

Received January 20 1989 accepted July 7, 1989

OUVERTURE REGIOSELECTIVE DES EPOXYDES CIS\* ET TRANS\* DERIVES DE L'ISOPHORDOL  
ET DES COMPOSES ACYLES CORRESPONDANTS PAR LE DIFLUORHYDRATE DE TRIMETHYLAMINE  
(Me<sub>3</sub>N, 2HF)

H AMRI et M M EL GAIED

Faculte des Sciences de Tunis Departement de Chimie  
Campus Universitaire 1002 Tunis (Tunisie)

SUMMARY

Regioselectivity in opening cis and trans isophorol epoxides by treatment with trimethylamine dihydrofluoride (Me<sub>3</sub>N, 2HF) is observed. 1,2- and 1,3-Diols with respectively tertiary fluorine at position-3 and secondary fluorine at position-2 are obtained. The corresponding acylated isophorol epoxides give 1-acetoxy-2-hydroxy derivatives with tertiary fluorine at position-3.

RESUME

L'action du difluorhydrate de triméthylamine (Me<sub>3</sub>N, 2HF) sur les epoxydes cis et trans dérivés de l'isophorol conduit par une ouverture regioselective respectivement a un diol-1,2 avec un fluor tertiaire en position-3 et a un diol-1,3 avec un fluor secondaire en position-2. Les epoxydes cis et trans dérivés de l'acetate d'isophorol conduisent aux derives acetoxy-1 hydroxy-2 avec un fluor tertiaire en position-3.

INTRODUCTION

L'action de divers fluorhydrates d'amines sur les epoxydes simples a fait l'objet de nombreux travaux. Les donnees de la litterature [1-5] montrent que l'ouverture du cycle epoxydique engage ou non dans des structures cycliques a lieu le plus souvent avec introduction anti de l'anion par rapport a l'epoxyde.

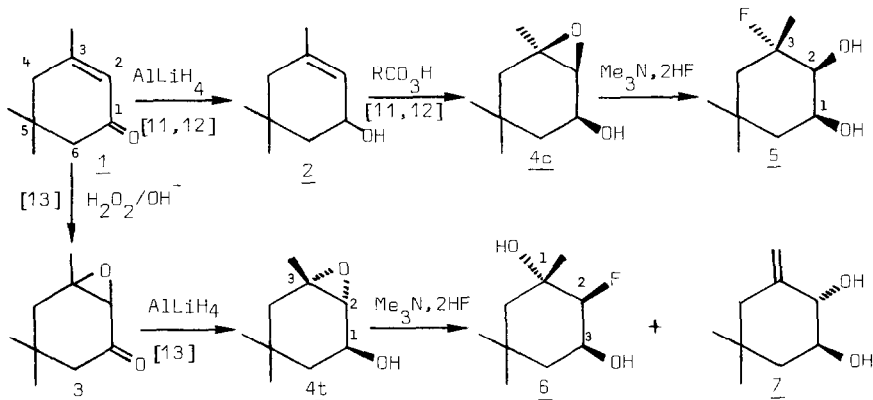
(\*Cis et trans se referent aux positions relatives de l'hydroxyle et du cycle epoxydique)

L'ouverture des époxydes  $\alpha$ -fonctionnels par les mêmes réactifs a été par contre, relativement peu étudiée et rarement interprétée [6-10]. Nous rapportons dans le présent travail les résultats obtenus par action du difluorhydrate de triméthylamine ( $\text{Me}_3\text{N}, 2\text{HF}$ ) sur les époxydes *cis* et *trans* dérivés de l'isophorol et de son acétate. Une interprétation de la régiosélectivité observée est proposée.

## RESULTATS

### A. $\alpha$ -Epoxyalcools 4c et 4t

Les époxydes  $\alpha$ -hydroxylés 4c et 4t sont préparés à partir de l'isophorone 1 selon les schémas réactionnels suivants :

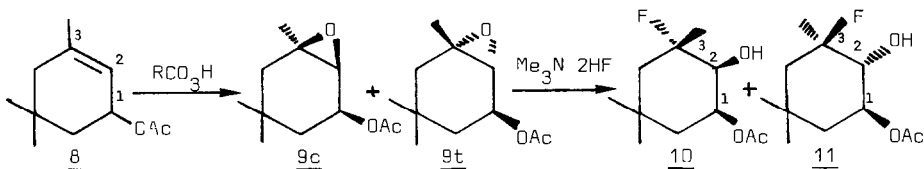


Soumis à l'action du difluorhydrate de triméthylamine, les époxydes  $\alpha$ -hydroxylés 4c et 4t conduisent respectivement, par une ouverture régiosélective, aux dérivés dihydroxy-1,2 fluoro-3 5 et dihydroxy-1,3 fluoro-2 6 ; celui-ci est accompagné d'un produit secondaire 7, un diol-1,2 à méthylène en position-3.

### B. $\alpha$ -Epoxyacétates 9c et 9t

L'acétylation de l'isophorol 2 en présence d'anhydride acétique-pyridine [14] fournit l'acétate 8 dont l'oxydation par l'acide méta-chloroperbenzoïque [11], conduit au mélange d' $\alpha$ -époxyacétates stéréoisomères 9 (*cis* et *trans* 1 : 2) avec un rendement global de 87 %.

L'action du difluorhydrate de triméthylamine sur ce mélange d'époxyacétates (9c + 9t) conduit à des dérivés acétoxy-1 hydroxy- $\gamma$  10 et 11 ayant un fluor tertiaire en position-3 avec un rendement de 76 %

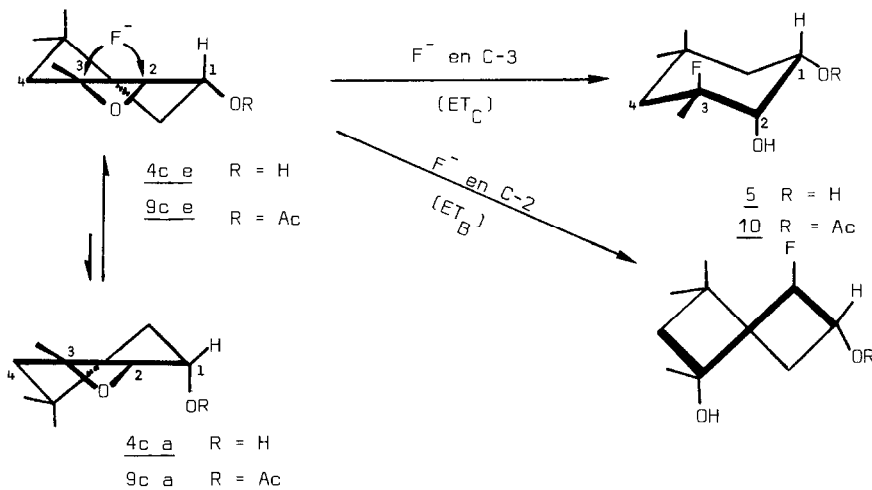


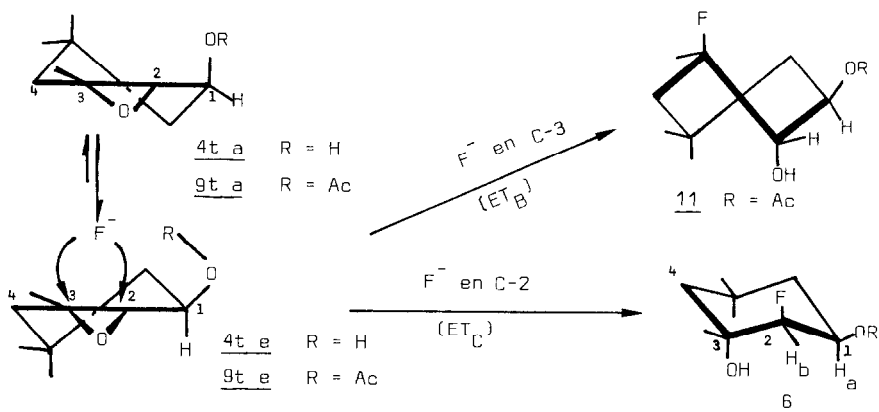
Il est à noter que la transformation totale de ces  $\alpha$ -époxyacétates (9c + 9t) est plus rapide (15 heures) que celle des  $\alpha$ -époxyalcools 4c et 4t correspondants (3 et 6 heures respectivement) Ceci est dû vraisemblablement à une complexation anion fluorure - hydrogène de l'hydroxyle qui ralentirait l'attaque de  $\text{F}^-$  dans le cas des  $\alpha$ -époxyalcools

#### DISCUSSION

L'ouverture trans diaxiale du cycle époxydique et le choix du chemin réactionnel de moindre énergie constituent la base de l'interprétation des résultats. Nous convenons par conséquent d'adopter les notations  $\text{ET}_\text{C}$  et  $\text{ET}_\text{B}$  pour désigner respectivement les états de transition chaise et bateau.

Pour les époxyalcools 4c et 4t les conformations demi-chaise 4c e et 4t e avec l'hydroxyle quasi-équatorial sont plus favorisées que 4c a et 4t a où l'hydroxyle est quasi-axial [15 16]





Les états de transition les plus favorables  $ET_C$  correspondent respectivement pour 4c,e à une attaque de  $F^-$  en C-3 conduisant au composé 5 à fluor tertiaire et pour 4t\_e à une attaque de  $F^-$  en C-2 conduisant au composé 6 à fluor secondaire. Dans ce dernier cas nous pouvons raisonnablement envisager également une complexation entre le proton hydroxylique en C-1 et l'ion fluorure mettant ce dernier en position géométriquement favorable pour attaquer le carbone-2 le moins substitué. Le diol 7 à méthylène en position-3 est vraisemblablement le résultat d'un réarrangement analogue à l'isomérisation basocatalysée des époxydes [17].



Les composés dihydroxyliques 5 et 6 respectivement à fluor tertiaire et secondaire forment une nouvelle classe de composés polyfonctionnels peu connus et difficilement accessibles. Leurs structures ainsi que la position des atomes de fluor ont été vérifiées par RMN ( $^1H$ ) et RMN ( $^{19}F$ ) (tableau 1). La valeur anormalement élevée de la constante de couplage  $^3J(H-F) = 28,2$  Hz pour le diol fluoré 6 n'est compatible qu'avec une disposition anti du fluor et du proton  $H_a$  [18] ce qui est en accord avec les résultats déjà vérifiés sur les époxydes simples [19].

TABLEAU 1

Caracteristiques physiques des diols 5 6 et 7

Diols	IR(cm <sup>-1</sup> ) <sup>α</sup>	SM(m/z) <sup>β</sup>	RMN( <sup>19</sup> F) <sup>γ</sup> (ppm) et J(Hz)	RMN( <sup>1</sup> H) <sup>γ</sup> (ppm) et J(Hz)
<u>5</u>	ν(O-H)=3380 ν(C-F)=1020	156(M <sup>+</sup> - HF 1) 85(100) C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> O <sup>+</sup> 71(52) C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sup>+</sup> 57(20) C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O <sup>+</sup> 43(39) C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	12 4 6 raies symetriques <sup>3</sup> J(H-F) = 22 5	0 93(s) 3H 1 15(d) 3H 1 55(d) 22 5) 3H 4 1(m) CH-OH 4 43(m) CH-OH
<u>6</u>	ν(O-H)=3420 ν(C-F)=1060	ion parent invisible 100(33) C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sup>+</sup> 85(12) C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> O <sup>+</sup> 57(20) C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O <sup>+</sup> 43(100) C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	42,7 d d <sup>2</sup> J(H-F) = 49 2 <sup>3</sup> J(H-F) = 28 2	0,97(s) 3H 1 4(s) 3H 1 52(d 1 5) 3H 4 83(d 49 5) CH-F 4 75(m) CH-OH
<u>7</u>	ν(O-H)=3450 ν(C=C)=1640	-	-	1(s) 6H 3 76(m) CH-OH 4 16(m) CH-OH 4 74 et 5 06 (2m fins) = CH <sub>2</sub>

α - Composes en solution dans CCl<sub>4</sub>

β - Spectres de masse enregistres sur un appareil GC/SM NERMAG R10-10 muni d'une colonne capillaire quartz CPSIL 5 25m, T(80-180°C 4°C/mn)

γ - Spectres RMN(<sup>1</sup>H) et (<sup>19</sup>F) enregistres sur les appareils JEOL-C-HL 60 (60 MHz) et PERKIN-ELMER R 32 (90 MHz)

- TMS et C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> sont utilisees comme references internes CCl<sub>4</sub> C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N et (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O comme solvants

Dans le cas des α-epoxyacetates 9c et 9t les conformations demi-chaise 9c e et 9t e sont les plus stables Pour 9c e l'attaque normale de F<sup>-</sup> en C-3 mettant en jeu ET<sub>C</sub> conduit a 10 a fluor tertiaire par contre pour 9t e l'attaque normale est steriquement defavorisee le groupement acetyle pouvant empêcher les ions fluorures d'accéder au carbone-2 Le compose 11 est par consequent le resultat de l'attaque anormale de F<sup>-</sup> en C-3 mettant en jeu ET<sub>B</sub>

Les caracteristiques physiques des derives fluores 10 et 11 sont groupees dans le tableau 2

TABLEAU 2

Donnees spectrales des composes 10 et 11

Produits	IR( $\text{cm}^{-1}$ )	SM( $m/z$ , $\nu$ )	RMN( $^{19}\text{F}$ ) (ppm) et J(Hz)	RMN( $^1\text{H}$ ) (ppm) et J(Hz)
<u>10</u> + <u>11</u>	(O-H)=3470	219( $\text{M}^+ + 1,1$ )	12.5	0.94(s), 6H
		158( $\text{M}^+ - \text{HOAc}, 6$ )	6 raies	1.2(s), 6H
	(C=O)=1735	102(38), $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{F}^+$	symetriques	1.32(d 22,5) 6H
		85(6) $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$		1.91(s) 6H
	(C-F)=1240	43(100) $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$	$^3\text{J}(\text{H-F}) = 22.5$	3.66(m), <u>CH-OH</u>
		41(20) $\text{C}_3\text{H}_5^+$		4.9-5.6(m large)
				<u>CH-OAc</u>

## CONCLUSION

L'addition facile de HF sur les oxirannes  $\alpha$ -fonctionnels par l'intermediaire des sels d'amines tels que  $(\text{Me}_3\text{N} \cdot 2\text{HF})$  peu coûteux et facile a preparer constitue une bonne voie d'accès a des derives fluores multifonctionnels peu connus

L'ouverture regioselective de ces epoxydes depend du chemin reactionnel mettant en jeu les conformations les plus stables. La nature du groupement en  $\alpha$  du motif epoxydique peut assister l'ouverture normale (etat de transition de plus faible energie  $\text{ET}_C$ ) (ouverture de 4t e) ou la defavoriser comme c'est le cas de l'ouverture anormale de 9t e (etat de transition le moins stable  $\text{ET}_B$ )

## PARTIE EXPERIMENTALE

La synthese des deux epoxyalcools 4c et 4t est effectuee a partir de l'isophorone 1 qui est reduit en isophorol 2 ( $\text{LiAlH}_4 - \text{Et}_2\text{O}$ ) puis epoxyde par l'acide para-nitroperbenzoïque pour conduire a 4c avec un rendement de 70%. Alors que l'oxydation de l'isophorone 1 en presence de NaOH 6N et  $\text{H}_2\text{O}_2$  a 110 volumes conduit a l'epoxycetone 3 dont la reduction par  $\text{AlLiH}_4$  dans l'ether a 0°C fournit l'epoxyalcool trans 4t (60%). Les caracteristiques physiques de ces deux epoxydes 4c et 4t sont en parfait accord avec celles mentionnees a la reference [11]

Le difluorhydrate de triméthylamine ( $\text{Me}_3\text{N}$ , 2HF) est obtenu par addition lente de la triméthylamine dans l'éther à une solution étherée de HF à  $-32^\circ\text{C}$  jusqu'à neutralisation [20].

Triméthyl-3,5,5 fluoro-3 cyclohexanediol-1,2 5

Dans un erlenmeyer rodé de 50 ml muni d'un réfrigérant et d'une garde deséchant, on introduit successivement l'époxyde  $\alpha$ -hydroxylé 4c et le difluorhydrate (1 : 1,5). Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 3 heures. Le contrôle de l'évolution de la réaction est assuré par CPV et IR. Après refroidissement, le produit brut qui en résulte est additionné d'eau puis extrait à l'éther. Après séchage de la phase organique sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et évaporation du solvant, le résidu obtenu est additionné d'éther de pétrole ( $40 - 60^\circ\text{C}$ ). Le précipité qui en résulte est filtré puis recristallisé dans le même solvant. Le diol fluoré 5 est obtenu sous forme d'une poudre blanche. Sa pureté a été vérifiée par CPV ( $t_R = 3 \text{ mn } 52 \text{ s}$ ) (colonne capillaire quartz CPSIL 5,25 m, T( $80-180^\circ\text{C}$ ,  $4^\circ\text{C}/\text{mn}$ )).

Rdt : 63 % ; F :  $84^\circ\text{C}$ .

Triméthyl-1,5,5 fluoro-2 cyclohexanediol-1,3 6

La conduite de la réaction de l'époxyalcool 4t et du difluorhydrate de triméthylamine est la même que précédemment (temps de réaction : 6 heures). Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est traité par le chloroforme. Le solide blanc qui apparaît est filtré puis recristallisé dans le même solvant. La pureté du composé 6 a été vérifiée par CPV ( $t_R = 3 \text{ mn } 33\text{s}$ ) (colonne capillaire quartz CPSIL 5, 25 m, T( $80 - 150^\circ\text{C}$ ,  $3^\circ\text{C}/\text{mn}$ )).

Rdt : 57 % ; F :  $148^\circ\text{C}$

Diméthyl-5,5 méthylène-3 cyclohexanediol-1,2 7

Le filtrat résultant de la recristallisation du diol fluoré 6 est évaporé et le résidu restant est lavé à l'éther de pétrole ( $40 - 60^\circ\text{C}$ ) puis recristallisé dans ce même solvant.

Rdt : 34 % ; F :  $93^\circ\text{C}$

Trimethyl-3 5 5 acetoxy-1 fluoro-3 hydroxy-2 cyclohexanes 10 et 11

L'oxydation de l'acetate d'isophorol 8 par l'acide meta-chloroperbenzoïque fournit un melange d' $\alpha$ -epoxyacetates 9c et 9t (1-3). Les proportions relatives sont determinees par CPV (colonne FFAP 3m a 150°C) et par RMN(<sup>1</sup>H).

Ces  $\alpha$ -epoxyacetates 9c et 9t sont traites de la même maniere que leurs homologues hydroxyles 4c et 4t par le difluorhydrate de trimethylamine (1-5 heure) et conduisent apres distillation aux seuls composes fluores 10 et 11.

Rdt 76%      Eb<sub>0 1</sub> = 87 - 90°C

BIBLIOGRAPHIE

- 1 G ARANDA et J JULLIEN Bull Soc Chim Fr (1965) 890
- 2 G FARGES et A KERGMARD Bull Soc Chim Fr (1975) 315
- 3 J JULLIEN J A MARTIN et R RAMANADIAN Bull Soc Chim Fr (1964) 171
- 4 G ARANDA et J JULLIEN, Bull Soc Chim Fr (1966) 2850
- 5 G ARANDA These es-Sciences Physiques, Orsay 1967 et references citees
- 6 H AMRI M M EL GAIED et M M'HIRSI J Soc Chim Tunisie 10 (1983) 25
- 7 M M EL GAIED et A SELMI J Soc Chim Tunisie II (1987) 3
- 8 A I AYI M REMLI R CONDOM et R GUEDJ, J Fluorine Chem 17 (1981) 565
- 9 R GARDAIX et J JULLIEN, Bull Soc Chim Fr (1969) 2721
- 10 M MUEHLBACHER et C D POULTER J Org Chem, 53 (1988) 1026
- 11 P CHAUTEPS et J L PIERRE Tetrahedron 32 (1976) 549
- 12 R ROSOWSKY Heterocyclic compounds with three membered rings Interscience (1964) 52
- 13 H KUCZSKI et K PIATOWSKI Roczniki Chim 33 (1959) 311
- 14 H VEDA et S SCHIMIZU Bull Agr Chem Soc 24 (1960) 402
- 15 B C HARTMANN et B RICKBORN J Org Chem 37 (1972) 4246
- 16 B C HARTMANN T LIVINGHOUSE et B RICKBORN J Org Chem 38 (1973) 4346
- 17 J K CRANOALL Organic Reactions vol 29 345
- 18 E F MOONEY Annual Reports on NMR spectroscopy vol 5A Academic Press London and New-York 1972
- 19 A BAKLOUTI These es-Sciences Physiques Orsay 1969
- 20 G FARGES et A KERGMARD Bull Soc Chim Fr 10 (1969) 3647