

Stéréosélectivité comparée de la réduction de trifluorométhylcétones et des méthylcétones correspondantes : nouvelles voies d'accès à des dérivés trifluorométhylés de pentoses

Pascal Munier, Aniela Krusinski, Dominique Picq et Daniel Anker*

UCB-Lyon I, Lab. de Chimie Organique 3, associé au CNRS,
43, Boulevard du 11 Novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cedex (France)

Key words : Trifluoromethylketones ; methylketones : selective reduction of ; trifluorinated derivatives of pentitols.

Abstract : The selectivity of the reduction of some trifluoroacetyl-1,3-dioxanes and 1,3-dioxolanes with DIBAH or L-Selectride was studied and compared with that of the corresponding methylketones ; the results -in accordance with literature- show an important steric hindrance of the CF₃ group. The selectivity observed in these reductions led to good yields in the syntheses of 5,5,5-trifluorinated derivatives of D and L-pentofuranoses ; a new method for the preparation of some functionalized trifluoromethylketones is described.

Résumé : La sélectivité de la réduction de quelques trifluoroacétyl-1,3-dioxanes et 1,3-dioxolanes par le DIBAH ou L-Selectride est étudiée et comparée à celle des méthylcétones correspondantes. Les résultats obtenus semblent en accord avec certaines données de la littérature concernant l'encombrement stérique notable dû au groupe CF₃. La sélectivité observée dans ces réductions permet d'obtenir un meilleur rendement lors de la synthèse de dérivés 5,5,5-trifluorés de D et L-pentofuranoses ; une nouvelle voie d'accès à certaines trifluorométhylcétones fonctionnalisées est décrite.

Introduction

Depuis quelques années, la littérature fait état de travaux concernant la synthèse de 6-désoxy-6,6,6-trifluorohexoses.¹⁻⁴ De tels sucres modifiés peuvent en effet présenter des activités biologiques intéressantes en augmentant la lipophilie de sucres tels que le L-fucose qui joue un rôle dans les phénomènes de reconnaissance² ou en diminuant notablement la vitesse d'hydrolyse des glycosides correspondants ce qui conduirait à accroître la durée de vie d'osides biologiquement actifs. Aucun 5-désoxy-5,5,5-trifluoropentofuranose n'ayant été mentionné à ce jour, nous avons décrit, dans une précédente publication,⁵ une voie d'accès à de tels composés et montré que le dérivé du D-érythrose 1 (obtenu selon Kampf et coll.⁶) pouvait être trifluorométhylé par le trifluorométhyltriméthylsilane⁷ mais avec une diastéréosélection médiocre pour conduire aux deux alcools 2 et 3 ; ce manque de sélectivité est également observé lors de la trifluorométhylation d'un aldéhyde linéaire.² Nous avons également synthétisé le dérivé du L-érythrose 7 dans lequel les effets stériques des substituants du dioxolane auraient pu induire une meilleure sélectivité : là encore, la sélectivité de la trifluorométhylation reste faible (schéma 1).

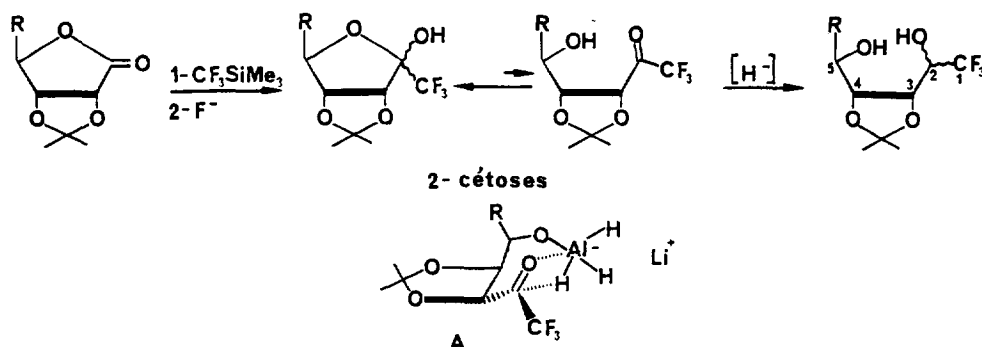


Schéma 2

Choix des cétones à réduire

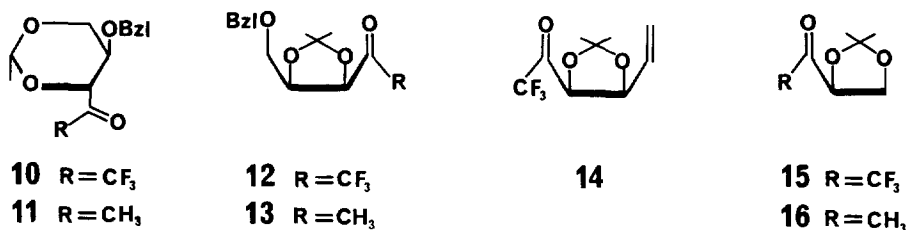


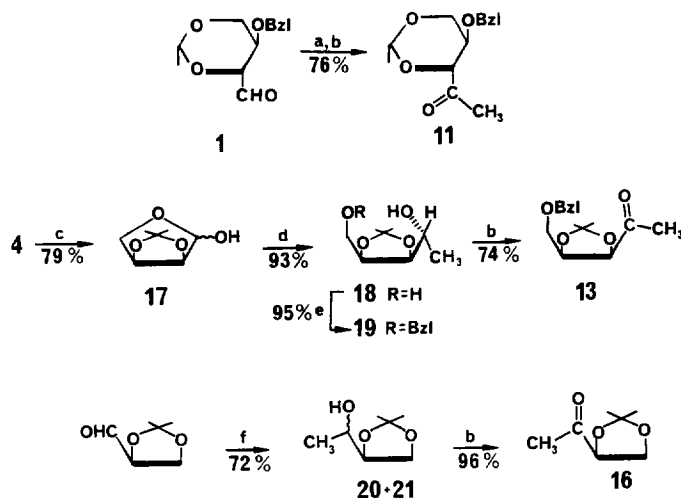
Schéma 3

Nous avons étudié la réduction des cétones **10** et **12** pour juger de l'influence d'une protection des hydroxyles par un acétal en 3,5 (dioxane) ou en 3,4 (dioxolane) d'un *érythro*-pentulose ; les produits de réduction **2**, **3**, **8** et **9** sont en effet des dérivés respectivement des L-ribose, D-lyxose, D-ribose et L-lyxose et sont, de ce fait, des synthons intéressants. D'après les travaux antérieurs sur la réduction des benzoylpyrrolidines,¹⁵ une réduction par le DIBAH ou le L-Selectride dans le THF des cétones **10** et **12** devrait conduire plus ou moins sélectivement à l'un ou l'autre des diastéréoisomères. Pour juger de l'influence du substituant CH₂OBzl de **12** (complexation du DIBAH par l'oxygène ou encombrement stérique) dans la diastéréosélection, nous avons également réduit, dans les mêmes conditions, la cétone **14** (disposant d'un groupement encombrant non complexant en β du groupe trifluoroacétyle) et la cétone **15** (dans laquelle il n'y a plus de substituant encombrant ou complexant).

Comme il est connu que le groupement CF₃ peut être la cause d'effets stériques¹⁶⁻¹⁹ et électroniques²⁰ particuliers, nous avons réduit, dans les mêmes conditions, les méthylcétones **11**, **13** et **16** (schéma 3) à titre de comparaison ; en effet, si l'on connaît de très nombreux exemples de réduction de cétones linéaires comportant ou non des hydroxyles libres ou protégés en α, β ou γ,¹⁴ les études portant sur la réduction des groupements acétyle fixés sur des hétérocycles oxygénés sont plus rares.^{21,22}

Synthèse des cétones

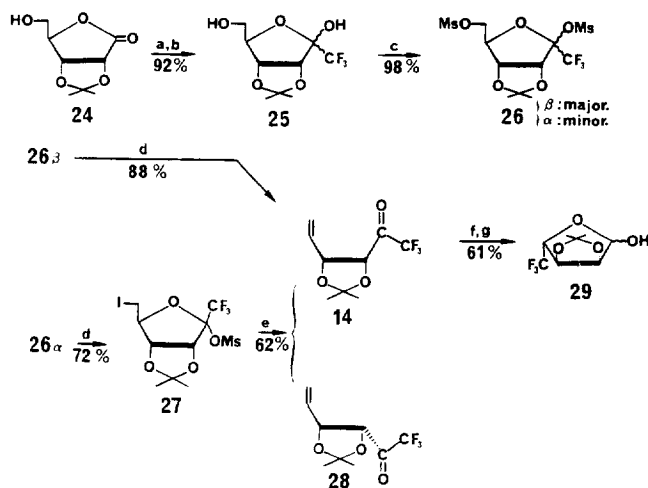
La synthèse des méthylcétones **11**, **13** et **16** est décrite dans le schéma 4. Les trifluorométhylcétones **10**, **12** et **15** ont été obtenues (sous forme de leur hydrate comme c'est généralement le cas pour ce type de composés) par oxydation des alcools correspondants. Nous avons utilisé le réactif



(a) MeLi, THF ; (b) PDC, CH₂Cl₂, tamis 3Å ;²³ (c) NaBH₄, H₂O puis NaIO₄, H₂O ; (d) CH₃MgBr, THF ; (e) NaH puis BzI, THF ; (f) CH₃MgBr, Et₂O

Schéma 4

de Dess-Martin²⁴ un des seuls capables d'oxyder en trifluorométhylcétone²⁵ les alcools 2+3, 8+9 et 22+23 (ces deux derniers alcools étant obtenus par action de TMSCF₃ sur le 2,3-O-isopropylidène-D-glyceraldéhyde²⁶ dans le rapport 60/40). La synthèse de 14, inspirée des travaux de Jäger et Häfele²⁷ et de ceux de Fürstner et Weidmann²⁸, est décrite dans le schéma 5 en partant de la lactone 24 obtenue par acétalisation²⁹ de la D-ribo-1,4-lactone commerciale.



(a) CF₃SiMe₃, THF, -10°C puis F⁻ catal. ; (b) F⁻ stoech., THF, 25°C ; (c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂ ; (d) NaI, acétone, 80°C, 3h ; (e) Zn, diméthoxyéthane, eau, 80°C ; (f) DIBAH ; (g) O₃.

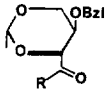
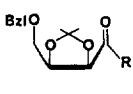
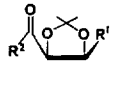
Schéma 5

Seul le mésylate majoritaire **26 β** permet d'obtenir la cétone **14** (pure mais aisément épimérisable en **28** par chauffage prolongé) ; les isomères **14** et **28** obtenus à partir de **26 α** n'ont pu être séparés. La détermination de structure α ou β de **25** et **26** est réalisée par RMN ^{19}F : $\Delta\delta(\beta-\alpha) = 4$ à 6 ppm (cette étude est détaillée par ailleurs³⁰ ainsi que les propriétés de tels mésylates anomériques stables).

Réductions et détermination de la structure des alcools obtenus

Les cétones **10-16** ont été réduites par le DIBAH ou le L-Selectride ; le tableau 1 rassemble les résultats obtenus.

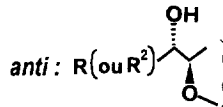
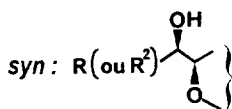
Tableau 1 : Sélectivité de la réduction des cétones **10-16** par le DIBAH et le L-Selectride

Composés de départ	produits	DIBAH		L-Selectride		
		<i>syn/anti</i> ^a	Rdt % ^b	<i>syn/anti</i> ^a	Rdt % ^b	
	10 R = CF ₃	3:2	15:85	93	98:2	83
	11 R = CH ₃	30:31	50:50	93	5:95	82
	12 R = CF ₃	9:8	93:7	96	3:97	92
	13 R = CH ₃	32:19	50:50	84	0:100	80
	14 R ¹ =vinyle, R ² =CF ₃	·:33	0:100	87	0:100	62+23 ^c
	15 R ¹ =H, R ² =CF ₃	22:23	15:85	90	92:8	75
	16 R ¹ =H, R ² =CH ₃	20:21	50:50	84	75:25	76

^a déterminé sur le mélange brut avant purification

^b en produits isolés

^c alcool résultant de la réduction de la cétone **28** (cf. schéma 5).



La stéréochimie de la réduction de la cétone **10** a été déterminée en comparant les produits **2** et **3** à ces mêmes alcools déjà identifiés ;⁵ quant aux alcools **8** et **9**, ils ont été séparés puis, après déprotection des hydroxyles, comparés à leurs énantiomères⁵ (tétrols issus de **2** et **3**). La configuration des alcools **30** et **31** a été établie après séparation et déprotection des hydroxyles par comparaison avec les tétrols décrits dans la littérature^{31, 32} (énantiomères des tétrols dérivés de **32** et **19**). La structure de l'alcool **19** était déjà connue puisque ce dernier est un intermédiaire de synthèse de la cétone **13** (schéma 4) ; en effet, la littérature³³ indique que l'action de CH₃MgCl sur le dérivé du L-érythrose **17** conduit très majoritairement à l'isomère *anti* **18** mais ses caractéristiques physiques ne sont pas indiquées. En utilisant CH₃MgBr, nous n'avons obtenu (en accord avec les travaux précédents) que l'isomère *anti* dont la structure a été confirmée par identification avec le produit de

réduction par LiAlH_4 de la 5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-D-ribo-1,4-lactone.³⁴ La configuration de l'isomère **32** a été établie, après séparation et déprotection des hydroxyles, par comparaison avec le tétrol correspondant de la littérature.³¹ La structure de l'alcool **33** a été déterminée, après ozonolyse, en comparant le furanose **29** ainsi obtenu (schéma 5) à celui décrit précédemment.⁵ Le mélange des alcools **22** et **23** est identique, qualitativement, à celui obtenu lors de la synthèse de la cétone **15**; la détermination de la configuration a été réalisée à partir du produit majoritaire **22** obtenu lors de la réduction par le L-Selectride (cf. tableau 1) : après méthylation de l'hydroxyle et déprotection de l'acétal, le produit obtenu présente les mêmes caractéristiques que celui décrit dans la littérature.³ Il est connu³⁵ que l'action du bromure de méthylmagnésium sur le 2,3-O-isopropylidène-D-glycéraldéhyde conduit à un mélange *syn/anti* 1/2 (nous avons pour notre part observé un rapport 1/3); les deux alcools étant inséparables, nous avons donc réalisé l'attribution des signaux en RMN ^1H et ^{13}C de **20** et **21** en nous basant sur ce rapport. Cette attribution permet de déterminer les pourcentages respectifs de **20** et **21** lors des réductions de la cétone **16**.

Sélectivité de la réduction

Avec le L-Selectride

Deux modèles **B** et **C** (schéma 6) sont envisageables comme état de transition pour la réduction des cétones **10** et **11**. Dans le cas où $\text{R} = \text{CF}_3$, la taille de ce substituant^{17, 18} rend plus probable le modèle **B** (interaction entre OBzl et CF_3 minimale) et l'isomère *syn* **3** est majoritairement observé tandis que dans le cas où $\text{R} = \text{CH}_3$, c'est le modèle **C** (interaction entre l'hydrure volumineux et le substituant OBzl minimale) qui est favorisé et le produit *anti* **31** est majoritairement formé. Pour les cétones dioxolaniques **12** et **13**, le substituant CH_2OBzl , *cis* par rapport au groupement RCO, constitue la gêne la plus importante à l'arrivée de l'hydrure et deux modèles d'état de transition (**D** et **E**) sont envisageables; quel que soit R (CF_3 ou CH_3), le modèle **D** est préférable puisque les deux interactions hydrure-substrat et R-substituants du cycle sont minimisées. On obtient dans les deux cas presque exclusivement les dérivés *anti* **8** et **19**. Il en est de même pour la cétone **14** dans laquelle le substituant encombrant est un groupement vinyle. Notons que lors de la réduction de cette cétone **14**, on observe la formation d'un composé minoritaire qui est un alcool provenant d'une épimérisation préalable en C-3 sans doute due à la basicité du L-Selectride. En effet, si l'on épimérise **14** (Et_3N , CDCl_3 , 50°C) et que l'on réduit la cétone **28** ainsi obtenue par le DIBAH, on obtient ce même alcool.

L'importance d'un substituant encombrant (CH_2OBzl ou vinyle) dans la diastéréosélection est bien mise en évidence par comparaison avec les résultats de la réduction des cétones **15** ou **16** : on retrouve l'état de transition classique **F**²² qui conduit, quel que soit R (CF_3 ou CH_3), à une majorité de produit *syn* **22** ou **20**; la même stéréosélectivité est observée par Jackson et Rettie³⁶ sur une molécule dont la structure est proche de celle de **16** : $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{-CH}(\text{NHBoc})\text{CO}_2\text{Bzl}$ et $\text{R}^1 = \text{H}$.

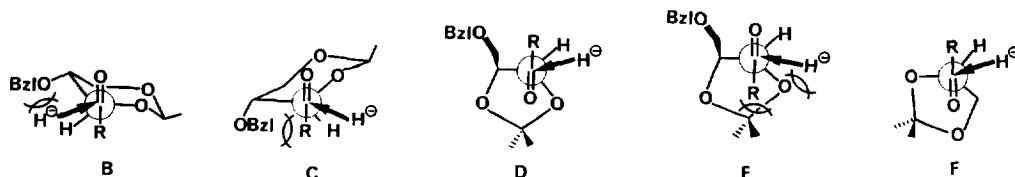


Schéma 6

Avec le DIBAH

Un réducteur électrophile comme le DIBAH est connu pour conduire à un état de transition entraînant un contrôle de la stéréochimie par chélation.¹⁴ Pour la réduction de la cétone **10**, on peut envisager un modèle **G** (schéma 7) à 6 centres (avec β -chélation) déjà proposé pour des β -hydroxycétone^{12,13,37} ou un modèle **H** à 5 chaînons (α -chélation). Les deux états de transition conduisent préférentiellement au composé *anti* **2**. Dans le cas de la cétone **12**, l'interaction stérique entre le CF_3 et un des méthyles en C-2 du dioxolane (cf. modèle **E**) conduit à expliquer la formation préférentielle du composé *syn* **9** par l'intervention d'un état de transition **I**, voisin du modèle **A** (schéma 2) ; par contre, le remplacement du substituant encombrant benzyloxyméthyle, qui offre une possibilité de chélation, par un groupe vinyle encombrant mais non chélatant (cétone **14**) favorise l'état de transition **J** α -chélaté et conduit à l'alcool *anti* **33** comme dans le cas du L-Selectride. Quand le substituant encombrant vinyle est lui-même remplacé par un hydrogène (cétone **15**), c'est encore l' α -chélation qui intervient pour conduire au dérivé *anti* **23** majoritaire, alors que le L-Selectride (cf. modèle **F**) conduit préférentiellement à l'isomère *syn* **22** comme ce qui est observé pour les acyl-4 butanolides.²²

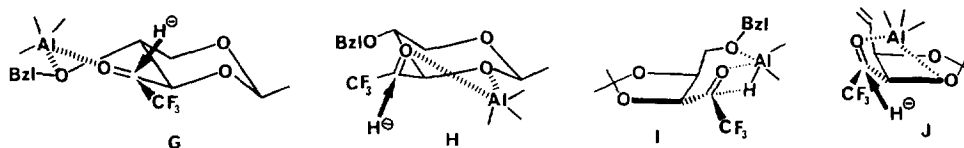


Schéma 7

Conclusion

On observe sur ces quelques exemples une différence très importante entre le comportement des méthylcétone et des trifluorométhylcétone. Les sélectivités observées lors des réductions par le L-Selectride sont en accord avec la littérature¹⁷⁻¹⁹ concernant l'encombrement notable du groupe CF_3 .

Si en série linéaire l' α -chélation paraît être l'état de transition préférentiel,³⁸ la rigidité conformationnelle apportée par les cycles 1,3-dioxane ou 1,3-dioxolane conduit à proposer des modèles α , β ou γ chélatés ; une telle γ -chélation du DIBAH entre le carbonyle d'une cyclanone et un méthoxyle acétalique a d'ailleurs déjà été mise à profit par Paquette et coll.³⁹ pour induire une sélectivité opposée à celle obtenue avec le L-Selectride. Il est beaucoup plus difficile d'expliquer le manque de sélectivité observé lors de l'utilisation du DIBAH avec les méthylcétone **11**, **13** et **16**. Il faut en effet noter que la différence entre CH_3 et CF_3 ne peut se limiter au seul effet stérique ; par exemple dans les trihalométhylcétone, la liaison $\text{C}=\text{O}$ s'écarte sensiblement de la bissectrice de l'angle $\text{C}-\text{CO}-\text{CX}_3$ ⁴⁰ ; les trifluorométhylcétone sont réduites bien plus rapidement que leurs analogues non fluorés²⁰ et les auteurs suggèrent que le contrôle de la chiralité lors de certaines réductions de trifluorométhylcétone serait peut-être dû plus aux effets électroniques du groupe CF_3 qu'à son encombrement. De plus, le CF_3 diminuant la facilité de complexation de l'oxygène du carbonyle avec les réducteurs électrophiles du type DIBAH, on peut aussi supposer que les modèles chélatés des méthyl- et des trifluorométhylcétone puissent différer sensiblement dans des systèmes tels que **12** et **13** qui comportent quatre sites de complexation possibles.

Sur le plan de la synthèse, on peut remarquer qu'à partir d'un même *erythro*-pentulose, les tétrols trifluorométhylés dérivés de **2** et **8** (ribitol) ou de **3** et **9** (arabinitol) peuvent être obtenus soit en choisissant le réducteur approprié pour une acétal cyclique donné, soit en choisissant la

protection cyclique adéquate (1,3-dioxolane ou 1,3-dioxane) en fonction du réducteur utilisé. Notons également que la synthèse de la cétone **14** constitue une méthode originale d'accès à des trifluorométhylcétones fonctionnalisées difficilement accessibles par les voies classiques.⁴¹

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Sauf indication contraire, les analyses ont été conduites dans les conditions générales indiquées ci-dessous. Les spectres de RMN ¹H ont été enregistrés à 300,13 MHz sur un appareil BRUKER AM 300 fonctionnant par transformée de Fourier. Les spectres de RMN ¹³C ont été enregistrés à l'aide d'un BRUKER AM 300 fonctionnant à 75,47 MHz. L'identification des raies en RMN ¹³C a été obtenue à l'aide d'une séquence "DEPT 135". Les déplacements chimiques (δ) des signaux décrits sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les abréviations utilisées sont : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet pour la RMN ¹H et correspondent à ce qui est observé sur les spectres. Le signe * indique que les attributions données peuvent être interverties. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). Les spectres de RMN ¹⁹F ont été enregistrés dans CDCl₃ sur un appareil BRUKER WP 80 à 75,3 MHz. Les déplacements chimiques sont indiqués par rapport au signal de CFCl₃ (référence interne). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil PERKIN-ELMER 141. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de gel de silice sur aluminium KIESELGEL 60 F 254 (MERCK) ; la révélation, après examen sous U.V., est réalisée à l'aide d'une solution à 10 % d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol additionnée d'acide sulfurique (solution pulvérisée sur la plaque de gel de silice puis chauffage). Les séparations par chromatographie ont été réalisées avec le gel de silice MERCK 60 H. Les points de fusion non corrigés ont été déterminés au moyen d'un banc KOFLER. Les analyses centésimales ont été faites par le Service d'Analyse du CNRS à SOLAISE

Mode opératoire général de l'addition du trifluorométhyltriméthylsilane (A).

On dissout 2 mmol de composé carbonylé dans 5 ml de THF anhydre puis on refroidit à 0°C avant d'ajouter 2,2 mmol de CF₃SiMe₃ et une quantité catalytique (1-5 %) de fluorure de tétraéthylammonium (TEAF). On agite pendant 15 min puis on ajoute 2,2 mmol de TEAF et on agite encore pendant 15 min. La solution est ensuite diluée dans 100 ml d'éther, lavée avec 2 fois 10 ml d'eau, puis la phase étherée est séchée sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair.

Mode opératoire général pour les oxydations des trifluorométhylalcools (B).

Le réactif de Dess Martin est préparé selon le mode opératoire de la littérature ;²⁴ il est conservé en solution dans CH₂Cl₂ (0,16 M) sous atmosphère d'azote. L'alcool (1 mmol) est ajouté sous atmosphère d'azote au réactif de Dess Martin (3,7 éq.) et le mélange est agité jusqu'à disparition du produit de départ en CCM. On ajoute alors 30 ml d'éther puis 7 éq. d'une solution 0,26 M de Na₂S₂O₃ dans de l'eau saturée en NaHCO₃. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée (Na₂SO₄) puis les solvants sont évaporés sous vide et le produit brut est purifié par chromatographie éclair.

Mode opératoire général pour les oxydations au PDC (C).

On utilise la technique décrite par Czernecki et coll.²³

Mode opératoire général pour la réduction par le DIBAH (hydrure de diisobutylaluminium) (D).

On dissout la cétone dans du THF anhydre (1 mmol de produit pour 1 ml de THF) et, à -78°C, on additionne lentement 2.2 éq. de DIBAH (1.5M dans le toluène) sous atmosphère d'azote. On agite pendant 1 h à -78°C puis on laisse remonter la température jusqu'à 0°C. Quand la réaction est terminée (CCM), on ajoute 5 éq. d'acide oxalique, agite pendant 1 h, puis on ajoute de la Celite (2 fois le poids de la méthylcétone), agite pendant 5 min, filtre sur Celite, lave abondamment à l'éther et concentre. Le produit brut est alors purifié par chromatographie éclair.

Mode opératoire général pour la réduction par le L-Selectride (tri-sec-butylborohydrure de lithium) (E).

On dissout la cétone dans du THF anhydre (1 mmol de produit pour 1 ml de THF) et, à -78°C, on additionne lentement 3.2 éq. de L-Selectride (1M dans le THF) sous atmosphère d'azote. On agite pendant 1 h à -78°C, puis on laisse remonter la température jusqu'à 0°C. Quand la réaction est terminée (CCM), on ajoute 1 éq. de NaOH à 10 % et 1 éq.

de H₂O₂ à 30 %, puis on agite pendant 24 h à température ambiante. On évapore le THF, lave avec une solution de Na₂S₂O₅, extrait 4 fois avec de l'éther, sèche sur Na₂SO₄, filtre et concentre. Le produit brut est alors purifié par chromatographie éclair.

4-O-benzyl-1-désoxy-3,5-O-éthylidène-1,1,1-trifluorométhyl-D-ribitol (2) et 4-O-benzyl-1-désoxy-3,5-O-éthylidène-1,1,1-trifluorométhyl-D-arabinitol (3).

On suit le mode opératoire A à partir de 1.⁶ Après chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 4/1) on récupère successivement **2** (rdt 43 %), puis **3** (rdt 28 %) sous forme d'huiles.

2 : RMN ¹H (CDCl₃) : 7,39-7,22 (m, 5H, Ph) ; 4,63 (q, 1H, J=5, H-6) ; 4,52 (s, 2H, CH₂Ph) ; 4,26-4,14 (m, 2H, H-2 et H-5e) ; 3,80-3,67 (m, 3H, H-4, H-5a, OH) ; 3,45-3,35 (m, 1H, H-3) ; 1,30 (d, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 136,9 (Ci) ; 128,8*(Co) ; 128,5 (Cp) ; 128,1*(Cm) ; 124,2 (q, ¹J_{C,F}=283, C-1) ; 99,4 (C-6) ; 77,4*(C-3) ; 72,0 (CH₂Ph) ; 71,2 (q, ²J_{C,F}=30,6, C-2) ; 69,8*(C-4) ; 68,6 (C-5) ; 20,2 (Me). RMN ¹⁹F : -75,9. [α]_D²⁹ = -43,7° (c=2,4, CHCl₃). Analyse C₁₄H₁₇F₃O₄, calc. % : C 54,90, H 5,55 ; tr. % : C 54,92, H 5,59.

3 : RMN ¹H (CDCl₃) : 7,40-7,23 (m, 5H, Ph) ; 4,74 (q, 1H, J=5, H-6) ; 4,56 (s, 2H, CH₂Ph) ; 4,25-4,10 (m, 1H, H-2) ; 4,19 (dd, 1H, J_{5e,5a}=10,5, J_{4,5e}=4,5, H-5e) ; 3,77 (d, 1H, J_{3,4}=9,3, H-3) ; 3,65 (td, 1H, J_{4,5a}=9,3, H-4) ; 3,44 (t, 1H, H-5a) ; 3,03 (d, 1H, OH) ; 1,31 (d, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 137,4 (Ci) ; 128,7*(Co) ; 128,3 (Cp) ; 127,9*(Cm) ; 124,6 (q, ¹J_{C,F}=283, C-1) ; 98,9 (C-6) ; 76,2 (C-3) ; 76,2 (C-4) ; 72,7 (CH₂Ph) ; 68,9 (C-5) ; 67,8 (q, ²J_{C,F}=31,1, C-2) ; 20,3 (Me). RMN ¹⁹F : -76,8. [α]_D²⁹ = -45,8° (c=1,57, CHCl₃). Analyse C₁₄H₁₇F₃O₄, calc. % : C 54,90, H 5,55 ; tr. % : C 54,62, H 5,61.

La structure de **2** a été établie, après formation des diacétals bicycliques **2a** et **2b**, à l'aide des valeurs des constantes de couplages.⁵ Le composé **3** n'a donné aucun dérivé bicyclique (forte gêne stérique si CF₃ est axial).

2,4-O-benzylidène-1-désoxy-3,5-O-éthylidène-1,1,1-trifluorométhyl-D-ribitol (2a).

Le composé **2** (0,62 g ; 2 mmol) est dissous dans 10 ml d'éthanol à 95 % et 1 ml d'acide acétique ; on ajoute ensuite 80 mg de Pd/C à 10 % et on place le mélange sous atmosphère d'hydrogène pendant 1h30 (CCM, éther de pétrole-éther 1/1). On filtre et coévapore le filtrat avec du toluène. Le diol obtenu (99 %) est utilisé brut. On dissout ce diol (0,43 g ; 2 mmol) dans 40 ml de toluène puis on ajoute 1,51 g (10 mmol) du diméthylacétal du benzaldéhyde et 38 mg d'acide camphosulfonique. Après 30 min (CCM, éther de pétrole-éther 1/1), on ajoute 400 ml d'éther et on neutralise (NaHCO₃ aqueux). La phase organique est lavée avec 100 ml d'eau puis séchée sur Na₂SO₄. Après évaporation des solvants, le résidu est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 10/1) pour donner **2a** (0,28 g ; 46 %) sous forme d'un solide blanc (F = 118°C). RMN ¹H (C₆D₆) : 7,16-7,08 (m, 5H, Ph) ; 5,11 (s, 1H, CH-Ph) ; 4,24 (q, 1H, J=5, CH-Me) ; 3,92 (dd, 1H, J_{5e,5a}=9,5, J_{4,5e}=4, H-5e) ; 3,82 (dq, 1H, J_{H,F}=5,9, J_{2,3}=9,3, H-2) ; 3,59 (t, 1H, J_{3,4}=9, H-3) ; 3,35 (td, 1H, J_{4,5a}=9, H-4) ; 3,28 (t, 1H, H-5a) ; 1,20 (d, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 135,9 (Ci) ; 129,6 (Cp) ; 128,4*(Cm) ; 126,2*(Co) ; 122,7 (q, ¹J_{C,F}=281, C-1) ; 101,5*(C-Ph) ; 100,1*(C-Me) ; 75,5 (q, ²J_{C,F}=32,3, C-2) ; 72,5*(C-3) ; 72,3*(C-4) ; 68,0 (C-5) ; 20,3 (Me). RMN ¹⁹F : -76,3. [α]_D²³ = -4,4° (c=0,8, CHCl₃). Analyse C₁₄H₁₅F₃O₄, calc. % : C 55,26, H 4,94 ; tr. % : 54,94, H 4,84.

1-désoxy-3,5-O-éthylidène-2,4-O-isopropylidène-1,1,1-trifluorométhyl-D-ribitol (2b).

Le diol brut obtenu précédemment (0,26 g ; 1,2 mmol) est dissous dans 4 ml d'acétone et 1,5 ml (2,4 mmol) de 2,2-diméthoxypropane ; on ajoute 25 mg d'acide camphosulfonique et on chauffe à 60°C pendant 1h (CCM, éther de pétrole-éther 1/1). Le même traitement que précédemment conduit à **2b** (0,3 g ; 98 %) sous forme d'un solide blanc (F = 84°C). RMN ¹H (CDCl₃) : 4,79 (q, 1H, J=5, CH-Me) ; 4,19 (dq, 1H, J_{2,F}=5,8, J_{2,3}=9,8, H-2) ; 4,08 (dd, 1H, J_{5a,5e}=10,4, J_{4,5e}=4,7, H-5e) ; 3,85 (dt, 1H, J_{3,4}=J_{4,5a}=9,6, H-4) ; 3,57 (t, 1H, H-5a) ; 3,56 (t, 1H, H-3) ; 1,56 (s, 3H, Me) ; 1,45 (s, 3H, Me) ; 1,34 (d, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 123,1 (q, ¹J_{C,F}=281, C-1) ; 101,0 (CMe₂) ; 100,0 (CHMe) ; 73,5*(C-3) ; 69,9 (q, ²J_{C,F}=32,0, C-2) ; 68,7 (C-5) ; 65,1*(C-4) ; 28,8, 20,3, 19,4 (3xMe). RMN ¹⁹F : -76,8. [α]_D²⁴ = -8,6° (c=0,8, CHCl₃). Analyse C₁₀H₁₅F₃O₄, calc. % : C 46,87, H 5,86 ; tr. % : C 47,03, H 5,92.

Les alcools **2** et **3** peuvent également être obtenus par réduction de la cétone **10** par le DIBAH (mode opératoire D) ou le L-Selectride (mode opératoire E). Les pourcentages respectifs sont déterminés par RMN ¹H (signaux CH₂Ph et CHCH₃) sur le mélange brut (voir tableau I).

2,3-O-isopropylidène-L-rhamnose (4).

Une légère modification de la technique de Baxter et Perlin⁴² permet d'améliorer significativement le rendement : on remplace le mélange acétone/HCl par acétone/2-méthoxypropène (1,2 éq.)/acide camphosulfonique (3 %) et le rendement est de 94 % (litt.⁴² : 53 %).

2,3-O-isopropylidène-L-rhamnitol (5).

Le composé 4 (16,8 g ; 83 mmol) est dissous dans 200 ml d'eau, puis refroidi à 0°C ; on ajoute goutte à goutte une solution de NaBH₄ (11,76 g ; 310 mmol) dans 100 ml d'eau. Après 4h à température ambiante (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1), on ajoute de l'acide acétique. Après évaporation de l'eau, on rajoute 100 ml de CH₂Cl₂, puis on agite fortement pour mettre le solide en suspension fine, filtre sur Celite, évapore et on obtient 13,6 g (80 %) de 5 utilisé brut.

1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène-L-rhamnitol (6).

A une solution de 1,1 g de NaH à 50 % dans l'huile (23 mmol) dans 15 ml de DMF refroidie à -50°C, on additionne goutte à goutte 4,5 g de 5 brut (22 mmol) dissous dans 10 ml de DMF. Après 15 min d'agitation, on ajoute lentement 1,1 éq. de bromure de benzyle dans 5 ml de DMF et on laisse sous agitation 1h à -30°C, puis 2h à 0°C (CCM, éther de pétrole-acétone 1/1). On ajoute alors lentement 10 ml d'eau et on extrait avec 3x50 ml d'éther. Les phases organiques sont séchées (Na₂SO₄), concentrées et, après chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 4/1), on obtient 3,8 g de 6 (rdt 60 %) utilisé brut pour l'étape suivante. RMN ¹H (CDCl₃) : 7,36-7,26 (m, 5H, Ph) ; 4,59 (d, 1H, J=12,0, CHHPh) ; 4,55 (d, 1H, CHHPh) ; 4,45-4,36 (m, 2H, H-2 et H-3) ; 3,77-3,67 (m, 3H, H-1, H-5) ; 3,43 (dt, 1H, J_{H,OH}=J_{4,5}=6,8, J_{3,4}=2,2, H-4) ; 3,25 (d, 1H, OH-4) ; 2,99 (d, 1H, J=6,9, OH-5) ; 1,48 et 1,37 (2s, 2xMe) ; 1,24 (d, 3H, J=6,3, H-6). RMN ¹³C (CDCl₃) : 137,5 (Ci) ; 128,4*(Co) ; 127,9*(Cm) ; 127,8 (Cp) ; 108,1 (CMe₂) ; 76,0*(C-4) ; 75,8*(C-5) ; 73,6 (CH₂Ph) ; 72,8*(C-2) ; 69,1*(C-3) ; 69,0 (C-1) ; 27,9, 24,9, 20,1 (3xMe).

4-O-benzyl-2,3-O-isopropylidène-L-érythrose (7).

On mélange 5,4 g de NaIO₄(25,2 mmol) dissous dans 10 ml d'eau à une suspension de 18 g de silice dans 150 ml de CH₂Cl₂,²⁶ puis on ajoute 3,8 g (12,8 mmol) de 6 dans 10 ml de CH₂Cl₂. Après 3h (CCM, éther de pétrole-acétone 4/1), on filtre, lave abondamment le précipité avec CH₂Cl₂. Après séchage (Na₂SO₄) et évaporation des solvants, le produit est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 2/1). On récupère 2,4 g de 7 (rdt 78 %). RMN ¹H (CDCl₃) : 9,63 (d, 1H, J=2,1, H-1) ; 7,32-7,26 (m, 5H, Ph) ; 4,60-4,40 (m, 4H, CH₂Ph, H-2 et H-3) ; 3,66 (dd, 1H, J_{4,4}=10,7, J_{3,4}=3,8, H-4) ; 3,48 (dd, 1H, J_{3,4}=3,9, H-4') ; 1,59 (s, 3H, Me) ; 1,39 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 200,4 (C-1) ; 137,4 (Ci) ; 128,4*(Co) ; 127,8 (Cp) ; 127,7*(Cm) ; 110,9 (CMe₂) ; 80,7*(C-2) ; 78,1*(C-3) ; 73,4 (CH₂Ph) ; 67,3 (C-4) ; 26,9 (Me) ; 25,0 (Me). [α]_D²⁶ = -18° (c=1,34, CHCl₃). Analyse C₁₄H₁₈O₄, 0,5 H₂O, calc. % : C 65,12, H 6,97, tr. % : C 65,41, H 7,27.

1-O-benzyl-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-5,5,5-trifluoro-D-ribitol (8) et 5-O-benzyl-1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,1,1-trifluoro-L-arabinitol (9).

On utilise le mode opératoire général A à partir du dérivé 7. On isole successivement (éther de pétrole-éther 4/1) 9 (0,387 g ; 37 %) puis 8 (0,473 g ; 45 %) sous forme d'huiles jaunes.

8 : RMN ¹H (CDCl₃) : 7,42-7,27 (m, 5H, Ph) ; 4,59 (s, 2H, CH₂Ph) ; 4,49 (m, 1H, OH) ; 4,42 (dq, 1H, J_{H,F}=4,5, J_{3,4}=5,3, H-4) ; 4,32 (dd, 1H, J_{2,3}=9,0, H-3) ; 4,06 (m, 1H, H-2) ; 3,73 (dd, 1H, J_{1,1}=10,0, J_{1,2}=8, H-1) ; 3,58 (dd, 1H, J_{1,2}=4,1, H-1') ; 1,41 (s, 3H, Me) ; 1,35 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 137,3 (Ci) ; 128,8*(Co) ; 128,5 (Cp) ; 128,0*(Cm) ; 124,4 (q, ¹J_{CF}=281,7, C-5) ; 109,9 (CMe₂) ; 75,6*(C-2) ; 75,1*(C-3) ; 74,1 (CH₂Ph) ; 68,6 (q, ²J_{CF}=30,3, C-4) ; 68,0 (C-1) ; 27,8 (Me) ; 25,4 (Me). RMN ¹⁹F : -76,9. [α]_D²⁴ = 1,5° (c=1,35, CHCl₃). Analyse C₁₅H₁₉F₃O₄, calc. % : C 56,25, H 5,93 ; tr. % : C 56,45, H 5,93.

9 : RMN ¹H (CDCl₃) : 7,32-7,24 (m, 5H, Ph) ; 4,52 (s, 2H, CH₂Ph) ; 4,43-4,34 (m, 2H, H-3 et H-4) ; 4,11 (dq, 1H, J_{H,F}=7,4, J_{2,3}=9,5, H-2) ; 3,72-3,62 (m, 2H, H-5 et H-5') ; 3,16 (d, 1H, J=9,9, OH) ; 1,47 (s, 3H, Me) ; 1,35 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 137,6 (Ci) ; 128,7*(Co) ; 128,2 (Cp) ; 128,1*(Cm), 124,6 (q, ¹J_{CF}=283, C-1) ; 109,7 (CMe₂) ; 75,5*(C-4) ; 74,0 (CH₂Ph) ; 73,0*(C-3) ; 68,6 (C-5) ; 67,5 (q, ²J_{CF}=30,5, C-2) ; 26,6 (Me) ; 24,4 (Me). RMN ¹⁹F : -78,1. [α]_D²⁶ = 16,5° (c=1,05, CHCl₃). Analyse C₁₅H₁₉F₃O₄, calc. % : C 56,25, H 5,93 ; tr. % : C 56,33, H 6,12.

Détermination de la structure de 8 et 9 :

Après débenzylation (Pd/C, EtOH/AcOH 6/1; H₂ 1 bar) et hydrolyse acide (H₂O/THF 1/1; HCl catal.), 8 conduit au 5-désoxy-5,5,5-trifluoro-D-ribitol ($[\alpha]_D^{28} = -5,1^\circ$ (c=1,3, MeOH); litt.⁵ énantiomère $[\alpha]_D^{26} = 5,5^\circ$ (c=1,5, MeOH)) et 9 au 1-désoxy-1,1,1-trifluoro-L-arabinol ($[\alpha]_D^{24} = 4,9^\circ$ (c=1,3, MeOH); litt.⁵ énantiomère $[\alpha]_D^{28} = -4,4^\circ$ (c=2,7, MeOH)).

Les alcools 8 et 9 peuvent également être obtenus par réduction de la cétone 12 par le DIBAH (mode opératoire D) ou le L-Selectride (mode opératoire E). Les pourcentages respectifs sont déterminés par RMN ¹H (signaux méthyle et CH₂Ph) sur le mélange brut (voir tableau I).

4-O-benzyl-1-désoxy-3,5-O-éthylidène-1,1,1-trifluoro-D-érythro-2-pentulose (10).

On suit le mode opératoire B à partir du mélange 2+3. La réaction (CCM, éther de pétrole-éther 1/1) dure 1h30 et, après chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 2/1), on obtient 10 sous forme d'un miel (mélange de cétone et d'hydrate généralement très fortement majoritaire. *Hydrate* : RMN ¹H (CDCl₃) 7,37-7,23 (m, 5H, Ph) ; 5,24 (s, 2H, OH) ; 4,71 (q, 1H, J=5, CH-CH₂) ; 4,58 (d, 1H, J_{gem}=11,3, CHHPh) ; 4,56 (d, 1H, CHHPh) ; 4,28 (dd, 1H, J_{4,5e}=4,9, J_{5a,5e}=10,8, H-5e) ; 4,07 (td, 1H, J_{3,4}=J_{4,5a}=9,7, H-4) ; 3,86 (d, 1H, H-3) ; 3,49 (t, 1H, H-5a) ; 1,33 (d, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 136,1 (Ci) ; 128,9*(Cm) ; 128,8 (Cp) ; 128,3*(Co) ; 122,5 (q, ¹J_{CF}=288, C-1) ; 99,5 (CH-Me) ; 93,3 (q, ²J_{CF}=31,7, C-2) ; 77,2*(C-4) ; 72,2 (CH₂Ph) ; 69,0*(C-3) ; 67,8 (C-5) ; 20,2 (Me). RMN ¹⁹F : -83,2 (-77,3 pour la cétone). $[\alpha]_D^{24} = -39,7^\circ$ (c=1,38, CHCl₃). Malgré un séchage au dessiccateur en présence de P₂O₅, il n'a pas été possible d'éliminer totalement l'eau. Analyse pour C₁₄H₁₅F₃O₄, 0,5 H₂O, calc. % : C 53,67, H 5,11 ; tr. % : C 53,53, H, 5,37.

4-O-benzyl-1-désoxy-3,5-O-éthylidène-D-érythro-2-pentulose (11).

On dissout 1,3 g (5,5 mmol) de 3-O-benzyl-2,4-O-éthylidène-D-érythro-2-pentulose 16 dans 20 ml de THF anhydre et on refroidit à -78°C. On ajoute ensuite sous atmosphère d'azote 6,9 ml (11 mmol) d'une solution de MeLi 1,6M dans l'éther et on laisse lentement remonter la température jusqu'à 0°C. Après 2h (CCM, éther de pétrole-AcOEt 2/1), on rajoute 12 ml de méthanol et 6 ml d'eau avant d'évaporer les solvants volatils. On ajoute ensuite 20 ml d'eau et extrait au CH₂Cl₂ (3x50 ml). Les phases organiques sont ensuite séchées (Na₂SO₄), filtrées et concentrées, et le mélange des deux alcools 30 et 31 est utilisé brut pour l'oxidation suivant le mode opératoire C : la réaction dure 16h (CCM, éther de pétrole-éther 1/1). Le composé 11 est obtenu sous forme d'un liquide jaune foncé (rdt 76 %). RMN ¹H (CDCl₃) : 7,29 (m, 5H, Ph) ; 4,67 (q, 1H, J=5, CH-Me) ; 4,54 (d, 1H, J_{gem}=11,6, CHHPh) ; 4,51 (d, 1H, CHHPh) ; 4,13 (dd, 1H, J_{4,5e}=4,8, J_{5a,5e}=10,6, H-5e) ; 3,95 (d, 1H, J_{3,4}=9,1, H-3) ; 3,61 (dt, 1H, J_{4,5a}=9,1, H-4) ; 3,42 (t, 1H, H-5a) ; 2,19 (s, 3H, H-1) ; 1,33 (d, 3H, CH-Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 204,5 (C-2) ; 137,5 (Ci) ; 128,5*(Co) ; 128,5 (Cp) ; 128,1*(Cm) ; 98,8 (CH-Me) ; 83,6*(C-3) ; 72,5 (CH₂Ph) ; 69,0*(C-4) ; 68,7 (C-5) ; 27,1 (C-1) ; 20,4 (CH-Me). $[\alpha]_D^{26} = -6^\circ$ (c=0,97, CHCl₃). Analyse C₁₄H₁₈O₄, calc. % : C 67,20, H 7,20 ; tr. % : C 66,91, H 7,60.

5-O-benzyl-1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,1,1-trifluoro-L-érythro-2-pentulose (12).

On suit le mode opératoire B à partir du mélange 8+9. Après chromatographie éclair (éther de pétrole-acétone 9/1), on récupère un mélange de la cétone majoritaire (notée M en RMN ¹H) et de son hydrate dans des proportions voisines (rdt 96 %). RMN ¹H (CDCl₃) : 5,67 (s, OH) ; 4,92 (d, J=6,8, H-3M) ; 4,67-4,25 (m, H-3,H-4, H-4M, 2xCH₂Ph) ; 3,91-3,81 (syst ABX, H-5, H-5') ; 3,52-3,36 (syst ABX, H-5M, H-5'M) ; 1,57 (s, Me M) ; 1,51 (s, Me) ; 1,36 (s, Me+Me M). RMN ¹³C (CDCl₃) : 12, 187,0 (q, ²J_{CF}=34,5, C-2) ; 137,0 (Ci) ; 128,5*(Co) ; 128,4 (Cp) ; 128,2*(Cm) ; 115,7 (q, ¹J_{CF}=291,1, C-1) ; 111,6 (CMe₂) ; 78,4*(C-3) ; 77,6*(C-4) ; 73,4 (CH₂Ph) ; 66,3 (C-5) ; 27,0 (Me) ; 25,3 (Me). RMN ¹⁹F : -77,8. RMN ¹³C (CDCl₃) *hydrate* : 136,2 (Ci) ; 128,9*(Co) ; 128,6 (Cp) ; 128,1*(Cm) ; 123,0 (q, ¹J_{CF}=287,6, C-1) ; 110,1 (CMe₂) ; 93,3 (q, ²J_{CF}=31,5, C-2) ; 76,0*(C-3) ; 75,9*(C-4) ; 74,5 (CH₂Ph) ; 68,4 (C-5) ; 27,0 (Me) ; 25,3 (Me). RMN ¹⁹F : -84,8. $[\alpha]_D^{28} = -22,9^\circ$ (c=0,9, CHCl₃). Analyse C₁₅H₁₇F₃O₄, 0,5 H₂O, calc. % : C 55,05, H 5,50 ; tr. % : C 54,74, H 5,47.

5-O-benzyl-1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-L-érythro-2-pentulose (13).

Le composé 5 est transformé en 2,3-O-isopropylidène-L-érythro-2-pentulose 17 selon Baxter et Perlin,⁴² puis en dérivé du ribitol 18 selon Mekki et coll.³³ et enfin benzylé pour donner 19 (voir partie exp. correspondante). Le composé 19 est oxydé selon le mode opératoire C. La réaction, suivie en CCM (éther de pétrole-éther 1/1), dure 5h et le rendement est de 74 %. RMN ¹H (CDCl₃) : 7,30 (m, 5H, Ph) ; 4,56 (m, 1H, H-4) ; 4,48 (d, 1H, J_{3,4}=8, H-3) ; 4,43 (s, 2H, CH₂Ph) ; 3,60 (dd, 1H, J_{5,5'}=10,5, J_{4,5}=3,5, H-5) ; 3,44 (dd, 1H, J_{4,5'}=4,1, H-5') ; 2,17 (s, 3H, MeCO) ; 1,60 (s, 3H, Me) ; 1,38 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 208,5 (C-2) ; 137,6 (Ci) ; 128,3*(Co) ; 127,8*(Cm) ; 127,7 (Cp) ; 110,2 (CMe₂) ; 80,9*(C-3) ; 77,5*

(C-4) ; 73,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$) ; 68,0 (C-5) ; 28,2 (C-1) ; 26,8 (Me) ; 24,8 (Me). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -50,6^\circ$ ($c=1,84$, CHCl_3). Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$, calc. % : C 68,16, H 7,57 ; tr. % : C 68,43, H 7,26.

3,4-O-isopropylidène-1,5,6-tridésoxy-1,1,1-trifluoro-D-érythro-hex-5-én-2-ulose (14).

Le produit **14** peut être obtenu à partir de **27** ou directement à partir de **26 β** (0,8 g ; 2 mmol) est dissous dans 8 ml d'acétone puis on ajoute 1,45 g de NaI (5 éq.) et on chauffe pendant 3h à 80°C en autoclave (CCM, éther de pétrole-AcOEt 1/1). Après évaporation de l'acétone, on ajoute 100 ml d'éther et on lave avec 2 fois 30 ml d'une solution de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ saturée. La phase organique est ensuite séchée (Na_2SO_4) puis concentrée et le résidu est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole-AcOEt 6/1). On obtient 0,4 g (88 %) d'un mélange de **14** et de son hydrate ($\approx 1/2$). **14** : RMN ^1H (CDCl_3) ; 6,27 (ddd, 1H, $J_{4,5}=6,1$, $J_{\text{cis}}=10,5$, $J_{\text{tr}}=16,8$, H-5) ; 5,52 (dt, 1H, $J_{4,6t}=J_{\text{gem}}=1,5$, H-6t) ; 5,37 (dt, 1H, $J_{4,6c}=1,5$, H-6c) ; 4,82 (t, 1H, $J_{3,4}=6,3$, H-4) ; 4,39 (d, 1H, H-3) ; 1,59 (s, 3H, Me) ; 1,43 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 189,0 (q, $^2J_{\text{CF}}=33,5$, C-2) ; 133,6 (C-5) ; 120,5 (q, $^1J_{\text{CF}}=288$, C-1) ; 118,6 (C-6) ; 110,1 ($\underline{\text{C}}\text{Me}_2$) ; 99,6 (C-3) ; 78,2 (C-4) ; 27,0 (Me) ; 25,3 (Me). RMN ^{19}F : -84,1. $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -13,9^\circ$ ($c=1,48$, CHCl_3). Hydrate : RMN ^1H (CDCl_3) : 5,66 (ddd, 1H, $J_{4,5}=6,9$, $J_{\text{cis}}=10,0$, $J_{\text{tr}}=16,9$, H-5) ; 5,49 (dt, 1H, $J_{4,6t}=J_{\text{gem}}=1,5$, H-6t) ; 5,34 (dt, 1H, $J_{4,6c}=1,5$, H-6c) ; 5,09 (d, 1H, $J_{3,4}=7,6$, H-3) ; 4,98 (t, 1H, H-4) ; 3,71 (s, 2H, OH) ; 1,65 (s, 3H, Me) ; 1,43 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 131,0 (C-5) ; 122,5 (q, $^1J_{\text{CF}}=288,1$, C-1) ; 121,1 (C-6) ; 112,0 ($\underline{\text{C}}\text{Me}_2$) ; 93,6 (q, $^2J_{\text{CF}}=31,4$, C-2) ; 79,2*(C-4), 67,1*(C-3) ; 26,5 (Me) ; 25,1 (Me). RMN ^{19}F : -77,6. Cette cétone **14** est très instable et la microanalyse n'a pas été effectuée.

On peut également obtenir **14** en dissolvant le dérivé iodé **27** brut (0,1 g ; 0,23 mmol) dans 2 ml de 1,2-diméthoxyéthane et 0,2 ml d'eau. On ajoute 0,35 g de zinc activé et on chauffe pendant 5h à 80°C. Une filtration sur Celite suivie du traitement habituel donne un mélange 9/1 de **14** et **28** (rdt 62 %).

1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,1,1-trifluoro-D-glycéro-2-tétrulose (15).

Le composé **15** est obtenu selon le mode opératoire B à partir du mélange d'alcools **22+23**. La réaction dure 2h à température ambiante (CCM, éther de pétrole-acétone 4/1). Après chromatographie éclair (éther de pétrole-acétone 8/1), on obtient **15** (83 %) très majoritairement sous forme de son hydrate ($\approx 9/1$ par RMN ^1H). RMN ^1H (CDCl_3) : 4,94 (dd, 1H, $J_{3,4}=4,9$, $J_{3,4t}=7,4$, H-3cet) ; 4,36-4,06 (m, H-3, H-4, OH et H-4cet) ; 1,50 (s, Me) ; 1,43 (s, 2xMe cet) ; 1,42 (s, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3) **15** : 189,3 (q, $^2J_{\text{CF}}=31,3$, C-2) ; 115,6 (q, $^1J_{\text{CF}}=292,4$, C-1) ; 112,5 ($\underline{\text{C}}\text{Me}_2$) ; 76,6 (C-3) ; 65,8 (q, $^4J_{\text{CF}}=1,1$, C-4) ; 25,6 (2xMe). Hydrate : 122,7 (q, $^1J_{\text{CF}}=286,7$, C-1) ; 110,9 ($\underline{\text{C}}\text{Me}_2$) ; 92,4 (q, $^2J_{\text{CF}}=31,6$, C-2) ; 75,0 (C-3) ; 65,0 (q, $^4J_{\text{CF}}=2,1$, C-4) ; 26,0 (Me) ; 25,1 (Me). RMN ^{19}F : -84,3 (hyd) ; -76,5 (cet). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 1,8^\circ$ ($c=1,83$, CHCl_3). Analyse $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$, H_2O , calc. % : C 38,89, H 5,09 ; tr. % : C 38,92, H 5,38.

1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-D-glycéro-2-tétrulose (16).

Le composé **16** est obtenu selon le mode opératoire C à partir du mélange d'alcools **20+21**. La réaction dure 8h (CCM, éther de pétrole-acétone 2/1) et après chromatographie éclair (éther de pétrole-acétone 9/1) on obtient la cétone **16** (rdt 96 %). Ce produit est très hygroscopique. RMN ^1H (CDCl_3) : 4,40*(dd, 1H, $J_{3,4}=5,5$, $J_{3,4t}=7,6$, H-3) ; 4,19* (dd, 1H, $J_{4,4}=8,6$, H-4) ; 3,99*(dd, 1H, H-4) ; 2,25 (s, 3H, MeCO) ; 1,49 (s, 3H, Me) ; 1,39 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 208,9 (C-2) ; 110,8 ($\underline{\text{C}}\text{Me}_2$) ; 80,3 (C-3) ; 66,2 (C-4) ; 26,1, 25,9, 24,8 (3xMe). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = 95^\circ$ ($c=2,5$, CHCl_3). Analyse $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$, $0,25 \text{H}_2\text{O}$, calc. % : C 56,56, H 8,08 ; tr. % : C 56,81, H 8,10.

2,3-O-isopropylidène-L-erythrose (17).

Préparé selon Baxter et Perlin⁴² avec un rendement de 79 %. RMN ^1H en accord avec Defoin et coll.⁴³ RMN ^{13}C (CDCl_3) : 113,4 ($\underline{\text{C}}\text{Me}_2\alpha$) ; 112,3 ($\underline{\text{C}}\text{Me}_2\beta$) ; 101,7 (C-1 β) ; 97,4 (C-1 α) ; 85,1*(C-2 β) ; 79,9*(C-3 β) ; 79,5*(C-2 α) ; 78,2* (C-3 α) ; 71,8 (C-4 β) ; 67,6 (C-4 α) ; 26,1 (Me β) ; 25,9 (Me α) ; 24,8 (Me α) ; 24,7 (Me β).

5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-D-ribitol (18).

Dans un tricol contenant 50 ml de THF anhydre, on ajoute 16 ml (48 mmol) de CH_3MgBr 3M dans l'éther puis on refroidit à -50°C et additionne 4,5 g (28,1 mmol) de **17** dissous dans 10 ml de THF anhydre. On laisse remonter la température et, après 2h (CCM, éther-éther de pétrole 4/1), on ajoute de l'eau, filtre sur Celite, lave à l'éther, sèche sur Na_2SO_4 , évapore les solvants et purifie par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 3/2). On récupère 4,6 g de **18** (93 %). RMN ^1H (CDCl_3) : 4,38 (m, 2H, OH) ; 4,28 (dt, 1H, $J_{1,2}=4,7$, $J_{2,3}=8,4$, H-2) ; 3,92 (m, 2H, H-1) ; 3,85-3,64 (m, 2H, H-3, H-4) ; 1,39 (s, 3H, Me) ; 1,35 (s, 3H, Me) ; 1,30 (d, 3H, $J=5,7$, H-5). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 108,4 ($\underline{\text{C}}\text{Me}_2$) ; 81,4* (C-2) ; 77,2*(C-3) ; 65,8 (C-4) ; 60,7 (C-1) ; 27,9 (Me) ; 25,3 (Me) ; 20,6 (C-5). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -12,2^\circ$ ($c=2,38$, CHCl_3).

1-O-benzyl-5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-D-ribitol (19).

Le composé **18**³³ (1,4 g ; 7,95 mmol) est ajouté à une suspension de NaH à 50 % dans l'huile (400 mg, 10 mmol) dans 35 ml de THF anhydre à -30°C. Après 10 min, on ajoute goutte à goutte 1,33 ml (9,52 mmol) de bromure de benzyle et on laisse remonter à température ambiante. Après 2h (CCM, éther de pétrole-éther 1/4), on ajoute 35 ml d'eau, évapore, additionne 65 ml d'éther et 10 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2x50 ml), séchée (Na₂SO₄), filtrée et concentrée ; après chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 4/1) on isole **19** sous forme d'un liquide jaune (2,01 g ; 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) : 7,54 (m, 5H, Ph) ; 4,66 (d, 1H, J=5,4, OH) ; 4,52 (s, 2H, CH₂Ph) ; 4,29 (ddd, 1H, J_{1,2}=3,2, J_{2,3}=6, J_{1,2}=8, H-2) ; 3,80 (dd, 1H, J_{1,1}=10,2, H-1) ; 3,75 (dd, 1H, J_{3,4}=9, H-3) ; 3,59 (m, 1H, J_{4,5}=5,9, H-4) ; 3,51 (dd, 1H, H-1') ; 1,33 (s, 3H, Me) ; 1,27 (s, 3H, Me) ; 1,12 (s, 3H, H-5). RMN ¹³C (CDCl₃) : 136,7 (Ci) ; 128,6*(Co) ; 128,2 (Cp) ; 128,0*(Cm) ; 108,4 (CMe₂) ; 82,0*(C-2) ; 75,4*(C-3) ; 73,9 (CCH₂Ph) ; 68,6 (C-1) ; 65,3*(C-4) ; 28,0, 25,4, 20,3 (3xMe). [α]_D²² = -6,8° (c=1,87, CHCl₃). Analyse C₁₅H₂₂O₄, calc. % : C 67,67, H 8,27 ; tr. % : C 67,32, H 8,58.

Le composé **19** peut également être obtenu par réduction de la cétone **13** par le L-Selectride (mode opératoire E), ou par le DIBAH (mode opératoire D) ; dans ce dernier cas, on obtient un mélange de **19** et **32** (voir tableau I) séparés par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 4/1). Les pourcentages respectifs ont été déterminés par RMN ¹H (doublets méthyle) sur le mélange brut. Après débénylation et hydrolyse acide (cf. **30** et **31**), **19** conduit au 5-désoxy-D-ribitol ([α]_D²⁵ = -10,8° (c=3,5, MeOH) ; litt.³¹ : énantiomère [α]_D²¹ = 11,8° (c=1, MeOH)).

1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-D-thréitol (20) et 1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-D-érythritol (21).

Obtenus avec un rendement de 72 % selon Mulzer et Angermann³⁵ dans un rapport 1/3. Ces deux alcools sont également obtenus en mélange par réduction de la cétone **16** par le DIBAH (mode opératoire D) ou le L-Selectride (mode opératoire E). Les pourcentages respectifs (voir tableau I) ont été déterminés par RMN ¹H (signal H-1) sur le mélange brut. RMN ¹H (CDCl₃) : 4,30-3,50 (m, CH et OH) ; 1,43 (s, 2xMe) ; 1,36 (s, 2xMe) ; 1,17 (d, 3H, J=6,3, H-1 **26**) ; 1,13 (d, 3H, J=6,4, H-1 **20**). RMN ¹³C (CDCl₃) **20** : 109,2 (CMe₂) ; 79,6*(C-2) ; 67,1*(C-3) ; 65,0 (C-4) 26,5 (Me) ; 25,2 (Me) ; 18,6 (C-1). **21** : 19,6 (CMe₂) ; 80,5*(C-2) ; 68,8*(C-3) ; 66,1 (C-4) ; 26,7 (Me) ; 25,4 (Me) ; 18,8 (C-1).

1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,1,1-trifluoro-D-thréitol (22) et 1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,1,1-trifluoro-D-érythritol (23).

On utilise le mode opératoire A à partir du 2,3-O-isopropylidène-D-glycéraldéhyde.²⁶ Après chromatographie éclair (éther de pétrole-acétone 4/1) on isole le mélange des alcools **22+23** (53 %), inséparables par chromatographie. Le dosage **22/23** (60/40) a été effectué par RMN ¹H sur les signaux méthyle. RMN ¹H (CDCl₃) : 4,40-3,80 (m, H-2, H-3, H-4) ; 3,45 (d, J=4,7, OH **22**) ; 3,21 (d, J=8,3, OH **23**) ; 1,47 et 1,41 (2s, Me **23**) ; 1,45 et 1,38 (2s, Me **22**). RMN ¹³C (CDCl₃) **22** : 124,4 (q, ¹J_{CF}=282, C-1) ; 109,9 (CMe₂) ; 73,7 (q, ³J_{CF}=1, C-3) ; 70,1 (q, ²J_{CF}=29,7, C-2) ; 64,7 (q, ⁴J_{CF}=1,6, C-4) ; 26,3 et 25,2 (2xMe). **23** : 124,2 (q, ¹J_{CF}=282, C-1) ; 110,8 (CMe₂) ; 72,7 (q, ³J_{CF}=1,7, C-3) ; 69,9 (q, ³J_{CF}=30,7, C-2) ; 66,3 (q, ⁴J_{CF}=1,5, C-4) ; 26,2 et 25,2 (2xMe). RMN ¹⁹F **22** : -77,9 (J_{HF2}=6,9) ; **23** : -77,1 (J_{HF2}=7,3). Analyse C₇H₁₁F₃O₃, calc. % : C 42,00, H 5,55 ; tr. % : C 42,28, H 5,71.

Le mélange **22+23** peut également être obtenu par réduction de la cétone **15** par le DIBAH (mode opératoire D) ou le L-Selectride (mode opératoire E). Les pourcentages respectifs (voir tableau I) ont été déterminés par RMN ¹H (signaux méthyle) et ¹⁹F sur le mélange brut.

Détermination de la structure du composé **22** :

Dans 2 ml d'acétonitrile, on ajoute 42 mg (1.1 éq.) de NaH puis 160 mg du mélange **22+23** (92/8). Après 10 min, on ajoute 6 éq. de MeI et on agite pendant 2h (CCM, éther de pétrole-éther 2/1). On ajoute alors 0,5 ml d'eau, évapore l'acétonitrile et MeI puis on extrait avec 3 fois 5 ml d'éther. Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées. Le 1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-2-O-méthyl-1,1,1-trifluoro-D-thréitol est alors isolé par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 6/1) avec un rendement de 66 % et utilisé brut (l'isomère minoritaire n'a pas été isolé). RMN ¹H (CDCl₃) : 4,26*(q, 1H, J_{2,3}=J_{3,4}=6,7, H-3) ; 4,07*(dd, 1H, J_{4,4'}=6,4, H-4) 3,81*(dd, 1H, H-4') ; 3,65 (s, 3H, OMe) ; 3,50 (quint, J_{HF}=6,7, H-2) ; 1,45 (s, 3H, Me) ; 1,39 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 124,3 (q, ¹J_{CF}=284,8, C-1) ; 109,8 (CMe₂) ; 80,5 (q, ²J_{CF}=28,6, C-2) ; 74,1 (q, ³J_{CF}=1,6, C-3) ; 65,7 (q, ⁴J_{CF}=1,8, C-4) ; 61,5 (OMe) ; 26,4 (Me) ; 25,5 (Me). RMN ¹⁹F : -74,5. Ce composé (0,1 g ; 0,46 mmol) est dissous dans 4 ml de THF et on ajoute 0,3 g de résine IR 120 (H*) ; on agite à 30°C pendant 3h (CCM, éther de pétrole-éther 2/1), filtre la résine et lave abondamment à l'éther. Le produit est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 4/1). On obtient 70 mg (88 %) de 1-désoxy-2-O-

méthyl-1,1,1-trifluoro-D-thréitol. $[\alpha]_D^{28} = -7,5^\circ$ ($c=0,5$, CHCl_3) ; litt.³ : $[\alpha]_D^{23} = -7,2^\circ$ ($c=0,29$, CHCl_3). RMN ^1H (CDCl_3) : 3,93-3,60 (m, 6H) ; 3,65 (s, 3H, OMe). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 124,7 (q, $^1J_{\text{CF}}=282,2$, C-1) ; 78,3 (q, $^2J_{\text{CF}}=29,2$, C-2) ; 69,3 (q, $^3J_{\text{CF}}=1,6$, C-3) ; 62,8 (q, $^4J_{\text{CF}}=1,8$, C-4) ; 61,6 (OMe). RMN ^{19}F : -74,1.

1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-1,1,1-trifluoro-D-ribo-2-hexulose (25).

On utilise le mode opératoire A à partir de **24** préparé selon Hough et coll.²⁹. Le produit **25** (α/β : 3/1) est purifié par chromatographie éclair (CH_2Cl_2 -méthanol : 15/1) sous forme d'huile jaune clair (rdt 92 %). **25 α** : RMN ^1H (CDCl_3) : 4,90-4,70 (m, 2H, H-3, H-4) ; 4,36 (q, 1H, $J_{4,5}=J_{5,6}=J_{5,6}=3,5$, H-5) ; 3,82 (dd, 1H, $J_{6,6}=12,4$, H-6) ; 3,73 (dd, 1H, H-6') ; 2,65 (m, 2H, OH) ; 1,64 (s, 3H, Me) ; 1,43 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 122,2 (q, $^1J_{\text{CF}}=284$, C-1) ; 116,9 ($\underline{\text{CMe}}_2$) ; 99,5 (q, $^2J_{\text{CF}}=32,1$, C-2) ; 84,4*(C-3) ; 80,7*(C-4) ; 79,7*(C-5) ; 62,0 (C-6) ; 26,1 (Me) ; 24,7 (Me). RMN ^{19}F : -84,3. **25 β** : RMN ^1H (CDCl_3) : 4,90-4,70 (m, 2H, H-3, H-4) ; 4,62 (m, 2H, OH) ; 4,51 (m, 1H, H-5) ; 3,82-3,66 (m, 2H, H-6, H-6') ; 1,51 (s, 3H, Me) ; 1,36 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 121,9 (q, $^1J_{\text{CF}}=284,4$, C-1) ; 114,0 ($\underline{\text{CMe}}_2$) ; 103,3 (q, $^2J_{\text{CF}}=33,3$, C-2) ; 87,6*(C-3) ; 86,6*(C-4) ; 81,7*(C-5) ; 63,3 (C-6) ; 25,7 (Me) ; 24,8 (Me). RMN ^{19}F : -79,2. $[\alpha]_D^{20} = -0,8^\circ$ ($c=4,5$, CHCl_3). Analyse $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5$, calc. % : C 41,86, H 5,04 tr. % : C 41,82, H 5,21.

1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-2,6-di-O-méthanesulfonyl-1,1,1-trifluoro-D-ribo-2-hexulose (26).

On dissout 0,5 g (1,95 mmol) de **25** dans 5 ml de CH_2Cl_2 anhydre et on additionne 0,81 ml (3 éq.) de triéthylamine. On refroidit à -78°C puis on ajoute 0,35 ml (2,3 éq.) de MsCl et on laisse revenir à température ambiante (CCM, éther de pétrole-AcOEt 2/1). Après 20 min, on ajoute 100ml d'éther et on lave 3 fois 5 ml d'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et les solvants sont évaporés à froid. Après chromatographie éclair (éther de pétrole-AcOEt 3/1) on isole successivement **26 β** (580 mg ; 73 %) puis **26 α** (200 mg ; 25 %) ; ces 2 produits sont très instables et doivent être conservés à -18°C . La détermination de structure (α ou β) a été faite d'après la RMN ^{19}F .³⁰

26 α : RMN ^1H (CDCl_3) : 5,06-5,05 (m, 1H, H-5*) ; 4,97-4,89 (m, 2H, H-3*, H-4*) ; 4,43 (dd, 1H, $J_{5,6}=2,9$, $J_{6,6}=11,7$, H-6) ; 4,40 (dd, 1H, $J_{5,6}=3,2$, H-6') ; 3,22 (s, 3H, OMs) ; 3,05 (s, 3H, OMs) ; 1,69 (s, 3H, Me) ; 1,40 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 120,7 (q, $^1J_{\text{CF}}=285,3$, C-1) ; 117,4 ($\underline{\text{CMe}}_2$) ; 106,8 (q, $^2J_{\text{CF}}=34,1$, C-2) ; 85,6*(C-3) ; 81,7*(C-4) ; 80,0*(C-5) ; 67,6 (C-6) ; 41,1 (OMs) ; 37,4 (OMs) ; 25,6 (Me) ; 25,1 (Me). RMN ^{19}F : -82,9. $[\alpha]_D^{26} = 39^\circ$ ($c=2,13$, CHCl_3). **26 β** : RMN ^1H (CDCl_3) : 5,33 (d, 1H, $J_{3,4}=6,1$, H-3) ; 4,94-4,89 (m, 1H, H-4) ; 4,68-4,53 (m, 2H, H-6, H-6') ; 4,46 (q, 1H, $J_{4,5}=J_{5,6}=5,6=7,3$) ; 3,23 (s, 3H, OMs) ; 3,10(s, 3H, OMs) ; 1,55 (s, 3H, Me) ; 1,36 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 120,3 (q, $^1J_{\text{CF}}=286,5$, C-1) ; 117,1 ($\underline{\text{CMe}}_2$) ; 109,3 (q, $^2J_{\text{CF}}=34,0$, C-2) ; 88,3*(C-3) ; 86,5*(q, $^4J_{\text{CF}}=0,8$, C-4) ; 79,5*(C-5) ; 67,4 (C-6) ; 41,7 (OMs) ; 37,7 (OMs) ; 26,2 (Me) ; 25,0 (Me). RMN ^{19}F : -78,8. $[\alpha]_D^{26} = -9,5^\circ$ ($c=1,5$, CHCl_3).

1-désoxy-6-iodo-3,4-O-isopropylidène-2-O-méthanesulfonyl-1,1,1-trifluoro- α -D-ribo-hexulose (27).

Le composé **26 α** (0,2 g ; 0,48 mmol) est dissous dans 2 ml d'acétone puis on ajoute 0,36 g de NaI (5 éq.) et on chauffe à 80°C pendant 9h en autoclave (CCM, éther de pétrole-AcOEt 2/1). Après avoir refroidi, on évapore, reprend avec 30 ml d'éther, lave avec 2 fois 5 ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ aqueux puis la phase organique est séchée (Na_2SO_4) et les solvants sont évaporés. Après une chromatographie éclair (éther de pétrole-AcOEt 6/1), on obtient 0,15 g (72 %) de **27**. RMN ^1H (CDCl_3) : 4,88 (d, 1H, $J_{3,4}=6,8$, H-3) ; 4,85-4,80 (m, 1H, $\Sigma J=14,8$, H-5) ; 4,63 (dd, 1H, $J_{4,5}=3,6$, H-4) ; 3,31 (dd, 1H, $J_{6,6}=11$, $J_{5,6}=4,7$, H-6) ; 3,24 (dd, 1H, $J_{5,6}=6,5$, H-6') ; 3,14 (s, 3H, OMs) ; 1,63 (s, 3H, Me) ; 1,33 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 119,5 (q, $^1J_{\text{CF}}=285,5$, C-1) ; 116,3 ($\underline{\text{CMe}}_2$) ; 105,7 (q, $^2J_{\text{CF}}=34,0$, C-2) ; 85,9*(C-3) ; 83,0*(C-4) ; 80,5*(C-5) ; 40,1 (OMs) ; 24,6 (Me) ; 24,1 (Me) ; 2,6 (C-6). RMN ^{19}F : -82,7. $[\alpha]_D^{26} = 35^\circ$ ($c=3,43$, CHCl_3). Du fait du peu de produit obtenu, la microanalyse n'a pas été effectuée.

3-4-O-isopropylidène-1,5,6-tridésoxy-1,1,1-trifluoro-D-thréo-hex-5-én-2-ulose (28).

Obtenu presque exclusivement sous forme d'hydrate à partir de **27** en mélange avec **14** (voir synthèse de **14**). RMN ^1H (CDCl_3) : 5,98 (ddd, 1H, $J_{4,5}=5,9$, $J_{\text{cis}}=10,5$, $J_{\text{r}}=16,8$, H-5) ; 5,42 (dt, $J_{4,6\text{t}}=J_{\text{gem}}=1,4$, H-6t) ; 5,29 (dt, $J_{4,6\text{c}}=1,4$, H-6c) ; 4,59 (dt, 1H, $J_{3,4}=5,7$, H-4) ; 4,16 (d, 1H, H-3) ; 1,57 (s, 3H, Me) ; 1,42 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 134,8 (C-5) ; 122,1 (q, $^1J_{\text{CF}}=284,7$, C-1) ; 117,5 (C-6) ; 112,6 ($\underline{\text{CMe}}_2$) ; 100,8 (q, $^2J_{\text{CF}}=33,5$, C-2) ; 80,2*(C-3) ; 71,7*(C-4) ; 28,0 (Me) ; 25,8 (Me). RMN ^{19}F : -82,9. $[\alpha]_D^{26} = 15^\circ$ ($c=1,2$, CHCl_3). **28** peut également être obtenu en isomérisant **14** (Et_3N , CHCl_3 , 50°C , 6h).

5-désoxy-2,3-O-isopropylidène-5,5,5-trifluoro-D-ribose (29).

Le composé **33** (50 mg ; 0,22 mmol) est dissous dans 10 ml de CH_2Cl_2 anhydre puis le mélange est refroidi à -78°C et on fait barboter de l'ozone pendant 5 min (appareil Ozonair 5000V ; 0,8 % O_3 dans O_2 ; débit 1 mmol/5min).

On ajoute ensuite 0,1 ml de triéthylamine⁴⁴ à -78°C, et on laisse remonter à température ambiante en agitant. Après 4h, on évapore les solvants et le résidu est purifié par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 5/1). On obtient 35 mg (70 %) de **29** sous forme d'un mélange α/β ($\approx 2/1$). RMN ¹H (CDCl₃) **29 α** : 5,45 (ddd, 1H, J_{1,OH}=11,5, J_{1,2}=2,1, J_{1,3}=0,8, H-1) ; 4,89 (dd, 1H, J_{2,3}=6,3, H-3) ; 4,69-4,65 (m, 1H, H-2) ; 4,39 (q, 1H, J_{4F}=8,7, H-4) ; 4,08 (d, 1H, OH) ; 1,57 (s, 3H, Me) ; 1,41 (s, 3H, Me). **29 β** : 5,59 (d, 1H, J_{1,OH}=3,3, H-1) ; 4,98 (dd, 1H, J_{3,4}=1,9, J_{2,3}=5,9, H-3) ; 4,69-4,65 (m, 1H, H-2) ; 4,43 (qd, 1H, J_{4F}=8,5, H-4) ; 3,71 (d, 1H, OH) ; 1,51 (s, 3H, Me) ; 1,35 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : voir réf. 5. RMN ¹⁹F : **29 α** : -77,3 ; **29 β** : -76,7. [α]_D²⁹ = 12,5° (c=1,5 ; CHCl₃). Analyse C₈H₁₁F₃O₄, calc. % : C 42,11, H 4,82 ; tr. % : C 42,02, H 4,84.

4-O-benzyl-1-désoxy-3,5-O-éthylidène-D-arabinitol (**30**) et 4-O-benzyl-1-désoxy-3,5-O-éthylidène-D-ribitol (**31**).

On dissout 1,3 g (5,5 mmol) de **16** dans 20 ml de THF anhydre et on refroidit à -78°C. Sous atmosphère d'azote, on ajoute ensuite 6,9 ml (11 mmol) de MeLi (1,6M dans l'éther), et on laisse remonter la température à 0°C. La réaction est terminée en 2h (CCM, éther de pétrole-AcOEt 2/1) ; on ajoute alors 12 ml de méthanol et 6 ml d'eau avant d'évaporer les solvants. Ensuite on additionne 20 ml d'eau et on extrait avec 3 fois 50 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées (Na₂SO₄) et, après filtration et évaporation, les produits **31** (0,61 g ; 44 %) puis **30** (0,61 g ; 44 %) sont séparés par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 4/1).

30 : RMN ¹H (CDCl₃) : 7,30 (m, 5H, Ph) ; 4,65 (q, 1H, J=5, O-CH-O) ; 4,52 (syst AB, 2H, CH₂Ph) ; 4,20 (dd, 1H, J_{5a,5e}=10,1, J_{4,5e}=4,1, H-5e) ; 4,00 (dq, 1H, J_{1,2}=6,5, J_{2,3}=3,8, H-2) ; 3,55-3,37 (m, 3H, H-3, H-4 et H-5a) ; 2,80 (s, 1H, OH) ; 1,30 (d, 3H, Me) ; 1,16 (d, 3H, H-1). RMN ¹³C (CDCl₃) : 137,3 (Ci) ; 128,6*(Co) ; 128,2 (Cp) ; 128,0 (Cm) ; 98,9 (O-C-O) ; 82,1*(C-2) ; 71,7 (C-Ph) ; 70,5*(C-3) ; 68,4 (C-5) ; 68,2*(C-4) ; 20,4 (Me) ; 17,7 (Me). [α]_D²⁶ = -61,6° (c=0,85, CHCl₃). Analyse C₁₄H₂₀O₄, calc. % : C 66,66, H 7,93 ; tr. % : C 66,31, H 7,94.

31 : RMN ¹H (CDCl₃) : 7,31 (m, 5H, Ph) ; 4,66 (q, 1H, J=5, O-CH-O) ; 4,56 (syst AB, 2H, CH₂Ph) ; 4,15 (dd, 1H, J_{5a,5e}=10,6, J_{4,5e}=5,1, H-5e) ; 4,03 (dq, 1H, J_{1,2}=6,5, J_{2,3}=2, H-2) ; 3,67 (td, 1H, J_{3,4}=J_{4,5a}=10,1, H-4) ; 3,39 (t, 1H, H-5a) ; 3,26 (dd, 1H, H-3) ; 2,32 (s, 1H, OH) ; 1,31 (d, 3H, Me) ; 1,26 (d, 3H, H-1). RMN ¹³C (CDCl₃) : 137,8(Ci) ; 128,5*(Co) ; 128,0 (Cp) ; 127,9*(Cm) ; 98,8 (O-C-O) ; 82,4*(C-2) ; 72,5 (C-Ph) ; 68,8*(C-3) ; 68,8 (C-5) ; 65,5 (C-4) ; 20,5 (Me) ; 19,7 (Me). [α]_D²⁶ = -36,6° (c=1,01, CHCl₃). Analyse C₁₄H₂₀O₄, calc. % : C 66,66, H 7,93 ; tr. % : C 66,69, H 7,94.

Les alcools **30** et **31** peuvent également être obtenus par réduction de la cétone **11** par le DIBAH (mode opératoire D) ou le L-Selectride (mode opératoire E). Les pourcentages respectifs sont déterminés par RMN ¹H (doublets méthyle H-1) sur le mélange brut (voir tableau I). Les composés **30** et **31** ont été débenzylés (Pd/C ; EtOH/AcOH 6/1 ; H₂ 1 atm) puis hydrolysés (H₂O/THF 1/1 ; HCl catal.) pour conduire respectivement au 1-désoxy-D-arabinitol ([α]_D²⁶ = -0,61° (c=3,5, MeOH) ; litt.³¹ : [α]_D = -0,6 (c=2,3, MeOH)) et au 1-désoxy-D-ribitol ([α]_D²⁴ = 11,0 (c=1,5, MeOH) ; litt.³¹ : [α]_D²¹ = 11,8° (c=1, MeOH)).

5-O-benzyl-1-désoxy-3,4-O-isopropylidène-L-arabinitol (**32**).

Le composé **32** n'a pu être obtenu que par réduction de la cétone **13** par le DIBAH (voir **19**). RMN ¹H (DMSO-d₆) : 7,32 (m, 5H, Ph) ; 4,48 (s, 2H, CH₂Ph) ; 4,44 (d, 1H, J=6, OH) ; 4,20 (sext, 1H, J_{1,2}=J_{2,3}=6, H-2) ; 3,85 (t, 1H, J_{3,4}=6, H-3) ; 3,66 (q, 1H, J_{4,5}=J_{4,5'}=6, H-4) ; 3,61 (dd, 1H, J_{5,5'}=10,4, H-5) ; 3,50 (dd, 1H, H-5') ; 1,36 (s, 3H, Me) ; 1,26 (s, 3H, Me) ; 1,06 (d, 3H, H-1). RMN ¹³C (CDCl₃) : 137,6 (Ci) ; 128,4*(Co) ; 127,9 (Cp) ; 127,8*(Cm) ; 108,3 (CMe₂) ; 80,9*(C-2) ; 75,8*(C-3) ; 73,6 (C-Ph) ; 68,4 (C-5) ; 65,4*(C-4) ; 27,4, 25,1, 20,3 (3xMe). [α]_D²⁶ = 13,2° (c=1,97, CHCl₃). Analyse C₁₅H₂₂O₄, calc. % : C 67,67, H 8,27 ; tr. % : C 67,46, H 8,29. Après débénylation et hydrolyse (cf. **30** et **31**), on obtient le 1-désoxy-L-arabinitol ([α]_D³⁰ = -1,5° (c=1,1, H₂O) ; litt.³¹ : [α]_D = -1,46° (H₂O)).

3,4-O-isopropylidène-1,5,6-tridésoxy-1,1,1-trifluoro-D-ribo-hex-5-énitol (**33**).

Obtenu par réduction de la cétone **14** par le DIBAH (mode opératoire D) ou le L-Selectride (mode opératoire E). Isolé par chromatographie éclair (éther de pétrole-éther 8/1) (voir tableau I). RMN ¹H (CDCl₃) : 5,96 (ddd, 1H, J_{4,5}=6,4, J_{cis}=10,5, J_{trans}=17,1, H-5) ; 5,48 (dt, 1H, J_{gem}=J_{4,6t}=1,4, H-6t) ; 5,32 (dt, 1H, J_{4,6c}=1,4, H-6c) ; 4,76 (tt, 1H, J_{3,4}=6,2, H-4) ; 4,29 (dd, 1H, J_{2,3}=9,1, H-3) ; 3,98-3,89 (m, 1H, H-2) ; 3,12 (d, 1H, J=5,3, OH) ; 1,50 (s, 3H, Me) ; 1,40 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (CDCl₃) : 132,5 (C-5) ; 124,6 (q, J_{CF}=282,6, C-1) ; 118,5 (C-6) ; 110,1 (CMe₂) ; 78,4*(C-3) ; 75,5*(C-4) ; 68,4 (q, J_{CF}=30,0, C-2) ; 27,6 (Me) ; 25,4 (Me). RMN ¹⁹F : -76,1. [α]_D²² = -5,2° (c=1,47, CHCl₃). Compte tenu de la faible quantité de produit obtenu, la microanalyse a été réalisée à l'étape suivante.

REFERENCES

1. Differding, E.; Frick, W.; Lang, R.W.; Martin, P.; Schmit, C.; Veenstra, S.; Greuter, H., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1990**, *99*, 647.
2. Bansal, R.C.; Dean, B.; Hakomori, S.; Toyokuni, T., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 796.
3. Hanzawa, Y.; Uda, J.; Kobayashi, Y.; Ishido, Y.; Tagushi, T.; Shiro, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 2459.
4. Yamazaki, T.; Mizutani, K.; Takeda, M.; Kitazume, T., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 55.
5. Munier, P.; Picq, D.; Anker, D., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8241.
6. Kampf, A.; Felsenstein, A.; Dimant, E., *Carbohydr. Res.*, **1968**, *6*, 220.
7. Prakash, G.K.S.; Krishnamurti, R.; Olah, G.A., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 393.
8. Yamazaki, T.; Mizutani, K.; Kitazume, T., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4346.
9. Lin, J.T.; Yamazaki, T.; Kitazume, T., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3211.
10. Evans, D.A.; Chapman, K.T., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5939.
11. Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Carreira, E.M., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3560.
12. Kiyooka, S.I.; Kuroda, H.; Shimasaki, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3009.
13. Bonini, C.; Bianco, A.; Di Fabio, R.; Mecozzi, S.; Proposito, A.; Righi, G., *Gazz. Chim. Ital.*, **1991**, *121*, 75.
14. Seyden-Penne, J., *Réductions par les alumino- et borohydrures en synthèse organique*, Technique et Documentation (Lavoisier), Paris, 1988 et références citées.
15. Ookawa, A.; Soai, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 1465.
16. Mc Clinton, M.A.; Mc Clinton, D.A., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6555 et références citées.
17. Nagai, T.; Nishioka, G.; Koyama, M.; Ando, A.; Miki, T.; Kumadaki, I., *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, *40*, 593.
18. Nagai, T.; Nishioka, G.; Koyama, M.; Ando, A.; Miki, T.; Kumadaki, I., *J. Fluor. Chem.*, **1992**, *57*, 229.
19. Suzuki, M.; Okada, T.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y., *J. Fluor. Chem.*, **1992**, *57*, 239.
20. Veeraraghavan Ramachandran, P.; Teodorovic, A.V.; Brown, H.C., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1725.
21. Ko, K-Y.; Eliel, E.L., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5353.
22. Larchevêque, M.; Lalande, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 116.
23. Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C.L.; Vijayakumaran, K., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1699.
24. Dess, D.B.; Martin, J.C., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155.
25. Linderman, R.J.; Graves, D.M., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 661.
26. Daumas, M.; Vo-Quang, Y.; Vo-Quang, L.; Le Goffic, F., *Synthesis*, **1989**, 64.
27. Jäger, V.; Häfele, B., *Synthesis*, **1987**, 801.
28. Fürstner, A.; Weidmann, H., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2307.
29. Hough, L.; Jones, J.K.N.; Mitchell, D.L., *Can. J. Chem.*, **1958**, *36*, 1720.
30. Munier, P.; Giudicelli, M-B; Picq, D.; Anker, D., *J. Carbohydr. Chem.*, sous presse.
31. Fischer, J-C.; Horton, D.; Weckerle, W., *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 4078.
32. Gillies, D.G.; Lewis, D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1985**, 1155.
33. Mekki, B.; Singh, G.; Wightman, R.H., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5143.
34. Escandar, G.M.; Sala, L.F., *Org. Prep. Proced. Int.*, **1990**, *22*, 623.
35. Mulzer, J.; Angermann, A., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 2843.
36. Jackson, R.F.W.; Rettie, A.B., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2985.
37. Suzuki, K.; Shimazaki, M.; Tsuchihashi, G-I., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 6233.
38. Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3769.
39. Paquette, L.A.; Romine, J.L.; Lin, H-S., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 31.
40. Corey, E.J.; Link, J.O.; Sarshar, S.; Shao, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7103.
41. Bégué, J-P.; Bonnet-Delpon, D., *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 3207.
42. Baxter, J.N.; Perlin A.S., *Can. J. Chem.*, **1960**, *38*, 2217.
43. Defoin, A.; Pires, J.; Streith, J., *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 1653.
44. Hon, Y-S.; Lin, S-W.; Chen, Y-J., *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 1543.

(Received in Belgium 4 February 1994; accepted 17 October 1994)