

Epoxydation diastéréosélective d'alcools allyliques monofluorés

Thierry Dubuffet, Corinne Bidon, Raymond Sauvêtre * et Jean-F. Normant

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

(Reçu le 4 mars 1990)

Abstract

Epoxydation of fluoroallylic alcohols with $\text{VO}(\text{acac})_2$ or $\text{Ti}(\text{OiPr})_4 + \text{TBHP}$ results in high diastereoselectivity (90–95%). Epoxydation with *m*-CPBA gives the *erythro* isomer as the major component, as opposed to the hydrocarbon series. The ring opening of epoxy alcohols by nucleophiles is easy.

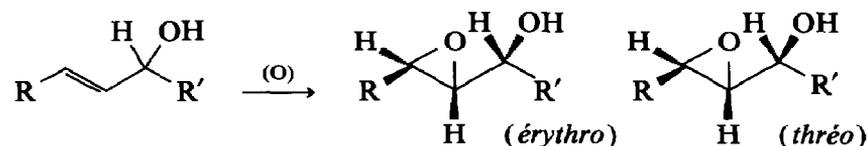
Résumé

L'époxydation des alcools allyliques fluorés par les complexes $\text{VO}(\text{acac})_2$ et $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ associés au TBHP a lieu avec une très grande diastéréosélectivité. L'époxydation par le *m*-CPBA conduit à une diastéréosélectivité inverse de celle qui est observée en série hydrogénée. L'ouverture des époxyalcools obtenus par les nucléophiles est facilement réalisable.

Introduction

L'époxydation des alcools allyliques par l'acide métachloroperbenzoïque (*m*-CPBA) et par le complexe $\text{VO}(\text{acac})_2$ associé à l'hydroperoxyde de tertbutyle (TBHP) a fait l'objet de nombreuses études, l'obtention de molécules chirales étant un enjeu de choix. Ayant pu ouvrir des voies d'accès aux alcools allyliques fluorés [1], nous avons entrepris l'étude de cette réaction d'oxydation dont nous rappelons très succinctement les principaux traits.

Des différents exemples étudiés par Mihelich [2], il ressort que si R et R' sont deux groupement alkyles primaires, la stéréosélectivité est toujours en faveur du dérivé *thréo* pour une époxydation par le *m*-CPBA, et du dérivé *érythro* pour une époxydation par $\text{VO}(\text{acac})_2$ (60 à 70% en faveur du produit majoritaire dans les deux cas).



D'autre part, l'époxydation d'un alcool allylique catalysée par le vanadium est environ mille fois plus rapide que celle de l'alcène non hydroxylé [3]. Des expériences réalisées par Whitham en particulier [4] rendent bien compte de l'effet stéréodirecteur du groupement hydroxy qui intervient en formant une liaison hydrogène avec un atome d'oxygène du peracide. Des modèles pour l'état de transition de cette époxydation par le *m*-CPBA ont été proposés [5,6]. En ce qui concerne l'époxydation par les complexes du vanadium, on retiendra les importantes contributions de Sharpless [7,8], Teranishi [9], Narula [10] et Mihelich [2].

Résultats

Pour cette étude, nous avons utilisé quatre alcools allyliques fluorés [1] et trois types de réactif d'époxydation: le *m*-CPBA, VO(acac)₂ et Ti(OiPr)₄, ces deux derniers associés au TBHP. Les réactions ont été effectuées dans le dichlorométhane en suivant les indications générales proposées par Sharpless [11]. Nous avons utilisé le *m*-CPBA et le TBHP toujours en léger excès (1,2 à 1,5 équivalent), VO(acac)₂ en quantité catalytique (4 à 10%) et Ti(OiPr)₄ en quantité catalytique ou stoechiométrique. Nos résultats sont rassemblés dans le Tableau 1.

Dans le cas de l'alcool allylique utilisé pour les essais 6, 7 et 8, VO(acac)₂ + TBHP s'est révélé être le réactif le plus diastéréosélectif. La vitesse d'époxydation est cependant plus lente (3h/+10°C) qu'avec Ti(OiPr)₄ catalytique (3h/-25°C) ou stoechiométrique (1h/+15°C). Au vu de ces résultats, on peut en première

Tableau 1

Epoxydation diastéréosélective d'alcools allyliques fluorés ^a

Essai	Alcool allylique			Epoxy alcool	VO(acac) ₂ + TBHP	Ti(OiPr) ₄ + TBHP		<i>m</i> -CPBA
	R	R'	R''			cat.	stoech.	
1	n-Hept	M	H	1			Rdt = 73% D ¹ /D ² = 97/3	
2	n-Hept	M	H					Rdt = 76% D ¹ /D ² = 67/33
3	n-Bu	n-Pr	H	2	Rdt = 77% D ¹ /D ² = 96/4			
4	n-Bu	n-Pr	H			Rdt = 81% D ¹ /D ² = 95/5		
5	n-Bu	n-Pr	H					Rdt = 78% D ¹ /D ² = 66/34
6	n-Bu	n-Bu	H	3	Rdt = 91% D ¹ /D ² = 95/5			
7	n-Bu	n-Bu	H			Rdt = 80% D ¹ /D ² = 85/15		
8	n-Bu	n-Bu	H				Rdt = 93% D ¹ /D ² = 90/10	
9	n-Bu	-(CH ₂) ₅ -						0 ^b

^a D¹ et D² désignent les deux diastéréoisomères obtenus (la structure *érythro* a été attribuée à D¹. Cette attribution est démontrée par la suite). Pour que la terminologie *érythro* et *thréo* puisse être utilisée ici et faciliter ainsi la discussion, nous avons assimilé un atome de fluor à un atome d'hydrogène. ^b Dans ce cas on n'obtient que des polymères.

approximation conclure que la taille de R et R' n'influence pas la stéréosélectivité de l'époxydation et que VO(acac)₂ et Ti(OiPr)₄ induisent sensiblement le même résultat. Cette diastéréosélectivité observée lors des époxydations par un métal associé au TBHP est surprenante. Elle est sans comparaison avec celle connue en série hydrogénée où, R et R' étant des groupes alkyles primaires, une époxydation catalysée par le vanadium conduit à un mélange *érythro* / *thréo* dans des proportions allant de 60/40 à 70/30 [2,3,8]. En revanche, une époxydation par le *m*-CPBA conduit majoritairement au produit *thréo*. Dans notre cas, quel que soit le mode d'époxydation, le diastéréoisomère majoritaire est toujours le même.

Nous avons ensuite voulu vérifier le rôle déterminant du groupement hydroxy sur la sélectivité de l'époxydation. Lorsque la fonction alcool est bloquée, le déroulement de la réaction n'est plus alors régi que par un problème d'encombrement stérique, le peracide attaquant majoritairement par la face opposée. Pour cela, nous avons préparé deux dérivés, l'éther méthylé **4** et l'acétate **5** que nous avons ensuite époxydés par le *m*-CPBA (Schéma 1).

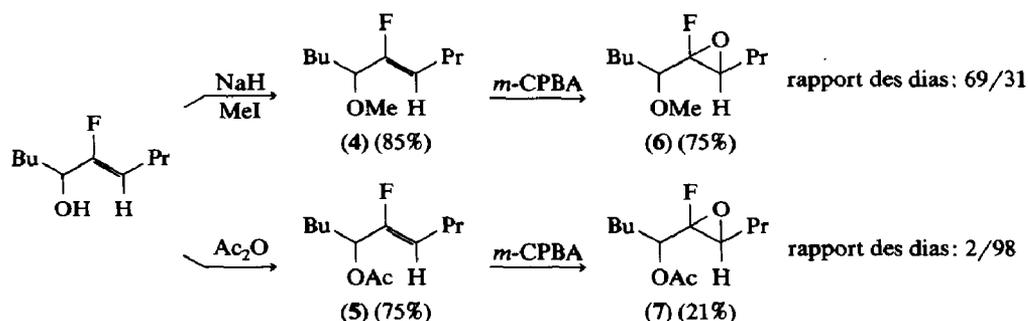


Schéma 1

1°. Pour vérifier que le rapport des diastéréoisomères obtenu pour **6** était inversé et en faveur du dérivé *thréo*, il fallait préparer l'éther méthylé de l'époxyalcool obtenu par l'essai 5 et comparer les spectres RMN ¹⁹F. Malheureusement tous nos essais de méthylation ont échoué et nous n'avons pu corréler les deux rapports de diastéréoisomères.

2°. Pour ce qui est de l'obtention de **7**, le résultat est plus intéressant, bien que non satisfaisant. Le faible rendement de 21% peut s'expliquer si l'on admet une hypothèse déjà rapportée [12,13] qui explique l'ouverture des oxirannes par la participation d'un groupe acétoxy en α (Schéma 2).

Le mécanisme invoqué propose un passage par un ion acétoxonium puis la formation finale d'un acétoxy cétole. Nous avons effectivement isolé un produit dont

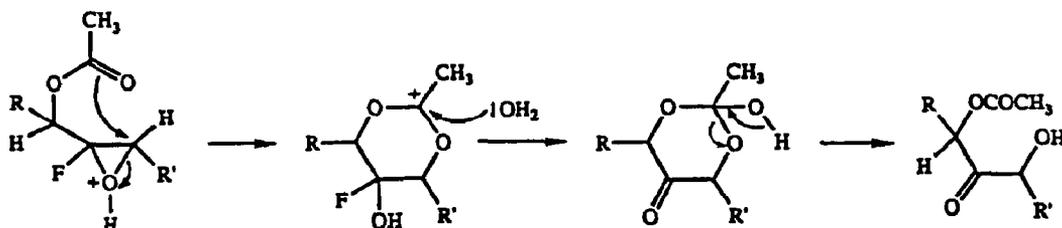


Schéma 2

le spectre RMN ^{13}C correspond au composé final (signaux à 75,2, 75,5, 170 et 210 ppm).

Afin de pouvoir corréler D^1 et D^2 avec le rapport 2/98 obtenu pour **7**, nous avons acétylé l'époxyalcool obtenu par l'essai 4: on obtient l'époxyacétate **7'**. La comparaison des spectres RMN ^{19}F des deux époxy esters **7** et **7'** permet d'attribuer sans ambiguïté pour **7** que le rapport 2/98 est égal à D^1/D^2 , c'est à dire que cette fois-ci c'est le dérivé *thréo* qui est majoritaire.

Nous avons enfin vérifié l'importance du groupement hydroxy dans l'époxydation par un métal associé au TBHP. L'éther **4** traité par $\text{VO}(\text{acac})_2$ catalytique et TBHP n'a conduit après quatre heures à température ambiante à aucun produit d'époxydation, ce qui montre sans ambiguïté qu'il se crée, lors des époxydations d'alcools allyliques, une liaison de type ROM.

Structure du triacétate Bu-CHOAcCHOAcCHOAc-Bu (**11**)

Afin de déterminer la stéréochimie relative du diastéréoisomère majoritaire D^1 , nous avons réalisé, à partir de l'époxy-alcool **3** obtenu au cours de l'essai 6, la suite de réactions décrite dans le Schéma 3.

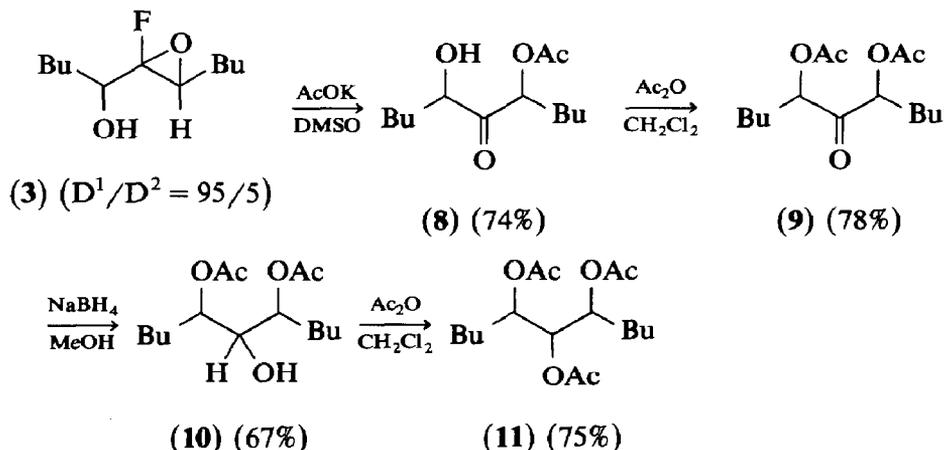


Schéma 3

Il est entendu que l'attaque de l'acétate de potassium sur l'époxyalcool **3** se fait selon un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$.

Le triacétate **11** peut se trouver soit sous forme *méso*, si D^1 est *érythro*, soit sous forme *d, l*, si D^1 est *thréo*. Toutes les possibilités pour l'une et l'autre des deux formes sont représentées dans le Schéma 4, en supposant que la réduction par NaBH_4 n'est pas diastéréosélective.

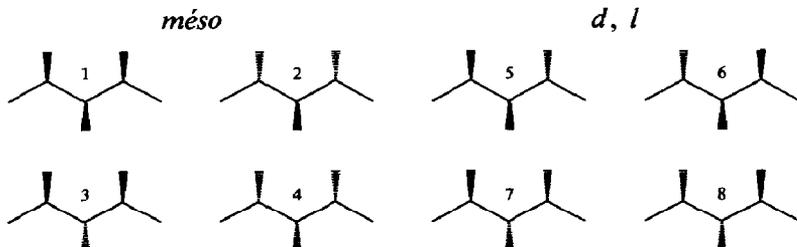


Schéma 4

On constate en fait que:

1°. Pour le dérivé *méso*, les formes 1 et 4 sont équivalentes, ainsi que 2 et 3. On est donc en présence de deux produits différents: les diastéréoisomères 1 et 2.

2°. Pour le dérivé *d, l*, les formes 5 et 7 sont équivalentes, ainsi que 6 et 8. En revanche, ici, les formes 5 et 6 sont énantiomères l'une de l'autre, ainsi le dérivé *d, l* n'est qu'un seul et même produit.

Le triacétate **11** obtenu selon notre schéma réactionnel a été analysé. Par chromatographie analytique sur plaque de silice (éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle = 80/20), on observe deux taches, donc deux produits. Ceux-ci ont été séparés et analysés par chromatographie couplée à un spectromètre de masse. Les temps de rétention sont pratiquement identiques, les masses sont égales et les fractionnements identiques. Ces résultats nous permettent d'affirmer que le diastéréoisomère majoritaire D^1 est l'*érythro*.

Discussion

A partir des résultats que nous avons rapportés et de la détermination de la structure du diastéréoisomère majoritaire, nous proposons un modèle de l'état de transition qui peut rendre compte de nos observations.

D'après les hypothèses de Sharpless et Whitham [3,8,4] (qui préconisent un angle dièdre C=C-C-O de 120° lors de l'époxydation par le *m*-CPBA), nous avons

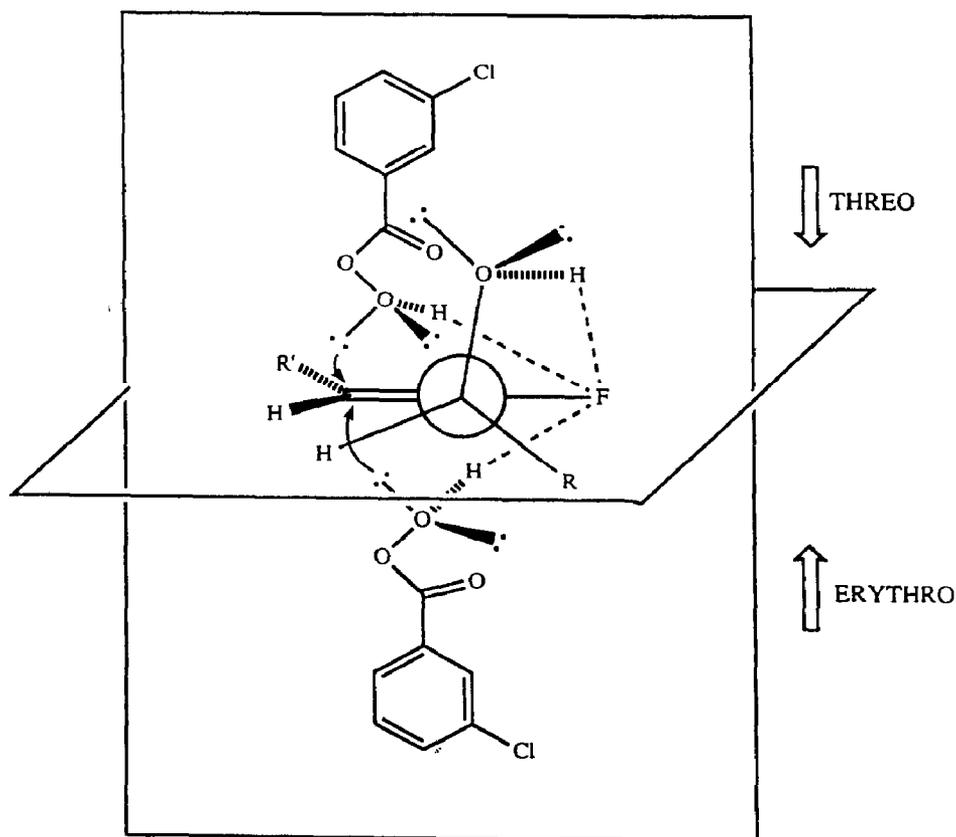
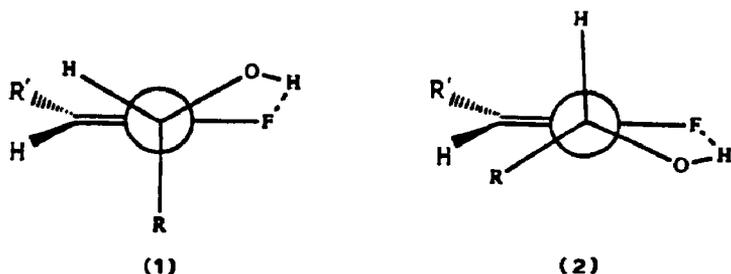


Schéma 5

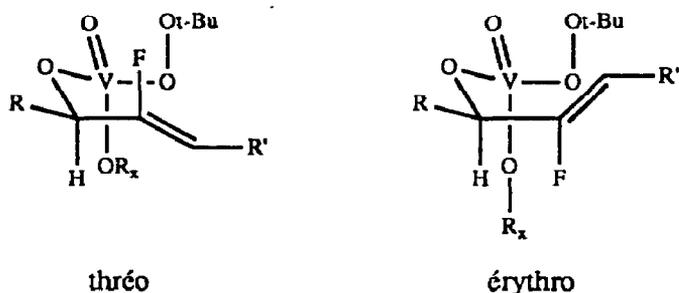
envisagé la formation d'une liaison hydrogène entre le groupement hydroxy et l'atome de fluor. Les deux conformères possibles peuvent alors être représentés de la façon suivante:



La forme 2 qui présente le groupement R pratiquement éclipsé avec la double liaison est a priori défavorisée pour cause d'encombrement stérique. C'est donc la forme 1 que nous retiendrons pour représenter le conformère réactif: une arrivée du peracide par le dessus du plan conduit au dérivé *thréo*, une attaque par en-dessous au dérivé *érythro* (Schéma 5).

On voit que pour des raisons de répulsions électroniques, l'attaque par le haut est défavorisée et que celle par le bas, malgré l'encombrement du groupement R, semble plus probable et conduit au dérivé *érythro* obtenu.

Dans le cas des époxydations par les dérivés du vanadium associés au TBHP, on observe une bien meilleure diastéréosélectivité en faveur de l'*érythro* qu'en série hydrogénée. Si on reprend le modèle proposé par Mihelich [2], on a deux représentations possibles.

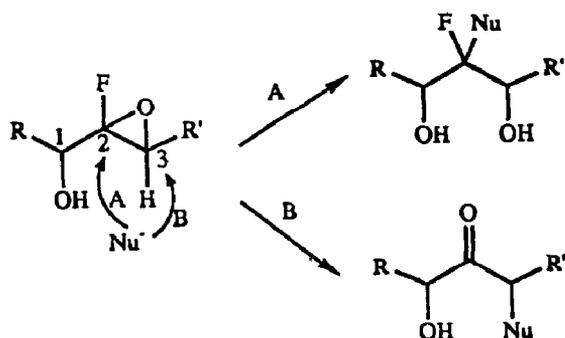


Dans la représentation de l'état de transition conduisant au produit *thréo*, l'atome de fluor se trouve dans un environnement très chargé en électrons nettement défavorable, alors que dans l'état de transition menant au produit *érythro*, l'atome de fluor est dégagé de cet effet. La position de la double liaison est donc gérée par le fluor, ce qui conduit à la très forte diastéréosélectivité en faveur de l'*érythro*.

Réactivité des époxyalcools fluorés

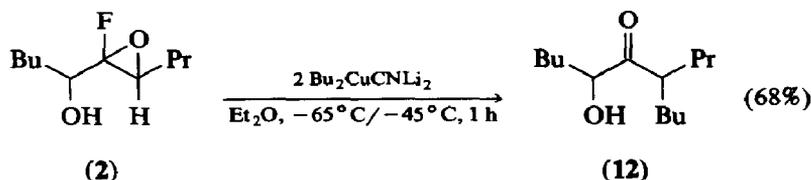
Nous avons entrepris de valoriser les époxyalcools fluorés obtenus en étudiant leur réactivité vis à vis de divers nucléophiles. Sous l'action de l'un d'eux et par une réaction de type SN_2 , l'attaque peut se faire:

- sur le carbone C^2 : le produit obtenu sera un 1,3-diol fluoré
- sur le carbone C^3 : on obtient une hydroxycétone non fluorée.

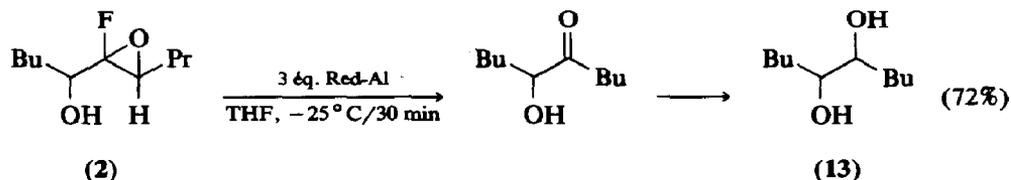


Pour réaliser nos essais, nous avons utilisé l'époxyalcool **2**, obtenu au cours de l'essai 4, sous forme d'un mélange $D^1/D^2 = 95/5$.

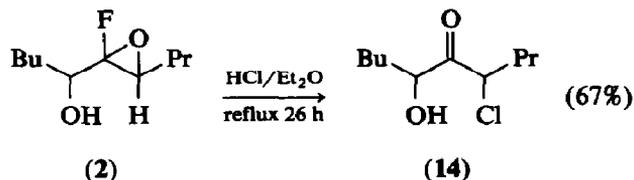
1. L'action de deux équivalents d'organocuprate conduit au cétole **12** avec 68% de rendement, par attaque sur C^3 . Il reste 20% d'époxyalcool non consommé. La réaction effectuée en présence de $BF_3 \cdot Et_2O$ donne le même résultat. En série hydrogénée, l'addition d'un organocuprate sur un époxyalcool conduit à un mélange de diols, les proportions d'attaque en C^2 et C^3 dépendant de la nature du solvant [14].



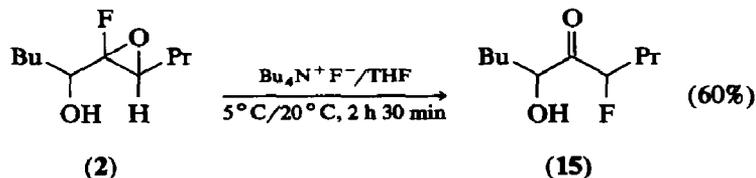
2. Le Red-Al qui est pourtant connu [15] pour attaquer le carbone C^2 des époxyalcools, conduit dans notre cas au 1,2-diol **13** (mélange d'isomères, *d*, *l* et *méso* ~ 50/50), vraisemblablement par un intermédiaire cétole qui subit une deuxième réduction non diastéréosélective.



3. L'utilisation d'une solution commerciale d'HCl sec dans l'éther anhydre permet d'obtenir le cétole α -chloré **14**.



4. Avec une solution de $Bu_4N^+F^-$ dans le THF, on observe le même type d'ouverture. Le cétole α -fluoré **15** est obtenu avec un rendement intéressant.



5. Rappelons que l'attaque de l'époxyalcool **3** par l'acétate de potassium (Schéma 3) a permis d'ouvrir le cycle époxydique malgré sa faible nucléophilie et a conduit à **8** (74%).

Nous avons pu montrer dans ce paragraphe, que l'ouverture des époxyalcools fluorés par les nucléophiles s'effectuait par attaque spécifique du carbone C³. La force motrice de la réaction semble être la création d'une double liaison carbone-oxygène avec départ simultané d'un ion fluorure.

Par analogie avec le résultat que nous avons démontré dans le cas de l'ouverture des époxyalcools par l'acétate de potassium (obtention de **8**) on peut dire que les produits **12**, **14** et **15** ont la structure *érythro* (on n'obtient qu'un seul produit).

Conclusion

L'époxydation des alcools allyliques fluorés par les complexes VO(acac)₂ et Ti(OiPr)₄ associés au TBHP a montré une diastéréosélectivité remarquable par rapport à celle qui est observée en série hydrogénée. L'époxydation par le *m*-CPBA conduit à une diastéréosélectivité inverse. L'ouverture par les nucléophiles des époxyalcools fluorés obtenus laisse entrevoir de grandes possibilités pour la synthèse de molécules chirales que nous développons activement.

Partie expérimentale

Les spectres IR ont été enregistrés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 457 (NaCl), les spectres RMN sur appareil Jeol FX 90 Q et Bruker AC 200 (CDCl₃, TMS, δ (ppm), *J* (Hz) pour ¹H; CDCl₃, C₆H₅ CF₃, δ (ppm), *J* (Hz) pour ¹⁹F). Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées sur un appareil Carlo Erba 4100 avec colonne en verre de deux mètres (SE 30 10%). Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil Nermag R10 × 10.

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.

a. Epoxydation diastéréosélectives d'alcools allyliques fluorés

Epoxydation par VO(acac)₂ + TBHP

A une solution de 21 mg (8×10^{-5} mol, cat. 4%) de VO(acac)₂ dans 15 cm³ de CH₂Cl₂ sec, on ajoute à 0 °C, 0,376 g (2 mmol) d'alcool allylique dilué dans 10 cm³ de CH₂Cl₂. La solution est refroidie. A -20 °C, on ajoute 4 mmol de TBHP anhydre, puis laisse remonter la température de la solution de -20 °C à 0 °C en 2 h 15 min. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution glacée de 1,2 g de FeSO₄ + 0,5 g d'acide tartrique dans 10 cm³ de H₂O. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 20 cm³ d'Et₂O.

Les phases organiques sont traitées par une solution glacée de 0,5 g de NaOH dans 10 cm³ de H₂O. Le milieu est agité pendant 1 h à 0 °C / + 3 °C puis décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 10 cm³ d'Et₂O. Les phases organiques sont collectées puis séchées sur MgSO₄. Les produits sont purifiés par chromatographie-éclair.

Dans le cas de l'obtention de **3**, après addition de TBHP anhydre, la solution est agitée 3 h à +10 °C. La réaction est ensuite traitée de la même façon que ci-dessus.

Epoxydation par Ti(OiPr)₄ + TBHP

A 0,57 g (2 mmol) de Ti(OiPr)₄ dans 10 cm³ de CH₂Cl₂ sec, on ajoute, à -35 °C, 2 mmol d'alcool allylique dilué dans 10 cm³ de CH₂Cl₂ puis 4 mmol de TBHP anhydre. La solution est agitée pendant 2 h à -35 °C puis la température remonte à 20 °C en 1h30 (obtention de **1**) ou 3 h 30 min à 30 °C (obtention de **2**). Le milieu réactionnel est ensuite traité comme ci-dessus.

Pour l'obtention de **3** (en stoechiométrie), l'addition de l'alcool allylique puis de TBHP se fait à 10 °C. La solution est agitée pendant 1 h à une température de 10 °C à 15 °C puis traitée classiquement.

Pour l'obtention de **3** (en catalyse), une quantité catalytique (10%) de Ti(OiPr)₄ a été utilisée. Le TBHP a été additionné à -35 °C. Le milieu réactionnel est agité 30 min à -35 °C puis à nouveau 30 min de -35 °C / + 15 °C. L'agitation est maintenue pendant 4 h à température ambiante

Epoxydation par le m-CPBA

On dissout 6 mmol de *m*-CPBA dans 10 cm³ de CH₂Cl₂, puis ajoute à température ambiante 5 mmol d'alcool allylique. Le milieu réactionnel est agité pendant 6 heures, puis refroidi à -10 °C pendant 30 min, filtré, lavé par une solution saturée de Na₂S₂O₃. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 10 cm³ de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont collectées, lavées par une solution saturée de NaHCO₃ puis par une solution de NaCl et séchées sur MgSO₄. Les produits sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice.

$$2,3\text{-Epoxy } 3\text{-fluoro undécán-4-ol, } \mathbf{1} \text{ (Hept-CHOHC}\overset{\text{O}}{\text{CF}}\text{-CH-Me)}$$

Purification par chromatographie-éclair; rdt = 73%; éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10). 2 diastéréoisomères, $D^1/D^2 = 97/3$; en RMN ¹³C et RMN ¹H, seul le diastéréoisomère majoritaire D^1 est décrit. I.R.: 3460, 1460, 1375, 960 cm⁻¹
 RMN ¹³C: 12,5 (2 raies); 14,2; 22,8; 25,3; 29,4; 29,7; 31,9; 32,0; 56,5 (d), ²J(CF) = 20,1; 69,3 (d, D^1), ²J(CF) = 36,3; 70,2 (d, D^2), ²J(CF) = 34,6; 99,7 (d), ¹J(CF) = 268,9. RMN ¹⁹F: -95,9 (d, D^1), ³J(FH) = 6,9; -94,8 (d, D^2), ³J(FH) = 8,4. RMN ¹H: 0,9 (t, 3H); 1,2-1,8 (m, 12H); 1,45 (d, 3H), ³J(HH) = 5,5; 2,5 (m, OH); 3,25 (qd, H), ³J(HH) = 5,5, ³J(HF) = 1,8; 3,9 (td, H).

$$4,5\text{-Epoxy } 5\text{-fluoro décán-6-ol, } \mathbf{2} \text{ (Bu-CHOHC}\overset{\text{O}}{\text{CF}}\text{-CH-Pr)}$$

Purification par chromatographie-éclair; rdt = 81%; éluant; cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10). 2 diastéréoisomères, $D^1/D^2 = 95/5$; en RMN ¹³C et ¹H, seul le diastéréoisomère majoritaire D^1 est décrit. RMN ¹³C 13,8; 14; 19,4; 22,7; 27,4; 28,8 (2 raies); 31,5; 60,1 (d), ²J(CF) = 19,7; 69,1 (d), ²J(CF) = 36,5; 99,7 (d), ¹J(CF) = 268,7. RMN ¹⁹F: -94,9 (d, D^1), ³J(FH) = 6,9; -94,3 (d, D^2), ³J(FH) = 7,6. RMN ¹H: 0,95 (2t, 6H); 1,3-1,9 (m, 10H); 2,6 (m, H); 3,15 (td, H), ³J(HH) = 6,3, ³J(HF) = 1,3; 3,9 (td, H).

$$6,7\text{-Epoxy } 6\text{-fluoro undécán-5-ol, } \mathbf{3} \text{ (Bu-CHOHC}\overset{\text{O}}{\text{CF}}\text{-CH-Bu)}$$

Purification par chromatographie-éclair; rdt = 91%; éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10). 2 diastéréoisomères, $D^1/D^2 = 95/5$; en RMN ¹³C et ¹H, seul le

diastéréoisomère majoritaire D^1 est décrit. I.R.: 3430, 1460 cm^{-1} . RMN ^{13}C : 14,1; 22,5; 22,8; 26,6; 27,5; 28,2; 31,6; 60,4 (d), $^2J(\text{CF}) = 19,5$; 69,1 (d), $^2J(\text{CF}) = 37,6$; 99,9 (d), $^1J(\text{CF}) = 267,6$. RMN ^{19}F : -94,9 (d, D^1), $^3J(\text{FH}) = 6,9$; -93,8 (d, D^2), $^3J(\text{FH}) = 8,4$. RMN ^1H : 0,95 (2t, 6H); 1,3–1,8 (m, 12H); 2,2 (s, OH); 3,15 (td, H), $^3J(\text{HH}) = 6,2$, $^3J(\text{HF}) = 1,7$; 3,9 (m, H).

4,5-Epoxy 5-fluoro 6-méthoxydécane 6 ($\text{Bu}-\text{CH}(\text{OMe})\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{F}-\text{CH}-\text{Me}$)

Purification par chromatographie-éclair; rdt = 75%; éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5). Epoxydation par le *m*-CPBA: 2 diastéréoisomères = 31/69. I.R.: 1480, 1465, 1100 cm^{-1} . RMN ^{13}C : 14,1 (2 raies); 19,5; 22,85; 27,6 (2 raies); 29,1; 30,4; 61,5; D^1 : 59,5 (d), $^2J(\text{CF}) = 17,7$; 80,1 (d), $^2J(\text{CF}) = 33,0$; 98,4 (d), $^1J(\text{CF}) = 267,3$; D^2 : 60,5 (d), $^2J(\text{CF}) = 19,1$; 79,1 (d), $^2J(\text{CF}) = 34,2$; 98,1 (d), $^1J(\text{CF}) = 270,6$. RMN ^{19}F : -91,2 (d, D^1), $^3J(\text{FH}) = 11,4$; -93,0 (d, D^2), $^3J(\text{FH}) = 9,9$. RMN ^1H : 0,95 (2t, 6H); 1,25–1,8 (m, 10H); 2,95 (td, 1H, D^1), $^3J(\text{HH}) = 7,0$, $^3J(\text{HF}) = 2,2$; 3,05 (td, 1H, D^2), $^3J(\text{HH}) = 6,2$, $^3J(\text{HF}) = 2,0$. 3,35 (m, 1H, $D^1 + D^2$); 3,42 (s, 1H, D^2); 3,48 (s, 1H, D^1)

6-Acétoxy 4,5-époxy 5-fluoro décane 7 ($\text{Bu}-\text{CH}(\text{OAc})\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{F}-\text{CH}-\text{Pr}$)

Purification par chromatographie sur colonne de silice, rdt = 21% (60 g de silice/1 g de brut); éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5). 2 diastéréoisomères, $D^1/D^2 = 2/98$; en RMN ^{13}C et ^1H , seul le diastéréoisomère majoritaire D^2 est décrit. RMN ^{13}C : 13,7; 13,8; 19,2; 20,7; 22,4; 27,2; 28,7 (2 raies); 29,0; 61,0 (d), $^2J(\text{CF}) = 19,5$; 71,4 (d), $^2J(\text{CF}) = 36,9$; 97,2 (d), $^1J(\text{CF}) = 263,7$; 170,0. RMN ^{19}F : -96,8 (d, D^1), $^3J(\text{FH}) = 14,5$; -91,0 (d, D^2), $^3J(\text{FH}) = 10,7$. RMN ^1H : 0,95 (2t, 6H); 1,2–1,9 (m, 10H); 2,1 (s, 3H); 3,0 (td, H), $^3J(\text{HH}) = 5,7$, $^3J(\text{HF}) = 2,5$; 5,1 (m, H).

Synthèse de l'éther 4: 5-fluoro 6-méthoxy déc-4-ène (*Z*) ($\text{Bu}-\text{CH}(\text{OMe})\text{CF}=\text{CH}-\text{Bu}$)

A 58 mg (2,4 mmol, 1,2 éq) de NaH dans 10 cm^3 de THF, on ajoute à température ambiante une solution de 0,35 g (2 mmol) d'alcool allylique **2** + 3 cm^3 de THF. Le milieu réactionnel est agité 65 min puis on additionne 0,56 g (0,004 mmol) d'iodure de méthyle. La température de la solution s'échauffe jusqu'à 40 °C. L'agitation est maintenue 30 min. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par une solution diluée de H_2SO_4 à 25%. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2 fois 10 cm^3). Les phases organiques sont collectées, neutralisées par une solution saturée de NaHCO_3 , lavées par une solution de NaCl puis séchées sur MgSO_4 .

Purification par chromatographie-éclair; rdt = 85%; éluant: cyclohexane puis cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10). I.R.: 2810, 1700, 1460, 1090 cm^{-1} . RMN ^{13}C : 13,7; 14,05; 22,7; 25,4; 25,8; 27,9; 32,4; 56,4; 80,6 (d), $^2J(\text{CF}) = 28,2$; 108,75 (d), $^2J(\text{CF}) = 14,1$; 157,0 (d), $^1J(\text{CF}) = 259,8$. RMN ^{19}F : -64,5 (dd), $^3J(\text{FH}) = 37$ et 22. RMN ^1H : 0,9 (2t, 6H); 1,25–1,5 (m, 6H); 1,6–1,7 (m, 2H); 2,1 (qd, 2H), $^3J(\text{HH}) = 7,3$, $^4J(\text{HF}) = 1,8$; 3,3 (s, 3H); 3,5 (dt, H), $^3J(\text{HH}) = 6,9$; 4,75 (dt, H), $^3J(\text{HH}) = 7,5$.

Synthèse de l'ester 5: 6-acétoxy 5-fluoro déc-4-ène (*Z*) ($\text{Bu}-\text{CH}(\text{OAc})\text{CF}=\text{CH}-\text{Bu}$)

A une solution de 0,35 g (2 mmol) d'alcool allylique **2** dans 10 cm^3 de CH_2Cl_2 , on ajoute 0,225 g (2,2 mmol) d'anhydride acétique puis 0,05 g (0,4 mmol) de DMAP.

La solution est agitée 20 min à température ambiante. On ajoute, ensuite, 5 cm³ de méthanol puis 10 cm³ d'une solution saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂. Les phases organiques sont collectées et séchées sur MgSO₄.

Purification par chromatographie-éclair; rdt = 85%; éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5). RMN ¹³C: 13,7; 14,0; 21,2; 22,5; 25,6; 27,5; 30,8; 72,6 (d), ²J(CF) 26,4; 109,6 (d), ²J(CF) = 12,0; 156,0 (d), ¹J(CF) = 255,4 ; 170,15. RMN ¹⁹F: -63,8 (dd), ³J(FH) = 36,6 et 20,6. RMN ¹H: 0,9 (t, 6H); 1,35 (m, 6H); 1,7 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,08 (q, 2H); 4,85 (dt, H), ³J(HH) = 7,6; 5,2 (dt, H), ³J(HH) = 7,2.

b. Détermination de la structure du diastéréoisomère majoritaire

5-Acétoxy 7-hydroxy undécan-6-one, 8 (Bu-CHOHCOCH(OAc)-Bu). A 2,55 g (26 mmol) d'acétate de potassium dans 15 cm³ de DMSO, on ajoute une solution de 2,65 g (13 mmol) d'époxyalcool 3 dans 10 cm³ de DMSO. La solution est agitée pendant 2 heures à température ambiante avant d'être hydrolysée. La phase aqueuse est extraite par 2 × 15 cm³ d'Et₂O. Les phases organiques sont collectées puis séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés; les produits sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (60 g de silice/1 g de produit brut); éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10); rdt: 74%. RMN ¹³C: 13,9; 14,0; 20,7; 22,4; 22,5; 27,4 (2 raies); 30,3; 33,3; 75,3; 75,5; 170,5; 209,9.

5,7-Diacétoxy undécan-6-one, 9 (Bu-CH(OAc)COCH(OAc)-Bu). A 5,44 g (22,3 mmol) de 5-acétoxy 7-hydroxy undécan-6-one (**8**) dans 30 cm³ de CH₂Cl₂, on ajoute 3,42 g (33,4 mmol) d'anhydride acétique puis 0,28 g (2,23 mmol) de DMAP. Le milieu réactionnel est agité pendant 6 h à température ambiante. On ajoute, ensuite, 20 cm³ de MeOH puis 30 cm³ d'une solution saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 10 cm³ de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés et les produits séparés par chromatographie-éclair (éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10)); Rdt: 78%. RMN ¹³C: 13,9; 20,7; 22,4; 27,4; 30,3; 76,2; 170,3; 204,3. RMN ¹H: 0,9 (t, 6H); 1,25-1,45 (m, 8H); 1,65-1,8 (m, 4H); 2,15 (s, 6H); 5,3 (dd, H), ³J(HH) = 7,6 et 5,1.

5,7-Diacétoxy undécan-6-ol, 10 (Bu-CH(OAc)CHOHCH(OAc)-Bu). On ajoute, à température ambiante, 0,02 mol de **9** à 5 × 10⁻³ mol de NaBH₄ dissout dans 15 cm³ de MeOH. L'agitation est maintenue pendant 45 minutes puis le milieu est hydrolysé par H₂O. Après extraction à l'éther, la phase organique est neutralisée (NaHCO₃) lavée (NaCl saturé) et séchée (MgSO₄).

Purification par chromatographie-éclair; éluant: cyclohexane-CH₃COOEt = 80/20; rdt: 67%. I.R.: 3460, 2950, 2920, 1735, 1370, 1230, 1020 cm⁻¹. RMN ¹³C: 13,8; 20,9; 22,5; 22,6; 27,3; 27,4; 29,3; 29,6; 30,4; 30,6; 33,1; 33,4; 70,5; 72,7; 73,1; 73,6; 74,1; 74,8; 76,5; 170,6; 170,8; 171,0. RMN ¹H: 0,9 (t, 6H); 1,3 (m, 8H); 1,65 (m, 4H); 2,05 (m, 6H); 2,6 (m, OH); 3,4-3,8 (m, 1H); 4,8-5,3 (2m, 2H).

5,6,7-Triacétoxy undécane, 11 (Bu-CH(OAc)CH(OAc)CH(OAc)Bu). On ajoute à 0,02 mol de **10** dilué dans 15 cm³ de CH₂Cl₂, 0,1 mol d'Ac₂O et la pointe d'une spatule de DMAP. L'agitation est maintenue 15 heures à l'ambiante puis le milieu est hydrolysé par l'eau, neutralisé (NaHCO₃) lavé à l'eau salée puis séché (MgSO₄).

Purification par chromatographie-éclair; éluant: cyclohexane-CH₃COOEt = 80/20; rdt: 75% (2 diastéréoisomères ~ 50/50). I.R.: 2960, 2860, 1740, 1370, 1230, 1040 cm⁻¹. RMN ¹³C: 13,9; 20,9; 22,4; 27,4; 29,5; 72,0; 74,0; 170,0; 170,4. RMN ¹H: 0,9 (t, 6H); 1,3 (m, 8H); 1,5 (m, 4H); 2,05 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 5,1 (m, 3H). Masse: (70 eV) *m/e* (%): les deux diastéréoisomères ont été séparés sur colonne de

silice (éluant: cyclohexane-CH₃COOEt: 80/20). 1er dia.: 330 (< 1), 271 (5), 201 (7), 159 (16), 142 (54), 100 (67), 82 (100), 57 (20); 2ème dia.: 330 (< 1), 271 (3), 201 (9), 159 (19), 142 (59), 100 (71), 82 (100), 57 (24).

c. Réactivité des époxyalcools fluorés

5-Propyl undécane-7-ol 6-one, 12 (Bu-CHOHCOCH(n-Pr)-Bu). A 0,36 g (4 mmol) de CuCN dans 20 cm³ d'Et₂O à -50 °C, on ajoute 8 mmol de n-BuLi dilué dans 10 cm³ d'Et₂O. On laisse remonter la température du milieu réactionnel jusqu'à -20 °C, température à laquelle le milieu devient homogène en 20 min. A -70 °C, on ajoute une solution de 0,38 g d'époxyalcool **2** plus 10 cm³ d'Et₂O. La solution est agitée 30 min à -65 °C / -55 °C puis à nouveau 30 min à -55 °C / -45 °C. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé par une solution de NH₄Cl/NH₃. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2 × 20 cm³). Les phases organiques sont collectées, lavées par une solution saturée de NaCl puis séchées sur MgSO₄.

Purification par chromatographie-éclair; éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5); rdt: 68%. I.R.: 3470, 1705, 1460 cm⁻¹. RMN ¹³C: 14,0; 14,3; 21,0; 22,6; 22,95; 27,7; 29,5; 29,8; 32,9; 33,2; 47,1; 76,5; 216,2. RMN ¹H: 0,9 (m, 9H); 1,2-1,9 (m, 16H); 2,65 (q, H); 3,35 (s, OH); 4,2 (m, H).

Undécane-5,6-diol, 13 (Bu-CHOHCHOH-Bu). A 0,19 g (1 mmol) d'époxyalcool **2** dans 15 cm³ de THF à -30 °C, on ajoute 0,6 g (3 mmol) de Red-Al. La solution est agitée 30 min à -25 °C. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution diluée de H₂SO₄ à 25%. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 10 cm³ d'Et₂O. Les phases organiques sont lavées par une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO₄.

Purification par chromatographie-éclair; éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20); rdt: 72%. I.R.: 3310, 1460 cm⁻¹. RMN ¹³C: 14,1; 22,9; 28,1; 28,5; 29,8; 31,1; 33,5; 74,6 (mésos); 75,0 (d, l). RMN ¹H: 0,9 (t, 6H); 1,15-1,6 (m, 12H); 2,8 (s, 2 OH); 3,4-3,55 (2m, 2H).

4-Chloro décan-6-ol 5-one, 14 (Bu-CHOHCOCHCl-Pr). A 0,95 g (5 mmol) d'époxyalcool **2** dans 30 cm³ d'Et₂O, on ajoute à température ambiante 10 mmol de HCl sec (solution commerciale de HCl dans l'éther). La solution est chauffée au reflux de l'éther pendant 26 heures, puis lavée par une solution saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 10 cm³ d'Et₂O. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄.

Purification par chromatographie-éclair; éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5); rdt: 67%. I.R.: 3440, 1720, 1460 cm⁻¹. RMN ¹³C: 13,5; 13,95; 19,35; 22,5; 27,35; 33,8; 35,0; 58,2; 74,45; 207,15. RMN ¹H: 0,9-1 (2t, 6H); 1,3-1,55 (m, 6H); 1,8-1,95 (m, 4H); 3,3 (m, OH); 4,5 (2d, H), ³J(HH) = 8,1 et 5,5; 4,65 (m, H)

4-Fluoro décan-6-ol 5-one, 15 (Bu-CHOHCOCHF-Pr). A 0,95 g (5 mmol) d'époxyalcool **2** dans 30 cm³ de THF, on ajoute à 5 °C, 5 mmol de Bu₄NF (solution commerciale 1 N). On laisse remonter la température jusqu'à 20 °C en 30 min puis on agite 2 heures à température ambiante. Le milieu est ensuite lavé par une solution saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 10 cm³ d'Et₂O. Les phases organiques sont lavées par une solution saturée de NaCl et séchées sur MgSO₄.

Purification par chromatographie-éclair; éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10); rdt: 60%. I.R.: 3460, 1720, 1460, 1450 cm⁻¹. RMN ¹³C: 13,75; 14,0; 17,9 (2 raies); 22,6; 27,4; 33,6 (2 raies); 33,9; 34,3; 74,5; 95,0 (d), ¹J(HF) = 180,5; 212,1

(d), $^2J(\text{CF}) = 25,7$. RMN ^{19}F : $-135,45$ (q), $^2J(\text{FH}) = 50,3$, $^3J(\text{FH}) = 25,2$. RMN ^1H : 0,9–1 (2t, 6H); 1,25–1,9 (2m, 10H); 3,15 (m, OH); 4,6 (m, H); 4,85–5,15 (ddd), $^2J(\text{HF}) = 50,3$, $^3J(\text{HH}) = 7,7$ et 4,2.

Remerciements

Nous remercions le CNRS pour son aide financière (D.O. 473) et la société ATOCHEM pour la fourniture de chlorotrifluoroéthylène.

Bibliographie

- 1 T. Dubuffet, C. Bidon, P. Martinet, R. Sauvêtre et J.F. Normant *J. Organomet. Chem.*, 393 (1990) 161.
- 2 E.D. Mihelich, *Tetrahedron Lett.*, (1979) 4729.
- 3 K.B. Sharpless et T.R. Verhoeven, *Aldrichim. Acta*, 12 (1979) 63.
- 4 P. Chamberlain, M.L. Roberts et G.H. Whitham, *J. Chem. Soc. (B)*, (1970) 1374.
- 5 P. Chautemps et J.L. Pierre, *Tetrahedron*, 32 (1976) 549.
- 6 A.S. Narula, *Tetrahedron Lett.*, (1981) 2017.
- 7 A.O. Chong et K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 42 (1977) 1587.
- 8 B.E. Rossiter, T.R. Verhoeven et K.B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, (1979) 4733.
- 9 T. Itoh, K. Jitsukawa, K. Kaneda et S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 159.
- 10 A.S. Narula, *Tetrahedron Lett.*, (1982) 5579
- 11 Y. Gao, R.M. Hanson, J.M. Klunder, S.Y. Ko, H. Masamune et K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 5765
- 12 S. Julia et J.P. Lavaux, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1963) 1238
- 13 A. Hasegawa et H.Z. Sable, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 4161
- 14 J.M. Chong, D.R. Cyr et E.K. Mar, *Tetrahedron Lett.*, (1987) 5009
- 15 J. Seyden-Penne: Réductions par les alumino et borohydrures en synthèse organique, *Technique et Documentation*, Lavoisier, Paris, 1988.