$ 41.6.

Difluoro-1,2 méthyl-2 triéthylsilyl-1 propène-1 (**Z**) (**4b**). Rdt. 80% (contient moins de 1% de l'isomère (**E**)), Eb. $58^\circ\text{C}/11$ mmHg, $n_D^{20} = 1.4234$. IR: 1680, 1235, 1085, 1015, 1000, 735, 720 cm^{-1} . RMN ^1H : 0.7–1.1(m,15H), 2.0(dd,3H), $^3J(\text{HF}^1)$ 17.5, $^4J(\text{HF}^2)$ 6. RMN ^{19}F : $-75.0(\text{dq},\text{F}^1)$, $^3J(\text{F}^1\text{F}^2)$ 125, $^3J(\text{F}^1\text{H})$ 17.5, $-109.0(\text{dq},\text{F}^2)$, $^3J(\text{F}^2\text{F}^1)$ 125, $^4J(\text{F}^2\text{H})$ 6. RMN ^{13}C : 2.7, 7.1, 12.7(d), $^2J(\text{CF})$ 30.2, 154.8(dd), $^1J(\text{CF})$ 256, $^2J(\text{CF})$ 74, 163.2(dd), $^1J(\text{CF})$ 236, $^2J(\text{CF})$ 43.

II. Préparation du difluoroalcène **5a**

On ajoute rapidement 0.05 mole de **4a** à une solution de 0.1 mole de KF et 0.15 mole d'eau dans 50 ml de DMSO. On agite une heure à $+50^\circ\text{C}$. Le milieu est alors versé sur de l'acide sulfurique dilué glacé et extrait à l'éther.

t-Butoxy-9 difluoro-1,2 nonène-1 (**E**) (**5a**) Rdt. 96% (contient moins de 1% de l'isomère (**Z**)). Eb. $107\text{--}108^\circ\text{C}/10$ mmHg, $n_D^{20} = 1.4185$. IR: 1360, 1200, 1130, 1090, 790 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.15(s,9H), 1.4(m,10H), 2.3(dq,2H), $^3J(\text{F}^1\text{H})$ 22.5, $^4J(\text{F}^2\text{H})$ 6, 3.3(t,2H), 6.9(dd,H), $^2J(\text{HF}^2)$ 75, $^3J(\text{HF}^1)$ 4. RMN ^{19}F : $-97.2(\text{dtd},\text{F}^1)$, $^3J(\text{F}^1\text{F}^2)$ 128, $^3J(\text{F}^1\text{H})$ 23, $^4J(\text{F}^1\text{H})$ 3, $-120.8(\text{ddt},\text{F}^2)$, $^3J(\text{F}^2\text{F}^1)$ 128, $^2J(\text{F}^2\text{H})$ 75, $^4J(\text{F}^2\text{H})$ 5.5. RMN ^{13}C : 61.6, 72.4, 139.5(dd), $^1J(\text{CF})$ 236, $^2J(\text{CF})$ 67.1, 156.3(dd), $^1J(\text{CF})$ 240, $^2J(\text{CF})$ 39.6

III. Préparation du difluoroiodoalcène **7**

A une solution de 0.05 mole de **5a** dans 50 ml de THF refroidie à -40°C , on ajoute 0.052 mole de $n\text{-BuLi}$ et agite 30 min à -35°C . On introduit alors à -60°C (10 min), 0.05 mole d'iode dissoute dans le THF. La température remonte doucement à 0°C (20 min) puis le milieu est hydrolysé (H_2SO_4 dilué) extrait à l'éther,

lavé successivement par des solutions saturées de NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaCl puis séché sur MgSO_4 .

t-Butoxy-9 difluoro-1,2 iodo-1 nonène-1 (*Z*) (**7**). Rdt. 86% (pureté 100%). Eb. 88–92°C/0.05 mmHg, $n_D^{20} = 1.4680$. IR: 1685, 1355, 1235, 1190, 1130, 1090 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.15(s,9H), 1.4(m,10H), 2.45(dq,2H), $^3J(\text{HF}^4)$ 20, $^4J(\text{HF}^3)$ 6.5, 3.3(t,2H). RMN ^{19}F : -64.7(dt, F^3), $^3J(\text{F}^3\text{F}^4)$ 141, $^4J(\text{F}^3\text{H})$ 8, -67.1(dt, F^4), $^3J(\text{F}^4\text{F}^3)$ 141, $^3J(\text{F}^4\text{H})$ 20. RMN ^{13}C : 61.3, 72.0.

IV. Préparation de l'iodo-alcène **8**

Ce dérivé est préparé selon le Schéma 5 par des réactions connues.

t-Butoxy-4 chloro-1 butane **18**. Dans un Erlenmeyer de 100 ml on introduit 0.1 mole de chloro-4 butanol dans 50 ml d'hexane et 2.5 g d'Amberlyst 15. On fait barboter doucement de l'isobutylène pendant 8 h à +20°C puis agite encore 15 h. Le solvant est ensuite évaporé et le produit distillé sur un peu de NaHCO_3 . Rdt. 95%, Eb. 63–64°C/10 mmHg.

t-Butoxy-7 chloro-1 heptane **19**. Dans un tétracol sous azote, à 0.1 mole de bromo-1 chloro-3 butane dans 100 ml de THF, on ajoute 0.005 mole de CuCN.LiCl (soit 5%) puis, à 0°C, 0.1 mole de $t\text{-BuO}(\text{CH}_2)_4\text{MgCl}$ /éther. Après 1 h à 0°C, on hydrolyse par H_2SO_4 dilué et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée par des solutions saturées de NaHCO_3 et NaCl et séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés et le brut distillé sur NaHCO_3 . Rdt. 85%, Eb. 65°C/0.03 mmHg, $n_D^{20} = 1.4360$. IR: 1460, 1385, 1360, 1190, 1080 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.15(s,9H), 1.4(m,10H), 3.3(t,2H), 3.45(t,2H). RMN ^{13}C : 44.8, 61.5, 72.3.

t-Butoxy-7 iodo-1 heptane **20**. Dans un erlen, 0.1 mole de **19** et 0.22 mole de NaI diluée dans 100 ml d'acétone sont portés à reflux pendant 48 h. On additionne ensuite 200 ml de pentane et filtre sur hyflo. Les solvants sont évaporés et le produit distillé sur poudre de cuivre. Rdt. 91%, Eb. 90°C/0.01 mmHg, $n_D^{20} = 1.4785$. IR: 1460, 1385, 1360, 1190, 1080 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.15(s,9H), 1.4(m,10H), 3.15(t,2H), 3.3(t,2H). RMN ^{13}C : 5.0, 61.3, 72.1.

t-Butoxy-9 nonyne-1 **21**. Dans un tétracol sous azote contenant 250 ml de THF et maintenu à -20°C, on fait barboter de l'acétylène jusqu'à saturation. On refroidit alors le milieu à -80°C et ajoute 0.15 mole de $n\text{-BuLi}/1.6N$ hexane, 100 ml de DMSO et enfin, goutte à goutte, 0.1 mole de **20**. Après la fin de l'addition on maintient le milieu 24 h à +20°C. L'hydrolyse est effectuée avec 100 ml d' HCl 5*N*. Après extraction à l'éther, la phase organique est lavée trois fois à l'eau pour éliminer le DMSO, puis séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont évaporés et le produit distillé. Rdt. 96%, Eb. 50°C/0.01 mmHg, $n_D^{20} = 1.4361$. IR: 3310, 2110, 1355, 1190, 1075 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.15(s,9H), 1.4(m,10H), 1.9(t,H), 2.1(m,2H), 3.3(t,2H). RMN ^{13}C : 18.5, 61.5, 68.3, 72.3, 84.4.

t-Butoxy-9 iodo-1 nonène-1 (*E*) (**8**). On ajoute 0.1 mole de DIBAH (1*M*/hexane) à 0.1 mole de **21** dans 20 ml d'hexane, en maintenant la température en-dessous de +30°C. Quand la réaction exothermique a eu lieu, le mélange réactionnel est chauffé pendant 2 h à +50°C, puis refroidi à -50°C. On ajoute alors 50 ml de THF et 0.1 mole d'iode diluée dans 50 ml de THF. La température remonte doucement à l'ambiante (30 min). Le milieu est hydrolysé par H_2SO_4 dilué à froid et extrait à l'éther. La phase organique est traitée par des solutions saturées de NaHCO_3 , de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ et de NaCl puis séchée sur MgSO_4 . Rdt. 70%. Eb. 94–95°C/0.1 mmHg, $n_D^{20} = 1.4844$. IR: 3040, 1605, 1360, 1195, 1080, 940 cm^{-1} .

RMN ^1H : 1.15(s,9H), 1.4(m,10H), 2.05(q,2H), 3.3(t,2H), 5.9(d,H), 6.4(dt,H). RMN ^{13}C : 36.0, 61.3, 72.0, 74.3, 146.3.

Note: Ce dérivé contient deux impuretés: (1) $t\text{-BuO}-(\text{CH}_2)_9\text{I}$. Cet iodoalcane est éliminé par un traitement à la n -butylamine [25]. (2) $t\text{-BuO}(\text{CH}_2)_7\text{C}\equiv\text{Cl}$. Cet iodoalcyne peut être éliminé en traitant **8** par 10% de RCu (il faut que R soit suffisamment lourd: par exemple HeptCu) 2 h à -40°C dans le THF. On forme $t\text{-BuO}(\text{CH}_2)_7\text{C}\equiv\text{CR}$ qu'on peut séparer par distillation.

V. Préparation de l'éther **9**

A 7,16 g de **5a** dissout dans 50 ml de THF, on ajoute à -40°C , 21 cm^3 de $n\text{-BuLi}$ 1.6N/hexane et agite 30 min à -35°C . Puis à -60°C , 9.3 g de ZnBr_2 préalablement fondu et mis en solution dans 50 ml de THF sous azote. La température remonte à $+20^\circ\text{C}$ en 30 min. On ajoute alors, à $+20^\circ\text{C}$, une solution de 2.6 g de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ($\approx 2\%$) plus 14.5 g de bromo-1 propène ($Z + E$) commercial (soit 4 équivalents) dans 70 ml de THF. Le milieu est agité 6 h à température ambiante puis hydrolysé par H_2SO_4 dilué à froid et extrait à l'éther. Après traitements habituels de la phase organique et évaporation des solvants, on ajoute 100 ml de pentane au brut recueilli pour faire précipiter les sels de palladium. Le mélange est alors filtré sur une courte colonne de gel de silice (solvant: pentane), le solvant évaporé et le produit distillé.

t-Butoxy-12 difluoro-4,5 dodécadiène-2,4 (E,E) (**9**). Rdt. 54% (pureté 94%. Les 6% d'impureté sont constitués par l'isomère (Z,E). Eb. $86\text{--}87^\circ\text{C}/0.1$ mmHg, $n_{\text{D}}^{20} = 1.4510$. IR: 1700, 1640, 1360, 1200, 1080, 960 cm^{-1} RMN ^1H : 1.15(s,9H), 1.4(m,10H), 1.8(d,3H), $^3\text{J}(\text{HH})$ 6, 2.35(dm,2H), 3.3(t,2H), 5.6–6.4(m,2H). RMN ^{19}F : $-88.6(\text{dt},\text{F}^1)$, $^3\text{J}(\text{F}^1\text{F}^2)$ 117, $^3\text{J}(\text{F}^1\text{H})$ 23, $-102.4(\text{dd},\text{F}^2)$, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{F}^1)$ 117, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{H})$ 26. RMN ^{13}C : 18.1, 26.3, 27.6, 29.3, 30.8, 61.6, 72.4, 117.5(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 19.5, 124.8(dd), $^3\text{J}(\text{CF})$ 5.5, $^4\text{J}(\text{CF})$ 4.5, 147.6(dd), $^1\text{J}(\text{CF})$ 228, $^2\text{J}(\text{CF})$ 48, 156.0(dd), $^1\text{J}(\text{CF})$ 248, $^2\text{J}(\text{CF})$ 52.

VI. Préparation de l'éther **12**

(a) *Préparation du difluoroalcène 5b*. On dispose d'un système comprenant une ampoule isobare montée sur un Erlenmeyer de 100 ml (avec agitation magnétique), celui-ci relié à un piège à azote liquide lui-même branché sur une trompe à eau. On veillera à l'étanchéité du système de façon à piéger **5b** avec le rendement maximum. On ajoute 9.6 g de **4b** (0.05 mole) placé dans l'ampoule à une solution de 5.8 g de $\text{KF} + 2.7$ g d'eau dans 50 ml de DMSO et agite 30 min à $+50^\circ\text{C}$, trompe à eau à l'arrêt. La réaction terminée, on actionne la trompe à eau pendant 5 min, robinet à pointeau ouvert (vide partiel de ≈ 100 mmHg), pour parfaire le piégeage. On admettra que le rendement en **5b** recueilli est de l'ordre de 80%.

(b) *Réaction de couplage avec 7(Z)*. Le piège contenant **5b** est alors relié par l'intermédiaire d'un tube plongeant à un réacteur contenant 100 ml de THF, puis réchauffé doucement pour permettre la distillation totale de **5b** suivie de sa recondensation dans le réacteur. On ajoute alors 0.03 mole de $n\text{-BuLi}$ à -40°C et agite 30 min à -35°C . Puis à -60°C , 0.04 mole de ZnBr_2 préalablement fondu et mis en solution dans 50 ml de THF sous azote. La température remonte à $+20^\circ\text{C}$ en 30 min. On ajoute alors à $+20^\circ\text{C}$, 1.0 g de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ($\approx 5\%$) plus 0.018 mole de **7(Z)** dans 70 ml de THF. On agite 6 h à température ambiante, puis le milieu est

hydrolysé par H_2SO_4 dilué et extrait à l'éther. La suite du traitement est identique à celle de **9**.

t-Butoxy-12 tétrafluoro-2,3,4,5 dodécadiène-2,4 (*E,E*) (**12**). Rdt. 83% (pureté 100%). Eb. $87^\circ\text{C}/0.1\text{ mmHg}$, $n_D^{20} = 1.4280$. IR: 1710, 1360, 1220, 1135, 1080, 1060 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.15(s,9H), 1.4(m,10H), 2.45 (dm,2H), 3.3 (t,2H), 2.05(dddd,3H) $^3\text{J}(\text{HF}^1)$ 16.5, $^4\text{J}(\text{HF}^2)$ 5, $^5\text{J}(\text{HF}^3)$ 4, $^6\text{J}(\text{HF}^4)$ 1.5. RMN ^{19}F : $-67.0(\text{dm},\text{F}^1)$, $-74.0(\text{dm},\text{F}^4)$, $-100.9(\text{m},\text{F}^2 \text{ et } \text{F}^3)$. RMN ^{13}C : 12.9(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 25.5, 25.6, 26.3, 26.9(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 23.1, 27.7, 29.1(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 17.0, 30.9, 61.6, 72.4, 145 à 158(m).

VII. Préparation de l'éther **15**

(a) Préparation du difluoroalcène **5b** (voir préparation de l'éther **12**).

(b) Réaction de couplage avec **8**(*E*). Le piège contenant **5b** est relié par l'intermédiaire d'un tube plongeant à un réacteur contenant 100 ml de THF, puis réchauffé doucement pour permettre la vaporisation totale de **5b** suivie de sa recondensation dans le réacteur. On ajoute alors 0,05 mole de *n*-BuLi à -40°C et agite 30 min à -35°C . Puis à -60°C , 12.5 g de ZnBr_2 préalablement fondu et mis en solution dans 50 ml de THF sous atmosphère d'azote. La température remonte à $+20^\circ\text{C}$ en 30 min. On ajoute alors à $+20^\circ\text{C}$, 1.44 g de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ($\approx 5\%$) plus 8.1 g de **8**(*E*) dans 70 ml de THF et agite 30 min. Le milieu réactionnel est hydrolysé par H_2SO_4 dilué à froid et extrait à l'éther. La suite du mode opératoire est identique à celle de **9**.

t-Butoxy-12 difluoro-2,3 dodécadiène-2,4(*E,E*) (**15**). Rdt. 85% (pureté 100%). Eb. $88-89^\circ\text{C}/0.07\text{ mmHg}$, $n_D^{20} = 1.4525$, IR: 1710, 1635, 1360, 1205, 1080, 960 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.2(s,9H), 1.4(m,10H), 2.05(dd,3H), $^3\text{J}(\text{HF}^1)$ 17.5, $^4\text{J}(\text{HF}^2)$ 5, 2.15(dq,2H), 3.3(t,2H), 5.85(dt,H) $^3\text{J}(\text{HH})$ 16 et 7, 6.2(ddd,H) $^3\text{J}(\text{HF}^2)$ 27, $^3\text{J}(\text{HH})$ 16, $^4\text{J}(\text{HF}^2)$ 3.8. RMN ^{19}F : $-81.4(\text{dq},\text{F}^1)$, $^3\text{J}(\text{F}^1\text{F}^2)$ 118, $^3\text{J}(\text{F}^1\text{H})$ 17.5, $^4\text{J}(\text{F}^1\text{H})$ 3.5, $-101.5(\text{ddq},\text{F}^2)$, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{F}^1)$ 118, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{H})$ 27, $^4\text{J}(\text{F}^2\text{H})$ 5. RMN ^{13}C : 12.7(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 25.5, 61.7, 73.6, 116.2(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 19.5, 130.2(dd), $^3\text{J}(\text{CF})$ 5.1, $^4\text{J}(\text{CF})$ 4, 146.6(dd), $^1\text{J}(\text{CF})$ 242, $^2\text{J}(\text{CF})$ 53, 148.0(dd), $^1\text{J}(\text{CF})$ 228, $^2\text{J}(\text{CF})$ 47.

VIII. Préparation des esters **10**, **13** et **16**

Dans 10 ml d'éther, on ajoute 0.010 mole d'anhydride acétique et 0.0005 mole de FeCl_3 (10%) à 0.005 mole d'éther (**9**, **12** ou **15**) à traiter. Après 6 h d'agitation à température ambiante, la réaction est terminée et le milieu traité comme suit: on ajoute 50 ml de méthanol et agite 30 min, puis un large excès de solution saturée d'hydrogénophosphate de disodium pour faire précipiter le phosphate de fer. On laisse agir sous forte agitation pendant 30 min. Le milieu est alors extrait à l'éther et la phase organique séchée sur MgSO_4 .

Acétoxy-1 difluoro-8,9 dodécadiène-8,10 (*E,E*) (**10**). Rdt. 96% (pureté 94%). Les 6% d'impuretés sont constitués par l'isomère (*E,Z*). Eb. $88^\circ\text{C}/0.1\text{ mmHg}$, $n_D^{20} = 1.4575$. IR: 1740, 1640, 1235, 1200, 1030, 960 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.4(m,10H), 1.80(d,3H) $^3\text{J}(\text{HH})$ 6, 2.0(s,3H), 2.35(dm,2H), 4.05(t,2H), 5.6-6.4(m,2H). RMN ^{19}F : $-89.1(\text{dt},\text{F}^1)$, $^3\text{J}(\text{F}^1\text{F}^2)$ 117.5, $^3\text{J}(\text{F}^1\text{H})$ 23, $-102.7(\text{dd},\text{F}^2)$, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{F}^1)$ 117.5, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{H})$ 27. RMN ^{13}C : 18.1, 20.9, 26.0, 27.1, 29.0, 29.1, 64.6, 117.6(d) $^2\text{J}(\text{CF})$ 19.5, 125.0(dd) $^3\text{J}(\text{CF})$ 5.5 $^4\text{J}(\text{CF})$ 4.5, 147.6(dd) $^1\text{J}(\text{CF})$ 228 $^2\text{J}(\text{CF})$ 48, 150.0(dd) $^1\text{J}(\text{CF})$ 248 $^2\text{J}(\text{CF})$ 52.

Acétoxy-1 tétrafluoro-8,9,10,11 dodécadiène-8,10 (*E,E*) (**13**). Rdt. 91% (pureté 100%), Eb. $88^\circ\text{C}/0.1\text{ mmHg}$, $n_D^{20} = 1.4315$. IR: 1740, 1710, 1235 cm^{-1} . RMN ^1H :

1.4(m,10H), 2.0(s,3H), 2.10(ddd,3H), 2.4(dm,2H), 4.05(t,2H). RMN ^{19}F : $-66.9(\text{dm},\text{F}^1)$, $-74.0(\text{dm},\text{F}^4)$, $-101.0(\text{m},\text{F}^2 \text{ et } \text{F}^3)$ RMN ^{13}C : 12.8(d) $^2\text{J}(\text{CF})$ 25.5, 20.9, 25.6, 26.1, 27.0(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 23.5, 28.9, 29.1, 64.6, 150–160(m), 171.0

Acétoxy-1 difluoro-10,11 dodécadiène-8,10 (E,E) (16). Rdt. 89% (pureté 100%). Eb. $93^\circ\text{C}/0.1 \text{ mmHg}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1.4555$. IR: 1740, 1365, 1240, 1185, 1035, 960 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.3–1.5(m,10H), 2.0(s,3H), 1.9–2.2(m,5H), 4.0(t,2H), 5.6–6.4 (m,2H). RMN ^{19}F : $-81.3(\text{dq},\text{F}^1)$, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{F}^1)$ 117, $^3\text{J}(\text{F}^1\text{H})$ 17.5, $^4\text{J}(\text{F}^1\text{H})$ 5, $-101.6(\text{dd},\text{F}^2)$, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{F}^1)$ 117, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{H})$ 27, $^4\text{J}(\text{F}^2\text{H})$ 5. RMN ^{13}C : 12.7(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 25.5, 21.0, 64.7, 116.4(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 19.5, 130.1(dd), $^3\text{J}(\text{CF})$ 5.4, $^4\text{J}(\text{CF})$ 3.4, 147.0(dd), $^1\text{J}(\text{CF})$ 242, $^2\text{J}(\text{CF})$ 53, 148.1(dd), $^1\text{J}(\text{CF})$ 227, $^2\text{J}(\text{CF})$ 46, 170.9.

IX. Préparation des alcools **11**, **14** et **17**

Dans un Erlenmeyer, on agite pendant 1 h à température ambiante, 0.05 mole d'acétate **10**, **13** ou **16** et 0.4 mole de potasse en pastille dans 15 ml de méthanol et 35 ml d'eau. On ajoute ensuite 200 ml d'éther et extrait avec ce solvant. La phase organique est lavée par une solution saturée de NH_4Cl et séchée sur MgSO_4 . Après évaporation, le produit est soit distillé (**14**), soit recristallisé (**11**, **17**).

Difluoro-8,9 dodécadiène-8,10 ol-1 (E,E) (11). Rdt. 81% (pureté 95%). Les 5% d'impuretés sont constitués par l'isomère (*E,Z*). F. 33°C (pentane). IR: 3340, 1700, 1640, 1200, 960 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.4(m,10H), 1.80(d,3H), $^3\text{J}(\text{HH})$ 6, 2.30(s,-OH), 2.40(dm,2H), 3.60(t,2H), 5.6–6.4(m,2H). RMN ^{19}F : $-88.7(\text{dt},\text{F}^1)$, $^3\text{J}(\text{F}^1\text{F}^2)$ 117, $^3\text{J}(\text{F}^1\text{H})$ 23, $-102.4(\text{dd},\text{F}^2)$, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{F}^1)$ 117, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{H})$ 27. RMN ^{13}C : 18.1, 25.8, 25.9, 26.6(d) $^2\text{J}(\text{CF})$ 23.3, 29.0, 29.2, 32.9, 62.9, 117.6(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 19.9, 124.9(dd), $^3\text{J}(\text{CF})$ 5.5, $^4\text{J}(\text{CF})$ 4.3, 147.6(dd), $^1\text{J}(\text{CF})$ 228, $^2\text{J}(\text{CF})$ 48, 150.0(dd), $^1\text{J}(\text{CF})$ 247, $^2\text{J}(\text{CF})$ 52.

Tétrafluoro-8,9,10,11 dodécadiène-8,10 ol-1 (E,E) (14). Rdt. 94% (pureté 100%). Eb. $80^\circ\text{C}/0.1 \text{ mmHg}$; $n_{\text{D}}^{20} = 1.4390$. IR: 3340, 1710, 1220, 1135, 1060 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.4(m,10H), 2.05(ddd,3H), $^3\text{J}(\text{HF}^1)$ 17, $^4\text{J}(\text{HF}^2)$ 5, $^5\text{J}(\text{HF}^3)$ 4, $^6\text{J}(\text{HF}^4)$ 1.5, 2.4(dm,2H), 3.4(s,-OH), 3.55(t,2H). RMN ^{19}F : $-66.9(\text{dm},\text{F}^1)$, $-74.0(\text{dm},\text{F}^4)$, $-101.1(\text{m},\text{F}^2 \text{ et } \text{F}^3)$. RMN ^{13}C : 12.9(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 24.8, 25.7, 26.1, 27.0(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 22.3, 29.1, 29.4, 33.0, 62.8, 138(dm) (CF^2 et CF^3), 151.6(ddd) (CF^1 et CF^4), $^1\text{J}(\text{CF})$ 251.0, $^2\text{J}(\text{CF})$ 51.5, $^3\text{J}(\text{CF})$ 6.0, $^4\text{J}(\text{CF})$ 2.6, 154.8(ddd) (CF^1 et CF^4), $^1\text{J}(\text{CF})$ 253.6, $^2\text{J}(\text{CF})$ 51.5, $^3\text{J}(\text{CF})$ 5.5, $^4\text{J}(\text{CF})$ 2.6.

Difluoro-10,11 dodécadiène-8,10 ol-1 (E,E) (17) Rdt. 83% (pureté 100%). F 32°C (pentane). IR: 3340, 1710, 1368, 1210, 1070, 960 cm^{-1} . RMN ^1H : 1.3–1.5(m,10H), 2.05(dd,3H), $^3\text{J}(\text{HF}^1)$ 17.5, $^4\text{J}(\text{HF}^2)$ 5, 2.15(q,2H), 2.2(s,-OH), 3.65(t,2H), 5.85(dt,H), $^3\text{J}(\text{HH})$ 16 et 7, 6.15(ddd,H), $^3\text{J}(\text{HF}^2)$ 23, $^3\text{J}(\text{HH})$ 16, $^4\text{J}(\text{HF}^1)$ 4. RMN ^{19}F : $-81.4(\text{dq},\text{F}^1)$, $^3\text{J}(\text{F}^1\text{F}^2)$ 117.5, $^3\text{J}(\text{F}^1\text{H})$ 17.5, $^4\text{J}(\text{F}^1\text{H})$ 5, $-101.8(\text{ddm},\text{F}^2)$, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{F}^1)$ 117.5, $^3\text{J}(\text{F}^2\text{H})$ 23. RMN ^{13}C : 12.5(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 25.5, 26.0, 29.3, 29.4, 29.6, 32.8, 33.0, 62.7, 116.1(d), $^2\text{J}(\text{CF})$ 19.5, 130.0(dd), $^3\text{J}(\text{CF})$ 5.4, $^4\text{J}(\text{CF})$ 3.4, 146.7(dd), $^1\text{J}(\text{CF})$ 242, $^2\text{J}(\text{CF})$ 53, 147.8(dd), $^1\text{J}(\text{CF})$ 228, $^2\text{J}(\text{CF})$ 47.

Remerciements

Nous remercions l'I.N.R.A. et le C.N.R.S. pour leur aide financière et la firme ATOCHEM pour la fourniture de $\text{CF}_2=\text{CFCl}$.

Bibliographie

- 1 J.A. Katzenellenbogen, *Science*, 194 (1976) 139.
- 2 C.A. Henrick, *Tetrahedron*, 33 (1977) 1845.
- 3 R. Rossi, *Synthesis*, (1977) 817.
- 4 R. Rossi, *Synthesis*, (1978) 413.
- 5 K. Mori, dans John ApSimon (Ed.), *The total synthesis of natural products*, Wiley, New York, Vol. 4, 1981, p. 1.
- 6 A. Alexakis, *Act. Chim.*, (1987) 203.
- 7 R. Filler, *Chem. Tech.*, 4 (1974) 752.
- 8 M. Schlosser, *Tetrahedron*, 31 (1977) 1.
- 9 T.B. Patrick, *J. Chem. Educ.*, 56 (1979) 228.
- 10 P.A. Grieco, T. Takigawa, T.R. Vedananda, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 3111.
- 11 J.F. Carvalho, G.D. Prestwich, *J. Org. Chem.*, 49 (1984) 1251.
- 12 F. Camps, J. Coll, G. Fabrias, A. Guerrero, *Tetrahedron*, 40 (1984) 2871.
- 13 F. Camps, J. Coll, G. Fabrias, A. Guerrero, M. Riba, *Experientia*, 40 (1984) 933.
- 14 F. Camps, G. Fabrias, A. Guerrero, *Tetrahedron*, 42 (1986) 3623.
- 15 W.L. Roelofs, A. Comeau, A. Hill, G. Milicevic, *Science*, 174 (1971) 287.
- 16 E.I. Negishi, dans J.H. Brewster *Aspects of mechanism and organometallic chemistry*. Plenum, New York, 1976, p. 285; E.I. Negishi dans H. Nozaki, (Ed.), *Current trends in organic synthesis*. IUPAC, Pergamon Press, Oxford, 1983, p. 269.
- 17 J.F. Normant, J.P. Foulon, D. Masure, R. Sauvêtre, J. Villieras, *Synthesis*, (1975) 122.
- 18 S. Martin, R. Sauvêtre, J.F. Normant, *J. Organomet. Chem.*, 264 (1984) 155.
- 19 J.P. Gillet, R. Sauvêtre, J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 3999.
- 20 J.P. Gillet, R. Sauvêtre, J.F. Normant, *Synthesis*, (1986) 538.
- 21 F. Tellier, R. Sauvêtre, J.F. Normant, *J. Organomet. Chem.*, 292 (1985) 19.
- 22 F. Tellier, R. Sauvêtre, J.F. Normant, *J. Organomet. Chem.*, 303 (1986) 309.
- 23 A. Alexakis, M. Gardette, S. Colin, *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988) 2951.
- 24 S.C. Watson, J.F. Eastham, *J. Organomet. Chem.*, 9 (1967) 165.
- 25 H.A. Dieck, R.F. Heck, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 1089.