

- [16] J. D. Swahlen & C. A. Reilly, J. chem. Physics 37, 21 (1962).
 [17] G. J. Karabatsos & R. A. Taller, Tetrahedron 24, 3923 (1968), et travaux antérieurs.
 [18] G. J. Karabatsos, F. M. Vane, R. A. Taller & N. Hsi, J. Amer. chem. Soc. 86, 3351 (1964); G. J. Karabatsos & R. A. Taller, *ibid.* 85, 3624 (1963).
 [19] J. M. J. Tronchet, F. Barbalat-Rey & N. Le Hong, manuscrit en préparation.
 [20] D. Horton & J. M. J. Tronchet, Carbohydrate Research 2, 315 (1966).
 [21] D. Horton, M. Nakadate & J. M. J. Tronchet, Carbohydrate Research 7, 56 (1968).
 [22] J. M. J. Tronchet, Br. Baehler, N. Le Hong & P. F. Livio, Helv. 54, 921 (1971).
 [23] IUPAC Tentative Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry. Section E. Fundamental Stereochemistry, J. org. Chemistry 35, 2849 (1970).
 [24] R. J. Abraham & J. A. Pople, Molecular Physics 3, 609 (1960).
 [25] A. A. Bothner-By, C. Naar-Colin & H. Gunther, J. Amer. chem. Soc. 84, 2748 (1962).
 [26] G. P. Newsoroff & S. Sternhell, Tetrahedron Letters 1968, 6117.
 [27] H. Zinner, E. Wittenberg & G. Renbarz, Chem. Ber. 92, 1616 (1959).
 [28] M. L. Wolfrom & S. Hanessian, J. org. Chemistry 27, 1800 (1962).
 [29] J. Defaye & T. Reyners, Bull. Soc. Chim. biol. 50, 1625 (1968).
 [30] R. Chavanne, C.r. hebd. Séances Acad. Sci. 134, 663 (1902).
 [31] N. K. Kochetkov & B. A. Dmitriev, Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk 7, 1262 (1962).
 [32] H. El Khadem, Z. M. El Shafei & M. M. Mohamed Ali, J. org. Chemistry 29, 1565 (1964).
 [33] S. Trippett & D. M. Walker, J. chem. Soc. 1959, 3874.

178. Recherches dans la série des cyclitols XLII. Synthèses de cyclitols *tout-cis* dérivés du cyclopentane; préparation des cyclopentane-tétrol et -pentol *tout-cis*¹⁾

par F. G. Cocu²⁾ et Th. Posternak

Laboratoires de Chimie Biologique et Organique Spéciale de l'Université, Genève

(25 VI 71)

Summary. All-*cis* cyclitols derived from cyclopentane have been prepared in two ways: (i) by LiAlH₄ reduction of all-*cis* epoxypolyols; (ii) by dimethyl sulfoxide treatment, in the presence of sodium hydrogencarbonate, of brominated derivatives containing a neighbouring benzoyloxy group; under these conditions, the halogen is replaced by a *cis*-oriented hydroxyl group. Thus all-*cis* cyclopentane-tetrol and -pentol have been prepared; their configuration has been confirmed by NMR. spectroscopy.

On connaissait depuis longtemps tous les cyclopentane- et cyclopentène-diols [1] [2] [3] [4], ainsi que le trihydroxy-3,5/4-cyclopentène [3]. Au cours de travaux plus récents, on a préparé les deux autres cyclopentène-triols et les trois cyclopentane-triols-1,2,3 [4] [5] [6] [7] ou -1,2,4 [6] théoriquement possibles; on a obtenu en outre cinq des six cyclopentane-tétrols [3] [5] [8] [9] et trois des quatre cyclopentane-pentols [8] [10] [11] [12] [13] prévus par la théorie. N'avaient pas encore été synthétisés le cyclopentane-tétrol et le cyclopentane-pentol *tout-cis*, ceci en raison des encombrements stériques que comportent ces deux composés et qui entravent certaines réactions susceptibles de conduire à leur obtention. Dans le présent mémoire, nous décrivons leur préparation.

¹⁾ Toutes les substances asymétriques sont sous forme racémique; on a supprimé dans le texte les désignations (±) ou DL-.

²⁾ Adresse permanente: Département de Chimie Organique de l'Université de Bucarest.

Nous avons utilisé deux méthodes dont l'application paraît générale pour la synthèse de cyclitols *tout-cis* dérivés du cyclopentane:

- a) hydrogénolyse au moyen de LiAlH_4 d'époxy-polyols *tout-cis*;
- b) traitement par le diméthylsulfoxyde (DMSO) en présence de NaHCO_3 , de bromocyclopentanes substitués en α ou en α' par des groupes benzyloxy.

Etant donné la stéréochimie de l'hydrogénolyse des époxydes par LiAlH_4 [14] [15] [16], les époxy-polyols de configuration *tout-cis* VIIa, IX et XV doivent donner naissance aux cyclitols *tout-cis* correspondants IVa, VIa et XIVa.

Par traitement au LiAlH_4 dans le tétrahydrofuranne (THF) l'époxyde symétrique IX a fourni ainsi le cyclopentane-triol-1, 2, 4/0 (VIa) qui a été identifié, sous forme de tribenzoate VIb, au produit obtenu selon une autre méthode [6].

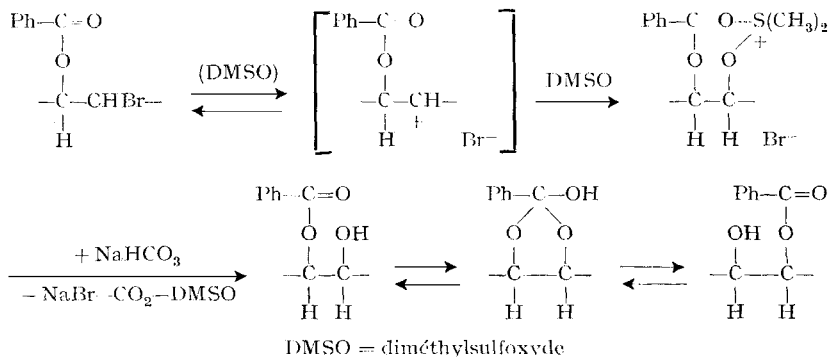
L'hydrogénolyse de l'époxy-diol asymétrique VIIa pourrait fournir du cyclopentane-triol-1, 2, 4/0 (VIa) et/ou du cyclopentane-triol-1, 2, 3/0 (IVa). C'est ce dernier qu'on obtient exclusivement. On sait que lorsqu'un dérivé époxy-1,2 contient en position 3 un groupement attracteur d'électrons, p.ex. un groupe hydroxyle, la polarisation produit une charge partielle positive en 1 permettant une attaque nucléophile en cet emplacement. Ce dernier réagit donc, comme il fallait s'y attendre, avec l'ion AlH_4^- avec rupture du noyau époxydique et formation, dans le cas considéré, du cyclopentane-triol-1, 2, 3/0 (IVa). On connaissait déjà un exemple analogue: formation du cyclohexane-diol-1, 2 *cis* par hydrogénolyse au moyen de LiAlH_4 de l'époxy-2, 3-cyclohexanol *cis* [16].

L'application la plus intéressante de cette méthode conduit à la synthèse du cyclopentane-tétrol-1, 2, 3, 4/0. Par époxydation du trihydroxy-3, 4, 5/0-cyclopentène-1 (XIIa) on avait obtenu [4] l'époxytriol XV dont la configuration, confirmée par RMN. [17], obéit à la règle de *Henbest*³⁾. L'hydrogénolyse de XV fournit un composé qui ne donne qu'un seul pic dans le domaine des tétrols, à la chromatographie en phase gazeuse; son temps de rétention diffère de celui des cinq stéréo-isomères connus. Ce nouveau tétrol XIVa, de F. 196–197°, fournit un dérivé tétrabenzoylé XIVb de F. 119°. Son spectre de RMN. (dans DMSO-d_6) comporte dans la région des protons méthyléniques deux multiplets, correspondant chacun à un proton, de $\delta = 1,50$ ppm ($\text{H}\alpha\text{-C}(5)$) et $\delta = 2,12$ ppm ($\text{H}\beta\text{-C}(5)$). Leur couplage géminial ($J = 13,3$ Hz) ainsi que les couplages vicinaux ($J_{\text{cis}} = 7,3$ Hz et $J_{\text{trans}} = 5,7$ Hz) sont en accord avec la configuration *tout-cis* XIVa. D'autre part, les 4 protons d'hydroxyle donnent lieu à des déplacements chimiques dont les valeurs ($\delta = 4,25$ ppm, $\text{HO-C}(2)$ et $\text{HO-C}(3)$, et $\delta = 4,34$ ppm, $\text{HO-C}(1)$ et $\text{HO-C}(4)$) sont caractéristiques pour les dérivés polyhydroxylés vicinaux *cis* [17]. En présence d'acide trifluoroacétique deutérié (TFA-d_1) les couplages H-COH disparaissent et les 4 protons d'hydroxyle donnent lieu à un singulet à $\delta = 6,2$ ppm.

Par traitement au moyen du diméthylsulfoxyde en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, on obtient des composés carbonylés (aldéhydes ou cétones) à partir de divers dérivés à halogène mobile [18]: α -haloesters, α -haloacides [19], ω -halogénoacétophénone [20], halogénures de benzyle [21]; les mêmes résultats ont été obtenus aux dépens de certains iodures primaires [22] et de quelques halogénures secondaires [18] [23]. D'une manière analogue, nous avons converti le benzyloxy-3-bromo-5-

³⁾ Par hydrolyse acide, l'époxytriol XV fournit exclusivement, comme il fallait s'y attendre, du cyclopentane-pentol-1, 2, 3, 4/5.

cyclopentène-1 en benzoxyloxy-4-cyclopentène-2-one-1 [24]. Dans le cas toutefois des dibenzoxyloxy-3,4-bromo-5-cyclopentènes-3,4/5 (Br) et -3,4,5 (Br)/0 (obtenus par bromation allylique de VIIIb [11]), où l'halogène se trouve, comme dans l'exemple précédent, en position allylique, mais d'autre part est voisin d'un groupe benzoxyloxy, nous avons obtenu un mélange de dérivés dibenzoylés du trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène-1 (XIIa) [4]. En d'autres termes, indépendamment de l'orientation primitive de l'halogène, on obtient finalement, par substitution hydrolytique, un dérivé hydroxylé en *cis*. Nous avons supposé qu'il se forme pour commencer, par une réaction S_N1 , un sel de diméthyl-oxy-sulfonium orienté en *cis* par rapport au groupe benzoxyloxy voisin par suite d'une interaction avec ce dernier. Sous l'action d'une base, p.ex. NaHCO_3 , il se forme, par départ de DMSO, de NaBr et de CO_2 un hydroxyle *cis*. Nous avons constaté en outre la facilité avec laquelle il se produit une migration de groupe benzoyle, par l'intermédiaire sans doute d'un ortho-ester, dans le groupement hydroxy-1-benzoxyloxy-2 *cis* formé; c'est la raison pour laquelle on obtient finalement un mélange des dérivés dibenzoylés du même cyclitol⁴⁾ XII.



Nous avons étendu l'étude de cette réaction en soumettant au traitement par le diméthylsulfoxyde, en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, les dérivés bromocyclopentaniques substitués en α ou en α' par des groupes benzoxyloxy: IIIb, Xb, XIb, XIIIb, XVIIb et XVIIIb.

Pour la synthèse de ces dérivés bromés, les époxydes IIa, VIIa, IX et XV ont été traités au moyen d'acide bromhydrique aqueux concentré (à 48% ou à 63%) [25]. Les configurations de ces bromhydrines sont en accord avec le mécanisme d'attaque nucléophile des époxydes qui est généralement admis [14] [15] et qui est analogue à celui indiqué plus haut à propos de l'hydrogénolyse. La chromatographie en phase gazeuse des produits bruts indique que les bromhydrines ne sont accompagnées que de 3-5% de produits d'hydrolyse des époxydes de départ. Ces bromhydrines ont été ensuite transformées en dérivés benzoylés dont les configurations ont été confirmées par RMN. Les produits ont été alors traités par le diméthylsulfoxyde en présence de NaHCO_3 . Comme l'halogène n'est pas ici en position allylique, et par conséquent est moins mobile, il a fallu employer des conditions plus énergiques qu'autrefois.

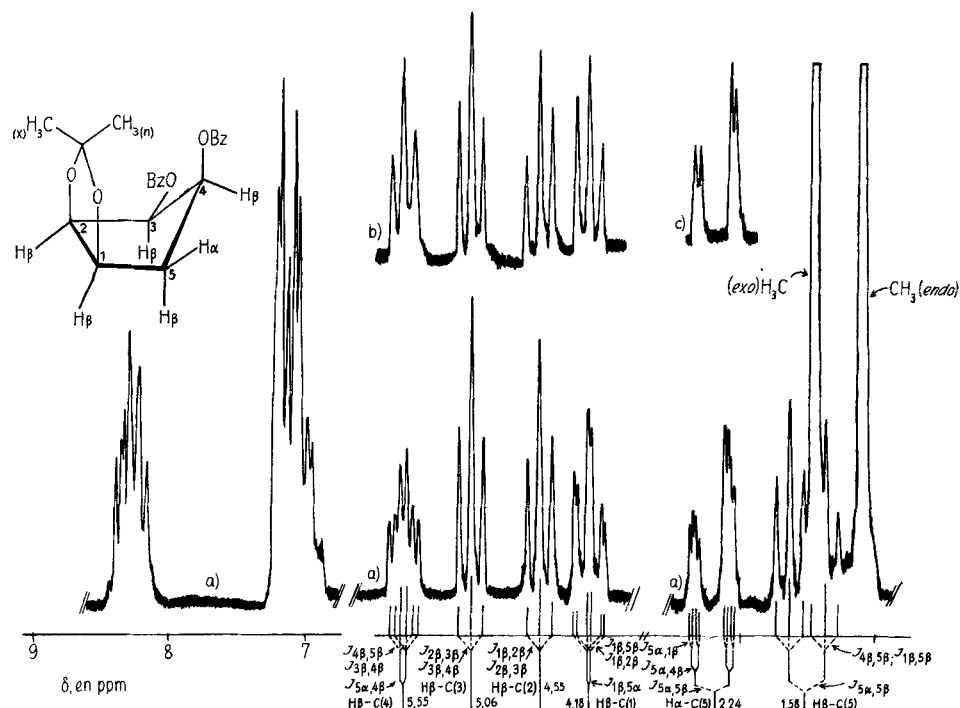
⁴⁾ Dans le présent travail, on a observé accessoirement, dans certains cas, des migrations intermoléculaires de groupes benzoyle donnant lieu à la formation de cyclitols perbenzoylés qu'on a pu isoler.

Par le traitement mentionné, le di-O-benzoyl-1,3-bromo-4-cyclopentanediol-1,3/4 (Br) (IIIb) a fourni un produit d'hydrolyse ayant, d'après son spectre RMN., la structure VIc. Par benzylation on obtient un dérivé tribenzoylé VIb de F. 71–72° identique à celui mentionné plus haut. D'autre part, par débenzylation, il se forme le cyclopentane-triol-1,2,4/0 (VIa) identifié par chromatographie en phase gazeuse au produit obtenu par l'hydrogénolyse de l'époxy-diols IX.

Le tri-O-benzoyl-1,2,3-bromo-4-cyclopentane-triol-1,2,3/4 (Br) (Xb) est converti dans les mêmes conditions en un mélange de dérivés tribenzoylés du cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/0 (XIVa), dont l'obtention par hydrogénolyse de XV a été décrite plus haut. Les tétrols des deux origines ont été identifiés à l'état libre par leur F. et F. de mélange et par chromatographie en phase gazeuse.

En ce qui concerne les dérivés bromés XIIIb et XVIIb, on pouvait s'attendre à des difficultés d'origine stérique, puisque les deux positions α et α' *trans* sont occupées par des substituants volumineux: deux groupes benzyloxy dans XIIIb et un groupe benzyloxy ainsi qu'un cycle dioxolanique dans XVIIb. Il a toutefois été possible ici également d'obtenir le remplacement complet du brome par un hydroxyle.

C'est ainsi que le tri-O-benzoyl-1,2,4-bromo-3-cyclopentane-triol-1,2,4/3 (Br) (XIIIb) fournit un mélange de tri-O-benzoyl-cyclopentane-tétrols-1,2,3,4/0; le tétrol



Spectre de RMN. à 60 MHz dans C_6D_6 du di-O-benzoyl-3,4-O-isopropylidène-1,2-cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/0 (XIVc)

a) Spectre normal; b) spectre des protons $H\beta-C(1)$, $H\beta-C(2)$, $H\beta-C(3)$ et $H\beta-C(4)$, après découplage du proton $H\alpha-C(5)$; c) spectre du proton $H\alpha-C(5)$, après découplage du proton $H\beta-C(1)$

obtenu après débenzoylation est identique, par son F. et F. de mélange et par son comportement en chromatographie en phase gazeuse, au tétrol *tout-cis* XIVa, obtenu plus haut. Une réaction analogue a été effectuée à partir de l'O-benzoyl-4-O-isopropylidène-1,2-bromo-3-cyclopentane-triol-1,2,4/3 (Br) (XVIIb), qui a fourni l'O-benzoyl-4(3)-O-isopropylidène-1,2-cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/0. Ce dernier a été caractérisé par son dérivé dibenzoylé XIVc, dont la configuration *tout-cis* est confirmée par le spectre de RMN. en solution dans C_6D_6 (figure).

Après le découplage du proton $H\alpha-C(5)$, la résonance des protons $H\beta-C(1)$ ($\delta = 4,18$ ppm), $H\beta-C(2)$ ($\delta = 4,55$ ppm), $H\beta-C(3)$ ($\delta = 5,06$ ppm), $H\beta-C(4)$ ($\delta = 5,55$ ppm) et $H\beta-C(5)$ montre une structure de triplet avec $J = 5,5-6,0$ Hz, ce qui prouve que chacun de ces protons est flanqué en *cis* de 2 protons. D'autre part, les signaux des protons $H\beta-C(1)$ et $H\beta-C(4)$ sont dédoublés par l'interaction avec le proton *trans* voisin $H\alpha-C(5)$. Les valeurs $J_{1\beta,5\alpha} \sim 2$ Hz et $J_{4\beta,5\alpha} \sim 3$ Hz sont en accord avec la conformation enveloppe de la molécule représentée dans la figure.

Par départ du groupe isopropylidène (hydrolyse acide) suivie de benzoylation, XIVc est converti d'ailleurs en un dérivé tétrabenzoylé identique à XIVb.

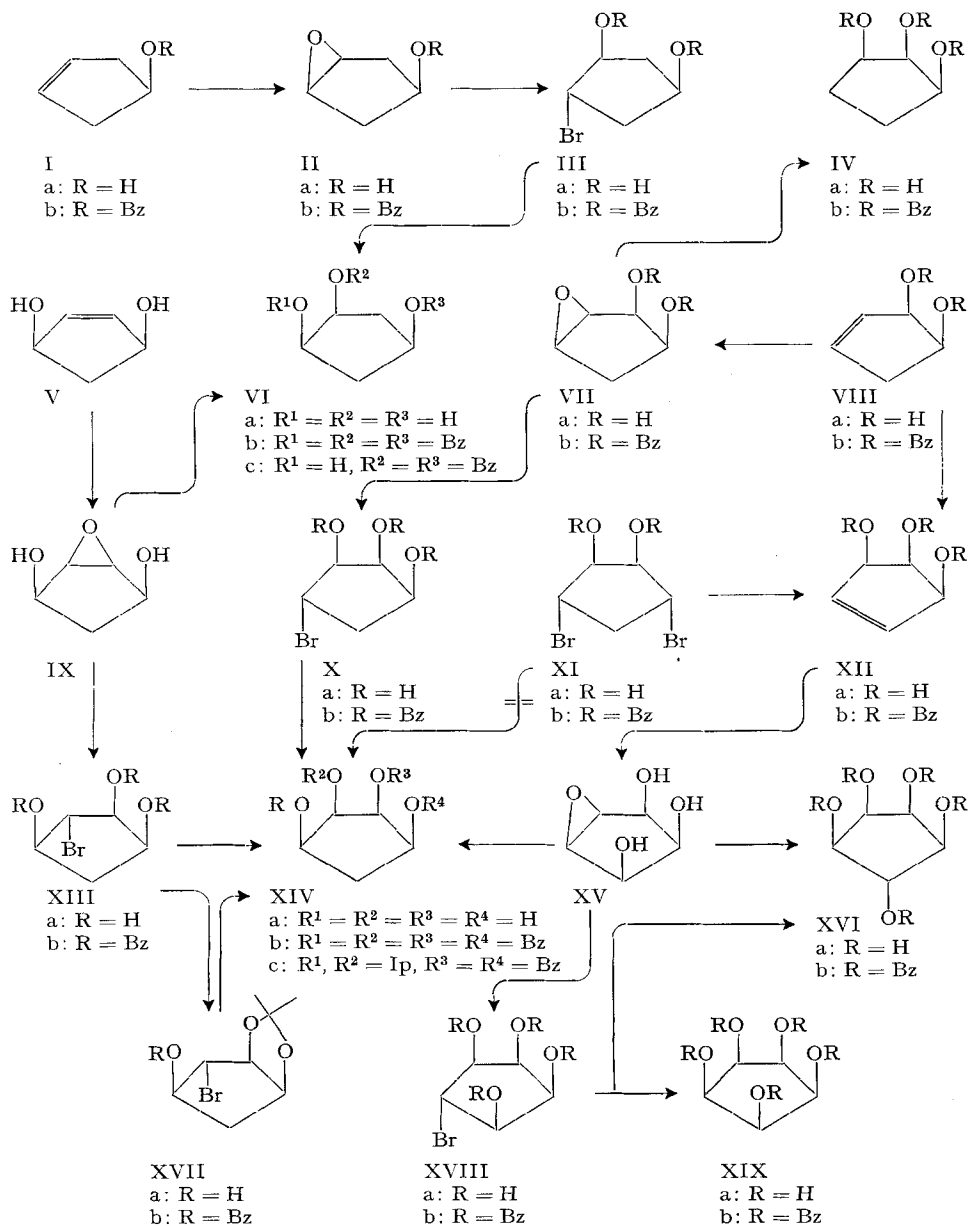
Par analogie, on pouvait s'attendre à obtenir par la même réaction, du cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/0 (XIVa) à partir du di-O-benzoyl-1,2-dibromo-3,5-cyclopentane-diol-1,2/3 (Br), 5 (Br) (XIb). La réaction a suivi toutefois ici un cours différent. Le spectre de RMN. du produit de réaction brut a montré la présence d'un mélange de di-O-benzoyl-3,4- et -3,5-trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentènes identique à celui qui se forme à partir des dibenzoyloxy-3,4-bromo-5-cyclopentènes-3,4/5 (Br) et -3,4,5 (Br)/O [4]. En d'autres termes, il s'est produit une déshydrohalogénéation et un seul brome a subi la réaction d'hydrolyse. Nous disposons ainsi d'une nouvelle méthode de préparation du trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène-1 (XIIa).

Le produit le plus intéressant que nous ayons obtenu au moyen de réactions de ce type est le cyclopentane-pentol-1,2,3,4,5/0 (*tout-cis*) (XIXa). Nous avons déjà attiré l'attention sur l'intérêt de tels pentols, qui apparaissent comme des homologues inférieurs des inositols. Le seul d'entre eux qui n'avait pas encore été préparé était précisément ce stéréo-isomère. Par traitement de l'époxy-triol XV au moyen de HBr on a obtenu la bromhydrine XVIIIa, dont la benzoylation a fourni le tétra-O-benzoyl-1,2,3,4-bromo-5-cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/5 (Br) (XVIIIb). La réaction de ce dernier composé avec le diméthylsulfoxyde et l'hydrogénocarbonate de sodium s'est montrée ici moins stéréospécifique que dans les cas précédents: par chromatographie en phase gazeuse du produit brut, après débenzoylation, on décele 75% de pentol *tout-cis* XIXa à côté de 25% de pentol-1,2,3,4/5 XVIa. Comme les deux pentols ont, sous forme silylée, des temps de rétention assez différents, nous avons pu les séparer par chromatographie en phase gazeuse préparative et obtenir ainsi, après désilylation, le cyclopentane-pentol-1,2,3,4,5/0 (XIXa) de F. 283° , notablement plus élevé que les F. des trois stéréo-isomères déjà connus. Dans le spectre de RMN., les 5 protons H-C donnent lieu à un singulet de $\delta = 3,72$ ppm et les 5 protons d'hydroxyle à un autre singulet de $\delta = 4,15$ ppm; en présence de TFA- d_1 , ce deuxième singulet est déplacé à $\delta = 12,72$.

La séparation des deux pentols XVIa et XIXa a été réalisée également par cristallisation fractionnée des dérivés pentabenzoylés. Le penta-O-benzoyl-cyclopentane-pentol-1,2,3,4,5/0 (XIXb) a pu ainsi être obtenu à l'état pur (F. $208,5-209,5^\circ$). Sa

configuration a été confirmée par son spectre de RMN. dans lequel les 5 protons H-COBz apparaissent sous forme d'un singulet à $\delta = 6,04$ ppm.

L'action du diméthylsulfoxyde, en présence de NaHCO_3 , avait été étudiée d'abord, répétons-le, sur des composés bromés en position allylique possédant en *cis* ou en *trans*, par rapport à l'halogène, un groupe benzyloxy vicinal. Dans le présent mémoire cette réaction a été appliquée à des composés bromés saturés. Ici encore, on obtient finale-



ment des composés dans lesquels l'halogène est remplacé par un groupe hydroxyle orienté en *cis* par rapport au groupe benzoxyloxy primitif. Le mécanisme indiqué plus haut, qui implique comme intermédiaire un sel de diméthyl-oxy-sulfonium orienté en *cis* par rapport au groupe benzoxyloxy voisin par suite d'une interaction avec ce dernier, explique nos nouvelles observations stéréochimiques et semble donc pouvoir être généralisé.

Si l'on compare à 35° les déplacements chimiques des protons $H-C-Br$ des dérivés IIIb, Xb, XIb, XIIIb et XVIIb en solution dans $CDCl_3$ et dans $DMSO-d_6$, on obtient des valeurs $\Delta\delta = \delta_{DMSO-d_6} - \delta_{CDCl_3} \sim 0,25-0,35$ ppm. A la température employée, la formation de sel de diméthyl-oxy-sulfonium n'a pratiquement pas lieu. Les déplacements paramagnétiques observés dans $DMSO$ proviendraient d'une polarisation accrue de la liaison $C-Br$, ce qui confirme notre représentation de la formation primaire (réaction S_N1) d'un carbocation.

Nous remercions Mme *Antoinette Zeier* de sa collaboration; les microanalyses ont été effectuées par le Dr *K. Eder*, Ecole de Chimie, Université de Genève.

Partie expérimentale

Méthodes instrumentales. Les spectres de RMN. ont été enregistrés au moyen d'un appareil *Perkin-Elmer* R 12 à 60 MHz; référence interne: tétraméthylsilane. Les déplacements chimiques δ ont été mesurés avec une précision de $\pm 0,01$ ppm; l'erreur moyenne des constantes de couplage J est inférieure à $\pm 0,2$ Hz. Abréviations: pr. = proton, s = singulet, d = doublet, dd = double doublet, t = triplet, dt = doublet de triplets, q = quadruplet, qt = quintuplet, mc = multiplet complexe. Les lettres α et β désignent resp. les protons se trouvant «au-dessus» et «au-dessous» du cycle.

Pour les chromatographies en phase gazeuse, on a utilisé l'appareil *Perkin-Elmer* F 21 avec colonne Ov 1; sauf indication contraire, les polyalcools examinés étaient sous forme de dérivés silylés.

Les F. indiqués ne sont pas corrigés.

Cyclopentane-triols-1,2,3/0 et -1,2,4/0

Cyclopentane-triol-1,2,4/0 (VIa). – a) A une solution de 232 mg d'époxydiol IX (2 mmoles) dans 25 ml de tétrahydrofurane (THF.) on ajoute graduellement 232 mg de $LiAlH_4$ (6,1 mmoles) et maintient 24 h à l'ébullition à reflux sous agitation. Après refroidissement dans la glace, on ajoute avec précaution 1/5 de vol. d'eau glacée et agite encore quelques heures à température ordinaire. Le solide, qui consiste essentiellement en sels minéraux, est filtré sur charbon. Le résidu obtenu par évaporation à sec du filtrat est repris par de l'éthanol absolu; par dilution au moyen de 3 vol. d'acétate d'éthyle, on produit une nouvelle précipitation de sels minéraux qui sont filtrés sur charbon. Après évaporation sous vide, on obtient un résidu huileux (256 mg) consistant essentiellement en cyclopentane-triol-1,2,4/0 (VIa); la chromatographie en phase gazeuse montre en particulier la disparition complète du produit de départ. Le dérivé tribenzoylé *VIb*, préparé dans les conditions habituelles au moyen de chlorure de benzoyle dans la pyridine, fond à 71–72° (litt. [6]: F. 68–69,5°). RMN. ($CDCl_3$): δ 2,41, 2 pr., dt, J_{gem} 14,7, J_{trans} 4,3, $H\alpha-C(3)$ et $H\alpha-C(5)$; δ 2,76, 2 pr., dt, J_{gem} 14,7, J_{cis} 7,0, $H\beta-C(3)$ et $H\beta-C(5)$; δ 5,56–5,62, 3 pr., mc, $H\beta-C(1)$, $H\beta-C(2)$ et $H\beta-C(4)$; δ 7,2–8,3, 15 pr., mc, 3 OBz.

b) L'époxy-3,4-cyclopentanol *cis* (IIa), obtenu à partir de l'hydroxy-4-cyclopentène (Ia) au moyen d'acide *m*-chloroperbenzoïque, a été séparé de son isomère *trans* par distillation fractionnée. 1 g de IIa est dissous dans 20 ml de HBr aqueux à 63% ($d = 1,73$); après 15 h d'agitation à température ordinaire, on évapore à sec sous vide, reprend par 20 ml d'alcool *t*-butylique et évapore de nouveau à sec sous vide après 15 min d'agitation. Cette opération est répétée trois fois avec 20 ml d'éthanol chaque fois. Le résidu huileux ne montre à la chromatographie en phase gazeuse qu'un seul pic, nettement distinct de celui du cyclopentane-triol-1,4/2 qui aurait pu se former par hydrolyse de l'époxyde. Benzoylé dans les conditions habituelles, le produit fournit le *di-O-benzoyl-1,3-bromo-4-cyclopentane-diol-1,3/4 (Br)* (IIIb) de F. 53–54° après recristallisation dans l'éthanol. RMN. ($CDCl_3$): δ 2,17, 1 pr., d, J_{gem} 15,7, $H\alpha-C(2)$; δ 2,78, 2 pr., t, J_{vic} 6,0, $H\alpha-C(5)$ et $H\beta-C(5)$;

δ 2,97, 1 pr., *dt*, J_{gem} 15,7, J_{vic} 7,7, $H\beta-C(2)$; δ 4,64, 1 pr., *mc*, $H\alpha-C(4)-Br$; δ 5,5–5,9, 2 pr., *mc*, $H\beta-C(1)$ et $H\beta-C(3)$; δ 7,3–7,9 et 8,0–8,3, 10 pr., *mc*, 2 OBz. RMN. (DMSO- d_6): δ 2,15, 1 pr., *dt*, $J_{2\alpha,2\beta}$ 15,7, $J_{1\beta,2\alpha}$ et $J_{2\alpha,3\beta}$ 1,8, $H\alpha-C(2)$; δ 2,74, 2 pr., *t*, $J_{4\alpha,5\alpha}$ et $J_{4\alpha,5\beta}$ 6,0, $H\alpha-C(5)$ et $H\beta-C(5)$; δ 2,96, 1 pr., *dt*, $J_{2\alpha,2\beta}$ 15,7, $J_{1\beta,2\beta}$ et $J_{2\beta,3\beta}$ 7,3, $H\beta-C(2)$; δ 4,82, 1 pr., *dt*, $J_{4\alpha,5\beta}$ et $J_{3\alpha,5\alpha}$ 6,0, $J_{3\beta,4\alpha}$ 3,3, $H\alpha-C(4)$; δ 5,4–5,85, 2 pr., *mc*, $H\beta-C(1)$ et $H\beta-C(3)$; δ 7,3–8,2, 10 pr., *mc*, 2 OBz.

$C_{19}H_{17}BrO_4$ Calc. C 58,63 H 4,40 Br 20,53% Tr. C 58,74 H 4,50 Br 20,46%

1 g du dérivé dibenzoylé précédent est introduit dans 30 ml de diméthylsulfoxyde; on ajoute 1 g de $NaHCO_3$ et agite 36 h à 110–115°. Après refroidissement, on dilue, en agitant, avec 30 ml d'eau et extrait à 4 reprises avec 30 ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies sont lavées 5 fois avec 30 ml d'eau⁵⁾ et séchées sur Na_2SO_4 anhydre. Après évaporation du solvant, on obtient 688 mg de produit brut consistant essentiellement en *dibenzoyl-2,4-cyclopentane-triol-1,2,4/0* (VIc). RMN. ($CDCl_3$): δ 1,98–2,87, 4 pr., *mc*, $H\alpha-C(3)$, $H\beta-C(3)$, $H\alpha-C(5)$ et $H\beta-C(5)$; δ 3,38, 1 pr., *s*, $HO-C(1)$; δ 4,41, 1 pr., *dt*, $J_{1\beta,5\alpha}$ et $J_{1\beta,5\beta}$ 6,7, $J_{1\beta,2\beta}$ 4,33, $H\beta-C(1)$; δ 5,25–5,74, 2 pr., *mc*, $H\beta-C(2)$ et $H\beta-C(4)$; δ 7,2–7,75 et 7,9–8,3, 10 pr., *mc*, 2 OBz.

Pour la débénzoylation on laisse séjourner 12 h à température ordinaire le produit dissous dans 9 ml d'une solution 0,05 N de méthylate de sodium dans le méthanol absolu. Après passage d'un courant de CO_2 sec, on filtre. On peut aussi éliminer les sels minéraux en agitant la solution diluée de 1/3 de vol. d'eau avec 0,5 g de Dowex-50 W (forme H^+). Le liquide est évaporé à sec; on reprend le résidu par de l'eau et élimine le benzoate de méthyle par trois extractions avec un volume d'heptane. La solution aqueuse est de nouveau évaporée à sec. Le résidu ne donne à la chromatographie en phase gazeuse qu'un seul pic ayant le même temps de rétention que le triol-1,2,4/0 obtenu en a) par hydrogénolyse. D'autre part, le dérivé dibenzoylé VIc est transformé par benzoylation dans les conditions habituelles, en *dérivé tribenzoylé VIIb*, de F. et F. de mélange 71–72°.

Cyclopentane-triol-1,2,3/0 (IVa). 297 mg d'époxydiol VIIa sont hydrogénéolysés par $LiAlH_4$ (employé 300 mg de réactif dans 25 ml de THF; agité 12 h à l'ébullition à reflux). Le produit de réaction, isolé comme indiqué précédemment, est identifié par chromatographie en phase gazeuse au cyclopentane-triol-1,2,3/0 obtenu autrefois par hydrogénation du dérivé cyclopenténique correspondant [4]. D'autre part, le dérivé tribenzoylé IVb, obtenu dans les conditions habituelles et recristallisé dans l'éther de pétrole, a un F. et un F. de mélange de 77°.

Trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène (XIIa). Le dibromo-3,5-cyclopentane-diol-1,2/3 (Br), 5 (Br) (XIa) [2], benzoylé dans les conditions habituelles, fournit un *dérivé dibenzoylé XIb* de F. 122–123° après recristallisation dans l'éthanol. RMN. ($CDCl_3$): δ 2,64, 1 pr., *dt*, $J_{4\alpha,4\beta}$ 16,0, $J_{3\alpha,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\alpha}$ 6,7, $H\beta-C(4)$; δ 3,34, 1 pr., *dt*, $J_{4\alpha,4\beta}$ 16,0, $J_{3\alpha,4\alpha}$ et $J_{4\alpha,5\alpha}$ 7,7, $H\alpha-C(4)$; δ 4,44, 2 pr., *dt*, $J_{3\alpha,4\alpha}$ et $J_{4\alpha,5\alpha}$ 7,7, $J_{3\alpha,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\alpha}$ 6,7, $J_{1\beta,5\alpha}$ et $J_{2\beta,3\alpha}$ 4,0, $H\alpha-C(3)$ et $H\alpha-C(5)$; δ 5,93, 2 pr., *d*, $J_{2\beta,3\alpha}$ et $J_{1\beta,5\alpha}$ 4,0, $H\beta-C(1)$ et $H\beta-C(2)$; δ 7,2–7,8 et 7,9–8,3, 10 pr., *mc*, 2 OBz. RMN. (DMSO- d_6): δ 2,58, 1 pr., *dt*, $J_{4\alpha,4\beta}$ 14,7, $J_{3\alpha,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\alpha}$ 7,3, $H\beta-C(4)$; δ 3,44, 1 pr., *dt*, $J_{4\alpha,4\beta}$ 14,7, $J_{3\alpha,4\alpha}$ et $J_{4\alpha,5\alpha}$ 7,7, $H\alpha-C(4)$; δ 4,79, 2 pr., *dt*, $J_{3\alpha,4\alpha}$ et $J_{4\alpha,5\alpha}$ 7,7, $J_{3\alpha,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\alpha}$ 7,3, $J_{2\beta,3\alpha}$ et $J_{1\beta,5\alpha}$ 4,0, $H\alpha-C(3)$ et $H\alpha-C(5)$; δ 5,90, 2 pr., *d*, $J_{2\beta,3\alpha}$ et $J_{1\beta,5\alpha}$ 4,0, $H\beta-C(1)$ et $H\beta-C(2)$; δ 7,3–8,2, 10 pr., *mc*, 2 OBz.

$C_{19}H_{16}Br_2O_4$ Calc. C 48,75 H 3,45 Br 34,13% Tr. C 48,73 H 3,46 Br 34,31%

2 g du dérivé benzoylé précédent sont agités 48 h à 140–150° avec 50 ml de diméthylsulfoxyde et 2 g de $NaHCO_3$. Le produit de réaction, isolé comme indiqué ci-dessus (rdt 93%), a un spectre de RMN. identique à celui du mélange des di-O-benzoyl-3,5 et -3,4-trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentènes obtenu autrefois à partir des dibenzoyloxy-3,4-bromo-5-cyclopentènes [4]. Après débénzoylation par CH_3ONa dans CH_3OH , on obtient 0,4 g (rdt 80%) de *trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène* (XIIa) qu'on recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole: F. 64–65°, de même que le F. de mélange avec le produit obtenu antérieurement [4]. Les composés des deux origines se comportent de la même manière à la chromatographie en phase gazeuse.

Cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/0

Tri-O-benzoyl-1,2,3-bromo-4-cyclopentane-triol-1,2,3/4 (Br) (Xb). 0,7 g d'époxydiol VIIa est traité durant 12 h par 25 ml de HBr aqueux à 63%. Après les opérations habituelles, on obtient 1,15 g de *dérivé bromé* Xa. Ce dernier apparaît à la chromatographie en phase gazeuse d'une pureté

⁵⁾ Il est important d'éliminer complètement le DMSO qui générerait la purification du produit final.

de 96%, les 4% restant représentent le cyclopentane-tétrol-1, 2, 3/4 (formé par hydrolyse de l'époxyde), qu'on a identifié au moyen d'un étalon interne. Le produit benzoylé dans les conditions habituelles au moyen de 2,7 ml de chlorure de benzoyle dans 10 ml de pyridine, fournit 2,8 g de dérivé *tribenzoylé* *Xb* qu'on recristallise dans l'éthanol: F. 108–109°. RMN. (CDCl₃): δ 2,90, 2 pr., *mc*, H α -C(5) et H β -C(5); δ 4,79, 1 pr., *mc*, J_{4 α ,5 α} et J_{4 α ,5 β} 6,7, J_{3 β ,4 α} 4,3, H α -C(4); δ 6,08, 3 pr., *mc*, H β -C(1), H β -C(2) et H β -C(3); δ 7,2–7,75 et 7,8–8,3, 15 pr., *mc*, 3 OBz. RMN. (DMSO-d₆): δ 2,89, 2 pr., *mc*, H α -C(5) et H β -C(5); δ 5,04, 1 pr., *mc*, J_{4 α ,5 α} et J_{4 α ,5 β} 7,7, J_{3 β ,4 α} 4,6, H α -C(4); δ 7,2–8,3, 15 pr., *mc*, 3 OBz.

C₂₆H₂₁BrO₆ Calc. C 61,31 H 4,16 Br 15,69% Tr. C 61,49 H 4,22 Br 15,65%

Bromo-3-cyclopentane-triol-1, 2, 4/3 (Br) (XIIIa). Il a été préparé par action de 25 ml de HBr aqueux à 48% sur 1 g d'époxy-2,3-cyclopentane-diol-1,4 *tout-cis* (IX) [5]. Le produit (1,7 g) isolé de la manière habituelle, montre à la chromatographie en phase gazeuse une pureté de 97%; les 3% qui l'accompagnent sont représentés par le tétrol-1, 2, 4/3 formé par hydrolyse de l'époxyde. Le dérivé *tribenzoylé* *XIIIb* fond à 107° (litt. [6]: F. 107–107,5°).

O-benzoyl-4-O-isopropylidène-1, 2-bromo-3-cyclopentane-triol-1, 2, 4/3 (Br) (XVIIb). 2 g du triol bromé précédent *XIIIa* sont traités 12 h par 50 ml d'acétone anhydre en présence de 5 g de sulfate de cuivre anhydre et de 0,05 ml H₂SO₄ conc. On neutralise par Na₂CO₃ anhydre. Après filtration, on concentre sous vide, reprend le résidu par 50 ml de CHCl₃, lave à deux reprises avec 25 ml d'eau et sèche sur Na₂SO₄ anhydre. Après évaporation du chloroforme, le produit (1,6 g) est recristallisé dans l'heptane. Obtenu 1,5 g de cristaux de *XVIIa* de F. 53° (litt. [8]: F. 53,5–54°). Le composé fournit par benzoylation dans les conditions habituelles (employé 0,63 ml de chlorure de benzoyle dans 5 ml de pyridine) le *O-benzoyl-4-O-isopropylidène-1, 2-bromo-3-cyclopentane-triol-1, 2, 4/3 (Br) (XVIIb)* de F. 93° après recristallisations successives dans l'heptane et dans l'éthanol. RMN. (CDCl₃): δ 1,31, 3 pr., *s*, 1 CH₃ (*endo*); δ 1,46, 3 pr., *s*, 1 CH₃ (*exo*); δ 2,35, 1 pr., *mc*, J_{5 α ,5 β} 15,7, J_{4 β ,5 α} et J_{1 β ,5 α} 1,7, H α -C(5); δ 2,68, 1 pr., *mc*, J_{5 α ,5 β} 15,7, J_{4 β ,5 β} 4,7, J_{1 β ,5 β} et J_{2 β ,5 β} 2,3, H β -C(5); δ 4,43, 1 pr., *mc*, J_{3 α ,4 β} 1,7, J_{2 β ,3 α} 0,7, H α -C(3); δ 4,97, 2 pr., *mc*, H β -C(1) et H β -C(2); δ 5,50, 1 pr., *mc*, J_{4 β ,5 β} 4,7, J_{4 β ,5 α} et J_{3 α ,4 β} 1,7, H β -C(4); δ 7,3–7,8 et 8,0–8,3, 5 pr., *mc*, 1 OBz. RMN. (DMSO-d₆): δ 1,28, 3 pr., *s*, 1 CH₃ (*endo*); δ 1,41, 3 pr., *s*, 1 CH₃ (*exo*); δ 2,14, 1 pr., *mc*, J_{5 α ,5 β} 15,3, J_{4 β ,5 α} 2,7, J_{1 β ,5 α} et J_{3 α ,5 α} 1,0, H α -C(5); δ 2,60, 1 pr., *mc*, J_{5 α ,5 β} 15,3, J_{4 β ,5 β} 5,0, J_{2 β ,5 β} et J_{1 β ,5 β} 2,7, H β -C(5); δ 4,53, 1 pr., *mc*, J_{3 α ,5 α} et J_{2 β ,3 α} 1,0, J_{3 α ,4 β} 2,7, H α -C(3); δ 4,96, 2 pr., *mc*, H β -C(1) et H β -C(2); δ 5,45, 1 pr., *mc*, J_{4 β ,5 β} 5,0, J_{3 α ,4 β} et J_{4 β ,5 α} 2,7, H β -C(4); δ 7,3–8,2, 5 pr., *mc*, 1 OBz.

C₁₅H₁₇BrO₄ Calc. C 52,80 H 5,02 Br 23,42% Tr. C 52,93 H 4,96 Br 23,63%

Di-O-benzoyl-3, 4-O-isopropylidène-1, 2-cyclopentane-tétrol-1, 2, 3, 4/0 (XIVc). 512 mg de *XVIIb* sont traités 48 h à 135–140° par 15 ml de diméthylsulfoxyde en présence de 0,5 g de NaHCO₃. Le produit de réaction, isolé comme d'habitude, fournit un dérivé dibenzoylé (*XIVc*) de F. 111–112° après recristallisation dans l'éthanol. RMN. (C₆D₆): δ 1,14, 3 pr., *s*, 1 CH₃ (*endo*); δ 1,50, 3 pr., *s*, 1 CH₃ (*exo*); δ 1,58, 1 pr., *dt*, J_{5 α ,5 β} 16,0, J_{4 β ,5 β} 6,0, J_{1 β ,5 β} 6,0, H β -C(5); δ 2,24, 1 pr., *mc*, J_{5 α ,5 β} 16,0, J_{4 β ,5 α} 3,0, J_{1 β ,5 α} 2,0, H α -C(5); δ 4,18, 1 pr., *dt*, J_{1 β ,2 β} 5,5, J_{1 β ,5 β} 6,0, J_{1 β ,5 α} 2,0, H β -C(1); δ 4,55, 1 pr., *t*, J_{1 β ,2 β} et J_{2 β ,3 β} 5,5, H β -C(2); δ 5,06, 1 pr., *t*, J_{3 β ,4 β} et J_{2 β ,3 β} 5,5, H β -C(3); δ 5,55, 1 pr., *dt*, J_{3 β ,4 β} 5,5, J_{4 β ,5 β} 6,0, J_{4 β ,5 α} 3,0, H β -C(4); δ 6,9–7,3 et 8,1–8,5, 10 pr., *mc*, 2 OBz.

C₂₂H₂₂O₆ Calc. C 69,10 H 5,80% Tr. C 69,15 H 5,78%

Cyclopentane-tétrol-1, 2, 3, 4/0 (XIVa). - a) 4,3 g de tri-O-benzoyl-1, 2, 4-bromo-3-cyclopentane-triol-1, 2, 4/3 (Br) (*XIIIb*) sont traités 36 h à 140–150° par 60 ml de diméthylsulfoxyde en présence de 2 g de NaHCO₃. Le produit brut de réaction (3,2 g; 85%) est débromé par 12 h de traitement à température ordinaire par 50 ml d'une solution méthanolique 0,05 N de CH₃ONa. Après le traitement habituel, on obtient une huile (0,99 g; 79%) qui, à la chromatographie en phase gazeuse, fournit dans la région des tétrols un seul pic de temps de rétention nettement différent de celui des autres tétrols connus, ce qui rend vraisemblable la configuration *tout-cis* du produit. Ce dernier fournit dans l'acétate d'éthyle des cristaux de F. 196–197°. RMN. (DMSO-d₆): δ 1,50, 1 pr., *dt*, J_{5 α ,5 β} 13,3, J_{4 β ,5 α} et J_{1 β ,5 α} 5,7, H α -C(5); δ 2,12, 1 pr., *dt*, J_{3 α ,5 β} 13,3, J_{4 β ,5 β} et J_{1 β ,5 β} 7,3, H β -C(5); δ 3,76, 4 pr., *mc*, H β -C(1), H β -C(2), H β -C(3), H β -C(4); δ 4,25, 2 pr., *d*, J_{H-C(4)OH} et J_{H-C(3)OH} 5,0, HO-C(2) et HO-C(3); δ 4,34, 2 pr., *d*, J_{H-C(4)OH} et J_{H-C(4)OH} 4,7, HO-C(1) et HO-C(4). RMN. (DMSO-d₆ en présence de TFA-d₁): δ 1,58, 1 pr., *dt*, J_{5 α ,5 β} 14,0, J_{4 β ,5 α} et J_{1 β ,5 α} 5,5, H α -C(5);

δ 2,13, 1 pr., *dt*, $J_{5\alpha,5\beta}$ 14,0, $J_{4\beta,5\beta}$ et $J_{1\beta,5\beta}$ 7,3, $\text{H}\beta\text{--C}(5)$; δ 3,55–4,0, 4 pr., *mc*, $\text{H}\beta\text{--C}(1)$, $\text{H}\beta\text{--C}(2)$, $\text{H}\beta\text{--C}(3)$ et $\text{H}\beta\text{--C}(4)$; δ 6,2, 4 pr., *s*, $\text{HO--C}(1)$, $\text{HO--C}(2)$, $\text{HO--C}(3)$ et $\text{HO--C}(4)$.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$ Calc. C 44,77 H 7,52% Tr. C 44,87 H 7,66%

67 mg de produit précédent, traités dans les conditions habituelles par 0,3 ml de chlorure de benzoyle dans 2,5 ml de pyridine, fournissent le *dérivé tétrabenzoylé XIVb*. Ce dernier fond, après recristallisation dans l'alcool à 95%, à 119° (obtenu 203 mg). RMN. (CDCl_3): δ 2,54, 1 pr., *dt*, $J_{5\alpha,5\beta}$ 15,7, $J_{4\beta,5\alpha}$ et $J_{1\beta,5\alpha}$ 5,0, $\text{H}\alpha\text{--C}(5)$; δ 3,07, 1 pr., *dt*, $J_{5\alpha,5\beta}$ 15,7, $J_{4\beta,5\beta}$ et $J_{1\beta,5\beta}$ 7,0, $\text{H}\beta\text{--C}(5)$; δ 5,84, 4 pr., *mc*, $\text{H}\beta\text{--C}(1)$, $\text{H}\beta\text{--C}(2)$, $\text{H}\beta\text{--C}(3)$ et $\text{H}\beta\text{--C}(4)$; δ 7,1–7,7 et 7,8–8,3, 20 pr., *mc*, 4 OBz.

$\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{O}_8$ Calc. C 71,99 H 4,76% Tr. C 72,02 H 4,87%

b) 1 g de tri-O-benzoyl-1,2,3-bromo-4-cyclopentane-triol-1,2,3,4 (Br) (Xb) est traité à 135–140° durant 36 h, sous agitation, par 30 ml de diméthylsulfoxyde en présence de 1 g de NaHCO_3 . Après les opérations habituelles, on obtient 0,7 g (78%) de produit d'hydrolyse. Ce dernier est débénzoylé, comme indiqué ci-dessus, en présence de méthylate de sodium. On observe, à la chromatographie en phase gazeuse, un seul pic, identifié au moyen d'un étalon interne, au cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/0, obtenu en a). Le produit recristallisé dans l'acétate d'éthyle fond, ainsi que son mélange avec la substance précédente, à 196°.

c) 66 mg d'époxytriol XV⁶⁾ sont traités pendant 24 h à l'ébullition à reflux par 100 mg de LiAlH_4 dans 20 ml de THF. Après les opérations habituelles, on obtient 56 mg (84%) de produit brut identifié par chromatographie en phase gazeuse (étalon interne) au cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/0. Le produit cristallise dans l'acétate d'éthyle; F. et F. de mélange 196–197°.

d) 38 mg de di-O-benzoyl-3,4-O-isopropylidène-1,2-cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/0 (XIVc) sont chauffés à l'ébullition à reflux, sous agitation, pendant 8 h avec 10 ml d'acide acétique à 10%. On évapore à sec sous vide et coévapore ensuite à deux reprises avec 15 ml de toluène. Après benzoylation du résidu dans les conditions habituelles, on obtient 47 mg de *tétra-O-benzoyl-cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/0*, identifié par son spectre de RMN. et son F. et F. de mélange (119°) au produit XIVb obtenu plus haut.

Cyclopentane-pentols-1,2,3,4,5/0 et -1,2,3,4/5

Cyclopentane-pentol-1,2,3,4/5 (XVIa). 0,8 g d'époxytriol XV est hydrolysé par 12 h d'ébullition à reflux dans 30 ml d' H_2SO_4 0,1 N. Après élimination des ions SO_4^{--} comme sulfate de baryum, on obtient, après évaporation à sec, 0,72 g de cyclopentane-pentol-1,2,3,4/5 (XVIa) qu'on recristallise dans l'éthanol; F. 219–220° (litt. [11]: F. 209–210°; [12]: F. 220°). *Dérivé pentabenzoylé XVIb*: F. 140° (litt. [10] [11]: 119°); il s'agit d'un dimorphisme: le mélange des deux formes se resolidifie après ramollissement à 93° et fond à 140°.

Bromo-5-cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/5 (Br) (XVIIIa). On traite 1,9 g d'époxytriol XV durant 12 h à température ordinaire, en agitant, par 40 ml de HBr aqueux à 48% ($d = 1,48$). Le produit de réaction brut est isolé comme d'habitude. A la chromatographie en phase gazeuse, il montre un pic principal accompagné de pics mineurs correspondant au produit de départ et au cyclopentane-pentol-1,2,3,4/5. Le composant principal cristallise dans le mélange CCl_4 -alcool isopropylique (3:1 en vol.). Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, F. 78–79°.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{BrO}_4$ Calc. C 28,19 H 4,26 Br 37,51% Tr. C 28,35 H 4,27 Br 37,46%

Tétra-O-benzoyl-1,2,3,4-bromo-5-cyclopentane-tétrol-1,2,3,4/5 (Br) (XVIIIb). 942 mg du dérivé bromé précédent sont benzoylés au moyen de 3,0 ml de chlorure de benzoyle dans 20 ml de pyridine. On isole 3,3 g de dérivé tétrabenzoylé qu'on recristallise dans l'éthanol. F. 119–120°. RMN. (CDCl_3): δ 4,93, 1 pr., *t*, $J_{4\beta,5\alpha}$ et $J_{1\beta,5\alpha}$ 5,0, $\text{H}\alpha\text{--C}(5)$; δ 5,9–6,25, 4 pr., *mc*, $\text{H}\beta\text{--C}(1)$, $\text{H}\beta\text{--C}(2)$, $\text{H}\beta\text{--C}(3)$ et $\text{H}\beta\text{--C}(4)$; δ 7,2–7,7 et 7,8–8,2, 20 pr., *mc*, 4 OBz.

$\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{BrO}_8$ Calc. C 62,97 H 4,00 Br 12,69% Tr. C 63,18 H 4,11 Br 12,87%

Cyclopentane-pentol-1,2,3,4,5/0 (XIXa). 1,9 g du produit précédent est traité 36 h à 135–140° par 30 ml de diméthylsulfoxyde en présence de 1 g de NaHCO_3 . Le produit brut (1,3 g) isolé de la manière habituelle, est débénzoylé par 12 h d'agitation à température ordinaire, en présence de, 30 ml de CH_3ONa 0,05 N dans CH_3OH . Le pentol brut montre à la chromatographie en phase

⁶⁾ Il est préférable de préparer XV par époxydation de XIIa dans le dioxanne et non dans CH_2Cl_2 comme indiqué en [4].

gazeuse deux pics de rapport 75:25 correspondant resp. aux pentols-1,2,3,4,5/0 (XIXa) et -1,2,3,4/5 (XVIa). Deux méthodes ont été utilisées pour la séparation:

a) 112 mg du mélange des deux pentols sont transformés en dérivés penta-O-triméthylsilylés. On sépare par chromatographie en phase gazeuse préparative sur colonne Ov 1 à 160° (temps de rétention: de 40 min pour le dérivé de XVIa et 57 min pour le dérivé de XIXa). 45 mg du dérivé de XIXa ainsi obtenu sont repris par 10 ml d'éthanol absolu; on dilue de 10 ml d'eau et maintient à l'ébullition à reflux pendant 2 h. Après évaporation sous vide, on dissout le résidu dans 10 ml d'éthanol absolu et évapore de nouveau sous vide. Après reprise par 10 ml d'éthanol absolu à l'ébullition, on filtre sur charbon actif et évapore le solvant sous vide. Le résidu cristallin, très hygroscopique, est séché 2 h à 110°. Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient XIXa en longues aiguilles (10 mg), F. 283° après brunissement dès 220°. RMN. (DMSO-d₆): δ 3,72, 5pr., s, 5 H—C; δ 4,15, 5pr., s, 5 HO—C. Dans DMSO-d₆ + TFA-d₁, les protons H—C donnent un singulet de δ = 3,77 et les protons H—O—C un autre singulet de δ = 12,72.

C₅H₁₀O₅ Calc. C 40,00 H 6,71% Tr. C 39,92 H 6,83%

b) En traitant 95 mg du mélange des pentols XVIa et XIXa par 0,5 ml de chlorure de benzoyle dans 5,0 ml de pyridine on obtient 375 mg de pentabenzoyl-pentols qu'on sépare par cristallisation fractionnée dans 60 ml d'éthanol, ce qui fournit 146 mg de *dérivé pentabenzoylé XIXb*⁷⁾ de F. 200–202°. On retire des liqueurs-mères encore 50 mg de F. 190–195°. Par recristallisation, le F. s'élève à 208–209°. RMN. (CDCl₃): δ 6,04, 5pr., s, 5 H—C—O; δ 7,1–7,75 et 7,85–8,2, 25pr., mc, 5 OBz.

C₄₀H₃₀O₁₀ Calc. C 71,62 H 4,51% Tr. C 71,72 H 4,69%

Les dérivés pentabenzoylés des autres pentols connus ont des F. différents, ce qui confirme encore la configuration *tout-cis* du produit.

116 mg du dérivé pentabenzoylé XIXb sont agités avec 8 ml de CH₃ONa 0,05 N dans le méthanol absolu. Au bout de 24 h on dilue de 2 ml d'eau et agite durant 2 h avec 0,5 g de Dowex-50 W (forme H⁺). On filtre sur charbon actif et évapore le solvant sous vide. Le résidu est coévaporé 3 fois avec 15 ml d'éthanol absolu; il est séché sous vide à 110° et recristallisé dans l'acétate d'éthyle. F. et F. de mélange avec le produit obtenu en a): 283°.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] H. Z. Sable & Th. Posternak, *Helv.* **45**, 370 (1962); R. Criegee, *Liebigs Ann. Chem.* **481**, 263 (1930); M. Korach, D. R. Nielsen & W. H. Rideout, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4328 (1960); C. H. DePuy & E. F. Zaweski, *ibid.* **81**, 4920 (1959).
- [2] W. G. Young, H. K. Hall Jr. & S. Winstein, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4328 (1960).
- [3] Y. Gaoni, *Bull. Soc. chim. France* **1959**, 705.
- [4] G. Wolczunowicz, F. G. Cocu & Th. Posternak, *Helv.* **53**, 2275 (1970).
- [5] H. Z. Sable, T. Anderson, B. Tolbert & Th. Posternak, *Helv.* **46**, 1158 (1963).
- [6] R. Steyn & H. Z. Sable, *Tetrahedron* **25**, 3579 (1969).
- [7] H. Paulsen & H. Behre, *Angew. Chem.* **81**, 905 (1969).
- [8] J. A. Franks Jr., B. Tolbert, R. Steyn & H. Z. Sable, *J. org. Chemistry* **30**, 1440 (1965).
- [9] H. Z. Sable, W. M. Ritchey & J. E. Nordlander, *Carbohydr. Res.* **1**, 10 (1965); B. Tolbert, R. Steyn, J. A. Franks Jr. & H. Z. Sable, *ibid.* **5**, 62 (1967).
- [10] G. Wolczunowicz & Th. Posternak, *Naturwiss.* **55**, 82 (1968).
- [11] G. Wolczunowicz, L. Bors, F. Cocu & Th. Posternak, *Helv.* **53**, 2288 (1970).
- [12] S. J. Angyal & B. M. Luttrell, *Austral. J. Chemistry* **23**, 1831 (1970).
- [13] H. Paulsen & H. Behre, *Angew. Chem.* **81**, 906 (1969).
- [14] J. G. Buchanan & H. Z. Sable, «Stereoselective Epoxide Cleavage» dans «Selective Organic Transformations», B. S. Thyagarajan Editeur, (sous presse, communication personnelle).
- [15] M. N. Rerrick «Reductions, Techniques and Applications in Organic Synthesis», p. 53, R. L. Augustine Editeur, M. Dekker Inc., New York 1968.
- [16] H. B. Henbest & R. A. L. Wilson, *J. chem. Soc.* **1957**, 1958.
- [17] F. G. Cocu, G. Wolczunowicz, L. Bors & Th. Posternak, *Helv.* **52**, 1511 (1970).

⁷⁾ Après avoir traité par DMSO + NaHCO₃ 1 g de XVIIIb, on a pu retirer du produit brut de réaction 50 mg de dérivé pentabenzoylé XIXb résultant d'une transestérification.

- [18] *W. W. Epstein & F. W. Sweat*, Chem. Reviews 67, 247 (1967); *T. Durst*, Adv. in org. Chemistry, Methods and Results, 6, 285 (1969).
- [19] *I. M. Hunsberger & J. M. Tien*, Chemistry & Ind. 1959, 88.
- [20] *N. Kornblum, J. W. Powers, G. J. Anderson, W. J. Jones, H. O. Larson, O. Levand & W. M. Weaver*, J. Amer. chem. Soc. 79, 6562 (1957); *R. T. Major & H. J. Hess*, J. org. Chemistry 23, 1563 (1958).
- [21] *N. Kornblum, W. J. Jones & G. J. Anderson*, J. Amer. chem. Soc. 81, 4113 (1959); *H. R. Nace & J. J. Monagle*, J. org. Chemistry 24, 1792 (1959).
- [22] *A. P. Johnson & A. Pelter*, J. chem. Soc. 1964, 520.
- [23] *R. N. Iacona, A. T. Rowland & H. R. Nace*, J. org. Chemistry 29, 3495 (1964); *H. R. Nace & R. N. Iacona*, J. org. Chemistry 29, 3498 (1964).
- [24] *F. G. Cocu, G. Wolczunowicz, L. Bors & Th. Posternak*, Helv. 53, 739 (1970).
- [25] *G. H. Alt & D. H. R. Barton*, J. chem. Soc. 1954, 4284.

179. Synthese und Eigenschaften von Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinen und Thiazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen

von **G. Bormann** und **F. Troxler**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel

(26. VI. 71)

Summary. From the alkali-catalysed reaction of thiouracil with bromoacetaldehyde diethyl acetal three products are isolated in nearly the same quantity: 2-(2,2-diethoxyethylthio)-uracil (**2**) and two cyclization products: **3**, a thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one, and **4**, a thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-7-one. By warming with acid both **2** and **4** yield **3**. Rearrangement of **4** to **3** proceeds also by heating the hydrochloride. Similar cyclizations leading to thiazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-ones are also described. Bromine substitutes **3** in position 6. The bromo derivative **6** on treatment with primary or secondary amines affords 7-amino compounds.

In einer soeben erschienenen Arbeit [1] berichten *Brown & Dyson* über Cyclisierungen von Thiouracilen mit 1,2-Dibromäthan, die zu Gemischen von 5-Oxo- und 7-Oxo-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinen führten. Resultate analoger Umsetzungen von Thiouracil mit Bromacetaldehyd-diäthylacetal, welche die Arbeiten der englischen Autoren ergänzen, sowie ähnliche Reaktionen mit Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen werden im folgenden mitgeteilt.

Erwärmen einer wässrigen Lösung von Thiouracil-Natriumsalz **1** mit Bromacetaldehyd-diäthylacetal lieferte neben dem erwarteten Acetal **2** zwei Cyclisierungsprodukte in nahezu gleicher Menge, denen auf Grund von Elementaranalysen, Spektren und chemischem Verhalten die Strukturen **3** und **4** von Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinen zugewiesen werden müssen. Beim Kochen mit wässriger oder alkoholischer Salzsäure gingen sowohl **2** wie **4** praktisch quantitativ in **3** über. Die Überführbarkeit von **4** in **3** schliesst wohl die für eines der beiden Cyclisierungsprodukte *a priori* mögliche Struktur **5** aus (Schema 1).

Sowohl **3** wie **4** bilden überraschenderweise stabile Hydrochloride. Die Identität der UV.-Spektren der Salze mit denjenigen der entsprechenden Basen deutet darauf hin, dass die Salzbildung nicht von Umlagerungen oder Ringöffnung begleitet ist. Das Hydrochlorid von **4** lagert sich beim Erhitzen über den Schmelzpunkt quantitativ in dasjenige von **3** um. UV.-Maxima siehe Tabelle,