

50376
1974
105

50376
1974
105

N° d'ordre : 481

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE TROISIÈME CYCLE CHIMIE ORGANIQUE

par

Anne - Marie ROUZERE



PRÉPARATION ET ALCOOLYSE DES TRIOXA-1,3,8 DIMÉTHYL-2,4 DÉCALINES

Soutenu le 8 Juillet 1974, devant la COMMISSION D'EXAMEN

Membres du Jury : MM. GLACET	Président
SLIWA	Examineur
COUTURIER	Examineur

DOYENS HONORAIRES DE l'Ancienne Faculté des Sciences

MM. H. LEFEBVRE, R. DEFRETIN

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit et
Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres-

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BROCHARD, CAU, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, DEHEUVELS, DEHORNE, DEHORS, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG, Mme LELONG, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, NORMANT, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKI.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. PARREAU

Professeur

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Générale
M. BECART Maurice	Physique
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie et Physico-chimie industrielle
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Mathématiques
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CELET Paul	Géologie
M. CONSTANT Eugène	Physique Industrielle-Electronique
M. CORSIN Pierre	Paléobotanique
M. DECUYPER Marcel	Mathématiques Générales
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Zoologie Générale et Appliquée
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOURET René	Physique
M. GABILLARD Robert	Radio-Électricité-Electronique
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique
M. GRUSON Laurent	Mathématiques
M. GUILLAUME Jean	Biologie Végétale
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale

M. LANSRAUX Guy	Physique
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Expérimentale
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. MAILLET Pierre	Sciences Economiques et Sociales
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. POUZET Pierre	Informatique (Lille)
M. PROUVOST Jean	Géologie Minéralogie
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Analyse Supérieure
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie
M. VAILLANT Jean	Mathématiques
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Animale
M. WERTHEIMER Raymond	Physique
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mathématiques

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. DELHAYE Michel	Chimie
M. DERCOURT Jean-Michel	Sciences de la Terre
M. LEBRUN André	Electronique (Lille)
M. LEHMANN Daniel	Mathématiques
M. LINDER Robert	Botanique
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. PARREAU Michel	Mathématiques Appliquées
M. SCHILTZ René	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique
M. BILLARD Jean	Physique
M. BODARD Marcel	Botanique
M. BOILLET Pierre	Physique
M. BONNOT Ernest	Biologie
M. BRIDOUX Michel	I.U.T. Béthune
M. CAPURON Alfred	Chimie Minérale
M. DEPREZ Gilbert	I.U.T. Lille
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GUILBAULT Pierre	Biologie
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie
M. LACOSTE Louis	Biologie
Mme LEHMANN Josiane	Mathématiques
M. LOUCHEUX Claude	Chimie
M. MAES Serge	Physique
Mlle MARQUET Simone	Mathématiques
M. MONTEL Marc	Physique
M. PANET Marius	I.E.E.A.
M. SALMER Georges	I.E.E.A.
M. SEGUIER Guy	I.U.T. Béthune
M. RACZY Ladislas	Physique
M. MIGEON Michel	Chimie (Sciences Appliquées)

M. ROUSSEAU Jean-Paul

Physiologie Animale

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés de fonctions)

M. ADAM Michel
M. ANDRE Charles
M. ANGRAND Jean-Pierre
M. ANTOINE Philippe
M. BART André
M. BEGUIN Paul
M. BKOUCHE Rudolphe
M. BOILLY Bénoni
M. BONNEMAIN Jean-Louis
M. BOSQ Denis
M. BREZINSKI Claude
M. BRUYELLE Pierre
M. CARREZ Christian
M. CORDONNIER Vincent
M. CORTOIS Jean
M. COQUERY Jean-Louis
M. COULON Jean
M. CROSNIER Yves
M. COUTURIER Daniel
Mlle DACCHARI Monique
M. DEBOURSE Jean-Pierre
M. DEBRABANT Pierre
M. DHAINAUT André
M. DELAUNAY Jean-Claude
M. DERIEUX Jean-Claude
M. DOUKHAN Jean-Claude
M. DRIEUX Baudouin
M. DUEE Gérard
M. DYMENT Arthur
M. ESCAIG Bertrand
Mme EVRARD Micheline
M. FONTAINE Jacques-Marie
M. FOURNET Bernard
M. FROELICH Daniel
M. GAMBLIN André
M. GOBLOT Remi
M. GOSSELIN Gabriel
M. GRANELLE Jean-Jacques
M. GUILLAUME Henri
M. HECTOR Joseph
M. HERMAN Maurice
M. HUARD DE LA MARRE Pierre
M. JOURNEL Gérard
Mlle KOSMANN Yvette
M. KREMBEL Jean
M. LAURENT François
Mlle LEGRAND Denise
Mlle LEGRAND Solange
M. LENTACKER Firmin
M. LEROY Jean-Marie
M. LHENAFF René
M. LOCQUENEUX Robert
M. LOUAGE Francis

Economie Politique
Sciences Economiques
Géographie
Mathématiques
Biologie
Mécanique des Fluides
Mathématiques
Biologie
Biologie Végétale
Mathématiques
I.E.E.A.
Géographie et Aménagement Spatial
I.E.E.A.
Informatique
Physique
Biologie
I.E.E.A.
E.U.D.I.L.
Chimie
Géographie et Aménagement Spatial
Sciences Economiques et Sociales
Sciences Appliquées
Biologie
Sciences Economiques et Sociales
Biologie (I.U.T.)
Physique
I.E.E.A.
Sciences de la Terre
Mathématiques
Physique
Chimie (I.U.T.)
I.U.T. Lille
I.U.T. Lille
Sciences Appliquées
Géographie
Mathématiques
Sociologie
Sciences Economiques
Sciences Economiques et Sociales
S.E.N. Calais
Physique
I.E.E.A.
Sciences Appliquées
Mathématiques
Chimie
Automatique
Mathématiques
Mathématiques
Géographie et Aménagement Spatial
E.N.S.C.L.
Géographie
Physique
Sciences Appliquées

M. LOUCHET Pierre	I.U.T. Lille
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique (I.U.T. Lille)
Mme N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie et Aménagement Spatial
M. MAIZIERES Christian	I.E.E.A.
M. MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques et Sociales
M. MESSELYN Jean	Physique
M. MOTZKIN Joseph	Mathématiques
M. MONTUELLE Bernard	I.U.T. Lille
M. NICOLE Jacques	Chimie (E.N.S.C.L.)
M. PAQUET Jacques	Sciences Appliquées
M. PARSY Fernand	Mathématiques
M. PECQUE Marcel	Chimie (Béthune)
M. PERROT Pierre	Chimie
M. PERTUZON Emile	Biologie
M. PONSOLLE Louis	Chimie (Valenciennes)
M. POVY Jean-Claude	Sciences Appliquées
M. ROGALSKI Marc	Mathématiques
M. ROY Jean-Claude	Biologie
M. SIMON Michel	Psychologie
M. SLIWA Henri	Chimie
M. SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Chimie Biologique
M. THERY Pierre	Calais
M. TOULOTTE Jean-Marc	Sciences Appliquées
M. TREANTON Jean-René	Sciences Economiques et Sociales
M. VANDORPE Bernard	Chimie Physique
M. VILETTE Michel	Génie Mécanique (Béthune)
M. WERNER Georges	Informatique (I.U.T. Lille)
M. WATERLOT Michel	Géologie
Mme ZINN JUSTIN Nicole	Mathématiques

A mon maître,

Le Professeur C. GLACET.

A mes parents,

ma famille,

mes amis.

Ces recherches ont été effectuées dans le laboratoire de Chimie Organique 1 de l'Université des Sciences et Techniques de Lille.

Je suis heureuse d'en rendre hommage à Monsieur le Professeur C. GLACET, qui m'a guidée de ses précieux conseils et m'a fait profiter de sa grande expérience.

Je remercie Monsieur SLIWA qui a bien voulu faire partie de mon Jury.

Je remercie également Monsieur COUTURIER qui m'a fait bénéficier de sa compétence pour mener à bien ce travail.

I N T R O D U C T I O N

La condensation du paralaldéhyde et du Δ^2 -dihydropyranne donne trois stéréoisomères de la diméthyl-2,4 trioxa-1,3,8 décaline qui ont été isolés.

L'étude en spectroscopie RMN et l'épimérisation de ces composés permettent d'en préciser les structures.

Quelques intermédiaires réactionnels sont examinés tenant compte des structures élucidées.

L'alcoolyse des diméthyl-2,4 trioxa-1,3,8 décalines fournit les (hydroxy-1 éthyl)-3 alcoxy-2 tétrahydropyranes. Les structures de ces composés purs étudiées par spectroscopies IR et RMN se déduisent de celle de l'isomère TOD mis en réaction.

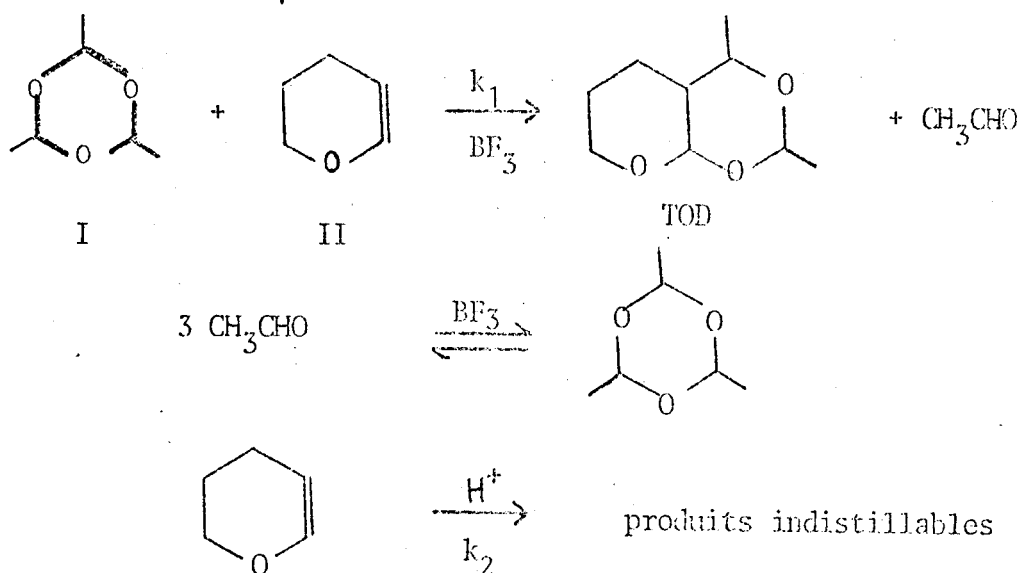
Le mécanisme de l'alcoolyse est alors mis en évidence.

Les acétals s'additionnent sur les oxydes vinyliques en milieu acide (1) ; la réaction a notamment été effectuée à partir du dihydropyranne (2). On obtient dans ce cas des alcoxy-2 (alcoxy-1 alkyl)-3 tétrahydropyrannes dont les substituants en 2 et 3 sont respectivement en positions axiale et équatoriale. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'effet anomère reste prépondérant pour affirmer leur structure sans toutefois démontrer véritablement leurs conclusions.

La condensation du paralaldéhyde et de dihydropyranne fournit des composés bicycliques nouveaux : les diméthyl-2,4 trioxa-1,3,8 décalines (TOD).

I - ETUDE DE LA REACTION DE PREPARATION DES TOD.

La condensation est catalysée par l'éthérate de BF_3 . Elle s'explique par le schéma réactionnel suivant :



Puisque les TOD sont décelés en chromatographie en phase gazeuse, il est aisé de suivre leur apparition en fonction des conditions opératoires.

Ainsi les influences

- 1) de la durée totale de la réaction
- 2) de la proportion relative des réactifs
- 3) de la température du milieu réactionnel et de la vitesse d'addition du dihydropyranne (II) sur le rendement global de la réaction sont examinées.

I. 1. INFLUENCE DE LA DUREE TOTALE DE LA REACTION.

Tableau 1.

Proportion molaire I/II	T°	Durée	Rdt % /II introduit	Composés lourds
0,8 : 1	45°	30mn	78 %	peu
0,8 : 1	45°	2 h	70 %	oui

La quantité de TOD distillée diminue lorsque le contact réactifs-produits est prolongé après la fin de l'addition de II. Par contre il se forme davantage de produits indistillables provenant de la dégradation en milieu acide des TOD

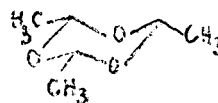
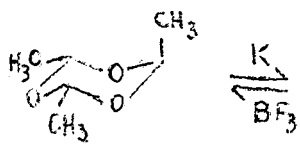
II. 2. INFLUENCE DE LA PROPORTION RELATIVE DES REACTIFS.

Tableau 2.

Proportion molaire I/II	Rdt % / II introduit	Composés lourds
2	66	oui
1,5	70	oui
1,2	66,5	non
0,8	78	non

Les différents essais sont effectués à une température de 35 à 45°.

BF₃ dépolymérise le paraldehyde I. Cette réaction est réversible et s'accompagne d'une isomérisation (3).



$$K = 57,4$$

$$\Delta G^\circ = 2,10 \text{ kcal/mole}$$

Un excès d'acétal, qui mobilise BF_3 , ne favorise pas la condensation. Par contre une valeur inférieure à 1 du rapport des proportions molaires I/II conduit à une consommation maximale des réactifs et à un rendement optimum en TOD. Ceci justifie le second équilibre.

I. 3. INFLUENCE DE LA TEMPERATURE DU MILIEU REACTIONNEL ET DE LA VITESSE D'ADDITION DU DIHYDROPYRANNE.

La réaction s'effectue en introduisant goutte à goutte le dihydropyranne II dans le paralaldéhyde I. Il faut éviter l'accumulation de II qui se polymérise en milieu acide.

De plus, la condensation étant exothermique, la température du milieu réactionnel et la vitesse d'addition de II sont liées.

Tableau 3.

(Proportion molaire : I/II	(T° :	(Vitesse : d'addition II :	(Rdt % : / II	(Composés lourds :
1,3	0-10°		50 %	oui
1,2	25°		52,5 %	oui
1,2	35°		66,5 %	non
1,2	16 42°	2cc/mn	42	oui
1,2	40°	0,5cc/mn	51	oui
1,2	45°	1cc/mn	70	non

Si les conditions sont douces, on obtient peu de TOD et plus de produits indistillables ($k_2 > k_1$).

Il suffit donc d'atteindre une vitesse de condensation II + I suffisante pour consommer II dès son introduction dans le milieu réactionnel qui contient un excès de paralaldéhyde.

Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque I est préalablement chauffé à 45° ; II est ensuite introduit goutte à goutte à une vitesse telle que la température reste constante. Ainsi $k_1 > k_2$.

En respectant les conditions retenues : (proportion molaire I/II = 0,8 ; température constante = 45° ; arrêt de la réaction dès la fin de l'introduction de II) la préparation des TOD a un rendement en produits distillés voisin de 75 % par rapport au dihydropyranne introduit. Les proportions relatives des isomères sont proches de 65 %, 25 % et 10 %. Ils peuvent être séparés par distillation à travers une colonne de 80 plateaux théoriques, lorsqu'on travaille sur des quantités importantes, ou par chromatographie préparative en phase vapeur sur colonne imprégnée de 15 % de Carbowax 20 M et 5 % de potasse. Ils sont repérés 1, 2 ou 3 par l'ordre de leur passage en CPV.

II - ETUDE RMN

Les spectres RMN sont effectués sur les produits purs, en solution dans CCl_4 à 60 MHz ou dans CDCl_3 à 100 MHz.

Tableau II. 1

Déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS								
TOD	H-2	Me-2	H-4	Me-4	H-7a	H-7e	H-9	
1	4,77 (q)	1,38 (d)	3,78 (M)	1,15 (d)	3,65 (M)	3,85 (M)	4,9 (d)	
2	5,28 (q)	1,29 (d)	4,21 (M)	1,23 (d)	3,5 (M)	4,10 (M)	4,8 (d)	
3	4,91 (q)	1,38 (d)	3,5 (2xq)	1,19 (d)	3,6 (M)	4,08 (M)	4,3 (d)	

d = doublet

q = quadruplet

M = multiplet

Tableau II. 2

Constantes de couplage en Hz							
TOD	$J_{\text{H-2, Me-2}}$	$J_{\text{H-4, Me-4}}$	$J_{9e, 10a}$	J_{9a-10a}	J_{4a-10a}	$J_{4a, 10e}$	$J_{4, 10}$
1	5	6,5	1=4,5			1,7	
2	5	6,2	2,5				8,5
3	5	6,25		8	9,2		

Les notations a ou e sont attribuées par référence : au cycle tétrahydropyrannique pour $J_{9,10}$, au cycle dioxannique pour $J_{4,10}$.

1 = largeur de bande à mi-hauteur.



Nous étudions successivement les protons des cycles tétrahydropyrannique et dioxannique des TOD.

II. A. PROTONS DU CYCLE (T.H.P.) TETRAHYDROPYRANNIQUE.

Les TOD présentent une analogie structurale avec les alcoxy-2 T.H.P. Les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage des protons communs aux deux familles de composés sont très proches. Les différences se justifient par les légères distorsions des cycles T.H.P. et dioxannique condensés.

Les δ_{7a} et δ_{7e} sont en bon accord avec ceux des alcoxy-2 T.H.P. dont on admet la conformation chaise (4).

L'examen des paramètres RMN des protons H₉ permet de fixer la jonction des cycles. On se réfère pour cela à 2 règles :

- Un proton axial résonne à champ plus fort qu'un proton équatorial (5).
- Les valeurs des couplages vicinaux J_{ae} et J_{ea} sont beaucoup plus faibles que pour J_{aa} (4) (6). On déduit des tableaux II. 1 et II.2 les positions respectives des protons H₉ et H₁₀ par rapport au cycle chaise T.H.P.

Tableau II. 3.

TOD	H ₉	H ₁₀	Jonction des cycles
1	e	a	cis
2	e	a	cis
3	a	a	trans

II. B. PROTONS DU CYCLE DIOXANNIQUE.

II.B. 1) δ Me-2 et δ H-2

D'après Eliel (7) un Me-2 équatorial d'un dioxanne-1,3 est favorisé par une valeur de $-\Delta G^\circ = 4\text{kcal/mole}$. Il est donc raisonnable de fixer le Me-2 en position équatoriale pour les TOD 1 et 3. Les déplacements chimiques des Me-2 et H-2 mesurés sont un peu différents de ceux observés dans des composés plus simples (7) (8). L'effet attracteur de l'oxygène tétrahydropyrannique est vraisemblablement responsable du déblindage supplémentaire observé. Les valeurs

apparemment anormales des δ Me-2 et δ H-2 pour la TOD 2 seront expliquées plus loin par la forme bateau-croisé du cycle dioxannique.

II.B. 2) δ Me-4

Les déplacements chimiques des Me-4 des dioxannes-1,3 sont compris entre 1,07 et 1,16 quand ils sont équatoriaux et entre 1,28 et 1,29 quand ils sont axiaux (7). Les valeurs trouvées sont en faveur d'une position équatoriale des Me-4 des TOD 1 et 3.

L'isomère 2 présente un δ Me-4 situé entre les valeurs extrêmes. Le méthyle n'est ni axial ni équatorial. Il n'est sans doute pas porté par un cycle chaise. L'étude du proton H-4 confirmera cette hypothèse.

II.B. 3) Protons H-4

Leur signal fait partie d'un massif complexe avec ceux des H_{7e} et H_{7a} . Nous avons noté leur déplacement chimique et mesuré les constantes de couplage avec les protons H-10 afin de déterminer l'angle dièdre formé par les liaisons H_4-C_4 , C_4-C_{10} , $C_{10}-H_{10}$. La connaissance de cet angle est nécessaire pour fixer la stéréochimie des cycles dioxanniques des TOD 1,2 ou 3.

Les H_4 des isomères 1 et 3 ont même déplacement chimique que les H_4 axiaux des triméthyl-2,4,6 dioxannes-1,3 (9).

Nous devons étudier ici séparément les TOD 1, 2 et 3.

TOD 1.

Après irradiation du Me-4, on obtient un doublet $J_{4-10}=1,7$ Hz qui correspond à un angle dièdre proche de 60° . On l'attribue au couplage $H_{4a}-H_{10e}$ (7). H_4 est donc axial et H_{10} équatorial par rapport au cycle dioxannique. On connaissait déjà la position de Me-4 sur ce même cycle de forme chaise. Les couplages de H_{10} , avec H_9 d'une part avec H_4 d'autre part confirment la formule proposée pour le TOD 1. Les deux cycles chaises sont accolés par une jonction cis, les Me-2 et Me-4 sont en positions équatoriales.

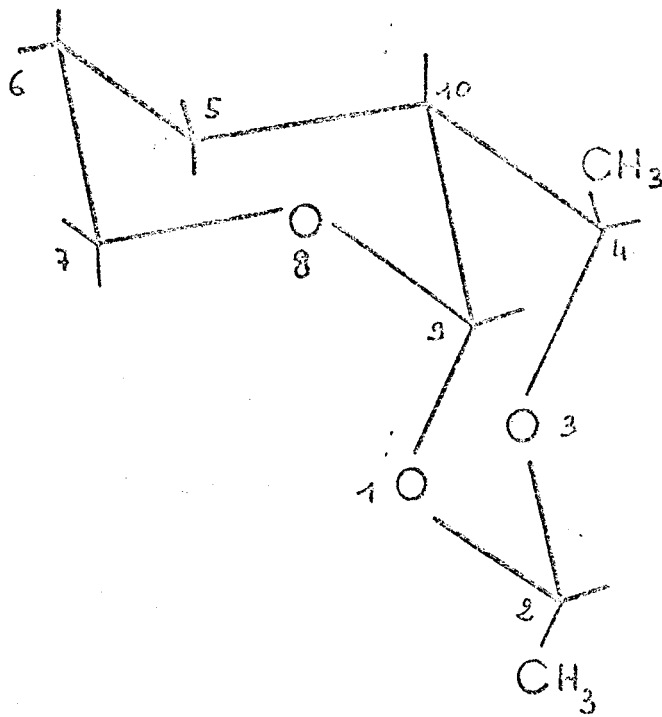
TOD 3.

L'irradiation du Me-4 provoque également celle de H_{10} le massif de H_4 se réduit ainsi à une raie unique. La constante de couplage $J_{4-10}=9,2$ Hz a été déduite de l'examen en structure fine des deux quadruplets du système AVX_3 que forme H_4 avec Me-4 et H_{10} . Cette valeur suggère les positions axiales pour H_4 et H_{10} par rapport au cycle dioxannique. Les 2 cycles chaises sont accolés par une jonction trans, les Me-2 et Me-4 sont tous deux équatoriaux.

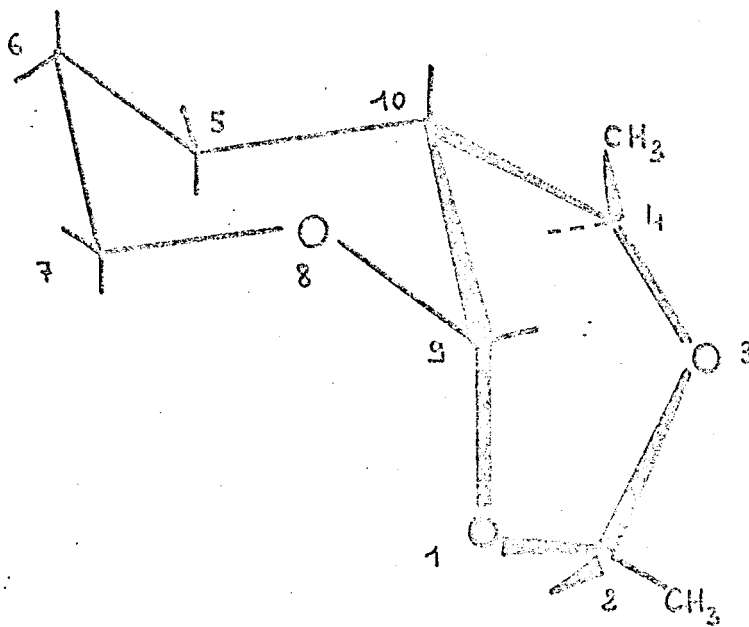
TOD 2.

L'irradiation du Me-4 fait apparaître un spectre AX. La constante de couplage est ici $J_{4-10} = 8,5$ Hz. Les TOD 2 et 3 stéréoisomères ont leurs constantes J_{4-10} peu différentes. En choisissant une courbe de Karplus (10) où $J = 9,2$ Hz quand l'angle dièdre est de l'ordre de 180° (TOD₃) on trouve pour $J_{4-10} = 8,5$ Hz un angle dièdre voisin de 160° (TOD₂). La fonction cis des 2 cycles étant fixée, cette valeur de 160° n'est possible que pour une conformation bateau gauche du cycle dioxannique. Pour approcher cet angle sur les modèles de Dreiding il faut tenir compte des valeurs angulaires et longueur de liaisons particulières de ce dernier cycle (7) (11). Sur ces modèles, les positions endo de H₄ et H₂ et exo de Me-4 et Me-2 sont vérifiées. Ainsi un proton endo d'un dioxanne bateau gauche résonne à un champ plus faible qu'un proton axial d'un dioxanne chaise.

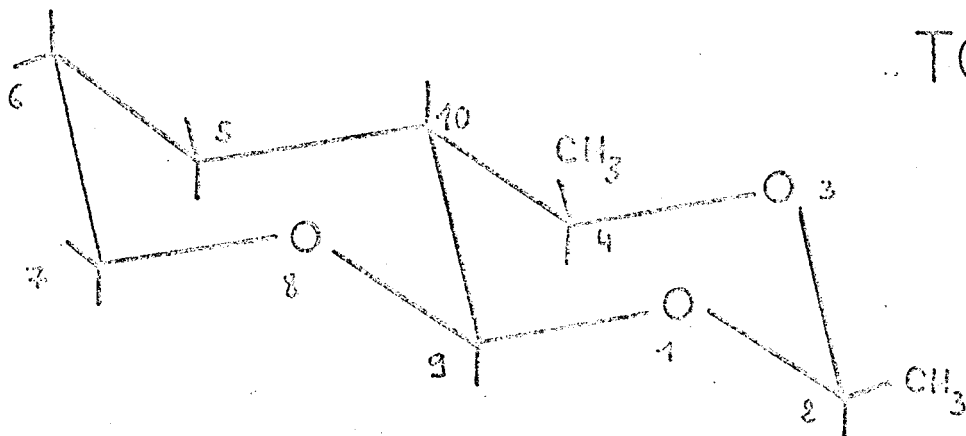
Les différents paramètres de la RMN des protons se complètent donc dans l'attribution des conformations de ces composés rigides.



TOD 1



TOD 2



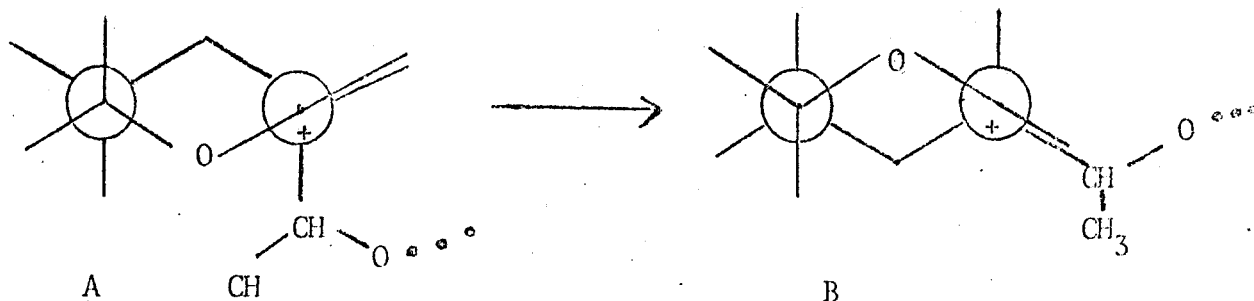
TOD 3



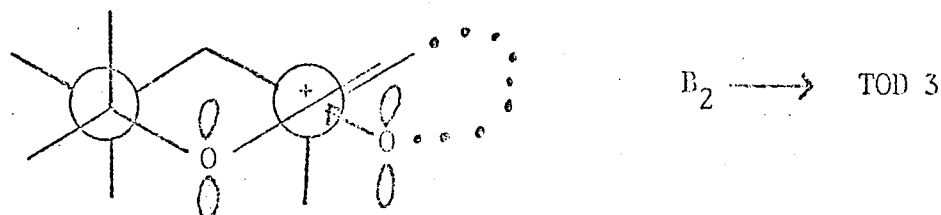
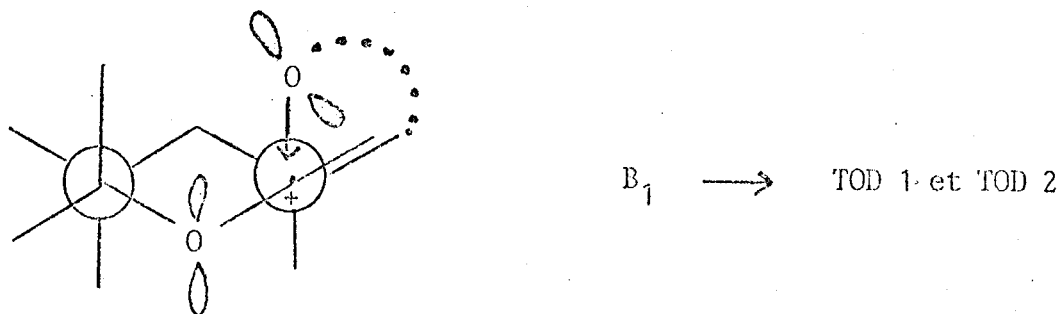
III - PRECISIONS SUR QUELQUES INTERMEDIAIRES REACTIONNELS

L'étude détaillée du mécanisme sera vue ultérieurement. Néanmoins, nous pouvons fournir quelques précisions sur des intermédiaires probables de la réaction :

Il est connu depuis des études solvolytiques (12) qu'un atome d'oxygène stabilise fortement un carbocation voisin. L'addition sur la double liaison du dihydropyranne forme donc vraisemblablement un carbocation stabilisé intermédiaire. La fixation en 3 pourrait être aussi bien axiale qu'équatoriale. Or quelque soit l'isomère TOD 1, 2 ou 3, la fonction C_4-C_{10} est équatoriale par rapport au cycle THP. Il faut admettre un déplacement rapide vers la forme stabilisée B par "flip-flap" de l'alcoyl-3 tétrahydropyranyllium qui a pour avantage de ne plus présenter de répulsion 1,3 diaxiale.



La cyclisation nucléophile peut se faire par attaque d'un côté ou de l'autre du plan du carbocation, d'où les TOD 1 et 2 d'une part et 3 d'autre part, ce que l'on peut représenter par les schémas suivants :



L'approche B₁ est favorisée du fait des interactions moindres entre les orbitales p des oxygènes. La formation de la TOD₂ est défavorisée par rapport à celle de la TOD₁ à cause de la formation du cycle bateau plus énergétique.

Les proportions des composés obtenus respectent ces prévisions mais varient en fonction de la durée des préparations (tableau 4). Ceci permet d'envisager une isomérisation des TOD.

Tableau 4.

Durée	t°	Rdt %	TOD 1	TOD 2	TOD 3
30 mn	45	78	61	27,3	11,5
2 h	45	70	62,8	23,2	14
24 h	42	70	65	20	15

IV - ISOMERISATION

Les trois isomères sont repris séparément dans l'éther par BF₃. L'épimérisation est observée mais très lente. Les essais effectués dans l'acétonitrile en présence d'acide p-toluène sulfonique, selon (13), à 45°, permettent de suivre les variations de composition des mélanges en fonction du temps.

Ainsi : - TOD₁ reste inchangé.

- Les TOD₂ et 3 conduisent à un même mélange d'isomérisation. Après 24 h, l'équilibre est obtenu avec 57 % de TOD₃ et 43 % de TOD₂, soit une légère stabilisation de la TOD₃.

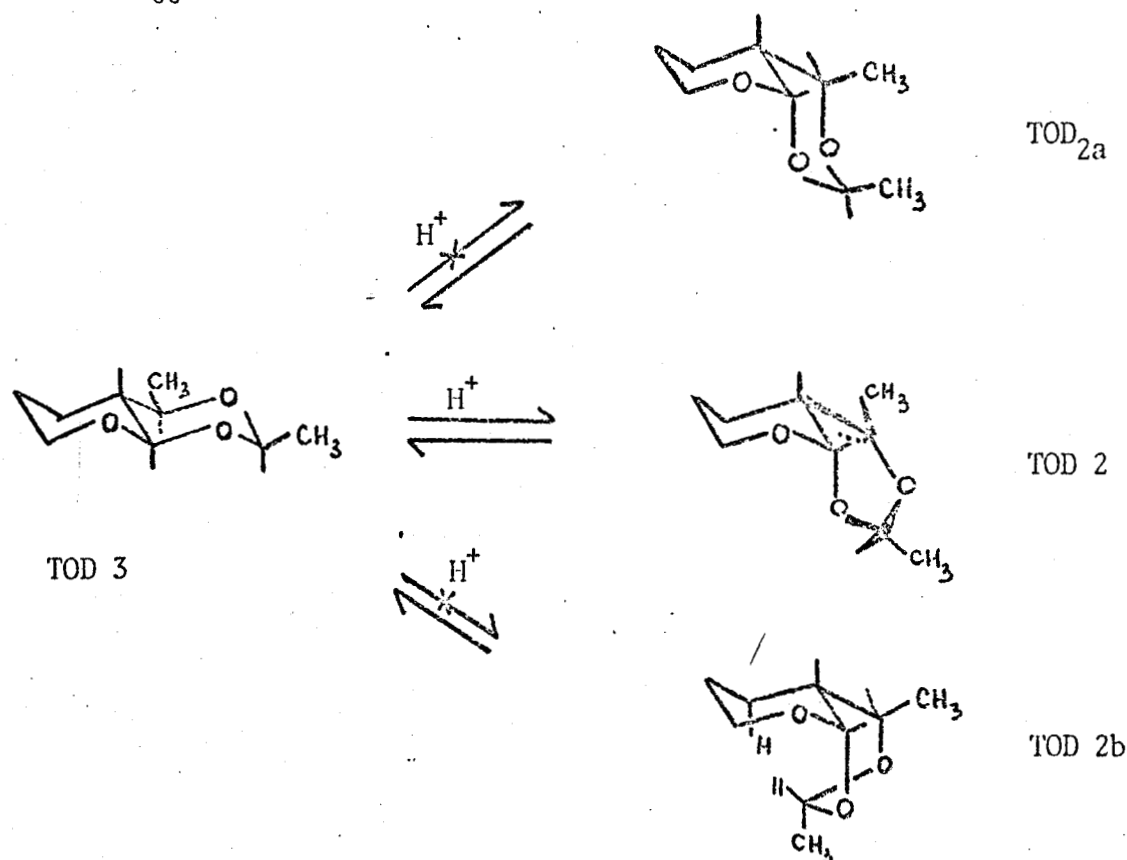
$$\Delta G^\circ = G_{TOD_2} - G_{TOD_3} = 0,18 \text{ kcal/mole.}$$

L'épimérisation de la TOD₃, par ouverture et reformation de la liaison C₉O₁, devrait conduire, si les 2 cycles étaient sous forme chaise, à un composé (TOD_{2a}) dont la structure est improbable. En effet un Me-2 axial dans un cycle 1,3-dioxannique est défavorisé par 4 kcal/mole et un Me-4 axial par 2,9 kcal/mole (7). Il faut de plus tenir compte des répulsions diaxiales entre ces 2 méthyles.

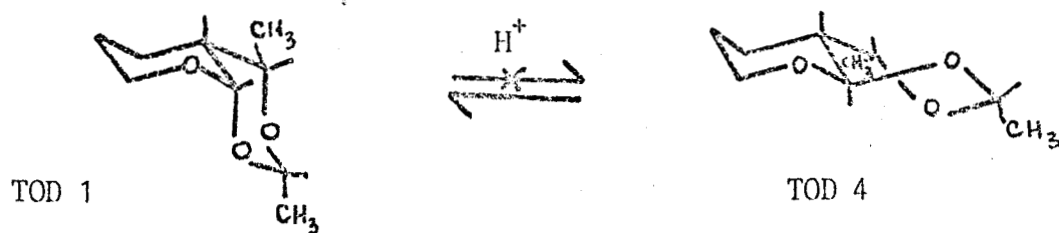
Le cycle dioxanne peut prendre deux formes bateau-croisé principales (TOD₂ et TOD_{2b}). Cette dernière conformation amène H₂ endo en contact avec H_{5a}

L'angle dièdre formé par H_4 , H_{10} et la liaison C_4C_{10} serait voisin de 60° , ce qui correspondrait à une constante de couplage de 1,7 Hz. Pour ces deux raisons, la forme TOD 2_b est également à exclure.

La TOD 2 qui a un groupement alcoxy-2 axial sur le cycle T.H.P. bénéficie de l'effet anomère.



Par le même processus la TOD 1 devrait fournir l'isomère 4 qui n'a pas été décelé. Il faut noter en plus de la déstabilisation liée à la forme bateau-croisé, que le composé perd dans ce passage l'énergie stabilisante de l'effet anomère.



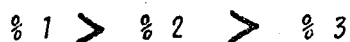
On peut noter pour les composés 1, 2, 3, 4 (hypothétique), les avantages et inconvénients à leur formation en fonction des attaques de type B₁ ou B₂ et en fonction de la stabilité des cycles chaises ou bateau-croisé.

TOD	1	2	3	4
(Avantages :	B ₁	B ₁		
:	2 cycles chaises		2 cycles chaises	
(Inconvénients :		1 cycle bateau	B ₂	B ₂
:				1 cycle bateau
:				CH ₃ -2 endo

Notons que l'attaque B₁ correspond à l'effet anomère favorable.

D'après ce tableau, nous pouvons prévoir :

1) pour l'obtention cinétique des composés



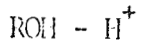
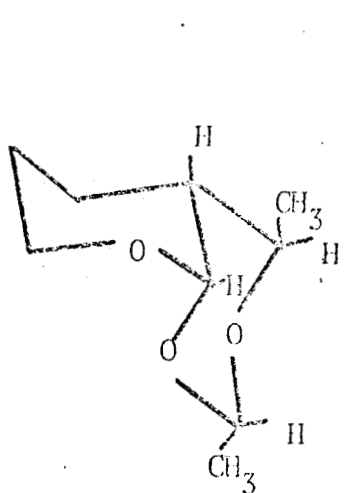
L'influence de l'attaque est ici prépondérante.

2) Lors de l'épimérisation $\% 3 > \% 2$, on évolue vers le composé le plus stable.

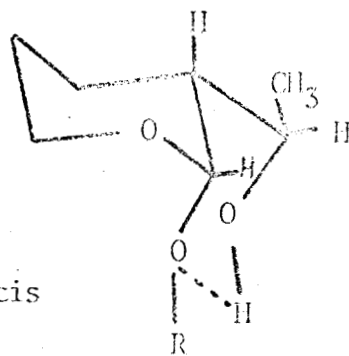
Pour ces mêmes raisons, le composé 4 ne peut être obtenu.

Les considérations de stabilité conformationnelle et l'épimérisation des TOD ($2 \rightleftharpoons 3$) justifient les structures établies par RMN.

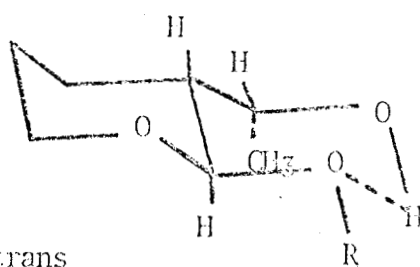
TOD 1



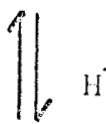
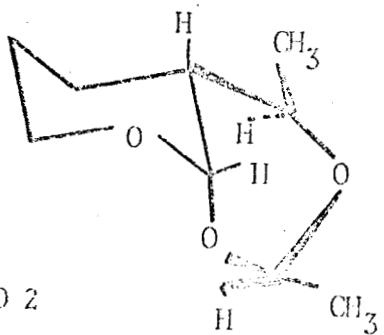
R₁ cis



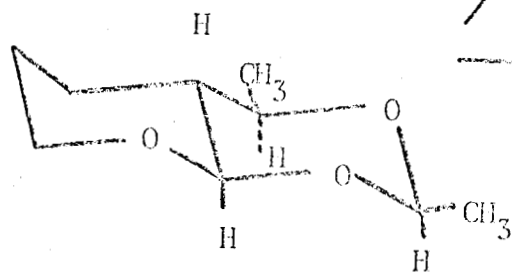
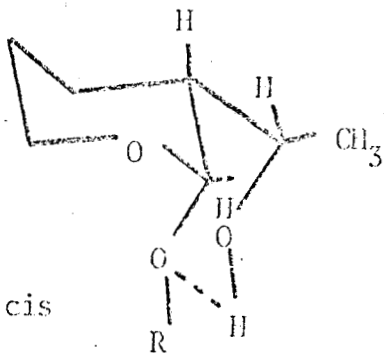
R₁ trans



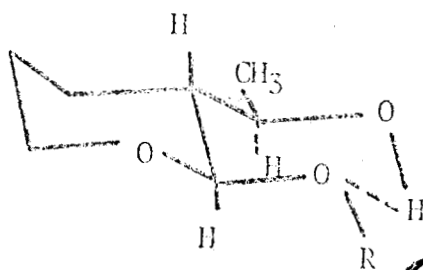
TOD 2



R₂₋₃ cis



R₂₋₃ trans

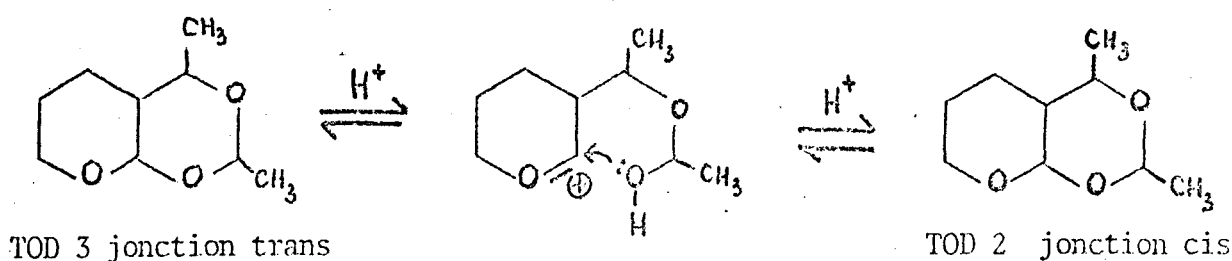


TOD 3

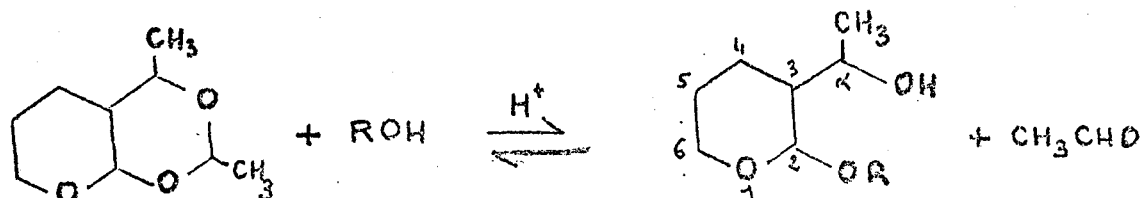


Les TOD présentent deux fonctions acétaliques. Celles-ci se prêtent à des réactions de transacétalisation. Ce type de réaction est connu depuis longtemps (14).

L'épimérisation peut être considérée comme une transacétalisation intramoléculaire. La coupure de la liaison C_9O_1 forme un carbocation stabilisé. Le cycle dioxannique se reforme par attaque du doublet n de l'oxygène hémiacétalique d'un côté ou de l'autre du plan du carbocation.



Cette réaction intramoléculaire de transacétalisation est défavorisée au profit d'une réaction intermoléculaire, en présence d'un excès d'alcool. Ceci constitue l'alcoolyse des TOD. Les produits obtenus sont les (hydroxy-1 éthyl)-3 alcoxy-2 T.H.P.



V. 1. ETUDE STEREOCHIMIQUE DES PRODUITS DE L'ALCOOLYSE.

D'après les structures des composés de départ, on prévoit 4 produits d'alcoolyse. (voir feuille double).

Nous avons isolé par CPV préparative les quatre isomères de l'(hydroxy-1 éthyl)-3 propoxy-2 T.H.P.

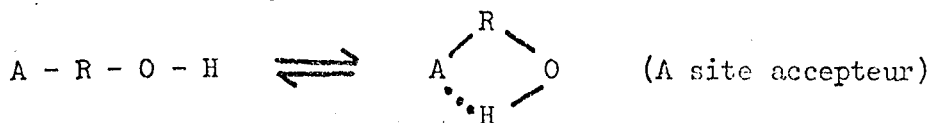
L'IR et la RMN confirment leurs structures.

V.1. A. ETUDE IR.

Les spectres IR des composés dissous dans CCl_4 à des concentrations suffisamment faibles pour éviter toute association intermoléculaire, présentent, dans la région $3000-3600\text{ cm}^{-1}$, 2 bandes d'absorption caractéristiques des

vibrations de valence de l'oscillateur OH. L'une d'elles de fréquence ν_{OH} est celle des hydroxyles libres ; la seconde plus large de fréquence ν'_{OH} inférieure correspond aux hydroxyles engagés dans une liaison hydrogène intramoléculaire.

Le phénomène décrit est la conséquence d'un équilibre entre les conformations ouvertes et cyclisées :



Les valeurs de la différence $\Delta\nu = \nu_{OH \text{ libre}} - \nu'_{OH \text{ associé}}$ (en cm^{-1}) ainsi que celles du rapport des densités optiques de ces bandes : $\tau = \frac{d_{OH \text{ lié}}}{d_{OH \text{ libre}}}$ dépendent des dispositions chélatées prises par ces composés.

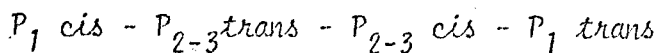
Tableau V.1

Produits	$\nu_{OH \text{ libre}}$	$\nu'_{OH \text{ lié}}$	$\Delta\nu$	τ
P ₁ cis	3630	3530	100	8,12
P ₁ trans	3625	3535	90	1,535
P ₂₋₃ cis	3618	3520	98	3,67
P ₂₋₃ trans	3620	3510	110	5,86

P : (hydroxy-1 éthyl)-3 propoxy-2 T.H.P.

a) Les valeurs de τ sont fonction du rapport $\frac{\text{nombre de moles à OH lié}}{\text{nombre de moles à OH libre}}$ le ΔG° dépend aussi de ce rapport.

Dans l'ordre décroissant, les stabilités des différents chélatés sont classées



Or les chélatés sont d'autant plus stables :

1) qu'il y a moins d'interactions stériques diaxiales de H_α ou Me_α avec $H_{2\alpha}$ ou $H_{4\alpha}$.

2) qu'un Me_α est en position équatoriale, si on admet une certaine analogie avec les cycles 1,3 dioxanniques (7).

D'après cette seconde remarque, P₁ cis et P₂₋₃ trans, les deux chélatés les plus stables, ont leur Me_α équatorial. P₁ cis présente une seule interaction diaxiale (H_α, H_2). P₂₋₃ trans présente deux interactions diaxiales (H_α, H_2 et H_α, H_4).

P_{2-3} cis et P_1 trans, chélates moins stables que les précédents, ont un Me_α axial et respectivement une interaction H_2 $Me-\alpha$ et 2 interactions ($Me-\alpha$ H_2 et $Me-\alpha$ H_4).

Une première confirmation des structures prévues se déduit de ces considérations simples.

b) Les valeurs de $\Delta\nu$ comprises entre 90 et 110 cm^{-1} sont en accord avec celles des liaisons intracycliques hexagonales (15).

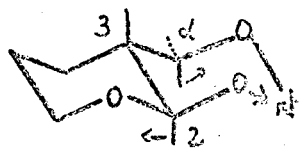
Kuhn a relié la distance $RO \dots H$ (L) à la valeur $\Delta\nu$ observée pour les diols en solution CCl_4 (15b)

$$\Delta\nu = \frac{250 \cdot 10^{-8}}{L \text{ en cm}} - 74$$

Si cette relation n'est valable que pour les α glycols, elle a cependant été utilisée à des fins qualitatives par de nombreux auteurs dans des séries diverses (16) (aminoalcools, éphédrines...).

Dans le cas général des associations intramoléculaires, il est admis que $\Delta\nu$ est fonction de l'inverse de la longueur de la liaison hydrogène (17). Plus la liaison $H \dots O$ est forte, plus la distance $H \dots O$ est courte. La variation de la constante de force Δk OH est importante, $\Delta\nu$ aussi.

Par ailleurs, dans les composés étudiés ici, si l'hydrogène alcoolique se rapproche de l'oxygène acétalique, les substituants syn-diaxiaux (α et 2) s'éloignent et les contraintes diminuent. Cet effet est à rapprocher de "l'effet réflexe" étudié par Ouisson (18).



- Pour le composé P_{2-3} trans, la distance $H \dots O$ minimale peut être atteinte.
- Pour le composé P_1 cis par contre, la diminution de la distance $H \dots O$ est limitée, car il se crée une interaction entre H_3 axial et H_α axial qui ont alors tendance à s'éclipser.
- Pour le composé P_{2-3} cis, l'éloignement du $Me-\alpha$ de H_{2a} tend à favoriser la liaison hydrogène. Cet effet est contrarié par l'éclipse naissante de $Me-\alpha$ avec H_{3a} .
- Pour le composé P_1 trans, si le $Me-\alpha$ axial s'éloigne de H_{2a} , il se rapproche de H_{4a} . La conformation la plus probable est celle où $Me-\alpha$ est équidistant de H_{2a} et H_{4a} .

D'après les interactions diaxiales -1,3 et les interactions d'éclipse, on peut classer qualitativement les différentes longueurs de la liaison H ... O.

$$L_{H...O} : P_{2-3} \text{ trans} < P_1 \text{ cis} < P_{2-3} \text{ cis} < P_1 \text{ trans}$$

qui retrouve ainsi le classement expérimental :

$$\Delta\nu : P_{2-3} \text{ trans} > P_1 \text{ cis} > P_{2-3} \text{ cis} > P_1 \text{ trans}$$

Remarque : La formule empirique de Kuhn a été employée en vue de calculer approximativement les $\Delta\nu$ sans attacher de signification aux valeurs absolues. En respectant les interactions définies ci-dessus ainsi que les angles de liaisons, nous mesurons sur les modèles de Dreiding la longueur de la liaison hydrogène.

Tableau V-2

Produits	H...O en Å	$\Delta\nu$ calc.	$\Delta\nu$ tr.
P ₁ cis	1,38	107	100
P ₁ trans	1,54	88	90
P ₂₋₃ cis	1,42	102	98
P ₂₋₃ trans	1,30	118	110

Compte tenu de l'imprécision des mesures et des réserves formulées, l'accord entre les valeurs trouvées et calculées est bon et n'est en aucune façon contraire aux structures proposées par l'interprétation des valeurs de τ .

V. 1. B. ETUDE RMN.

Les constantes de couplage $J_{2,3}$ ou la largeur à mi-hauteur (l) de la bande relative à H-2, ainsi que les glissements chimiques des H-2 sont déterminants pour l'attribution des configurations cis ou trans de ces composés.

Tableau V. 3.

Produits	δ H-2	$J_{2e,3e}$	$J_{2a,3a}$
P ₁ cis	4,7	4	
P ₁ trans	4,35		5,5
P ₂₋₃ cis	4,9	4	
P ₂₋₃ trans	4,3		5,5

Les composés *cis* ($H_{2e} - H_{3a}$) ont une constante de couplage $J_{2,3}$ plus faible que celle des dérivés *trans* (H_{2a}, H_{3a}). Les valeurs correspondent à celles des alcoxy-2 alkyl-3 T.H.P. (4).

Les protons anomères axiaux (dans les composés *trans*) résonnent à champ plus fort (5).

Les configurations sont partiellement bloquées par liaison hydrogène. Le pseudocycle des chélates s'apparente au dioxanne-1,3. Or il a été montré (19) qu'un Me-4 axial dans un dioxanne déblindé le proton-6 axial (0,17 ppm). Par analogie, on peut, dans le pseudocycle, vérifier la position axiale des Me- α des isomères P_1 *trans* et P_{2-3} *cis*.

La valeur du déblindage du proton H-2 doit dépendre de la distance $H_2, Me \alpha$ et du rapport $r = \frac{\text{nombre de moles à OH lié}}{\text{nombre de moles à OH libre}}$

De l'étude IR, nous savons que :

- $r P_1 \text{ cis} > r P_{2-3} \text{ trans} > r P_{2-3} \text{ cis} > r P_1 \text{ trans}$

- Le rapprochement H...O et l'éloignement de H_2, CH_3 sont défavorisés pour P_1 *trans*.

On devrait avoir un déblindage $\Delta\delta$ ($\delta P_{2,3} \text{ trans} - \delta P_1 \text{ trans}$) supérieur au déblindage $\Delta\delta$ *cis* ($\delta P_{2,3} \text{ cis} - \delta P_1 \text{ cis}$)

On observe $\Delta\delta \text{ cis} = 0,21$, $\Delta\delta \text{ trans} = 0,07$ le déblindage est surtout fonction du nombre de moles chélatées.

V. 1. C. CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE

Lors du passage d'un composé hydroxylé en CPV, la formation de liaisons d'hydrogène entre le support et la substance adsorbée joue un rôle important. Il a été montré (20) que parmi des composés isomères, celui qui forme des liaisons hydrogène intramoléculaires est le moins fixé sur le support. D'après l'étude IR pour un même type d'encombrement, les temps de rétention sur colonne polaire doivent être dans l'ordre.

$tr P_1 \text{ cis} < tr P_{2,3} \text{ cis}$

$tr P_{2,3} \text{ trans} < tr P_1 \text{ trans}$

d'autre part un composé bicyclique à fonction *cis* a un temps de rétention plus court que son isomère *trans*.

Sur colonne Carbowax, l'ordre de passage des composés est

$P_1 \text{ cis}, P_{2-3} \text{ cis}, P_{2-3} \text{ trans}, P_1 \text{ trans}$

Ces faits possèdent une valeur diagnostique supplémentaire pour l'attribution des structures des (hydroxy-1 éthyl)-3 alcoxy-2 T.H.P.

V. 2. ETUDE DE LA REACTION

V. 2. A. MISE AU POINT DES CONDITIONS DE LA REACTION.

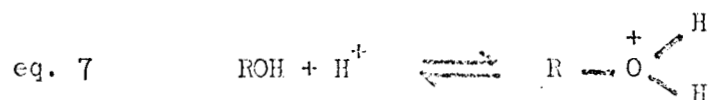
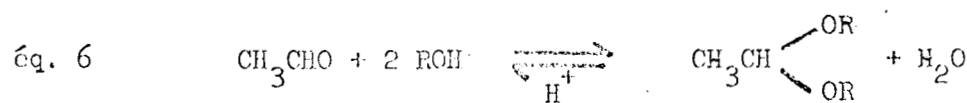
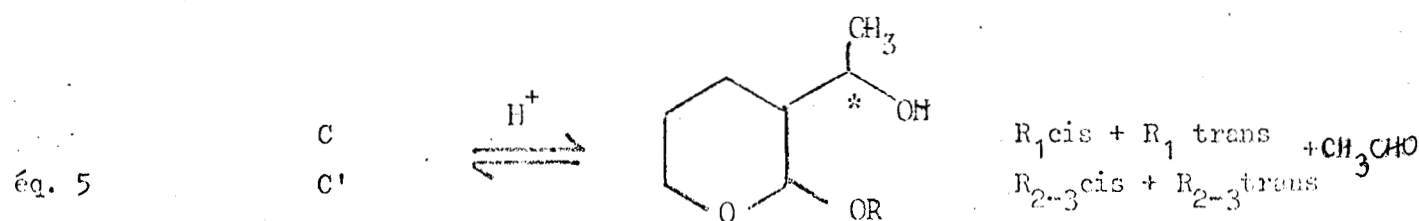
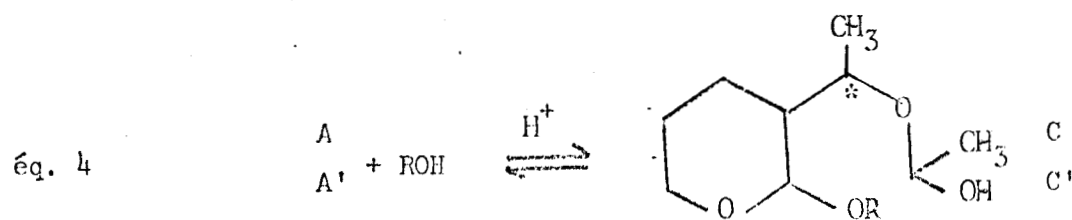
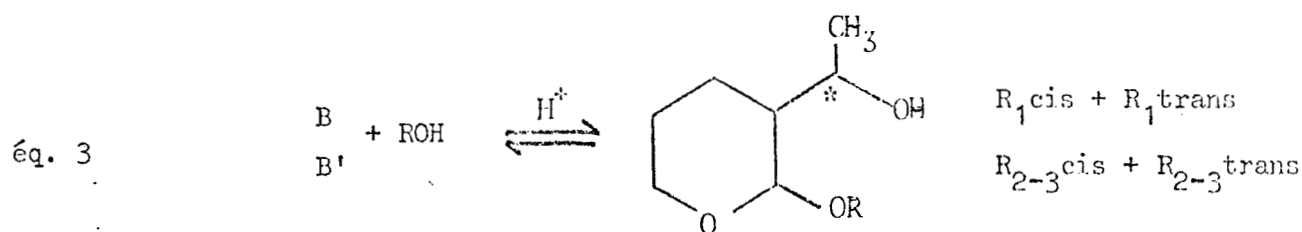
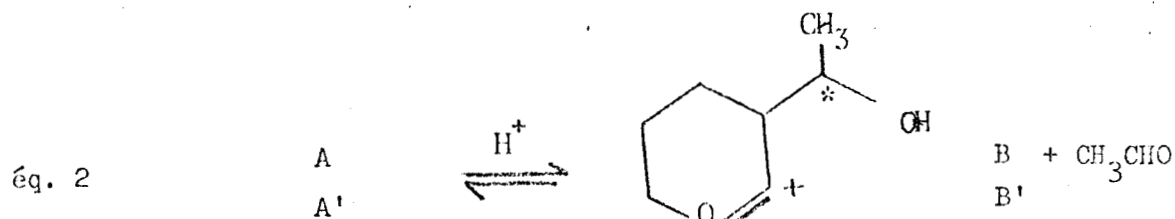
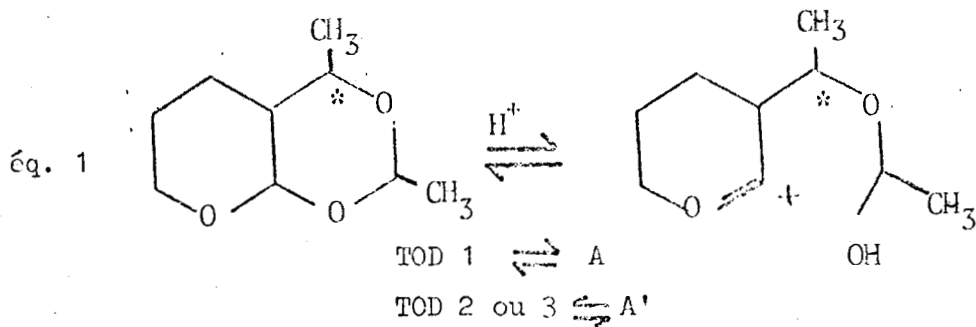
La réaction d'alcoolyse est catalysée par l'APTS dans l'alcool en excès pour favoriser la réaction intermoléculaire au détriment de l'épimérisation. Les conditions opératoires sont mises au point sur un mélange d'isomères TOD. On suit par CPV la disparition des TOD et l'apparition des (hydroxy-1 éthyl)-3 alcoxy-2 T.H.P.

Tableau V. 4

Essais	ROH	t°	durée	P	Rdt en produits d'alcoolyse
1	Me OH	55	3 h	atm.	80
2	Et OH	55	6 h	"	81
3	Pro OH	55	18 h	"	80
4	i-Pro OH	55	48 h	"	15
5	Me OH	65	12 h	"	90
6	Et OH	78	"	"	65
7	Et OH	55	6 h	réd.	87
8	Pro OH	55	8 h	réd.	89
9	i-Pro OH	55	16 h	réd.	74

Il apparaît à la lecture du tableau :

- Qu'une température trop élevée est à éviter ; elle facilite les polycondensations en milieu acide.
- Que la nature de l'alcool influe sur la cinétique de la réaction.
- Qu'une diminution de la pression favorise la transformation. Sous vide partiel ajusté pour être au reflux de l'alcool vers 55°C l'acétaldéhyde est entraîné et on peut le doser en continu au moyen de chlorhydrate d'hydroxylamine. L'acétaldéhyde intervient donc dans un ou plusieurs des équilibres réactionnels.

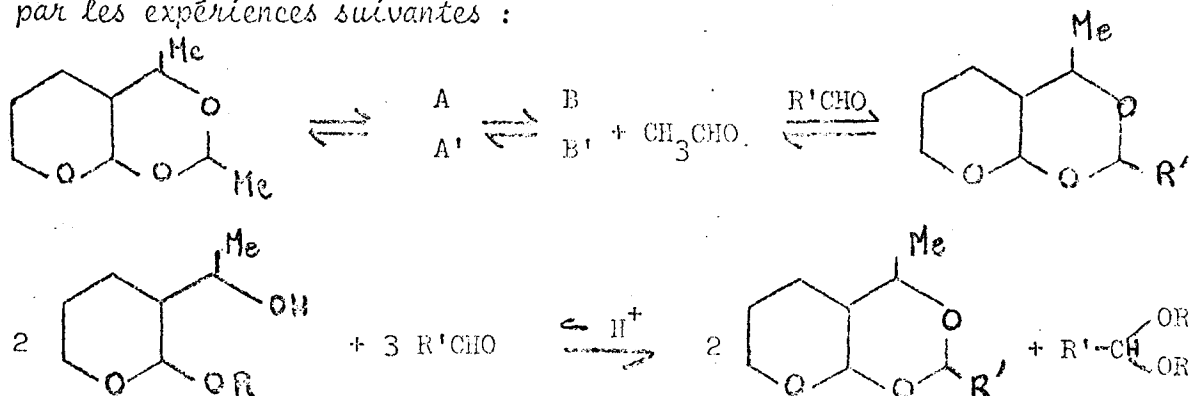


Les intermédiaires A et A', B et B' diffèrent par la configuration du carbone *

Discussion :

- La protonation compétitive entre TOD et alcool dépend de la nature de l'alcool. Plus l'alcool est basique, plus la réaction est lente (essais 1, 2, 3, 4).
- L'équilibre 1 schématise l'épimérisation des TOD. L'intermédiaire A (ou A') peut conduire aux (hydroxy-1 éthyl)-3 alcoxy-2 T.H.P. de deux manières :
 - . Par perte d'acétaldéhyde, on obtient B (ou B') qui fixe l'alcool pour donner les produits.
 - . Par fixation de l'alcool on obtient un hémiacétal intermédiaire C (ou C') qui perd l'acétaldéhyde et donne les produits.
- Les réactions élémentaires 2, 4, 5 sont des équilibres puisque :
 - . D'une part l'élimination d'acétaldéhyde par entraînement permet d'augmenter le rendement (essais 2 et 7 ; 3 et 8 ; 4 et 9).
 - . D'autre part l'élimination par blocage de l'acétaldéhyde qui est plus efficace pour un alcool primaire que pour un alcool secondaire (équilibre 6) (21) permet d'expliquer les différences de rendement entre les essais 1, 2, 3 et 4.

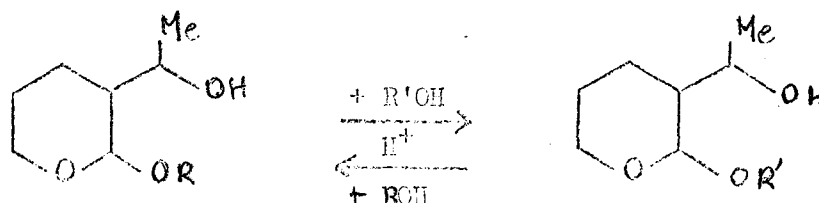
L'acétaldéhyde peut réagir sur les intermédiaires ce que l'on vérifie par les expériences suivantes :



On a isolé les alkyl-4 méthyl-2 trioxa-1,3,8 décalines formés.

Ces réactions avec des aldéhydes différents feront l'objet d'une étude ultérieure.

- L'équation 3 est également un équilibre puisqu'on a pu effectuer le passage :



- Si A (ou A') et B (ou B') sont les précurseurs des produits, il est vraisemblable que B (ou B') intervient de préférence avec les alcools plus encombrés.

V. 2. B. ETUDE DES PROPORTIONS RELATIVES DES ISOMERES.

Chacun des isomeres TOD subit la réaction d'alcoolyse dans les conditions permettant une meilleure observation cinétique. On suit en CPV la disparition des TOD, leur épimérisation et l'apparition des produits d'alcoolyse. Un exemple de courbes cinétiques est reproduit ici.

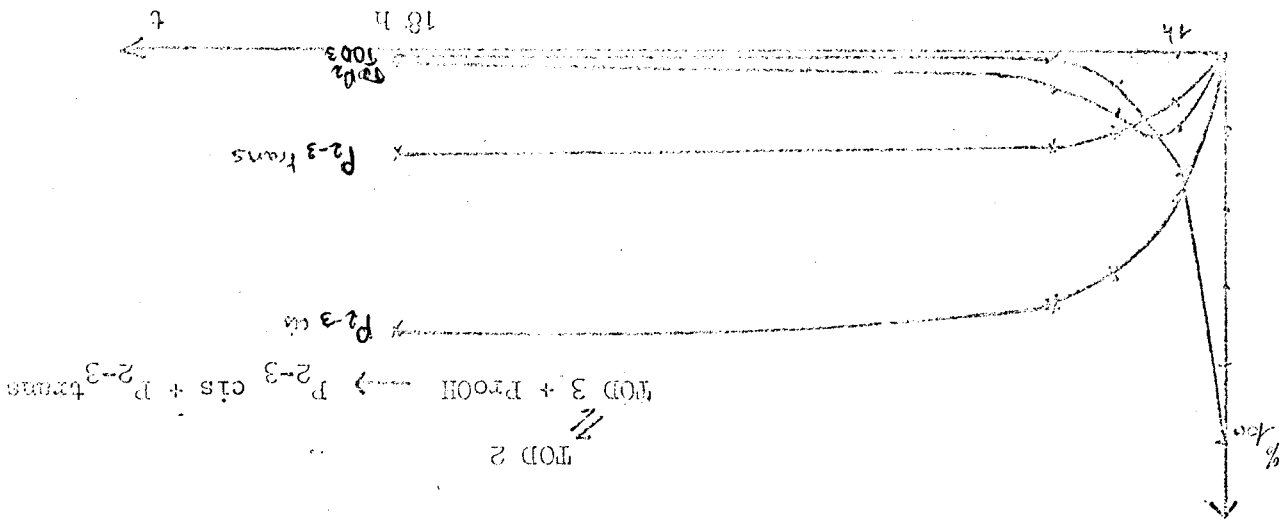
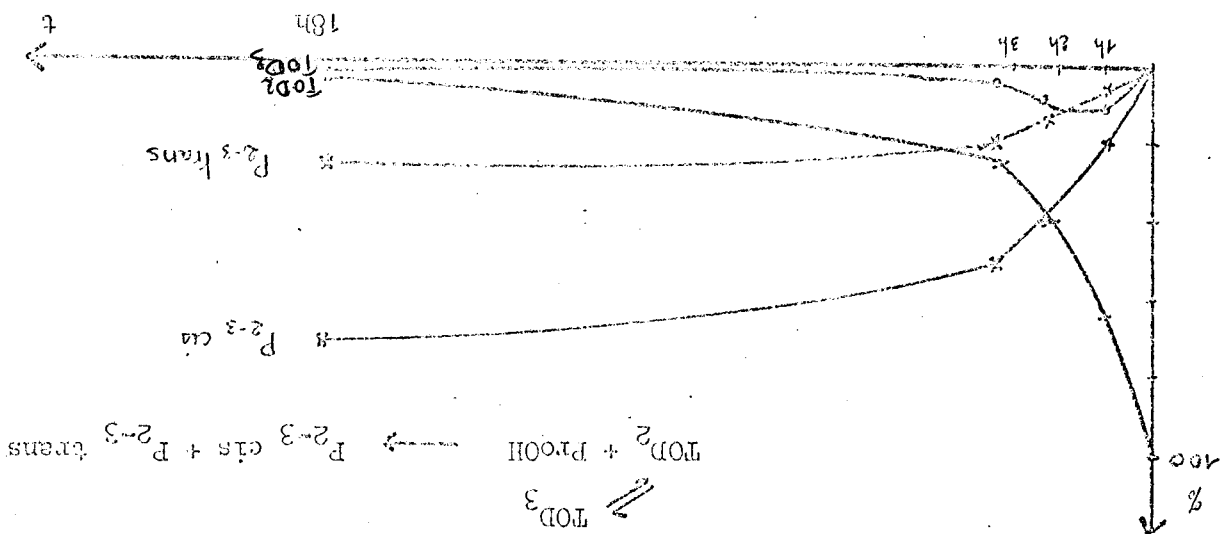
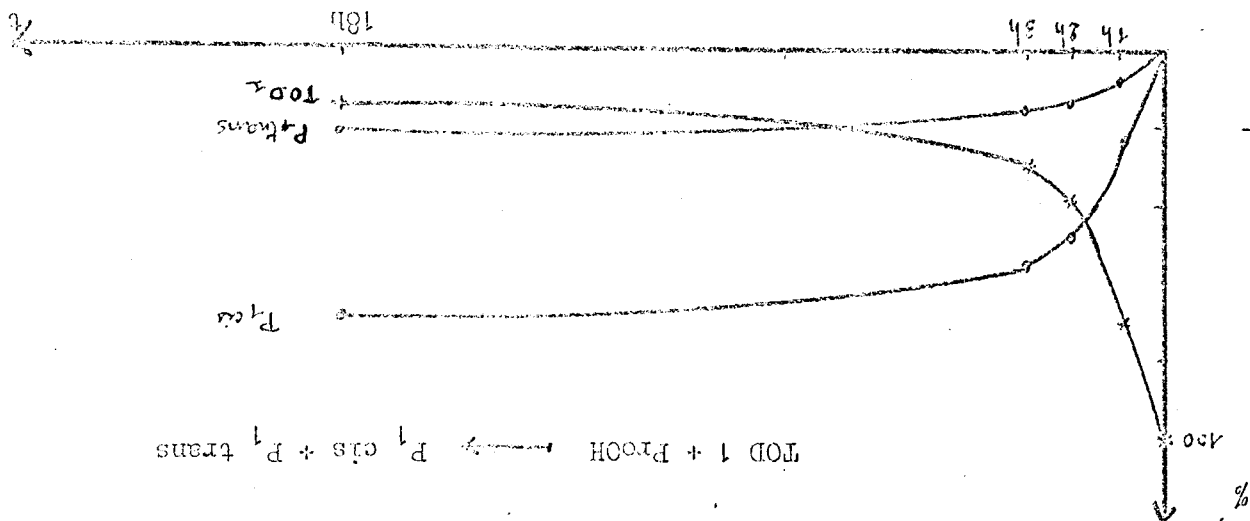


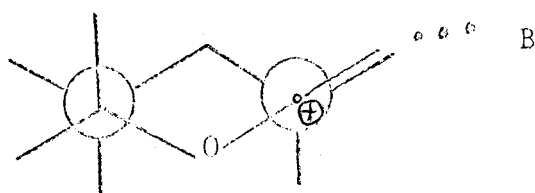
Tableau V. 5.

Proportions relatives des (hydroxy-1 éthyl)-3 propoxy-2 T.H.P. isomères

TOD	Durée	TOD 1 % non transformé	TOD 2	TOD 3	$\frac{P_1 \text{ cis}}{P_1 \text{ trans}}$	$\frac{P_{2-3} \text{ cis}}{P_{2-3} \text{ trans}}$
1	30 mn	72			3,57	
	18 h	14,7			3,84	
2	30 mn		72	9		2,5
	18 h		4	3,15		2,9
3	30 mn		19	47		2,5
	18 h		3,7	2,3		2,67

Le rapport $\frac{\% \text{ cis}}{\% \text{ trans}}$ ne dépend pas de la durée de la réaction. Quelque soit le taux de conversion ce rapport est, aux erreurs d'expérience près, constant et voisin de la valeur thermodynamique à l'équilibre.

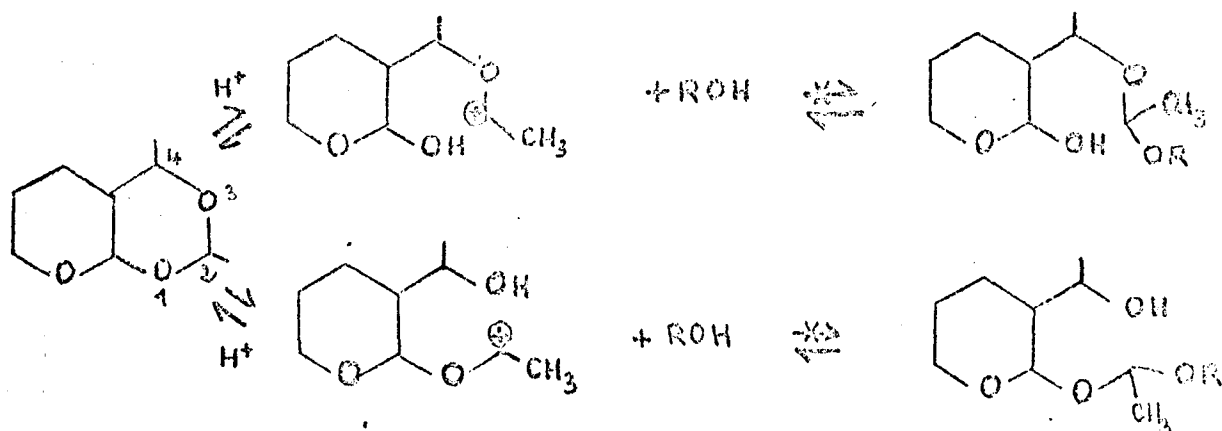
D'après les structures des isomères TOD de départ et des produits d'alcoolyse, on constate que les substituants sur le carbone-3 des cycles tétrahydropyranniques sont tous en position équatoriale. Cette position doit également se retrouver dans les intermédiaires qui pourraient avoir la formule générale précisée au paragraphe III.



L'évolution de B vers les produits d'alcoolyse conduit à un mélange de produits cis ou trans dont la proportion est toujours en faveur du cis, bien que l'approche en trans soit stériquement favorisée. Il faut alors admettre des interactions entre les orbitales n des oxygènes du cycle T.H.P. et de l'alcool. L'attaque se fait préférentiellement du côté de moindre densité électronique c'est à dire en cis (attaque R_γ). Ce phénomène a déjà été observé lors de la préparation des TOD.

Remarque :

Nous n'avons considéré que la coupure C_9O_1 pour expliquer l'épimérisation des TOD et l'initiation de la réaction d'alcoololyse. Les coupures des autres liaisons acétaliques O_1C_2 , O_3C_2 sont envisageables. Elles forment également des carbocations stabilisés par un oxygène voisin et la fixation de l'alcool donne de nouveaux acétals :



On voit que dans ces formules, il reste un oxygène alcoolique ou hémiacétalique en position 1-6 par rapport à une fonction acétal. Il est peu probable d'obtenir ces composés puisqu'ils seront soumis à une réaction intramoléculaire très facile reformant les TOD.

Seuls les (hydroxy-1 éthyl)-3 alcoxy-2 T.H.P. sont isolés, les fonctions alcool et acétal ne sont pas en position favorable à une réaction de trans-acétalisation interne.

On ne peut donc exclure à ce stade de nos travaux, les différentes coupures

Nous avons étudié l'alcoololyse des TOD. La mise en évidence des équilibres participant à la réaction permet d'améliorer les conditions de transformation, particulièrement dans le cas d'un alcool secondaire.

A partir de la stéréochimie des isomères obtenus, précisée par les études spectrales RMN et IR, un chemin réactionnel probable est proposé pour l'alcoololyse des TOD.

C O N C L U S I O N

---:---:---:---

Nous nous sommes intéressés à la préparation de composés nouveaux : les diméthyl-2,4 trioxa-1,3,8 décalines, et à leur alcoolyse en (hydroxy-1 éthyl)-3 alcoxy-2 tétrahydropyrannes. Nous avons obtenu différents isomères séparables par CPV préparative.

La RMN et l'IR ont été des techniques couramment employées pour établir les structures. En particulier la mesure des constantes de couplage permet de prouver la conformation chaise ou bateau-croisé des cycles dioxanniques des TOD. L'étude IR de la liaison hydrogène par ailleurs se prête bien à l'analyse conformationnelle des (hydroxy-1 éthyl)-3 alcoxy-2 THP. Elle confirme les résultats de la RMN.

Nous avons enfin proposé des mécanismes probables pour les différentes réactions, en nous basant principalement sur les structures des différents stéréoisomères.

Nous envisageons d'autres réactions chimiques des TOD qui nous permettront de préciser ces mécanismes.

---:---:---:---

PARTIE EXPERIMENTALE

-:-:-:-:-

I - LES DIMETHYL-2,4 TRIOXA-1,3,8 DECALINES.

Dans un réacteur équipé d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome, et d'un agitateur, on chauffe à 45° environ le paralaldéhyde (0,8 mole = 105,6 g) et quelques gouttes de $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$. Le dihydropyranne sec (1 mole = 84 g) est alors introduit goutte à goutte en 1 heure environ. Le contenu du ballon s'échauffe et brunit. On maintient une température maximum de 45° en ajustant le débit d'addition et au besoin par refroidissement externe de la solution. On agite quelques minutes après la fin de l'addition. Le catalyseur est ensuite neutralisé par un excès de K_2CO_3 anhydre. Le mélange est agité 1 h environ. Le contenu du ballon s'éclaircit. On filtre et distille sous vide partiel en présence d'un peu de K_2CO_3 . Les fractions de tête regroupent les réactifs non transformés. On recueille les TOD ($\text{Eb}_{14} = 90-105^\circ$) avec un rendement de 75 % basé sur le dihydropyranne utilisé. La distillation permet d'obtenir I et III avec une pureté de 95 %. La chromatographie préparative de fractions enrichies par distillation isole les composés purs. Sur une quantité importante, on a pu séparer les isomères par distillation à travers une colonne de 80 plateaux théoriques ce qui a permis en outre de connaître leur point d'ébullition.

Nous repérons nos composés indifféremment sur des colonnes de tri(ω -hydroxy amyl) amine déposé sur Aéropak ou de Carbowax 20 M - potasse sur Chromosorb P. Nous présentons ci-joint un exemple de chromatogramme analytique.

Constantes des trioxa-1,3,8 diméthyl-2,4 décalines:

TOD 1.	$\text{Eb}_{13} = 92-94$				
	$d_4^{23} = 1,059$	$n_D^{23} = 1,4574$		RM	calc. 44,54
		calc. 62,76			tr. 44,32
	analyse : % C	tr. 62,72		% H	calc. 9,365
					tr. 9,21
TOD 2.	$\text{Eb}_{13} = 100-102$				
	$d_4^{23} = 1,063$	$n_D^{23} = 1,4597$		RM	calc. 44,54
		calc. 62,76			tr. 44,34
	analyse : % C	tr. 62,70		% H	calc. 9,365
					tr. 9,27

TOD 3.	$Eb_{13} = 104-106$			
	$d_4^{23} = 1,064$	$n_D^{23} = 1,4617$	RM	calc. 44,54 tr. 44,47
				calc. 62,76 tr. 62,71
analyse :	% C		% H	calc. 9,365 tr. 9,18

ISOMERISATION.

L'isomérisation est initiée selon (13) avec des échantillons TOD 2 et TOD 3 purs, en solution 1,4 M dans l'acétonitrile avec 2 % d'acide p-toluène sulfonique. L'équilibre est estimé atteint lorsque les échantillons riches initialement en TOD 2 et TOD 3 ont la même composition, c'est à dire après 24 heures environ à 42°. La réaction est suivie en CPV analytique.

II - LES (HYDROXY-1 ÉTHYL)-3 ALCOXY-2 TETRAHYDROPYRANNES.

La solution alcoolique molaire de TOD est chauffée vers 55° en présence d'une quantité catalytique d'APIS (2 %).

A pression atmosphérique, l'évolution de la réaction est suivie par la CPV de prises d'essai.

A pression réduite, ajustée pour observer un léger reflux à la température de 55°, on suit l'avancement de la réaction par le dosage en continu de l'acétaldéhyde entraîné, au moyen de chlorhydrate d'hydroxylamine, le bleu de thymol servant d'indicateur (virage à pH 2,8).

Lorsque la réaction n'évolue plus (durée variable suivant l'alcool utilisé) la solution est brune, on détruit le catalyseur par un excès de K_2CO_3 anhydre. La solution s'éclaircit. On filtre, chasse l'alcool et rectifie sous vide partiel en présence d'un peu de K_2CO_3 .

Les isomères cis et trans sont purifiés par CPV préparative de fractions enrichies par distillation fractionnée. On utilise les colonnes de Chromosorb P imprégné de Carbowax 20M (15 ou 20 %) et 5 % KOH.

PROPORTIONS RELATIVES DES ISOMÈRES.

Les isomères R_1 cis et R_1 trans proviennent de la réaction de TOD 1 avec les alcools ROH; les isomères $R_{2..3}$ cis et $R_{2..3}$ trans de la réaction de TOD 2 ou TOD 3 avec différents alcools.

	Rdt % global	$\frac{R_1 \text{ cis}}{R_1 \text{ trans}}$	$\frac{R_{2-3} \text{ cis}}{R_{2-3} \text{ trans}}$
R = Me	90 %	2	2,75
R = Et	87	2,6	2,4
R = Pro	89	3,8	2,8
R = iPro	74	2,3	2,2

R	Eb ₁₂	% C calc tr	% H calc tr
Me	95-100	59,97	10,07
		59	10,06
		62,04	10,413
Et	100-110	61	10,4
		63,794	10,708
Pro	114-118	63	10,6
		63,794	10,708
iPro	110-116	63,1	10,6

Ces mesures sont faites sur un mélange d'isomères provenant de la réaction d'un mélange des TOD avec les différents alcools.

RMN.

Les spectres RMN sont effectués sur appareil Varian A 60.
Pour tous les produits on observe :

$$\delta_{\text{Me-}\alpha} = 1,1 ; J_{\text{Me-}\alpha, \text{H-}\alpha} = 6,5 \text{ à } 7 ; \text{ massif H-}\alpha \quad 3,3 < \delta < 4 ;$$

$$\text{massif } (2\text{H})_4, (2\text{H})_5, (\text{H})_3 : 1,45 < \delta < 1,8.$$

Le signal du proton anomère H-2 permet de distinguer les différents isomères comme nous l'avons expliqué pour le cas des (hydroxy-1 éthyl)-3 propoxy-2 THP dans la partie théorique (paragraphe V. 1. B).

	Produits	δ H-2	1 2e, 3a	J 2a, 3a
(R=Me	M ₁ cis	4,53	4,5	
	M ₁ trans	4,35		5,5
	M ₂₋₃ cis	4,75	4	
	M ₂₋₃ trans	4,3		6
(R = Et	E ₁ cis	4,7	4	
	E ₁ trans	4,4		5,5
	E ₂₋₃ cis	4,9	4	
	E ₂₋₃ trans	4,35		5,5
(R = Pro	P ₁ cis	4,66	4	
	P ₁ trans	4,35		5,5
	P ₂₋₃ cis	4,87	4	
	P ₂₋₃ trans	4,28		5,5
(R=iPro	iP ₁ cis	4,76	4,5	
	iP ₁ trans	4,5		6
	iP ₁ cis	5	4,5	
	iP ₂₋₃ trans	4,45		6

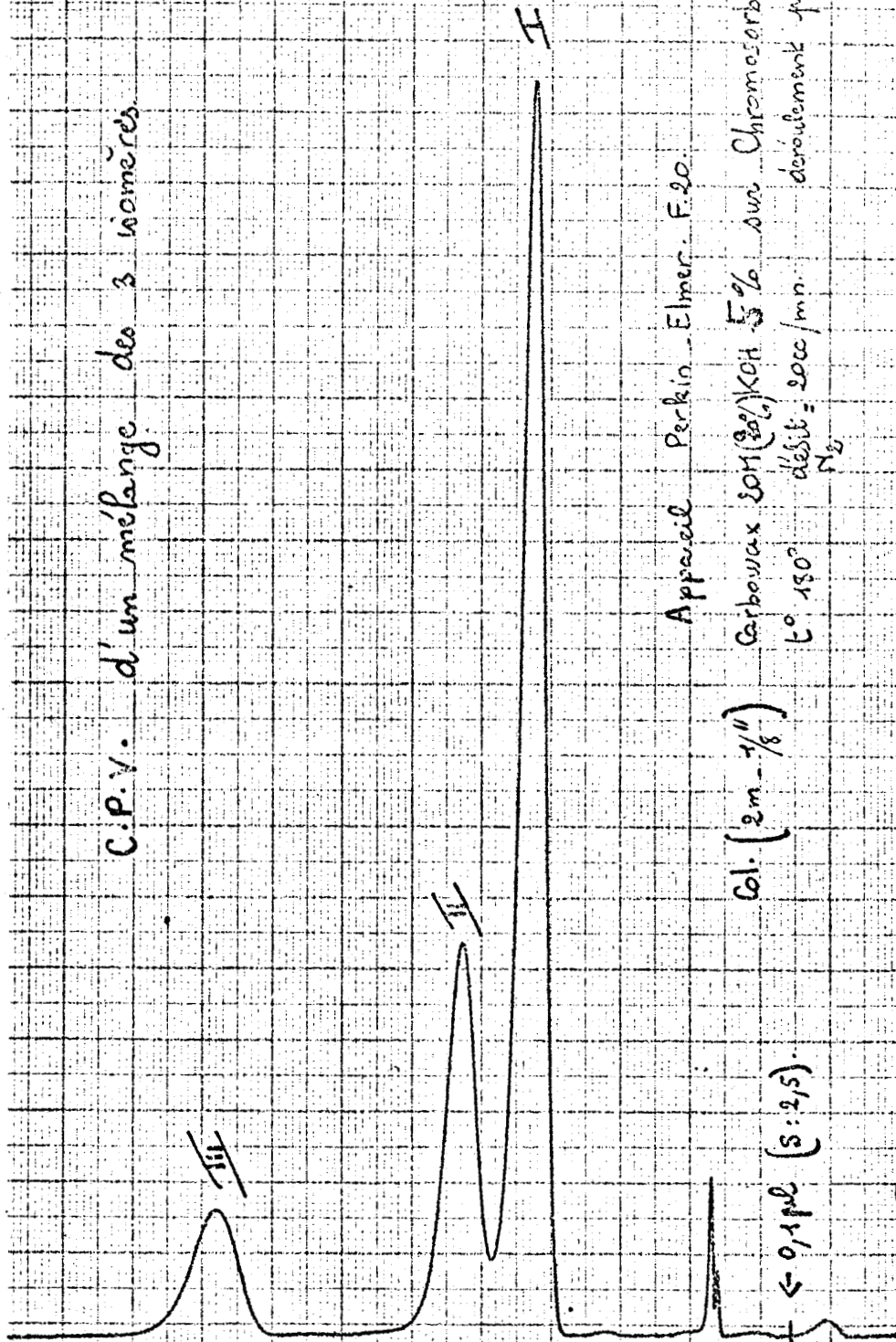
IR .

La liaison hydrogène des différents isomères du (hydroxy-1 éthyl)-3 propoxy-2 THP a été étudiée par IR sur appareil Perkin-Elmer à réseau 621 .

Les spectres sont enregistrés avec des solutions de dilutions croissantes depuis $C = 10^{-2}$ mole/ l. , valeurs pour lesquelles les liaisons hydrogène intermoléculaires n'interviennent pas, ce que nous avons vérifié par l'invariance du rapport des densités optiques τ .



C.P.V. d'un mélange des 3 isomères



Appareil Perkin-Elmer. F.20.

Col. (2m - 1/8") Carbowax 20M (99%) KOF 5% sur Chromosorb P (60-80)
T° 150° débit = 20cc/min. N₂ déroulement papier 12mm/min

BUS
LILLE

- 16) W. MASSCHELEIN, Structure et propriété moléculaires, coll. de Monographies de chimie organique, Masson et Cie Ed., Paris, 1970, tome VII, Hydrocarbures et fonctions univalentes, chap. V, p. 388.
T. KANZAWA, Bull. chem. Soc. Japan, 1956, 29, 318-479.
J. L. MATEOS, D.J. CRAM, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 2756.
P. von RAGUE SCHLEYER, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 1368.
- 17) R.M. BADGER et S.H. BAUER, J. chem. phys., 1937, 5, 839.
- 18) C. SANDRIS et G. OURISSON, Bull. Soc. chim., 1958, 1524.
- 19) J. DELMAU, J.C. DUPLAN et M. DAVIDSON, Tetrahedron 1968, vol. 24, 3939.
- 20) C. de PUY, P.R. STOTY, Tetrahedron 1959, 6, 20.
- 21) DUNBAR et ADKINS, J. amer. chem. Soc., 1934, 56, 442.

