

## Réactivité du *méso*-Erythritol et du Thréitol vis à vis de la Réaction de Transacétalisation par le Diméthoxyméthane

Robert Nouguier, Jean-Louis Gras et Mohamed Mchich

Unité associée au CNRS n°109 - Faculté des Sciences Saint Jérôme

Av. Normandie Niemen 13397 Marseille Cedex 13 France

(Received in Belgium 15 March 1988)

### Abstract:

The TsOH catalyzed-LiBr assisted transacetalization from dimethoxymethane applied to *meso*-erythritol **1** and threitol **5** allows the selective synthesis either of (4,4,0)-oxabicyclic compounds **2** and **6** or of 1,3-diols **3** and **7**. The relative configuration of the central carbon atoms proved to be critical to the reactivity of each tetraol, and is a key-factor for the determination both of the number and the structure of the expected products from this transacetalization to a given polyol. A reinvestigation on the reaction of *meso*-erythritol or threitol and formol provides a more accurate scope of this method of methylenation.

### Résumé:

La réaction de transacétalisation par le diméthoxyméthane (DMM) en milieu acide, assistée par LiBr, appliquée au *méso*-érythritol **1** et au thréitol **5**, a permis de synthétiser des composés oxabicycliques (4,4,0) **2** et **6** ainsi que des diols-1,3, **3** et **7**. La différence de réactivité de ces deux polyols isomères a été constatée, nous avons pu en déduire que la configuration de chacun des carbones d'un polyol quelconque aura une importance primordiale sur la nature du ou des produits obtenus par cette réaction de transacétalisation.

### Introduction

La méthode de transacétalisation par le couple diméthoxyméthane (DMM), LiBr en milieu acide (*p*-TsOH ou résine acide) permet d'obtenir des éthers méthoxyméthyle (Ethers MOM) à partir d'alcools (1). A partir de diols, par l'intermédiaire des éthers MOM une cyclisation en acétal est possible. Cette réaction devient ainsi une alternative commode et sûre de la méthode classique d'obtention d'acétal (HCl/formol) (2).

Nous avons également montré qu'appliquée à des polyols comme le pentaérythritol, le triméthylolpropane ou le glycérol, notre méthode permettait d'obtenir une sélectivité différente ou des rendements plus élevés que la méthode classique (3).

Nous nous proposons d'étudier maintenant et de comparer le comportement du *méso*-érythritol **1** et du thréitol **5**, deux tétraols isomères qui diffèrent par la configuration relative (S,R ou R,R/S,S) des atomes de carbone 2 et 3, et qui peuvent conduire par réaction de transacétalisation ou de méthylation aux composés bicycliques ou aux diols isomères représentés sur le schéma 1.

### Résultats

Le thréitol **5** traité par LiBr/DMM/*p*-TsOH conduit directement à une proportion importante du composé bicyclique **6** (30 à 50%) à coté d'un mélange de composés monocycliques **B** (schéma 2).

A partir de l'érythritol **1**, en revanche, il est nécessaire, pour obtenir le produit bicyclique **2** de chauffer en milieu acide, en l'absence de solvant protique, le mélange isolé des produits monocycliques **A** (Rdt 83%). De même le chauffage en milieu acide dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> du mélange **B** et de **6** déjà formé conduit seulement à **6** avec 76% de rendement par rapport à **5** (schéma 2).

Cette première différence de réactivité ne peut être due qu'à la différence de conformation relative des carbones 2 et 3.

Après une première cyclisation, sous forme de dioxane-1,3 d'une des fonctions OH primaire et secondaire, préalablement transformées en éther MOM, les deux groupements OR (R=H ou MOM) qui vont conduire à la deuxième cyclisation se retrouvent en trans pour le *méso*-érythritol (**A**) et en cis pour le thréitol (**B**).

Le composé bicyclique trans **2** est plus stable que le composé cis **6**, la différence calculée d'énergie stérique est de

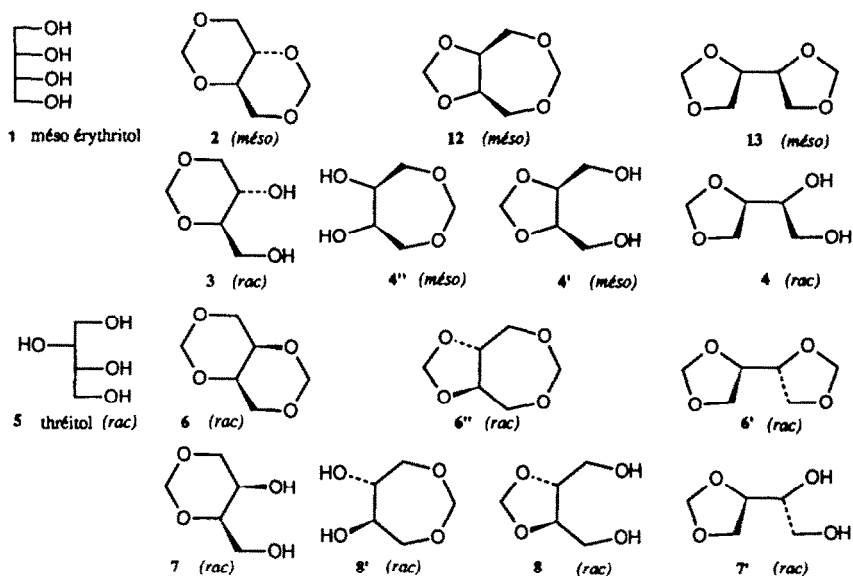


schéma 1

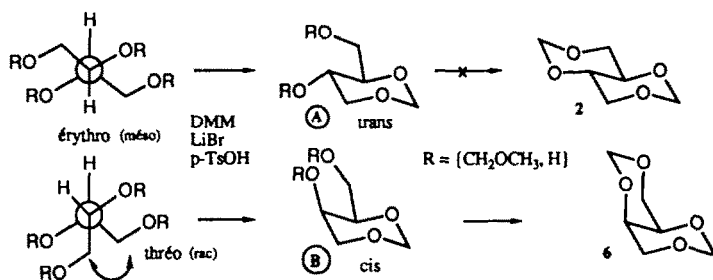


schéma 2

0,33 Kcal/mol. (10). Pour une réaction sous contrôle thermodynamique le composé 2 serait plus ou à la limite aussi facile à obtenir que 6. On peut alors penser que notre réaction se fait sous contrôle cinétique, la différence de réactivité observée pour 1 et 5 pourrait s'expliquer alors par des considérations d'ordre stérique dans les produits non encore cyclisés. Il existe en effet, dans les conformations favorables à la formation des cycles dioxannes (représentées sur le schéma 2), des interactions du type 1,4 (butane gauche) entre les deux  $\text{CH}_2$  des groupements  $\text{CH}_2\text{OR}$  du thréitol qui n'existent pas dans le *méso*-érythritol.

Ces interactions, dans le thréitol, ont tendance à provoquer une augmentation des populations des conformations pour lesquelles la cyclisation est favorisée. Une rotation autour des deux liaisons  $\text{ROCH}-\text{CH}_2\text{OR}$ , minimise les interactions 1,4 et rapproche 2 à 2 les groupements OR ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$  ou H) devant former les 2 cycles dioxanne.

Cependant, pour les deux composés, il a été possible d'obtenir, par traitement des mélanges A ou B dans le chlorure de méthylène sec en présence de résine Amberlyst<sup>®</sup> ( $\text{SO}_3\text{H}$ ) et de tamis moléculaire 3Å, les composés bicycliques 2 ou 6.

Il faut noter la présence (CPV carbowax) dans le produit brut de cyclisation de A de 3 à 10% de dioxolano-1,3 dioxépane-1,3 (12) résultant d'une double cyclisation à 5 et 7 chaînons, ces deux composés étant très facilement séparables par CL (éther-pentane), 2 est alors obtenu pur, alors que 6 est directement obtenu pur par cyclisation de B.

L'obtention des composés 2 et 6 a déjà été décrite dans la littérature. Le composé bicyclique 6 a été obtenu avec 59% de rendement par réaction du thréitol avec le méthylal en présence d'acide sulfurique concentré et élimination du méthanol (4). La méthylation en milieu acide de l'érythritol a été plus largement étudiée, (5) les résultats décrits semblent peu homogènes.

Les 3 isomères possibles ont été envisagés, 2 et 12 ont été décrits avec précision, 13 n'a jamais été isolé pur et caractérisé avec certitude. Les rendements sont souvent non ou mal précisés et les proportions relatives de 2 et 12 sont variables suivant les auteurs (6, 7). La présence du diol, correspondant à la fixation d'une seule molécule de formol en

position -1,3 de l'érythritol, a été mise en évidence, ce diol 3 ayant été isolé avec 35% de rendement à côté de 12 (0,05%) de 2 (21%) et de traces de 13 (5) (voir schéma 1).

Nous avons repris les réactions de l'érythritol et du thréitol avec le formol en milieu acide. L'érythritol chauffé 4 jours à 60°C en présence d'un excès de solution aqueuse de formol à 30% et d'acide chlorhydrique à 30%, après extraction manuelle à l'éther conduit avec 53% de rendement aux composés 2 et 12 dans la proportion 70/30. La même réaction conduite à 40°C, 4 heures fournit les composés 13 (0,5%), 12 (42%), et 2 (57,5%) qui ont été séparés et identifiés.

Nous avons remarqué qu'une extraction manuelle laissait souvent dans la phase aqueuse une quantité importante de produits polaires comme par exemple des diols. Nous avons alors réalisé l'acétalisation du thréitol et de l'érythritol par HCl/HCHO dans des conditions identiques, le mélange obtenu étant, après alcalinisation du milieu par le bicarbonate, extrait en continu par l'acétate d'éthyle. Les deux réactions ont été effectuées soit 18 heures à 80°C (méthode 1) soit 3 jours à 50°C (méthode 2).

Avec l'érythritol, quelles que soient les conditions opératoires utilisées, après extraction continue, l'analyse du mélange réactionnel par CPV (carbowax 170\*) montre la présence des composés bicycliques attendus 2 et 12 (16 et 14%) ainsi que des diols 3 et 4 (60 et 6%). Le complément 4% étant constitué par plusieurs produits non identifiés. Le mélange des diols 3+4 a été isolé (Rdts : méthode 1 : 62%, méthode 2 : 53%). Le pourcentage relatif observé de 2 et 12 (53/47) diffère beaucoup de celui décrit dans la littérature (91/9) (6). La présence du diol 3 déjà observée précédemment (5) est confirmée.

Le thréitol conduit, comme déjà décrit (4), à une quantité importante du produit bicyclique 6, mais aussi à des diols; par la méthode 1 : 22% de 7 et 5% de 8 et par la méthode 2 : 6% de 7 et 13% de 8. Ces diols n'avaient jamais été décrits dans la littérature.

Les réactions avec le formol/HCl, appliquées aux tétraols 1 et 5 conduisent donc à des mélanges de produits et il semble peu probable que des modifications opératoires puissent les rendre sélectives.

La méthode (DMM/LiBr) appliquée à l'érythritol et au thréitol nous a donné des renseignements sur les réactivités relatives de ces deux tétraols isomères. De plus, l'avantage de notre méthode sur la méthode formol/HCl est qu'elle permet d'obtenir un intermédiaire A ou B (schéma 2) qui peut être isolé et conduire sélectivement à 2 ou 6 avec de bons rendements, à l'exclusion des diols 3 ou 7 par exemple. Ces composés bicycliques ne présentant plus de fonctions réactives ne sont pas très utiles en synthèse alors que les diols isomères 3 et 7 ayant encore des fonctions réactives peuvent présenter un intérêt synthétique. La méthode par HCl/formol ne permet pas de moduler la réaction et donc de s'arrêter de façon convenable au niveau de la réaction de mono-acétalisation.

Par notre méthode, nous avons la possibilité de limiter la réaction de bicyclisation observée dans le traitement en milieu acide des composés monocycliques A ou B, en favorisant la réaction de coupure des éthers MOM intermédiaires par rapport à la deuxième cyclisation par utilisation d'un solvant protique pour cette étape (schéma 3).

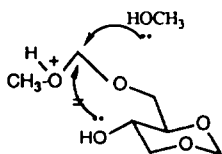


schéma 3

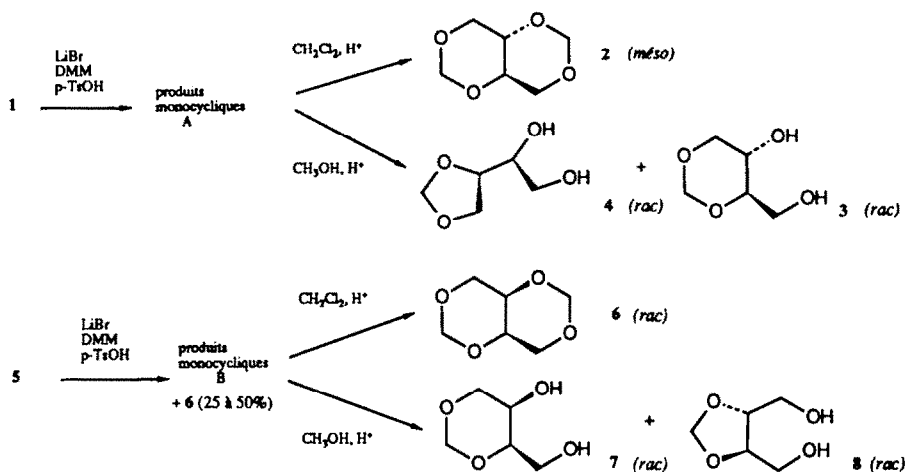
Le chauffage à reflux dans le méthanol du mélange des composés monocycliques A conduit avec un bon rendement à un mélange 75/25 de deux diols 3 et 4 qui ont été identifiés après séparation par CPV (carbowax)(schéma 4). Le chauffage au reflux de l'éthanol de A conduit cette fois uniquement à 3. On ne note jamais la présence du composé bicyclique 2 dans cette étape.

Pour vérifier si l'augmentation de température peut provoquer une différence dans la répartition des produits au cours de l'étape de cyclisation ou si une rééquilibration entre 3 et 4 a lieu à 80°, nous avons chauffé au reflux de l'éthanol un mélange 75/25 des diols 3 et 4 préalablement isolés. Après 12 heures, on récupère le diol 3 à plus de 96% de pureté.

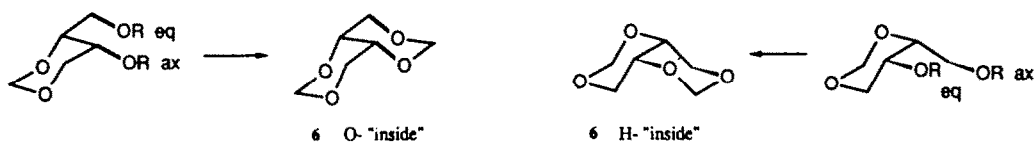
Une étude cinétique soignée suivie par CPV (carbowax) en présence d'une référence interne a permis de montrer que

l'évolution du mélange était non pas due à la conversion de 4 en 3 mais à la dégradation de 4 en érythritol, le composé 3 étant stable au reflux de l'éthanol, (voir partie expérimentale).

Le rendement global des trois étapes en produit 3 isolé pur, par rapport à l'érythritol mis en jeu est de 63% (on récupère également de l'érythritol régénéré Rdt 20%).



Nous avons alors tenté d'obtenir le diol 7 (isomère cis de 3) à partir du thréitol. Il faut préalablement remarquer qu'il est impossible dans le cas du thréitol d'éviter la formation du composé bicyclique 6. En effet, après la première cyclisation deux conformères chaise peuvent exister conduisant respectivement au composé bicyclique 6 de géométries O-"inside" et H-"inside" (11). Dans le conformère légèrement favorisé d'un point de vue énergétique (10), et conduisant à la géométrie O-"inside", le substituant le plus important  $\text{CH}_2\text{OR}$  est en position équatoriale, le substituant OR en position axiale, et vice-versa pour le conformère conduisant à la géométrie H-"inside". Dans tous les cas, ces deux substituants sont dans la situation de proximité favorable qui permet la seconde cyclisation.



En effectuant la réaction de transacétalisation dans le dioxanne comme co-solvant en présence de 4% de méthanol (en vol/DMM), on peut diminuer le pourcentage de 6 jusqu'à 40-50% du mélange. La réaction effectuée sans co-solvant, mais avec du méthanol et à température ambiante, conduit au mélange B avec un rendement pondéral plus faible mais avec une proportion de 6 de seulement 30%. Cependant, 6 une fois formé, peut être facilement éliminé (à plus de 90%) avant la réaction de déprotection de B, par précipitation dans le méthanol. Le traitement du mélange B dans le méthanol à reflux conduit au mélange de deux diols (Rdt 7 + 8 36%) facilement séparés par CL (Rdt en 7 isolé pur : 31% par rapport à 5). Ces deux diols 7 et 8 ont été identifiés par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ainsi que par synthèse authentique de 8' isomère de 8, (voir schéma 1) une ambiguïté subsistant après examen des spectres de résonance entre ces deux structures.

Lorsque le mélange 7 + 8 est porté au reflux de l'éthanol plusieurs jours on n'observe pas de modification notable du rapport 7/8 mais seulement une dégradation lente du mélange par coupure des acétals et formation de thréitol. Ce résultat nous indique donc la moindre stabilité thermique en milieu acide du diol 7 (cis) issu du thréitol par rapport au diol 3 (trans) issu de l'érythritol.

Toutes les réactions de transacétalisation précédentes ont été effectuées en présence de dioxanne-1,3 comme co-solvant. Dans le cas des deux tétraols étudiés, ce co-solvant (ou l'acétonitrile) est indispensable pour que la réaction soit totale; dans ces conditions le milieu hétérogène au début devient rapidement homogène (on note parfois la précipitation du sel

de lithium de l'acide *para*-toluènesulfonique).

Pour tenter de limiter la deuxième cyclisation qui conduit à **6**, et ainsi augmenter les rendements en diol **7**, nous avons utilisé le DMF comme co-solvant. Ce solvant, grâce à son caractère basique, pouvait, comme nous l'avons déjà observé dans la protection des polyols par le dihydropyranne, déprotoner les intermédiaires et éviter la cyclisation en acétal (**8**).

Effectivement avec l'érythritol, le déroulement de la réaction est complètement modifié, à condition d'utiliser au moins 20% en volume de DMF par rapport au DMM. Dans ces conditions, on isole un mélange 80/20 de tri- et de tétraéther MOM de l'érythritol **9** et **10** (séparés et identifiés), aucuns des produits obtenus ne sont cyclisés en dioxanne ou dioxolanne (schéma 6).

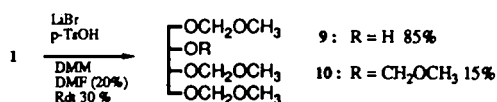


schéma 6

Dans le cas du thréitol, si la transacétalisation est effectuée en présence de DMF, on parvient à limiter la deuxième cyclisation, le composé **6** ne représente plus que environ 13% du mélange brut extrait en continu. On note également que des diols **7** et **8** recherchés représentent 20% de ce même mélange brut. Le reste est constitué de 3 produits non identifiés et du mélange B précurseur des diols **6** et **7**. Lorsque le mélange brut est traité à reflux du méthanol en présence de résine Amberlyst<sup>®</sup>, on obtient les diols **6** et **7** dans un rapport 85/15 (Rdt 22%) et une quantité importante de thréitol régénéré. Nous avons montré, après séparation (SiO<sub>2</sub> 60 éther/acétone 70/30) des produits non identifiés représentant 50% du mélange brut de transacétalisation, qu'ils conduisaient uniquement au thréitol par traitement acide dans le méthanol; ceci montre sans ambiguïté que le mélange des produits non identifiés était constitué des éthers tétra, tri et di MOM du thréitol.

Conclusion

La méthode de transacétalisation à partir du DMM que nous avons décrite s'est révélée être un moyen commode pour obtenir suivant les conditions opératoires utilisées, des composés bicycliques ou des cycles dioxanne porteurs de fonctions hydroxyle ayant une géométrie cis ou trans bien définie.

Cette méthode est bien supérieure par sa sélectivité à la réaction du formol en milieu acide. A partir de l'érythritol **1**, on peut préparer indépendamment le composé bicyclique **2** avec un rendement de 83%, ou le diol **3** avec un rendement de 63%. Avec le thréitol **5**, on peut obtenir sélectivement le composé bicyclique **6** avec un rendement de 76%, et cette réaction de bicyclisation paraît difficile à éviter totalement, ce qui limite à 31% le rendement en diol **7** isolé.

Les interactions 1,4 dans les conformations que prennent **1** et **5** pour conduire aux produits bicycliques **2** et **6** peuvent expliquer la différence de réactivité des deux tétraols étudiés, et minimisent les chances d'éviter la bicyclisation donc d'améliorer le rendement en diol **7**. Des interactions du même type se retrouvent dans les conformations que prennent **1** et **5** pour conduire respectivement aux diols minoritaires **4** et **8**.

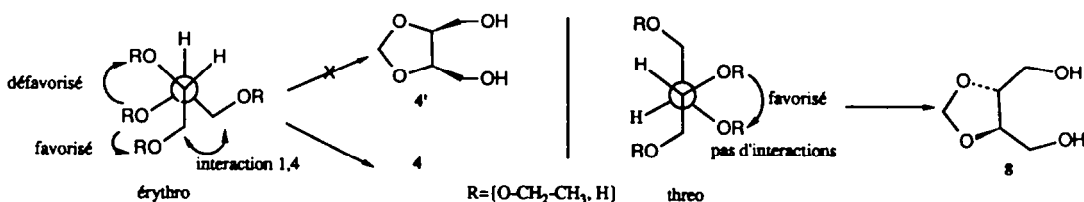


schéma 7

Dans **1** (érythro), l'interaction butane gauche indiquée sur le schéma 7 entre les deux groupements  $\text{CH}_2\text{OR}$ , défavorise la cyclisation à **5** chaînons qui aurait conduit à **4**.

Dans **5** (thréo), l'absence d'interactions permet en revanche au composé **8** (isomère trans de **4'**) de se former facilement par cyclisation de deux groupements  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$  portés par les OH secondaires. Ce même type d'interactions devrait se retrouver dans tous les alditols, et la configuration relative de tous les CHOH d'un sucre aura donc une importance primordiale sur la sélectivité de la réaction de transacétalisation que nous étudions sur ces substrats.

### Partie expérimentale

Les spectres de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont enregistrés sur appareil Varian XL 200 dans  $\text{CDCl}_3$ , les déplacements chimiques  $\delta$  sont donnés par rapport au TMS. La résine échangeuse d'ion Amberlyst<sup>®</sup> utilisée est de type 15 anhydre (Janssen), le D,L-thréitol (Lancaster) et le méso-érythritol (Janssen) sont séchés et conservés sous épiradiateur.

Les chromatographies en phase vapeur ont été effectuées sur appareil Delsi FL120 sur colonnes SP2100 3% sur chr.G NAW 1,5m, 1/8", 130-240° 10'/mn., ou sur Carbowax 20M 3% sur WAW 2m, 1/8", 200°iso. Les séparations par chromatographie liquide rapide CL sont réalisées sur Silice 60 Merck 70-230 mesh sur colonne verre 20x350mm sous pression de 1bar d'azote.

#### Synthèse du mélange A

A 4,89g de méso-érythritol (**1**) (0,04mol) on ajoute 40mL de diméthoxyméthane (DMM), 20mL de dioxane, 0,4mL de méthanol, 1,39g (0,016mol) de LiBr et 0,76g d'acide paratoluènesulfonique monohydraté (0,004mol). Le mélange, hétérogène au début, est totalement limpide après 12h de reflux. Après refroidissement on ajoute 3g de  $\text{NaHCO}_3$  solide, après 15min d'agitation on évapore le DMM et les solvants. Le résidu dilué dans 100mL d'eau bicarbonatée est extrait en continu 12 heures par AcOEt en présence de  $\text{NaHCO}_3$  solide; après séchage et évaporation on obtient 6,06g de produit.

Après séparation par CL on peut isoler du mélange les éthers MOM (21% du mélange) et di-MOM (43% du mélange) de **3** avec 80% de pureté.

RMN : monoéther MOM de **3** (OH I)  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  : 96,74 ( $\text{CH}_2$ ); 93,15 ( $\text{CH}_2$ ); 80,55 (CH); 70,80 ( $\text{CH}_2$ ); 67,25 ( $\text{CH}_2$ ); 62,64 (CH); 55,30 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 5,32 (1H,s,OH); 5,4--5,1 (2H,AB); 4,68 (2H,s); 4,3--3,3 (6H,m); 3,39 (3H,s).

diéther MOM de **3**  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  : 96,84 ( $\text{CH}_2$ ); 96,78 ( $\text{CH}_2$ ); 93,25 ( $\text{CH}_2$ ); 79,37 (CH); 69,91 ( $\text{CH}_2$ ); 68,78 (CH); 66,56 ( $\text{CH}_2$ ); 55,72 ( $\text{CH}_3$ ); 55,33 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 5,05--4,60 (6H,2AB); 4,3--3,4 (6H,m); 3,38 (3H,s); 3,35(3H,s).

#### Synthèse de 2

Au mélange A obtenu précédemment on ajoute 60 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , du tamis moléculaire 3 Å et 0,7g de résine Amberlyst<sup>®</sup>, après 10 heures de reflux, la résine et le tamis sont éliminés par filtration, après évaporation du solvant, on récupère un produit cristallisé qui a tendance à se sublimer. Après purification sur silice (élution à l'éther) on récupère 4,5g de **2**. Rendement des deux étapes par rapport à l'érythritol initial : 83%. Fusion 99°

RMN *trans*-tétraoxo-1,3,5,7décaline (**2**)  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  : 94,05 ( $\text{CH}_2$ ); 74,10 (CH); 68,41 ( $\text{CH}_2$ ).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 5,03-5,00-4,74-4,71 (4H,AB,  $J_{AB}$ =6,2Hz); 4,15--4,16 (2H,m); 3,55--3,58 (4H,m).

Analyse. Calculé : C, 49,31; H, 6,90. Trouvé : C, 49,35; H, 6,85.

#### Synthèse de 3

Au mélange A obtenu comme précédemment, on ajoute 60mL d'éthanol absolu et 0,8g de résine Amberlyst<sup>®</sup>, après 12h de reflux, la résine est éliminée par filtration, on ajoute 1g de  $\text{NaHCO}_3$  et 20mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , agit 15mn et filtre sur papier lent. Après évaporation on récupère 4,66g de produit visqueux auxquels on ajoute 50mL du solvant éluant de CL et 1mL de méthanol, en agitant un précipité fin se forme. Après filtration et séchage on récupère 0,85g de méso-érythritol régénéré. La solution est passée sur  $\text{SiO}_2$  60 (élution par un mélange acétone 150mL, éther 350mL MeOH 25mL). Après élimination des premiers 150mL on récupère 350mL de solvant qui après évaporation fournissent 3,37g de **3** d'une pureté supérieure à 96% (=3% de **4**) Rdt 63% à partir de **1**.

RMN *trans* (hydroxy-5 hydroxyméthyl-4)dioxanne-1,3 (**3**):  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  : 93,06 ( $\text{CH}_2$ ); 81,68 (CH); 70,66 ( $\text{CH}_2$ ); 61,50 (CH); 61,44 ( $\text{CH}_2$ ).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 5,03-5,00-4,62-4,59 (2H,AB,  $J_{AB}$ =6,22Hz); 4,19-4,16-4,13-4,11 (1H,dd); 4,10 (2H,sl,OH); 3,84 (2H,sl); 6,36--3,82 (1H,m); 3,37--3,43 (2H,m).

Analyse. Sous forme du diacétate (préparé par  $\text{Ac}_2\text{O}$ /pyridine). Calculé : C, 49,54; H, 6,42. Trouvé : C, 49,51; H, 6,24.

#### Synthèse du mélange 3+4.

Le mode expérimental est le même que précédemment mais après l'extraction continue, les 6g de produits obtenus sont agités à 30°C dans 60mL de méthanol ordinaire avec 0,6g de résine pendant 48h (ou avec 1mL de HCl à 30% 8h). On récupère alors 4,4g du mélange 70/30 de 3+4. Rdt =82%. La séparation de **3** et **4** est effectuée par CPV préparative sur Carbowax 20M 30% sur chrWAW 1/4", 1,5m à 210°C.

RMN (hydroxy-2 hydroxyéthyl)-4 dioxolanne-1,3 (**4**) :  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  : 95,17 ( $\text{CH}_2$ ); 75,46 (CH); 72,25 (CH); 66,87 ( $\text{CH}_2$ ); 63,58 ( $\text{CH}_2$ ).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 3,40 (2H,s); 3,5--5,1 (8H, plusieurs multiplets).

**Synthèse du mélange B**

Le mélange B est obtenu de la même façon que le mélange A. A partir de 2,44g de thréitol on obtient après extraction continue par l'acétate d'éthyle 3g de B. L'analyse de B par CPV montre la présence de 30 à 40 % du produit bicyclique 6 ainsi que de 2 autres produits non isolés sans doute les précurseurs des diols 7 et 8 (produits cyclisés une fois ayant encore une ou deux fonctions méthoxyméthyle).

**Synthèse de 6**

Les 3g de mélange obtenus précédemment sont mis au reflux de 30mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en présence de tamis moléculaire 4 Å et de 0,3g de résine Amberlist® pendant 12 heures. Après filtration et évaporation du solvant le produit cristallisé est lavé au méthanol sec, après séchage sous épurrateur on récupère 2,24g de 6 totalement pur (Rdt 76%). Fusion 172°C.

RMN *cis*-tétraoxo-1,3,5,7-décaline (6)  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  : 93,26( $\text{CH}_2$ ); 71,11 (CH); 69,55 ( $\text{CH}_2$ ).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 5,19-5,16-4,80-7,76 (4H, AB, partie A dédoublée  $J=0,25\text{Hz}$ ,  $J_{\text{AB}}=6,4\text{Hz}$ ); 4,18-4,12-3,86-3,80 (4H, AB, partie B dédoublée  $J=1\text{Hz}$ ,  $J_{\text{AB}}=12,40\text{Hz}$ ); 3,64 (2H, s).

Analyse. Calculé : C, 49,31; H, 6,90. Trouvé : C, 49,45; H, 6,88.

**Synthèse des diols 7 et 8**

Pour minimiser la quantité de produit bicyclique dans le mélange B nous avons effectué la première étape sans dioxanne mais en présence de méthanol (0,5mL) et à température ambiante 3 jours. Dans ces conditions le mélange ne devient pas homogène on note la présence de deux phases distinctes. Après alcalinisation par  $\text{NaHCO}_3$  et évaporation des solvants (DMF et Méthanol) l'extraction continue fournit 2,7g de mélange traité de façon classique par MeOH/Résine on obtient alors un mélange contenant 3 produits 6, 7, 8, (CPV Carbowax) dans les proportions 32, 54, 14. (2,3g). Ce mélange est passé sur Silice, éluant : ether 350mL, acétone 150mL, méthanol 5mL. La majorité du composé 6 est éliminée du mélange avant passage sur silice en ajoutant au 2,3g de produit 3mL du mélange éluant et 1mL de méthanol, 6 précipite alors du mélange. Des fractions contenant 7 avec une pureté supérieure à 98% on récupère 0,82g de produit (Rendement en 7 pour les 2 étapes : 30,6%), on isole également une fraction pour analyse contenant le diol 8 avec une pureté de 97%.

RMN *cis* (hydroxy-5 hydroxyméthyl-4)dioxanne-1,3 (7) :  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  : 93,95 ( $\text{CH}_2$ ); 79,05 (CH); 72,21 ( $\text{CH}_2$ ); 65,28 (CH); 62,69 ( $\text{CH}_2$ ).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 5,15-5,09-4,77-7,74 (2H, AB,  $J_{\text{AB}}=6,30\text{Hz}$ ); 4,09-4,03-3,86-3-84 (2H, AB,  $J_{\text{AB}}=11,93\text{Hz}$ ); 3,76 (2H, sl); 3,36 (2H, sl); 4,5-3,5 (2H, OH).

Analyse. Sous forme du diacétate. Calculé : C, 49,54; H, 6,42. Trouvé : C, 49,55 H, 6,39.

RMN *trans* (dihydroxyméthyl-4,5)dioxolanne-1,3 (8) :  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  : 95,20 ( $\text{CH}_2$ ); 77,99 (CH); 62,19 ( $\text{CH}_2$ ).

$^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 5,04 (2H, s); 3,81 (2H, m); 3,76 (4H, sl); 2,8 (2H, sl).

**Synthèse authentique de 8'**

Le *cis*-butène-2 diol-1,4 est soumis à la réaction de transacétalisation par le DMM avec LiBr et TsOH. L'oxydation de la double liaison (9) du dioxépane résultant conduit au composé 8' : RMN *trans* (dihydroxy-5,6)dioxépane-1,3 :  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  : 94,19 ( $\text{CH}_2$ ); 73,40 (CH); 65,81 ( $\text{CH}_2$ ).

**Réaction en présence de DMF**

Mêmes conditions que précédemment : méso-érythritol 9,76g (0,08mol), DMF(16mL), reflux 12h. Après alcalinisation, évaporation totale du DMF sous vide (0,4mbar), extraction à l'éther et lavage à l'eau saturée de NaCl on récupère 3g des deux produits 9 et 10 (80/20) séparés par CL élution à l'éther.

RMN triméthoxyméthyl-1,2,4-érythritol (9)  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  : 97,01 ( $\text{CH}_2$ ); 96,70 ( $\text{CH}_2$ ); 96,54 ( $\text{CH}_2$ ); 77,33 (CH); 70,21 (CH); 69,59 ( $\text{CH}_2$ ); 67,20 ( $\text{CH}_2$ ); 55,16 ( $\text{CH}_3$ ); 55,27 ( $\text{CH}_3$ ); 55,65 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 4,80-4,76-4,74-4,70 (2H, AB,  $J_{\text{AB}}=6,7\text{Hz}$ ); 4,68 (2H, s); 4,67 (2H, s); 3,9 (1H, sl, OH); 3,80-3,76 (6H, s); 3,385 (3H, s); 3,394 (3H, s); 3,42 (3H, s).

tétraméthoxyméthyl-érythritol (10)  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 4,92 (4H, s); 4,82 (4H, s); 3,8 (2H, m); 3,7 (4H, m); 3,37 (6H, s); 3,34 (6H, s).

Mêmes conditions pour le thréitol (2,44g), après alcalinisation le DMF est éliminé sous vide (0,03mbar) à 60°C, on ajoute alors 70mL d'eau, et ce mélange est extrait en continu par l'acétate d'éthyle en présence de  $\text{NaHCO}_3$ , après séchage et évaporation, on récupère 5,82g de mélange. A ce mélange on ajoute 60mL de méthanol ordinaire et 0,7g de résine Amberlyst®, après 8h de reflux la résine est filtrée, le méthanol évaporé, le mélange est purifié sur silice (ether/acétone/méthanol, 29/67/4), on récupère 1,6g du mélange des diols 7 et 8 (rapport 85/15); rdt total pour 7+8 : 22%.

**Réactions avec Formol/HCl**

Le méso-érythritol (1), (4g, 0,03mol) est dissous dans 40mL de solution à 30% de formol dans l'eau, on ajoute 4mL d'acide chlorhydrique à 30% et la solution est chauffée 4 jours à 60°C. Après refroidissement on ajoute peu à peu  $\text{NaHCO}_3$  solide jusqu'à neutralité. Le mélange est extrait 10 fois à l'éther lavé avec avec une solution saturée de NaCl, après séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporation on récupère 2.3g du mélange de 2 composés 2 et 12 (70/30%) séparés par CL. Rdt 53%.

RMN *cis*-dioxolanno-1,3-dioxépane-1,3 12  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 5,24-5,87 (2H, AB,  $J_{\text{AB}}=0\text{Hz}$ ); 4,95-4,22-4,64-4,61 (2H, AB,  $J_{\text{AB}}=6,35\text{Hz}$ ); 4,23-4,10 (4H, m); 3,83-3,76 (2H, m)

Si la même réaction est effectuée à 40°C pendant 4h on note à coté de 2 et 12 la présence de 1% de 13 qui

est également séparé par CL.

RMN méso-4,4'-bisdioxolanne-1,3  $^{13}\text{C}$   $^1\text{H}$ ,  $\delta$  : 5,07-4,91 (2H,2s); 4,71-4,69 (2H,dd,J=1,18Hz); 4,15-4,09 (2H,2s); 4,08-3,55 (2H,m); 3,53-3,52 (1H,dd,J=1,18Hz); 3,48-3,46 (1H,dd,J=1,18Hz).

Le thréitol (5), (4,89g, 0,04mol) traité dans les mêmes conditions 6h conduit à 1,7g de 6 après purification par CL.Rdt 30%.

#### **Réactions avec Formol/HCl puis extraction continue**

Les conditions opératoires sont identiques pour les deux tétraols (0,01mol).

-Méthode 1 : HCHO 30% (1,2mL), HCl 30% (1,2mL), 18 heures, 80°C.

-Méthode 2 : HCHO 30% (6,0mL), HCl 30% (0,6mL), 3 jours, 50°C.

A la fin de la réaction on ajoute 5mL d'eau et le mélange est neutralisé par  $\text{NaHCO}_3$  solide. L'extraction continue (2jours) est effectuée par AcOEt.

Pour l'érythritol, par la méthode 1 on récupère 1,45g de mélange, par la méthode 2 :1,66g; pour le thréitol respectivement 1,26 et 1,53g.

A partir de ces mélanges on isole pour l'érythritol : 0,71g (53%) ou 0,84g (62%) du mélange des diols 3+4 suivant la méthode utilisée ; pour le thréitol le composé bicyclique 6 a seul pu être isolé pur :0,8g (60%).

#### **Références**

- 1 Gras, J-L.; Kong Win Chang, Y-Y.; Guerin, A. *Synthesis*, **1985**, 74-75.
- 2 Gras, J-L.; Guerin, A. *C. R. Acad. Sci.* **1985**, Ser. II, 301, 379-381
- 3 Gras, J-L.; Nouguier, R.; Mchich, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6601-04
- 4 Lemieux, R. U.; Howard, J. *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 393-398
- 5 Jensen, R. B.; Buchardt, O.; Jørgensen, S. E.; Nielsen, J. U. R.; Schroll, G.; Altona, C. *Acta Chem. Scand.* **1975**, B29, 373-378.
- 6 Willer, R. L. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5150-5154.
- 7 Burden, I. J.; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 666-674.
- 8 Nouguier, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2951-2952.
- 9 Vogel, A.I. : "Practical Organic Chemistry" Longmans, London, **1957**, pp 894-95.
- 10 Burkert, U. *J. Comput. Chem.* **1980**, 1, 192-198
- 11 Nørskov, L.; Jensen, R. B.; Schroll, G. *Acta Chem. Scand.* **1983**, B37, 133-140.