

RECHERCHES DANS LA SÉRIE DES ACETALS CYCLIQUES

XII*. SYNTHÈSE DU 4-OXO ET DE 4-HYDROXY-3,6,8-TRIOXABICYCLO[3.2.1]OCTANES

JACQUES GELAS ET ANDRÉ THIALIER†

Groupe de chimie organique 1, Bâtiment 6, Ensemble Universitaire des Cèzeaux,
Université de Clermont-Ferrand, 63170-Aubière (France)

(Reçu le 9 novembre, 1972; accepté sous forme modifiée, le 6 février, 1973)

ABSTRACT

The action of pyruvic acid on glycerol leads principally to two isomeric, bicyclic lactones **1** and **2**; this reaction is compared with that employing methyl and ethyl esters of pyruvic acid. The action of pyruvaldehyde or 2,3-butanedione on glycerol leads to bicyclic heterocycles having a secondary (**5**) or tertiary (**6**) hemiacetal group, respectively. These compounds, and likewise the derived alkoxy, acetoxy, and chloro analogs, are subject to the anomeric effect, the *endo* isomers being thermodynamically more stable than the *exo* isomers.

SOMMAIRE

L'action de l'acide pyruvique sur le glycérol conduit principalement à deux *lactones* bicycliques isomères **1** et **2**; elle est comparée à celle mettant en jeu les esters méthylique et éthylique de l'acide pyruvique. La formation d'hétérobicycles possédant une fonction *hémiacétal* secondaire (**5**) ou tertiaire (**6**) résulte respectivement de l'action de l'aldéhyde pyruvique ou de la butane-2,3-dione sur le même glycérol. Ces composés, ainsi que les dérivés alcoxylés, acétoxylés et chlorés qui ont pu être préparés, sont soumis à l'effet anomère, les isomères *endo* étant thermodynamiquement favorisés par rapport aux isomères *exo*.

INTRODUCTION

Nous avons étudié la condensation de dérivés α -dicarbonylés R-CO-CO-Y sur le glycérol, afin d'envisager les éventuelles réactions intramoléculaires entre fonctions alcool et acide d'une part et alcool et carbonyle d'autre part. Nous avons envisagé successivement : l'action de l'acide pyruvique (R = Me, Y = OH) et de ses esters (R = Me, Y = OMe, OEt); l'action de l'aldéhyde pyruvique (R = Me, Y = H) et de la butane-2,3-dione (R = Y = Me).

*Partie XI : J. Gelas et D. Petrequin, *Bull. Soc. Chim.*, (1972) 3471.

†Ce mémoire constitue une partie de la thèse de 3e cycle soutenue par A.T. le 29 septembre 1972. Il a fait l'objet d'une note préliminaire (communication orale à la Société Chimique de France, *Bull. Soc. Chim.*, *bimensuel* n° 14b, (1971) 12.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Action de l'acide pyruvique et de ses esters sur le glycérol. — Abordée par Brigl *et al.*¹, elle semble n'avoir jamais été reprise après que Haskelberg² ait obtenu deux substances vraisemblablement lactoniques et isomères. Nous avons pu effectivement isoler le 5-méthyl-4-oxo-3,6,8-trioxabicyclo[3.2.1]octane (1)* et le 4-méthyl-3-oxo-2,5,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane (2) (schéma 1).

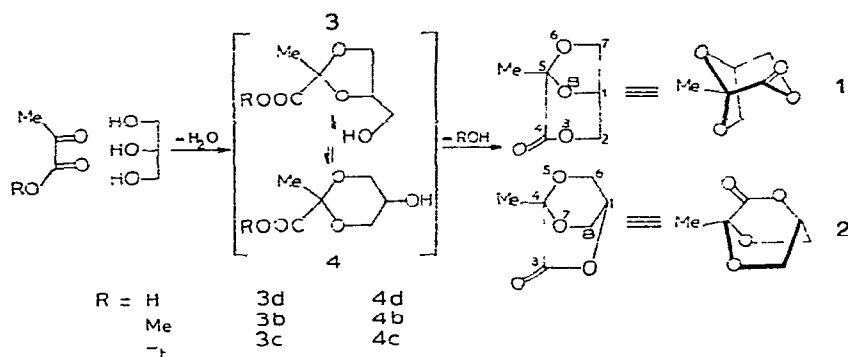


Schéma 1.

L'action du pyruvate de méthyle mène également à ces deux composés avec un rendement très amélioré et, en général, cristallisation spontanée de 2 dans le mélange réactionnel concentré; le trioxabicyclooctane 1 pur étant accessible par rectification, il est alors loisible d'amorcer la cristallisation de l'un ou de l'autre isomère dans tout mélange de ces deux produits.

L'action du pyruvate d'éthyle conduit à un mélange de quatre dérivés : 1 (30–35 %), 2 (40–45 %), 3c (10–15 %) et une substance (5–10 %) qui n'a pu être isolée à l'état pur; toutefois, les signaux de r.m.n. d'un mélange enrichi en cette dernière nous incitent à penser qu'il s'agit de l'ester 4c. Ceci nous contraint à imaginer la formation intermédiaire de composés du type 4. Or l'isolement de 5-hydroxy-1,3-dioxannes 2,2-disubstitués par action directe d'une cétone sur le glycérol n'a jamais été réussi en raison des interactions *syn*-axiales défavorisant une telle molécule au profit de la forme dioxolanne⁴. Cependant, compte-tenu de ce que Aksness *et al.*⁵ ont émis l'hypothèse de la formation d'environ 2 % de 2,2-diméthyl-5-hydroxy-1,3-dioxanne en suivant l'isomérisation à basse température de l'isomère stable dioxolanne correspondant, on peut envisager la formation initiale des seuls dioxolannes 3 qui peuvent évoluer soit vers 1 par perte de ROH, soit vers 2 après équilibration avec les dioxannes 4, thermodynamiquement défavorisés mais pouvant se stabiliser rapidement par perte de ROH. A l'appui de cette hypothèse, on peut citer les faits expérimentaux suivants :

*Tous les 3,6,8-trioxabicyclo[3.2.1]octanes (que nous écrirons désormais « trioxabicyclooctane ») décrits dans ce mémoire sont des molécules chirales, évidemment sous forme racémique; par simplification nous omettrons de faire précéder leurs noms de l'abréviation conventionnelle (±).

Le chauffage direct, sous vide, d'acide pyruvique et de glycérol, au lieu du reflux dans le benzène, donne **1** et **2** en proportions inverses (respectivement 60/40 et 45/55); ceci pourrait confirmer que la première étape de la réaction est le passage par **3** et **4** : une température de réaction plus élevée favorise en effet la formation de dioxolannes au détriment des dioxannes⁶, lesquels sont, par contre, d'autant plus abondants qu'on maintient le mélange en équilibre à basse température^{5,7,8}.

L'ester **3c** isolé avec difficulté, se transforme lentement en un mélange de **1**, **2**, **3c** et **4c**.

En solution éthanolique acide, les trioxabicyclooctanes **1** et **2** conduisent à des mélanges qui contiennent les esters **3c** et **4c** dans les proportions suivantes :

	% 1	% 2	% 3c	% 4c
1 + C ₂ H ₅ OH (H ⁺)	35	50	10	5
2 + C ₂ H ₅ OH (H ⁺)	10	78	10	2

Dans les mêmes conditions, le trioxabicyclooctane **2** a donc beaucoup moins tendance à évoluer que son isomère **1**. Il n'en reste pas moins difficilement explicable qu'on n'aboutisse pas au même mélange prétendu en équilibre. L'interconversion de **1** et **2** s'interprète par le passage aux dérivés du type **3** et **4** : **1** se dissout dans de l'eau portée à 60° en donnant une solution acide (passage par **3a** et **4a**), puis, lentement, le trioxabicyclooctane **2**; au bout de six à sept heures, le mélange, apparemment en équilibre, est constitué de 41 % de **1** pour 59 % de **2**. Bien que passant en solution acide, **2** donne de son côté une précipitation rapide qui disparaît à l'ébullition; au bout de deux heures environ l'équilibre précédent est atteint.

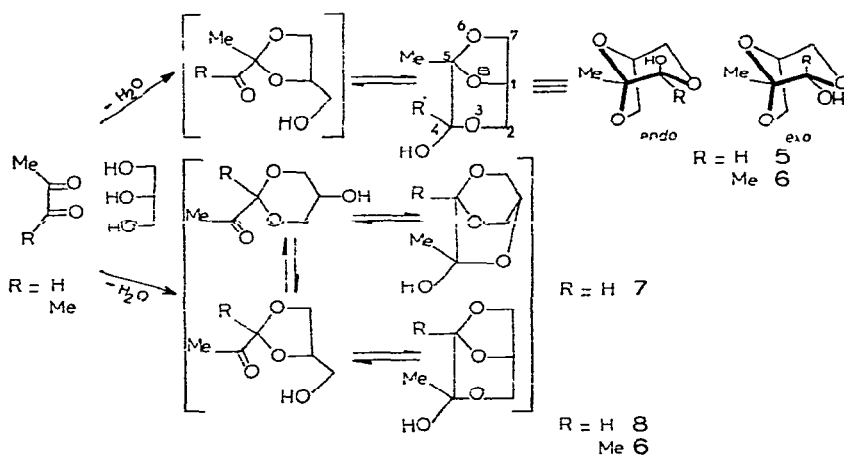


Schéma 2.

Action de l'aldéhyde pyruvique et de la butane-2,3-dione sur le glycérol. — Elle permet d'obtenir respectivement les 4-hydroxy-5-méthyl-3,6,8-trioxabicyclo[3.2.1]-octanes *endo* et *exo* (5) et les 4-hydroxy-4,5-diméthyl-3,6,8-trioxabicyclo[3.2.1]-octanes *endo* et *exo* (6) (schéma 2). Les meilleurs rendements sont obtenus en trans-acétalisant le 4-hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne par les composés α -dicarbonylés correspondants.

Les hydroxytrioxabicyclooctanes 5 et 6 sont identifiés par r.m.n. Si on utilise le diméthyl sulfoxyde comme solvant, on observe en particulier pour le proton hydroxylique l'absence de couplage $^3J_{\text{HOCH}}$ dans le cas de 6 et la présence d'un doublet pour chaque isomère de 5. Il est connu⁹ qu'un proton hydroxylique résonne, en position axiale à champ plus élevé qu'en position équatoriale, ce qui permet d'attribuer en première approximation les configurations respectives *endo* et *exo*. En ce qui concerne 5, les couplages permettent de vérifier cette attribution en estimant, simplement de façon qualitative, la population des rotamères C-OH en fonction des interactions électroniques entre les atomes d'oxygène du cycle et le groupement hydroxyle; on peut s'attendre en effet à ce que, selon par exemple l'effet anomère généralisé¹⁰, ($^3J_{\text{HOCH, OH axial}}$) soit plus faible que ($^3J_{\text{HOCH, OH équatorial}}$). Nous vérifions ici ce phénomène qui a déjà été constaté dans la chimie des sucres (3J varie respectivement entre 4-5 Hz et 6-8 Hz pour OH axial et équatorial^{9b9c}). Nous avons relevé les valeurs* suivantes :

	$\delta(\text{OH})$	$^3J_{\text{HOCH}}$
5 <i>endo</i> (OH axial)	6,39	5,80
5 <i>exo</i> (OH équatorial)	6,44	8,00
6 <i>endo</i> (OH axial)	5,82	singulet
6 <i>exo</i> (OH équatorial)	5,90	singulet

Nous observons par ailleurs que les composés étudiés ici suivent la règle selon laquelle un alcool équatorial est plus retenu en c.p.v. que son isomère axial; ce phénomène, déjà discuté dans le cas des hydroxydioxolannes et dioxannes^{4b}, est très peu marqué pour nos trioxabicyclooctanes, les alcools *endo* étant cependant bien élués les premiers.

Nous avons confirmé chimiquement la structure des trioxabicyclooctanes par l'action de l'aluminohydrure de lithium qui conduit à des *dioxolannes-diols* identifiés

*Dans ce mémoire ainsi que dans le suivant, les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage ont été mesurées directement sur le spectre après une analyse du premier ordre. Il n'est donc pas question de prétendre voir en elles des valeurs aussi précises que les différences souvent très minimes constatées entre les isomères le laisseraient penser. Cependant, nous nous sommes assurés que ces écarts traduisent bien les différences de structure, en particulier en répétant des spectres de mélanges d'isomères.

par comparaison avec des échantillons authentiques¹¹; nous décrivons cette réaction dans le mémoire suivant.

Equilibration—effet anomère. — Les deux méthodes d'obtention de 5 et 6 (acétalisation et transacétalisation) conduisent à des mélanges d'isomères *endo* et *exo* dont les compositions approximatives sont indiquées ci-après :

	% <i>endo</i>	% <i>exo</i>
5	60	40
6	75	25

Les trioxabicyclooctanes 5*endo* et 6*endo* sont isolés à l'état pur par recristallisation; ils s'équilibrent avec leurs isomères *exo* par catalyse acide, en solution dans le tétrachlorure de carbone. Le fait que les isomères *endo* soient thermodynamiquement favorisés est dû à l'effet anomère, déjà rencontré dans le 4-chloro-5-méthyltrioxabicyclooctane¹². La stabilité accrue de l'isomère 6*endo* s'explique par la présence du groupement méthyle géminé en conformation équatoriale lorsque le groupement hydroxyle est axial. Cette stabilisation peut cependant paraître inférieure à celle attendue *a priori* compte-tenu de la valeur *A* pour un groupement méthyle; en fait cette dernière est, pour le groupement méthyle en 4, relativement faible à cause de l'effet anti-réflexe¹³ observé dans le cas du 4,5-diméthyltrioxabicyclooctane¹².

Liaison hydrogène intramoléculaire. — Nous n'avons pas pu isoler les isomères *exo* purs de nos trioxabicyclooctanes et, ainsi, nous n'avons pas pu comparer les spectres i.r. des isomères respectifs. Cependant, le spectre de l'isomère 5*endo* pur a été comparé à celui d'un mélange 5*endo* (60 %), 5*exo* (40 %); dans le premier, on note à la dilution 10mm les deux bandes correspondant aux groupements hydroxyle liés intramoléculairement (ν 3563 cm⁻¹) et libres (ν 3614 cm⁻¹) ($\Delta\nu = 51$ cm⁻¹ et $D_{\text{lié}}/D_{\text{libre}} = 0,24$); le second spectre est, aux erreurs d'expérience près, superposable au premier. Le fait que la présence de 40 % d'isomère *exo* ne modifie pas sensiblement le spectre du dérivé *endo* nous inciterait à formuler l'hypothèse d'une chélation O-H...O-8 dans le premier dérivé, similaire à la chélation O-H...O-6 dans le second isomère.

Interprétation de la formation des trioxabicyclooctanes 5 et 6. — L'aldéhyde pyruvique peut réagir avec le glycérol soit par sa fonction aldéhyde, et conduire ainsi aux dioxannes aussi bien qu'aux dioxolannes, soit par sa fonction cétone, et mener alors aux seuls dioxolannes⁴. En ce qui concerne la butane-2,3-dione, il est également probable que seuls les dioxolannes sont susceptibles de se former⁴. Par le jeu des tautoméries chaîne-cycle possibles, on devrait ainsi obtenir, au moins, le mélange des composés indiqués dans le schéma 2. Or, nous obtenons 5* et 6 soit prépondérants (acétalisation), soit exclusifs (transacétalisation) dans la réaction.

*La présence ou l'absence du couplage $^3J_{\text{HOCH}}$ est un moyen aisé de distinguer les structures 5 et 8.

Dans le cas de l'aldéhyde pyruvique, la préférence apparente de réactivité diffère de celle connue pour les α -cétoaldéhydes¹⁴. Nos résultats sont en accord avec ceux de Fridinger et Henery-Logan¹⁵ qui ont montré que les 2-formyl-1,3-dithiolanes sont obtenus par action d' α -dithiols sur l'aldéhyde pyruvique et le *tert*-butylglyoxal; ces auteurs considèrent que l'orientation de la réaction est la conséquence de l'hydratation de la fonction aldéhyde. Nos résultats militent en faveur de cette interprétation puisque la solution aqueuse d'aldéhyde pyruvique que nous utilisons ne donne pas en r.m.n. de signal correspondant à un proton aldéhydique et la mise en jeu de l'acétal diméthylque de l'aldéhyde pyruvique permet d'isoler le méthoxytrioxabicyclooctane **9** (schéma 3); ce dernier provient vraisemblablement de l'action du méthanol, présent dans le milieu acide, sur l'intermédiaire **8**. Nous revenons plus loin sur cette réaction.

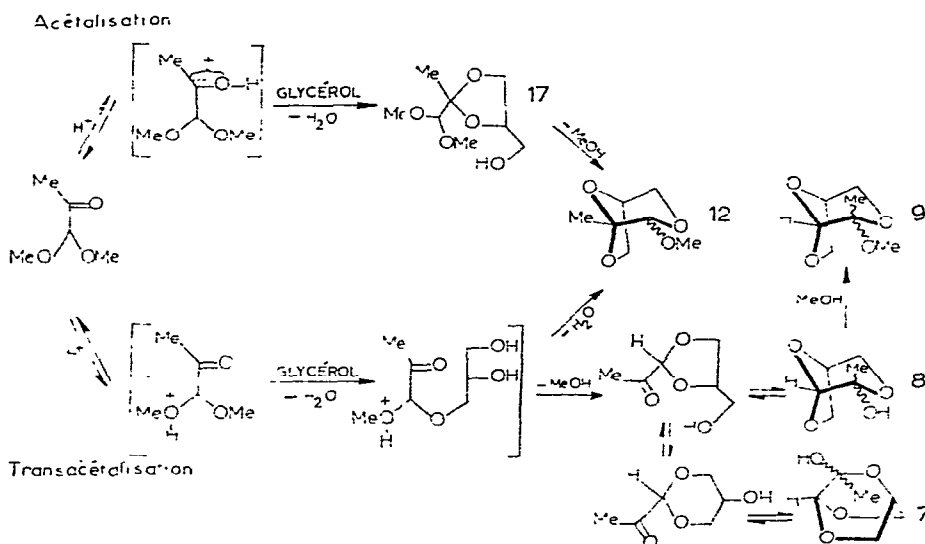


Schéma 3.

Le trioxabicyclooctane **5** existe, aux erreurs d'expérience près, uniquement sous la forme tautomère cyclique, ce qui est en accord avec le résultat obtenu par Hurd et Saunders¹⁶ pour le 1-hydroxypentanal (93,9% sous forme d'hémiacétal). En revanche, le fait que le trioxabicyclooctane **6** soit également sous la forme tautomère cyclique paraît être en contradiction avec la récente observation de Whiting et Edward¹⁷ selon laquelle la forme ouverte de la 6-hydroxy-2-hexanone est légèrement préférée à la forme hémiacétalique dans la plupart des solvants organiques. Cette différence pourrait être attribuée à l'influence qu'exercerait la fonction acétal sur l'équilibre tautomère.

Oxydation de l'hydroxytrioxabicyclooctane 5. — Réalisée au moyen du dioxyde de manganèse activé¹⁸, ou du carbonate d'argent sur Cérite¹⁹, ou du mélange diméthyl sulfoxyde-*N,N*-dicyclohexylcarbodiimide^{20,21}, elle permet d'obtenir avec

des rendements médiocres (10 à 35 %) l'oxotrioxabicyclooctane **1**, confirmant ainsi l'identité de ce dernier.

Alcoxytrioxabicyclooctanes. — L'action d'alcools en milieu acide sur le dérivé *5endo* conduit aux composés alcoxylés *endo* et *exo* correspondants (schéma 4); nous n'avons pu obtenir de dérivé *tert*-butoxylé de *6endo*, sans doute par suite d'une trop forte interaction stérique.

L'attribution des configurations *endo* et *exo* est faite, en première hypothèse, en considérant que l'isomère prépondérant est celui (*endo*) favorisé par l'effet anomère que nous venons de voir présent dans **5** et **6**. Elle est confirmée, dans le cas des méthoxytrioxabicyclooctanes, grâce au critère²² selon lequel un groupement méthoxyle résonne à champ fort en position axiale. Les spectres de r.m.n. permettent par ailleurs de remarquer d'une part que le signal de l'atome d'hydrogène géminé avec le groupement OR' se déplace vers les champs faibles lorsque R' est successivement Me, Et et *tert*-Bu; d'autre part, que dans le cas où OR' est O-CH₂-CH₃, les protons du groupement méthylène sont non-équivalents. Étudiant une série de sucres pyranoïdes, Durette et Horton²³ ont fait récemment des observations analogues et les ont discutées.

Nous avons équilibré les alcoxytrioxabicyclooctanes **12**, **13** et **14*** :

	OR'	% endo	% exo
12	OMe	85	15
13	OEt	80	20
14	O <i>tert</i> -Bu	60	40

On constate que l'effet anomère est plus marqué qu'il ne l'est pour les dérivés hydroxylés correspondants ce qui est en accord avec ce qu'on trouve généralement dans la littérature²⁴. Par ailleurs, l'effet décroît lorsqu'on passe de R' = Me à R' = *tert*-Bu ce qui rejoint l'observation de Durette et Horton²³ en série pyranoïde.

Le méthoxytrioxabicyclooctane **9** (*cf.* plus haut) a été isolé hors d'un mélange comprenant également les dérivés **12** et **17** (schéma 3); le composé **7** n'a pu être mis en évidence. Nous avons vérifié que **12** pouvait également être formé à partir du dioxolanne **17**[†] par perte de méthanol. Signalons enfin que la transacétalisation du 4-

*En ce qui concerne **15** et **16**, les signaux en r.m.n. correspondant aux isomères *exo* très minoritaires, n'apparaissent que sous forme d'épaulements peu nets dans les signaux des isomères *endo*; par ailleurs les pics correspondant en c.p.v. à ces deux dérivés sont très mal résolus. Tout calcul de pourcentage dans ces conditions serait illusoire; cependant, il est clair que les isomères *exo* sont en très faible proportion par rapport aux composés *endo*.

[†]Les dioxolannes décrits dans ce mémoire peuvent exister sous forme *cis* ou *trans* (par convention nous nommons *cis* ceux ayant CH₃ en 2 et CH₂OH ou CH₂OAc en 4, de part et d'autre du plan moyen du cycle); dans tous les cas (sauf celui de **3**) nous avons observé cette stéréoisomérisation par r.m.n. en attribuant les signaux respectifs à chaque isomère *cis* (*a*) et *trans* (*b*) selon un critère déjà discuté^{4b 27}.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les chromatographies en phase vapeur (c.p.v.) ont été effectuées sur un appareil Hewlett-Packard 5750 (colonne Carbowax 20 M, 3 m). Les spectres i.r. ont été réalisés sur un appareil Beckman IR-8; nous n'indiquons que les bandes spécifiques, autres que celles dues au groupement acétal pour lequel on observe^{25,26} une série (souvent dédoublée) de quatre raies dans la région 1000–1200 cm^{-1} . Les spectres concernant la liaison hydrogène intramoléculaire ont été effectués sur un appareil Leitz à réseaux, dans des cellules d'épaisseur proportionnelle à la concentration; les bandes sont relevées par rapport à celles des vapeurs d'eau et d'ammoniac; le rapport $D_{\text{lié}}/D_{\text{libre}}$ est le rapport $(\log I_{\text{lié}}/I_0)/(\log I_{\text{libre}}/I_0)$, $I_{\text{lié}}$ et I_{libre} étant les intensités des absorptions correspondant aux groupements hydroxyles respectivement chélatés et libres. Les spectres de r.m.n. ont été réalisés sur un appareil Varian A-60; abréviations utilisées : singulet s, doublet d, triplet t, quadruplet q, quintuplet q₅ et multiplet m; déplacements chimiques en p.p.m. par rapport au Me_4Si ; intensité relative du signal entre parenthèses.

Les acétalisations ont été effectuées avec un piège de Dean-Stark et en présence d'acide *p*-toluènesulfonique (0,2 g par mole de réactif), au sein de benzène (250 à 500 ml par mole). En fin de réaction, on neutralise par le carbonate de sodium, filtre, concentre sous vide et distille.

Les transacétalisations sont réalisées en agitant durant une vingtaine d'heures à 40°, en présence d'acide *p*-toluènesulfonique (0,2 g par mole) un mélange équimoléculaire de 4-hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne (préparé par acétalisation du glycérol par l'acétone; rdt : 90 %) et du dérivé carbonylé envisagé. On facilite la libération d'acétone en passant sous vide réduit à intervalles réguliers. Le mélange refroidi est ensuite traité comme décrit précédemment.

Les équilibres des isomères purs, ou à défaut des mélanges de compositions différentes, sont obtenues dans le tétrachlorure de carbone, à 20°, en présence de trifluorure de bore étherate ou d'acide *p*-toluènesulfonique. On suit en c.p.v., après traitement par le carbonate de potassium, l'évolution des proportions de chaque isomère et on vérifie par r.m.n. Les valeurs indiquées sont à environ 3 % près.

Pour tous les composés préparés, les analyses élémentaires se situent dans des limites convenables de précision.

Action de l'acide pyruvique et de ses esters sur le glycérol. — On acétalise 1 mole de composé dicarbonylé $\text{Me-CO-CO}_2\text{Y}$ ($\text{Y} = \text{H}$: 88 g; $\text{Y} = \text{Me}$: 102 g; $\text{Y} = \text{Et}$: 116 g) et 1 mole (92 g) de glycérol. Pour $\text{Y} = \text{H}$, deux moles d'eau s'éliminent en 12 h environ; la distillation donne 28–30 g de **1** et 40–45 g de **2** (45 %). Pour $\text{Y} = \text{Me}$ ou Et , on recueille une mole d'eau et une mole d'alcool environ; on distille 45 g de **1** et 55–60 g de **2** (70 %); dans le cas où $\text{Y} = \text{Et}$, on obtient également des quantités de **3c** et **4c** variables selon le temps de réaction et la rapidité de distillation du mélange brut.

5-Méthyl-4-oxo-3,6,8-trioxabicyclo[3.2.1]octane (1) et 4-méthyl-3-oxo-2,5,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane (2). — Leurs critères d'identification sont donnés dans le tableau I. Ils sont confirmés pour le dérivé **1** par l'action de l'aluminohydrure de lithium (voir

mémoire suivant) et par une réaction de Wolf-Kishner : un mélange de 0,017 mole de **1** (2,4 g) et de 0,1 mole d'hydrazine hydratée est ajouté lentement à une solution de 5,6 g d'hydroxyde de potassium dans 150 ml de diméthyl sulfoxyde en maintenant la température au dessous de 100°; on porte à reflux pendant environ 5 h et distille. On obtient 2,1 g de 5-méthyltrioxabicyclooctane (90%) identifié par comparaison avec un échantillon authentique³.

TABLEAU I

5-MÉTHYL-4-OXO-3,6,8-TRIOXABICYCLO[3.2.1]OCTANE (**1**) ET
4-MÉTHYL-3-OXO-2,5,7-TRIOXABICYCLO[2.2.2]OCTANE (**2**)

Composé	P. éb. ou p.f.	I.r. (ν cm ⁻¹)	R.m.n.
1	P. éb ₁₂ 128–130° p.f. 51° Amide ^b : p.f. 92°	(CCl ₄) 1750 (C=O) (KBr) 1660 (C=O) 3200 (OH)	(CCl ₄) s 1,70 (3); m 4,00–4,85 ^a (Me ₂ SO) ^c s 1,36 (3); dd 5,08 (1) ^d ; m 3,40–4,20 (5); d 7,35 (2)
2	P. éb ₁₂ 122–125° p.f. 83°5 ^e Amide ^b p.f. 144°	(CCl ₄) 1775 (C=O) (KBr) 1685 (C=O) 3250 (OH)	(CCl ₄) s 1,47 (3); d 4,13 (4) ^f ; q ₅ 4,80 (1) (Me ₂ SO) ^c s 1,32 (3); d 5,08 (1) ^g ; m 3,10–4,00 (5); d 7,38 (2)

^aMultiplet comparable à celui donné par une série de trioxabicyclooctanes du même type déjà préparés³. ^bAmides préparés par ouverture de **1** et **2** au moyen d'une solution ammoniacale; recristallisation dans l'acétate d'éthyle. ^cL'intégration des signaux n'est pas absolument conforme à ce qui est indiqué : le signal dû à NH₂ correspond à un peu moins de deux protons et celui du multiplet à un peu plus de cinq. Ceci pourrait être dû à l'éventuelle tautomérie du groupement amide. ^dCouplage H–OCH₂ avec les protons diastéréotopiques du groupement CH₂ : ³J 5,5 Hz. ^eHaskelberg² n'avait obtenu cristallisé qu'un seul composé (p.f. 83°) et lui avait attribué la formule symétrique **2**; il obtenait en outre un liquide, vraisemblablement un mélange de **1** et de **2**. ^fSpectre simple dû à la présence d'un plan de symétrie, J 1,7 Hz. ^gCouplage HO–CH, J 4 Hz.

2-Éthoxycarbonyl-4-hydroxyméthyl-2-méthyl-1,3-dioxolanne (**3c**). — P. éb₁₂ 140–142°; i.r. : 1760 (C=O) et 3450 cm⁻¹ (OH); r.m.n. (diméthyl sulfoxyde) : s 1,52 (3); t 1,25 (3) et q 4,18 (2) J 7 Hz; dd 4,65 (1) H–O couplé avec les protons diastéréotopiques de CH₂; m 3,35–4,45 (5).

2-Éthoxycarbonyl-5-hydroxy-2-méthyl-1,3-dioxanne (**4c**). — Isolé (40%) par c.p.v. préparative en mélange avec 60% de **1**; le spectre de r.m.n. du mélange révèle en plus des signaux dus à **1** : t 1,24 et q 4,16 J 7 Hz; d 4,90 qui disparaît par addition d'oxyde de deutérium.

Action de l'aldéhyde pyruvique et de la butane-2,3-dione sur le glycérol. — On acétalise 1 mole de composé α-dicarbonylé (180 g de solution aqueuse à 40% d'aldéhyde pyruvique ou 86 g de butane-2,3-dione) et 1 mole de glycérol. Dans le cas de l'aldéhyde pyruvique, on arrête le reflux de benzène après obtention d'environ 100 ml d'eau afin d'éviter les réactions de dégradation qui se produisent lorsqu'on recueille la quantité théorique d'eau (144 ml).

4-Hydroxy-5-méthyl-3,6,8-trioxabicyclo[3.2.1]octane (5). — P. éb_{12} 120–124°; p.f. 88°; rdt : 70 % (acétalisation) et 90 % (transacétalisation); cette fraction est un mélange d'isomères *endo* et *exo* (60/40 par acétalisation et 70/30 par transacétalisation); r.m.n. (chloroforme deutérié) : δ 1,48 *endo* et δ 1,46 *exo* (3); δ 4,08 (1) large, HO; δ 3,15–4,80 (5); signal (1) inclus dans le multiplet précédent H–COH. Des cristallisations successives dans l'éther permettent d'obtenir le composé *Sendo* pur : p.f. 94°.

4-Hydroxy-4,5-diméthyl-3,6,8-trioxabicyclo[3.2.1]octane (6). — P. éb_4 96–100° (6*endo* 70 %, 6*exo* 30 %); rdt : 60 %; deux autres composés isolés n'ont pu être identifiés. La réaction de transacétalisation donne exclusivement 6 (rdt : 90 %); r.m.n. (chloroforme deutérié) : δ 1,22 (3), 5-CH₃; δ 1,35 *endo* et δ 1,37 *exo* (3), 4-CH₃; δ 3,25–4,50 (5); δ 4,34 (1) large HO.

Les spectres de 5 et 6 dans le diméthyl sulfoxyde ont été donnés dans Résultats et Discussion.

Oxydation de l'hydroxytrioxabicyclooctane 5. — A. Le composé 5 (3 g, 0,02 mole) est agité avec 18 g de dioxyde de manganèse activé¹⁸ dans 80 ml de pentane durant 3 jours, à température ambiante. On filtre et distille 0,2 g (7 %) de 1 et récupère le dérivé 5 qui n'a pas réagi.

B. Le composé 5 (1,46 g, 0,01 mole) est dissous dans 100 ml de diméthyl sulfoxyde sec. On ajoute 7,33 g (0,035 mole) de *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide puis 2,3 cm³ (0,044 mole) d'acide phosphorique anhydre, en maintenant la température à 25–30°. On abandonne en flacon fermé environ 20 h à température ambiante. Le résidu formé est filtré, lavé par une solution de diméthyl sulfoxyde et d'acétone. Les filtrats réunis sont lavés avec un mélange tétrachlorure de carbone-eau et neutralisés par une solution de carbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par le tétrachlorure de carbone, lavée à l'eau jusqu'à neutralité et concentrée sous vide. On obtient 0,5 g (35 %) de 1.

C. Le composé 5 (1,46 g) est mis en suspension dans 300 ml de benzène dans un appareil muni d'un piège de Dean–Stark. On distille 20 à 30 cm³ de benzène, puis ajoute 57 g (0,1 mole) de carbonate d'argent fraîchement préparé sur Célite¹⁹. Après 48 h de reflux on filtre et distille 1 (rdt : 25 %) en récupérant 5 inattaqué.

Alcoxytrioxabicyclooctanes. — L'hydroxy-trioxabicyclooctane *endo* (5 ou 6, 0,1 mole) est porté à reflux dans 40 ml d'alcool pendant 12 h en présence de 0,1 g d'acide *p*-toluènesulfonique. La solution est neutralisée par le carbonate de sodium, concentrée et distillée (rdt : 50–60 %).

Les critères d'identification des alcoxytrioxabicyclooctanes ainsi obtenus sont donnés dans le Tableau II.

Action de l'acétal diméthylique de l'aldéhyde pyruvique sur le glycérol. — L'acétalisation portant sur 11,8 g (0,1 mole) d'acétal et 9,2 g de glycérol donne quatre produits (rdt : 85 %) qui sont séparés par distillation (12, 17*cis* et 17*trans*) ou c.p.v. préparative (9). La réaction de transacétalisation fournit (rdt : 95 %) les composés 12 et 17 et des traces de 9. Le dérivé 12 qui constitue 25 % et 30 % des mélanges

TABLEAU II

4-ALCOXY-5-MÉTHYL-3,6,8-TRIOXABICYCLO[3.2.1]OCTANES ET
4-ALCOXY-4,5-DIMÉTHYL-3,6,8-TRIOXABICYCLO[3.2.1]OCTANES

Composé	P. éb. (mm)	n_D^{22}	R	R.m.n.		
				OR'	C-4	CH ₂ -CH-CH ₂
12	87-88° (10)	1,444	s 1,25 (3)	s 3,57 (3)	s 3,97 (1)	m 3,30-4,50 (5)
13	89-91° (10)	1,445	s 1,23 (3)	t 1,20 (3) m 3,51 (2) J 6,8 Hz	s 4,10 (1)	m 3,30-4,50 (5)
14	110-112° (10)	1,444	s 1,25 (3)	s 1,24 (9)	s 4,35 (1)	m 3,30-4,50 (5)
15	78-79° (4)	1,447	s 1,25 (3)	s 3,20 (3)	s 1,15 (3)	m 3,30-4,50 (5)
16	82-83° (4)	1,442	s 1,25 (3)	t 1,19 (3) m 3,45 (2) J 6,9 Hz	s 1,18 (3)	m 3,30-4,50 (5)

Dans le cas des composés 12, 13 et 14, il n'est possible de distinguer les signaux dus aux isomères *endo* et *exo* que sur les agrandissements; c'est pourquoi nous n'indiquons pas un déplacement propre à un isomère donné. Il n'en reste pas moins qu'on peut calculer les proportions respectives des isomères et les confronter avec celles données par la c.p.v. En revanche, pour 15 et 16 cette possibilité n'a pas été exploitée car les signaux des isomères *exo*, en très faible proportion, n'apparaissent que sous forme d'épaulements et tout calcul de pourcentage est illusoire.

obtenus respectivement par acétalisation et transacétalisation est identifié par comparaison avec l'échantillon préparé à partir de 5.

4-Méthoxy-4-méthyl-3,6,8-trioxabicyclo[3.2.1]octane (9). — Il représente environ 15% du mélange obtenu par acétalisation, p. éb₁₀ 88-90°; r.m.n. (diméthyl sulfoxyde) : s 4,28 (1) 5-CH; s 1,27 (3) 4-CH₃; s 3,36 (3) OCH₃; m 3,20-4,60 (5). Bien que dans le milieu réactionnel on observe (c.p.v.) deux pics pour ce composé attribuables aux isomères *endo* et *exo*, ce dernier est trop peu concentré pour que l'on puisse déduire valablement son spectre.

4-Hydroxyméthyl-2-diméthoxyméthyl-2-méthyl-1,3-dioxolannes (17*cis* et 17*trans*). — Ils constituent 60% et 70% des mélanges obtenus par acétalisation et transacétalisation, p. éb₁₂ 133-138°; n_D^{22} 1,443; i.r. : 3450 cm⁻¹ (OH); r.m.n. (diméthyl sulfoxyde) : s 1,13*a* et s 1,17*b* (3); s 4,00*a* et s 3,95*b* (1) CH(OMe)₂; s 3,35*a* et 3,37*b* (6); dd 4,74*a* et dd 4,71*b* (1) HO couplé avec les protons diastéréotopiques de CH₂ pour chaque isomère, J 5,4 Hz; m 3,05-4,15 (5).

4-Acétoxy-5-méthyl-3,6,8-trioxabicyclo[3.2.1]octane (18). — Obtenu par l'une des trois méthodes suivantes : A. Le composé 5 (5 g, 0,034 mole) est agité avec 15 ml d'anhydride acétique et refroidis dans la glace. On ajoute goutte à goutte 2,04 g (0,034 mole) d'acide acétique pur. On laisse revenir à température ambiante et maintient l'agitation durant 24 h. On traite par une solution de carbonate de potassium, relargue, dissout dans l'éther, sèche et distille (rdt : 30%).

B. Le composé 5 (5 g) est agité dans 50 ml de pyridine anhydre. A la solution refroidie dans la glace, on ajoute en quelques minutes 3,74 g (0,034 mole) d'anhydride acétique. On laisse revenir à température ambiante et maintient l'agitation pendant

4 à 5 h. On verse sur un minimum de glace, extrait à l'éther, sèche et distille (rdt: 50 %).

C. Le composé **5** (5 g) est agité dans 15 ml de pyridine à 0°. On ajoute goutte à goutte 4 ml de chlorure d'acétyle (excès). On laisse revenir à température ambiante, puis porte pendant 3 h à ébullition. Après refroidissement, on verse sur de la glace, extrait à l'éther, sèche et distille (80 %), p. éb₁₈ 120–122°; n_D^{22} 1,451; i.r. : 1725 cm⁻¹ (C=O); r.m.n. (tétrachlorure de carbone) : s 1,30 *endo* et s 1,29 *exo* (3); s 2,15 *endo* et 2,14 *exo* (3); s 5,43 *endo* et s 5,40 *exo* (1) H–C–OAc; m 3,20–4,50 (5).

2-Acétonyl-4-acétoxyméthyl-2-méthyl-1,3-dioxolannes (19*cis* et *trans*). — Appliquées au dérivé **6** les trois méthodes précédentes conduisent (rdt. respectifs : 45, 55 et 85 %) aux dioxolannes **19**, p. éb₁₂ 132–133°; n_D^{22} 1,436; i.r. : 1740 cm⁻¹ (C=O); r.m.n. (tétrachlorure de carbone) : s 1,36*a* et s 1,37*b* (3); s 2,04*a* et s 2,03*b* (3) C–OAc en 2; s 2,19*a* et 2,17*b* (3) C–OAc en 4; m 3,30–4,65 (5). Ils sont comparés à ceux obtenus par transacétalisation de 17,4 g (0,1 mole) de 4-acétoxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne (préparé lui-même par acétylation du composé hydroxylé correspondant) par 8,6 g de butane-2,3-dione (0,1 mole) (rdt : 90 %).

4-Chloro-5-méthyl-3,6,8-trioxabicyclo[3.2.1]octane (**20** *endo*). — Le composé **5** (5 g, 0,034 mole) est agité avec 15 ml de pyridine. À la solution refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 4,01 g (0,034 mole) de chlorure de thionyle, puis laisse revenir à température ambiante. On porte alors durant 2 à 3 h à environ 80°. La solution refroidie est versée sur de la glace pilée. On extrait à l'éther, sèche et distille. On obtient 2 g (33 %) de **20***endo* recristallisé dans le tétrachlorure de carbone, p.f. 68°; les spectres i.r. et de r.m.n. sont identiques à ceux d'un échantillon authentique^{1,2}. La chloration effectuée par la triphénylphosphine en solution dans le tétrachlorure de carbone mène au même composé, mais de nombreux produits se forment et l'étude approfondie de cette réaction est en cours.

RÉFÉRENCES

- 1 P. BRIGL, M. SCHÜTZE, K. HARTUNG ET G. HATSCHENZ, *Ann.*, 476 (1929) 215.
- 2 L. HASKELBERG, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1932) 212.
- 3 J. GELAS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 4046.
- 4 (a) R. U. LEMIEUX in *Molecular Rearrangements*, part 2, P. DE MAYO (Ed.), Interscience, Wiley, New York, 1964, p. 709; (b) J. GELAS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 2341.
- 5 G. AKSNESS, P. ALBRIKTSSEN ET P. JUVVIK, *Acta Chem. Scand.*, (1965) 920.
- 6 (a) N. BAGGETT, J. M. DUXBURY, A. B. FOSTER ET J. M. WEBBER, *Carbohydr. Res.* 2 (1966) 216; (b) J. GELAS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 4041.
- 7 J. D. VAN ROON, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 48 (1929) 173.
- 8 R. J. ABRAHAM, H. D. BANKS, E. L. ELIEL, O. HOFFER ET M. K. KALOUSTIAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94 (1972) 1913.
- 9 (a) O. L. CHAPMAN ET R. W. KING, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86 (1964) 1256; (b) B. CASU, M. REGGIANI, G. G. GALLO ET A. VIGEVANI, *Tetrahedron*, 22 (1966) 3061; (c) W. MACKIE ET A. S. PERLIN, *Can. J. Chem.*, 44 (1966) 2039.
- 10 E. L. ELIEL, *Kem. Tidskr.*, 81 (1969) 22.
- 11 (a) J. GELAS ET M. TEPPAZ-MISSON, *C.R. Acad. Sci., Paris, Ser. C*, 271 (1970) 218; (b) J. GELAS ET M. TEPPAZ-MISSON, résultats inédits.
- 12 J. GELAS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 4465.
- 13 (a) C. SANDRIS ET G. OURISSON, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1958) 1524; (b) B. WAEGELL ET C. W. JEFFORD, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1964) 844.

- 14 E. A. BRAUDE ET E. A. EVANS, *J. Chem. Soc.*, (1955) 3324.
- 15 T. L. FRIDINGER ET K. R. HENÉRY-LOGAN, *J. Heterocycl. Chem.*, 8 (1971) 469.
- 16 C. HURD ET W. H. SAUNDERS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74 (1952) 5324.
- 17 J. E. WHITING ET J. T. EDWARD, *Can. J. Chem.*, 49 (1971) 3799.
- 18 E. P. PAPADOPOULOS, A. JARRAR ET C. H. ISSIDORIDES, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 615.
- 19 M. FETIZON ET M. GOLFIER, *C.R. Acad. Sci., Paris, Ser. C*, 267 (1968) 900.
- 20 K. E. PITZNER ET J. G. MOFFATT, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85 (1963) 3027.
- 21 D. HORTON ET J. S. JEWELL, *Carbohydr. Res.*, 2 (1966) 251.
- 22 R. J. FERRIER in B. J. AYLETT ET M. H. HARRIS (Ed.), *Progress in Stereochemistry*, part 4, Butterworths, London, 1970, p. 43 et références attenantes.
- 23 P. L. DURETTE ET D. HORTON, *Carbohydr. Res.*, 18 (1971) 289.
- 24 S. J. ANGYAL, *Angew. Chem.*, 8 (1969) 1957.
- 25 E. D. BERGMAN ET S. PINCHAS, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 71 (1952) 161.
- 26 R. S. TIPSON, *J. Res. Nat. Bur. Stand.*, 62 (1959) 257.
- 27 N. BAGGETT, K. W. BUCK, A. B. FOSTER ET J. M. WEBBER, *J. Chem. Soc.*, (1965) 3401.
- 28 J. B. LEE ET T. J. NOLAN, *Can. J. Chem.*, 44 (1968) 1331.