

durch $J_{11,12\beta} = 4$) CH-11. Durch Einstrahlung bei 3,31 vereinfacht sich das Dublett bei 4,06 zu einem Singlett. IR.: 1725, 1650, 1245. MS.: $M^+ = 533$.

$C_{28}H_{43}NO_8$ Ber. C 65,27 H 8,12 N 2,62% Gef. C 65,07 H 7,90 N 2,81%

3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20 ξ -dihydroxy-14 β O,18 N-[ep(oxyäthano-N-methylimino)]-5 β ,17 α -pregnan (4). 25 mg **25** reduzierte man während 5,5 Std. in einer siedenden Mischung von 2 ml abs. Tetrahydrofuran und 10 ml abs. Äther mit 65 mg $LiAlH_4$. Dann wurde der Hydridüberschuss durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger $(NH_4)_2SO_4$ -Lösung zersetzt, die Lösung mit Essigester verdünnt und dreimal mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung, der 5-proz. wässriger NH_3 zugesetzt worden war, gewaschen. Dann dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte die erhaltenen 17 mg Rohprodukt in Essigester-Methanol-(6:1)-Lösung, deren Essigesterkomponente vorgängig zur Chromatographie mit wässrigem NH_3 gesättigt worden war. Die dabei erhaltenen Kristalle (11 mg) wurden im Gemisch Cyclohexan-Chloroform-Triäthylamin-Methanol-(16:4:1:1) rechromatographiert, wobei 9 mg **4** eluiert werden konnten, die nach zwei Kristallisationen aus Aceton-Wasser bei 175–176° schmolzen. $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ (0,25 in Äthanol). NMR.: 1,08/s CH_3 -19, 1,14/d/J = 6 CH_3 -21, 2,38/s NCH_3 , 2,69+3,00/2d/J = 14 CH_2 -18, 3,40/s 3-O CH_3 , 2,20–3,80/komplexes Signalsystem von CH-11+CH-20+CH₂-1'+CH₂-2'. IR.: 3560, 3250 (breit), 2860, 2800, 1100, 1030, 1000, 955. MS.: 435 (M^+ /0,6%), 417 (2,2%), 330 (11%), 312 (6%), 88 (100%).

$C_{25}H_{41}NO_5$ Ber. C 68,93 H 9,49 N 3,22% Gef. C 69,01 H 9,48 N 3,34%

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Für die Aufnahme einiger NMR.-Spektren danken wir Herrn Dr. U. Scheidegger, Varian AG, Zürich. Die massenspektrometrischen Analysen verdanken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 239. Mitt.: B. P. Schaffner, L. Berner-Fenz & H. Wehrli, Helv. 53, 2266 (1970).
- [2] L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf & H. Wehrli, Helv. 53, 2258 (1970).
- [3] W. Klyne & D. H. R. Barton, J. Amer. chem. Soc. 71, 1500 (1949).
- [4] T. Tokuyama, J. Daly & B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 91, 3931 (1969).
- [5] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Weltstein, Helv. 45, 1317 (1962).
- [6] H. Berner, L. Berner-Fenz, R. Binder, W. Graf, T. Grütter, C. Pascual & H. Wehrli, Helv. 53, 2252 (1970).
- [7] A. L. Nussbaum, F. E. Carlon, E. P. Oliveto, E. Townley, P. Kabasakalian & D. H. R. Barton, Tetrahedron 18, 373 (1962).
- [8] L. F. Fieser, in L. F. Fieser & M. Fieser, Steroids, p. 669, Reinhold Publishing Corp., New York 1959.
- [9] R. U. Schock & W. J. Karpel, U.S. Pat. 2684963.
- [10] R. Binder & H. Wehrli, Helv. 51, 1989 (1968).

271. Recherches dans la série des cyclitols, XL Préparation de cyclopentane-triols et de cyclopentène-triols et -diols¹⁾

par G. Wolczunowicz, F. G. Cocu²⁾ et Th. Posternak

Laboratoires de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université, Genève

(15 X 70)

Summary. Two as yet unknown cyclopentene-triols have been prepared. The replacement of the halogen of cyclopentene derivatives brominated in the allylic position has been investigated. In the presence of dimethyl sulfoxide and sodium hydrogen carbonate, the bromine of some of the

¹⁾ Toutes les substances asymétriques indiquées dans ce travail sont sous forme racémique; on a supprimé dans le texte les désignations ($\pm$)- ou DL-.

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

above mentioned allylic derivatives or the tosyloxy group of a dibenzoyloxy-monotosyloxy-cyclopentane derivative is replaced by a hydroxyl group without formation of any keto compound. The mechanism of action of the substitution agents is discussed.

Des travaux antérieurs avaient permis la préparation de divers cyclitols dérivés du cyclopentane et du cyclopentène [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7]. Dans le présent travail, nous décrivons pour commencer la synthèse de trihydroxy-cyclopentènes. Un d'entre eux (IXa), de configuration 3,5/4, était déjà connu [5]. La synthèse des deux autres composés prévus théoriquement est décrite ci-après. Au cours de ces préparations, on a utilisé comme intermédiaires des produits bromés en position allylique dans lesquels l'halogène, comme il fallait s'y attendre [8] [9], est mobile et peut être remplacé par un groupe hydroxyle ou un groupe acyloxy.

Ces produits bromés en position allylique ont été obtenus essentiellement par action de la N-bromosuccinimide (NBS) sur des dérivés acylés de cyclopenténols et de cyclopentène-diols.

Le traitement du benzyloxy-3-cyclopentène-1 (Ib) par le NBS fournit un benzyloxy-3-bromo-5-cyclopentène (VI); d'après le spectre de RMN. il s'agirait d'un mélange des deux stéréo-isomères avec prépondérance de la forme *cis*.

Le dibenzoyloxy-3,4-bromo-5-cyclopentène-3,5(Br)/4 (IXc) avait déjà été préparé [5] par bromation au moyen de NBS du dibenzoyloxy-3,4-cyclopentène-1-*trans* (IIIc). La configuration indiquée IXc a été établie par RMN.: en effet, le couplage $J_{4\alpha, 5\beta} = 2,0$ Hz est en accord avec une orientation *trans* des protons H_{α} -C(4) et H_{β} -C(5); en outre, le couplage $J_{3\beta, 4\alpha} = 2,0$ Hz indique la disposition *trans* des protons H_{β} -C(3) et H_{α} -C(4)³⁾.

Par traitement, au moyen de KOH dans le *n*-butanol, du dérivé isopropylidénique (VIIIb) du dibromo-3,5-cyclopentane-diol-1,2 *cis* (VIIIa), on obtient par déhydrobromation un composé auquel par RMN. on doit attribuer la structure et la configuration de l'O-isopropylidène-3,4-bromo-5-dihydroxy-3,4-cyclopentène-1-3,4/5(Br) (Xh). Dans ce composé $J_{3\beta, 4\beta} = 5,3$ Hz et $J_{4\beta, 5\alpha} = 1,7$ Hz, ce qui indique l'orienta-



I a: R = OH
b: R = OBz
c: R = Cl



II a: R = OH
b: R = OAc
c: R = OBz
d: R = Br



III a: R = OH
b: R = OAc
c: R = OBz



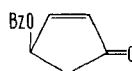
IV a: R = H
b: R = Ac
c: R = Bz
d: R, R = Ip



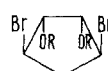
V a: R = R' = OH
b: R = R' = OAc
c: R = R' = OBz
d: R = OAc, R' = Br



VI



VII

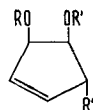


VIII a: R = H
b: R, R = Ip

³⁾ Généralement chez les dérivés cyclopenténiques $J_{cis} > J_{trans}$ [11]; c'est ainsi que chez le dérivé dibromé II d, $J_{cis} = 6,4$ Hz et $J_{trans} = 1,8$ Hz [10] [11].



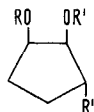
- IX a: $R = R' = R'' = OH$
 b: $R = R' = R'' = OBz$
 c: $R = R' = OBz, R'' = Br$
 d: $R = R'' = OBz, R' = Br$



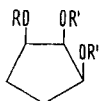
- X a: $R = R' = H, R'' = OH$
 b: $R = R' = Bz, R'' = OBz$
 c: $R = R' = Bz, R'' = OH$
 d: $R = Ac, R' = Bz, R'' = OBz$
 e: $R = R' = Bz, R'' = OAc$
 f: $R = R' = Bz, R'' = Br$
 g: $R, R' = Ip, R'' = OH$
 h: $R, R' = Ip, R'' = Br$



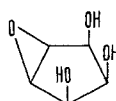
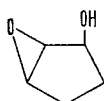
- XI a: $R = R' = H, R'' = OH$
 b: $R = R' = Bz, R'' = OH$
 c: $R = Bz, R' = H, R'' = OBz$
 d: $R = R' = Bz, R'' = OBz$
 e: $R = R' = Bz, R'' = Br$
 f: $R, R' = Ip, R'' = OH$



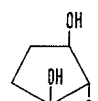
- XII a: $R = R' = H, R'' = OH$
 b: $R = R' = Bz, R'' = OBz$
 c: $R, R' = Ip, R'' = OH$
 d: $R = R' = H, R'' = OBz$
 e: $R = R' = H, R'' = OTs$
 f: $R = R' = Bz, R'' = OTs$
 g: $R, R' = Ip, R'' = OBz$



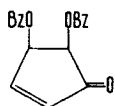
- XIII a: $R = R' = R'' = H$
 b: $R = R' = R'' = Bz$
 c: $R = R' = Bz, R'' = H$
 d: $R, R' = Ip, R'' = H$



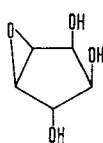
XV



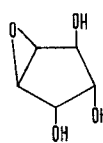
XVI



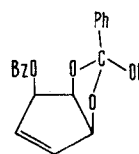
XVII



XVIII



XIX



XX

tion *cis* des protons $H\beta$ -C(3) et $H\beta$ -C(4) et l'orientation *trans* des protons $H\beta$ -C(4) et $H\alpha$ -C(5). Le même composé s'obtient avec un mauvais rendement par bromation, avec du NBS, du dérivé isopropylidénique (IVd) du dihydroxy-3,4-cyclopentène-1 *cis* (IVa) ou encore par déhydrobromation de VIIIb par l'acétate de tétraéthylammonium (ACTEA) [7].

Le traitement par NBS du dibenzoyloxy-3,4-cyclopentène-1 *cis* (IVc) conduit à un mélange qui a pu être séparé sur colonne de gel de silice. A côté d'une très petite quantité d'un troisième produit IXd (voir partie expérimentale), on a obtenu deux substances. La première, de F. 45°, correspond par sa composition centésimale au composé bromé attendu Xf: $J_{4\beta, 5\alpha} = 2,8$ Hz, ce qui indique l'orientation *trans* des

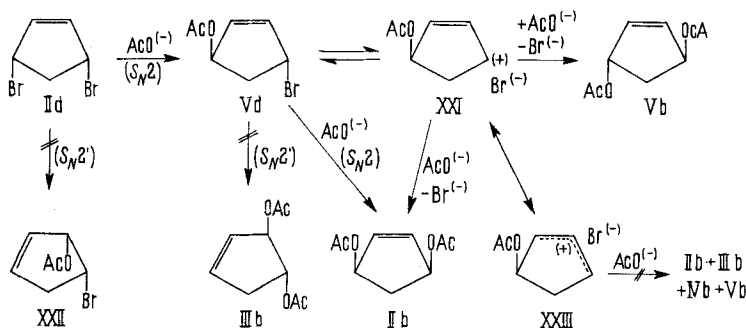
deux protons impliqués; d'autre part, $J_{3\beta,4\beta} = 5,8$ Hz, ce qui indique une disposition *cis*. La deuxième substance, de F. 59–60°, présente les caractéristiques de RMN. suivantes: $J_{4\beta,5\beta} = 6,0$ Hz (arrangement *cis* des protons) et $J_{3\beta,4\beta} = 5,3$ Hz (arrangement *cis* des protons); ceci est en accord avec la configuration XIe. Le spectre de RMN. dans C_6D_6 indique que les deux substances sont dans un rapport 45:55, ce qui montre une accessibilité stérique analogue pour la substitution de chacun des H-C(5). La facilité observée dans ce cas d'une bromation allylique en *cis* est due probablement à la déformation du cycle du produit de départ, dont la conformation comporte un groupe benzyloxy à orientation quasi-équatoriale en C(4).

Les composés bromés en position allylique ont été soumis ensuite à l'action de divers agents de substitution nucléophile.

Il a déjà été établi que le traitement de dérivés à halogène allylique par l'acétate de tétraméthylammonium (ACTMA) ou par ACTEA s'accompagne d'inversion [12] [13]. Le mécanisme probable est celui d'une substitution S_N2 [14].

Dans le cas du dibromo-3,5-cyclopentène *cis* (II d), dont la configuration est bien établie [9] [10] [11], on peut conclure que sous l'action d'ACTEA la substitution se fait sans transposition allylique. En effet, par RMN. on ne distingue que des dérivés diacétoxy-3,5 *cis* (II b) et *trans* (V b); d'autre part, la chromatographie en phase gazeuse, après silylation des diols correspondants obtenus par désacétylation [15], n'indique qu'un mélange de dérivés-3,5 *cis* (II a) et *trans* (V a) dans le rapport 83:17. Un remplacement simultané S_N2 des deux atomes de brome est d'autre part très peu probable. Le premier stade comporte sans doute un remplacement S_N2 d'un seul atome avec formation du dérivé bromé et acétylé Vd. On peut exclure d'autre part une substitution S_N2' ⁴⁾, car celle-ci fournirait le composé XXII avec un brome non allylique peu réactif. Il en est de même d'une substitution S_N2' à partir de Vd, qui conduirait au diacétoxy-3,4-cyclopentène *trans* (III b) qui n'est pas présent. Par contre, une substitution S_N2 conduirait à partir de Vd exclusivement, au dérivé diacétoxy-3,5 *cis* II b qui représente en effet le produit principal. Pour expliquer la formation de Vb, on pourrait envisager une réaction du type S_N1 , extrêmement rapide, au cours de laquelle la charge du carbocation XXI n'aurait pas le temps de se distribuer sur le système allylique [17]. Ceci expliquerait l'absence de quantités notables de produits de transposition allylique III b et IV b.

La réaction du dibenzoate bromé IXc avec ACTEA fournit un dérivé mono-acétylé-dibenzoyle Xd de F. 84–85° [3]. Par désacylation, on obtient un trihydroxy-cyclopentène de F. 67–68° différent du stéréo-isomère 3,5/4 (IX a) déjà connu. Le spectre de RMN. dans $(CD_3)_2SO$ présente trois types d'hydroxyle [18]. Les deux autres



⁴⁾ Dans le cas des réactions S_N2' , on sait que l'agent nucléophile attaque en *cis* par rapport au groupe sortant [16] [17].

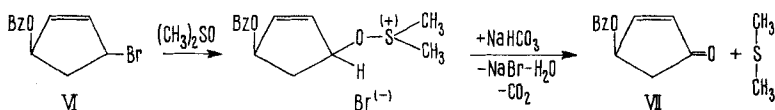
triols possibles ne contenant, vu leur symétrie, que deux types d'hydroxyle, il en résulte que le composé de F. 67–68° ne peut avoir que la configuration 3,4/5 (Xa). Le spectre de RMN. de son dérivé tribenzoylé Xb conduit à la même conclusion. Ce triol fournit un dérivé isopropylidénique Xg (preuve de la présence de deux OH vicinaux *cis*) dont le spectre IR. ne présente pas la bande caractéristique d'une liaison hydrogène intra-moléculaire –OH...O. Enfin, son époxydation fournit deux époxy-4,5-cyclopentane-triols-1,2/3 (XVIII et XIX) dans le rapport 2:1. (chrom. en phase gazeuse.) Il est probable que la substance principale (XVIII) possède son oxygène époxydique en *cis* par rapport aux deux hydroxyles 1 et 2 (effets allylique et homoallylique combinés), alors que dans l'autre produit cet oxygène se trouve en *trans*.

Par hydrogénation catalytique de Xa, on obtient le cyclopentane-triol-1,2/3 (XIIa) qui avait été obtenu par d'autres voies: on l'avait préparé par hydrolyse de l'époxy-2,3-cyclopentane-ol-1 et aussi par oxydation permanganique du cyclopentène-2-ol-1 [4]. Dans la partie expérimentale nous décrivons une méthode plus stéréosélective basée sur l'oxydation permanganique du benzoxyloxy-3-cyclopentène-1 (Ib). Le triol XIIa s'obtient également comme produit principal par oxydation osmique, en présence de AgClO_3 , du cyclopentène-2-ol-1.

Le dibenzoate bromé XIe traité par ACTEA a fourni un autre dérivé monoacétylé-dibenzoylé (Xe) de F. 67,5–68,5°. Après désacylation, le triol formé a été identifié par RMN. et par chromatographie en phase gazeuse au trihydroxy-3,4/5-cyclopentène (Xa). L'absence d'autres isomères montre qu'ici encore la réaction a eu lieu exclusivement par le mécanisme S_N2 .

La réaction du dibenzoate bromé Xf avec ACTEA est moins stéréosélective. Après désacylation, la chromatographie en phase gazeuse indique la présence de 15% de triol Xa et de 85% d'une seconde substance. Cette dernière diffère du triol Xa et représente le trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène (XIa), qu'on peut préparer par une autre réaction décrite plus loin; nous établirons en même temps la configuration du produit. Le rapport des deux triols montre que la réaction S_N2 est toutefois privilégiée. Le triol Xa présent comme produit secondaire, résulte peut-être d'une réaction S_N1 causée par l'empêchement stérique que comporte la substitution S_N2 .

Au cours de ce travail certaines substitutions ont été effectuées en présence de diméthylsulfoxyde dont nous discuterons maintenant le mécanisme d'action. On avait montré que des dérivés tosylés d'alcools primaires et des halogénures organiques primaires fournissent des aldéhydes lorsqu'on les traite par $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ à chaud en présence de NaHCO_3 [19]. De même, par traitement du benzoate bromé VI par $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ en présence de NaHCO_3 on obtient la benzoxyloxy-4-cyclopentène-2-one-1 (VII) [11], ce qui exclut toute transposition allylique. On a admis lors de réactions de ce type la formation intermédiaire de sels d'alcoxy-sulfonium et leur décomposition, par voie soit intra-moléculaire [20] [21] [22], soit intermoléculaire [22] en composé carbonylé et en diméthylthioéther [23].



Par analogie, on pouvait s'attendre à obtenir une dibenzoyloxy-cyclopenténone XVII après avoir soumis à ce traitement les dibenzoates bromés Xf et XIe. L'expérience ne fournit toutefois que des produits de remplacement du brome par un hydroxyle.

C'est ainsi qu'à partir de Xf, on obtient presque quantitativement des composés dont la débénzoylation fournit le trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène (XIa) mentionné plus haut. Sa configuration a été établie par IR. et RMN. En particulier, par RMN. dans $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, on n'observe que deux types d'hydroxyle [18], ce qui montre la symétrie du produit; les déplacements chimiques correspondent à une configuration *cis* des trois OH vicinaux. On a ainsi bien affaire au trihydroxy-cyclopentène (XIa). Les composés benzoylés, produits primaires de l'action du $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, représentent des dérivés dibenzoylés de XIa (accompagnés d'un dérivé dibenzoylé de Xa). Par RMN. on a pu établir la structure de ces substances: il s'agit du dibenzoyloxy-3,5-hydroxy-4-cyclopentène-3,4,5/0 (XIc), du dibenzoyloxy-3,4-hydroxy-5-cyclopentène-3,4,5/0 (XIb) et (sans doute aussi) du dibenzoyloxy-3,4-hydroxy-5-cyclopentène-3,4/5 (Xc).

Le traitement par $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ du dibenzoyloxy-3,4-bromo-5-cyclopentène-3,4/5(Br) (Xf) fournit un mélange dans lequel les dibenzoates XIb et XIc sont dans le même rapport que précédemment.

Il faut ainsi admettre que l'hydrolyse du sel de sulfonium est suivie de la formation d'un ester orthobenzoïque cyclique XX dont l'ouverture conduit soit à XIb soit à XIc. Cette représentation est confirmée par le fait que le rapport des deux isomères XIb et XIc ne dépend pratiquement pas de la configuration du dérivé dibenzoylé bromé de départ, Xf ou XIe. Nous avons constaté d'autre part que dans une solution de XIc dans CDCl_3 , en présence de petites quantités d'acide trifluoracétique- d_1 ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) il s'établit un équilibre $\text{XIb} \rightleftharpoons \text{XIc}$ comportant le rapport des deux isomères 60,4:39,6⁵⁾. L'absence dans ces conditions des deux autres triols insaturés confirme qu'il s'agit d'une migration du groupe acyle sans modification de configuration.

Le triol XIa fournit un dérivé isopropylidénique XI f et un dérivé tribenzoylé XI d. Par traitement au moyen de l'acide *m*-chloroperbenzoïque il se forme un époxy-triol qui, d'après la règle de *Henbest*, a probablement la configuration XV qui a pu être confirmée par RMN. Par hydrogénation catalytique de XIa on obtient le cyclopentane-triol-1,2,3/0 (XIIIa) caractérisé par un dérivé tribenzoylé XIII b.

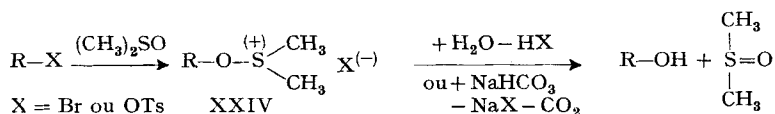
Le même triol XIIIa s'obtient encore par une autre voie. Par réaction de l'époxy-2,3-cyclopentanol-1 (XIV) avec l'acide *p*-toluènesulfonique, on obtient le dérivé monotosylé XIIe du triol XIIa. Le dérivé XIIe, après benzoylation en XII f, puis traitement par $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ et NaHCO_3 , se convertit en dérivé dibenzoylé de XIIIa: après débénzoylation on obtient en effet un cyclopentane-triol, identifié par son dérivé tribenzoylé XIII b ainsi que par chromatographie en phase gazeuse au triol XIII a.

Indiquons que les trois cyclopentane-triols-1,2,3 prévus par la théorie sont actuellement tous connus, puisque le triol-1,3/2 XVI avait déjà été obtenu par hydrogénation catalytique de IXa [2].

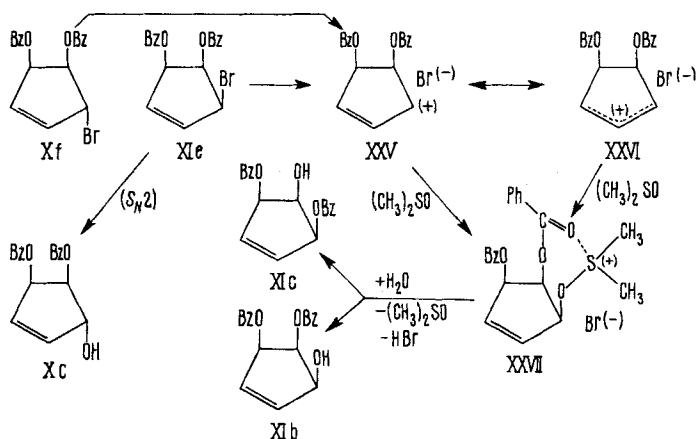
⁵⁾ En appliquant la relation $\Delta G^\circ = -RT \ln K$, on trouve un ΔG° de 0,26 Kcal.

L'inversion de configuration constatée dans le cas du dibenzoate bromé Xf et du dérivé monotosylé XIIe pourrait être le résultat d'une substitution S_N2 . Partant du composé XIe *cis*, on s'attendrait alors à une inversion de configuration aisée, car cette inversion comporterait ici un empêchement stérique relativement plus faible que dans le cas de Xf; en réalité on observe une réaction moins sélective. Nous avons vu que par chromatographie en phase gazeuse du produit brut désacylé obtenu à partir de XIe, on obtient des pics correspondant aux triols Xa et XIa, qui sont dans le rapport 22:78. Le produit principal est ainsi le triol XIa «tout *cis*», dont la formation est incompatible avec une substitution S_N2 . Comme dans les cas précédents, Xf et XIIe, on n'observe pas, après débenzoylation, de bande carbonyle dans le spectre IR.

Pour essayer d'expliquer ces faits, on pourrait supposer que les sels d'alcoxy-sulfonium XXIV formés à partir de Xf, XIe et XIIe ne subiraient pas, comme dans le cas du sel formé à partir de VI, de décomposition intra- ou inter-moléculaire avec formation du dérivé cétonique correspondant. Ces sels subiraient par contre une attaque nucléophile de l'atome de soufre par l'eau ou par NaHCO_3^6). Il y aurait



alors formation de l'alcool correspondant avec régénération du diméthylsulfoxyde. L'alcool aurait la même configuration que le sel de sulfonium, dont la formation déterminerait ainsi la stéréochimie de la réaction⁷⁾. On admet généralement que la réaction de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ avec les halogénures et les tosylates obéit au mécanisme S_N2 [23]; mais dans certains cas le mécanisme S_N1 est plus probable [26], et il nous paraît être impliqué dans les réactions de Xf, XIe et XIIe. Il se formerait d'abord dans le cas de Xf et XIe, l'intermédiaire XXV ou XXVI dont la charge positive est soit



⁶⁾ On admet qu'une telle attaque nucléophile comporte une inversion de la configuration du soufre [24].

⁷⁾ La facilité d'hydrolyse de ces sels de sulfonium est d'ailleurs connue [21] [25].

fixée sur le carbone qui portait le brome, soit délocalisée⁸⁾; dans un deuxième stade, le sel de sulfonium XXVII se formerait préférentiellement, car il est stabilisé par le groupe benzoyle voisin. L'hydrolyse de XXVII par attaque nucléophile de l'atome de soufre conduit alors aux dibenzoyl-triols XIb et XIc indépendamment de la configuration du dérivé bromé de départ. La quantité plus grande de stéréo-isomère *trans* Xc qu'on obtient à partir de XIe comparativement à Xf, résulte probablement d'une réaction secondaire d'hydrolyse S_N2 : les conditions stériques sont en effet plus favorables dans le cas de XIe que dans celui de Xf⁹⁾.

Le brome allylique a été aussi remplacé par traitement au moyen de benzoate d'argent suspendu dans le benzène. On savait déjà que le dibenzoate bromé IXc fournit dans ces conditions essentiellement le tribenzoate IXb sans inversion apparente [5]. Nous avons constaté que le remplacement de l'halogène sous l'effet du sel d'argent a lieu préférentiellement avec inversion dans le cas de XIe et sans inversion dans le cas de Xf. Ceci est conforme à la représentation d'après laquelle en présence d'ions $Ag^{(+)}$ il se forme par départ de $Br^{(-)}$ un carbocation qui est ensuite attaqué par l'anion $C_6H_5COO^{(-)}$ du côté de la molécule qui présente le moins d'empêchement stérique.

D'autre part, le dibromo-3,5-cyclopentène *cis* (IIId) fournit sous l'action du benzoate d'argent un mélange contenant un peu de dibenzoate-3,5 *trans* Vc et comme produit principal le dibenzoate-3,4 *trans* IIIc [5]. La formation de ce dernier s'explique sans autre par une transposition allylique. Cette réaction fournit un procédé simple de préparation de IIIc, dont l'obtention était auparavant assez malcommode.

Nous exprimons notre gratitude au *Fonds National de la Recherche Scientifique* (requête No 5202) pour la mise à notre disposition de divers appareils. D'autre part, nous remercions de leur aide M. le Dr L. Bors et Mlle M. Belet. Les microanalyses ont été effectuées par M. le Dr K. Eder, Laboratoire de microchimie de l'Ecole de Chimie de l'Université de Genève. L'un de nous (F.C.) a bénéficié d'une bourse d'échange avec l'Université de Genève.

Partie expérimentale

Méthodes instrumentales. Les spectres de RMN. ont été enregistrés au moyen d'un appareil *Perkin-Elmer* R 10 à 60 MHz en employant du tétraméthylsilane comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques ont été obtenues avec une précision de 0,01 ppm; l'erreur moyenne des constantes de couplage est inférieure à $\pm 0,2$ Hz. Abréviations: pr. = proton, s = singulet, d = doublet, dd = double doublet, t = triplet, q = quadruplet, mc = multiplet complexe. Les δ sont exprimés en ppm et les J en Hz. – Les spectres IR. ont été enregistrés au moyen d'un spectrophotomètre *Perkin-Elmer* 257. – Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées au moyen des appareils *Perkin-Elmer* 900 et *Perkin-Elmer* 116.

Produits de départ. Nous indiquons ci-après les numéros des formules des produits de départ déjà connus, suivis de la référence bibliographique correspondante: Ia, c [8]; Ib [11]; IIId [9]; IIa, b, c [7] [13]; IIIa, b [2]; IIIc [2] [5] [27]; IVa, b [2] [9]; IVc [2]; Va [2] [28]; Vc [2] [5]; VI et VII [11]; VIIa, b [9]; IXa, b, c [5]; Xd [3]; XIIa, b [3].

Bromations au moyen de NBS. – *Bromo-5-O-isopropylidène-3,4-dihydroxy-3,4-cyclopentène-3,4/5 (Br) (Xh)*. – a) 7,0 g d'O-isopropylidène-3,4-dihydroxy-3,4-cyclopentène *cis* (IVa) sont additionnés de 9,0 g de NBS et de 150 ml de CCl_4 . On chauffe à l'ébullition à reflux jusqu'à consommation complète du NBS. Après filtration, la solution refroidie est lavée à 4 reprises avec 50 ml d'une

⁸⁾ Dans le cas particulier, les deux répartitions des charges positives conduisent au même produit final par l'intermédiaire de XXVII.

⁹⁾ D'autres mécanismes, tels que S_N2' , sont en contradiction avec les faits expérimentaux ou n'expliqueraient pas d'une façon satisfaisante l'ensemble des observations.

solution aqueuse saturée de NaHCO_3 , puis avec 50 ml d'eau. Après dessiccation sur Na_2SO_4 et évaporation du CCl_4 , le résidu (9,4 g) est fractionné par distillation sous vide. A côté de 4,0 g de produit de départ IVa, on obtient 2,0 g du dérivé bromé Xh distillant à $85\text{--}86^\circ/17$ Torr ou à $35^\circ/0,05$ Torr. RMN. (CCl_4) δ 5,91, 2 pr., s, H-C(1) et H-C(2); δ 5,47, 1 pr., dd, $J_{3\beta,4\beta}$ 5,3, $J_{4\beta,5\alpha}$ 1,7, H β -C(4); δ 4,87, 1 pr., d, $J_{3\beta,4\beta}$ 5,3, H β -C(3); δ 4,76, 1 pr., d, $J_{4\beta,5\alpha}$ 1,7, H α -C(5).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ Calc. C 48,85 H 5,06 Br 36,47% Tr. C 48,93 H 5,17 Br 36,40%

Le même produit avait été préparé par d'autres auteurs, par un procédé différent [7].

b) 1,1 g de O-isopropylidène-1, 2-dibromo-3, 5-cyclopentane-diol-1, 2/3(Br), 5 (Br) (VIIIb) sont chauffés 12 h à l'ébullition à reflux avec une solution de 3,0 g de KOH dans 40 ml de *n*-butanol. Après refroidissement et passage d'un courant de CO_2 , on filtre, évapore à sec sous vide, reprend par CHCl_3 , filtre et évapore de nouveau à sec. Par chromatographie en phase gazeuse on décèle deux substances, dans le rapport 1:1, identifiées par l'emploi d'étalons internes au composé précédent Xh et à l'isopropylidène-triol Xg.

Dibenzoyloxy-3, 4-bromo-5-cyclopentène-3, 4/5(Br) et -3, 4, 5(Br)/O (Xf et XIe). 5,6 g de dibenzoyloxy-cyclopentène *cis* (IVc) sont chauffés à l'ébullition à reflux dans 100 ml de CCl_4 avec 3,6 g de NBS. Après consommation complète du NBS, on traite comme indiqué plus haut. Après évaporation du CCl_4 , on décèle dans le produit huileux, par chromatographie sur couche mince de silicagel HF (système éther de pétrole – acétate d'éthyle 18:2 en vol.), à côté de produit de départ, 3 dérivés dibenzoylés bromés (Xf, XIe et IXd). On sépare, par chromatographie sur une colonne de silicagel HF en éluant par gradient de concentration avec de l'éther de pétrole (550 ml) additionné graduellement d'un mélange de 450 ml d'éther de pétrole et de 100 ml d'acétate d'éthyle. On recueille trois fractions principales.

La fraction I (410 mg) se solidifie après repos à -15° . Après recristallisation dans l'heptane, F. 45° (Xf). RMN. (CCl_4) δ 7,0–8,1, 10 pr., *mc*, protons aromatiques; δ 5,98, 2 pr., *mc*, H-C(1) et H-C(2); δ 5,85, 1 pr., *mc*, H β -C(3); δ 5,59, 1 pr., *q*, $J_{3\beta,4\beta}$ 5,8, $J_{4\beta,5\alpha}$ 2,8, H β -C(4); δ 5,01, 1 pr., *mc* H α -C(5). Après découplage des protons oléfiniques la résonance de H α -C(5) montre un doublet ($J = 2,84$ Hz) dû au couplage vicinal avec H β -C(4), preuve de la configuration *trans* de H α -C(5) et H β -C(4). D'autre part, après découplage du proton H α -C(5) on obtient un spectre de type *AB* dont le $J_{AB} = 5,8$ Hz indique la disposition vicinale *cis* des deux protons. Toutes ces données sont en accord avec la configuration Xf.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ Calc. C 58,93 H 3,90 Br 20,63% Tr. C 59,02 H 4,0 Br. 20,52%

La fraction II (310 mg) représente un mélange des produits Xf et XIe. La fraction III (420 mg) dépose après séjour à -15° des cristaux de XIe. Après recristallisation par dissolution dans la quantité minimum d'alcool suivie d'addition d'heptane, F. $59\text{--}60^\circ$. RNM. (CCl_4) δ 7,0–8,2, 10 pr., *mc*, protons aromatiques; δ 6,36, 1 pr., *dd*, $J_{1,2}$ 5,8, $J_{1,5\beta}$ 2,5, H-C(1); δ 6,09, 1 pr., *dd*, $J_{1,2}$ 5,8, $J_{2,3\beta}$ 2,5, H-C(2); δ 5,99, 1 pr., *dd*, $J_{3\beta,4\beta}$ 5,8, $J_{2,3\beta}$ 2,5, H β -C(3); δ 5,32, 1 pr., *t*, $J_{3\beta,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\beta}$ 5,8, H β -C(4). La structure de triplet de la résonance de H β -C(4) prouve la configuration *cis* (XIe).

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ Calc. C 58,93 H 3,90 Br 20,63% Tr. C 58,80 H 3,94 Br 20,86%

Une partie du produit brut non chromatographié est chauffée 1 h à 160° sous 0,1 Torr. On reprend par l'éthanol à 95%, filtre sur noir animal et abandonne à basse température après concentration. Les cristaux formés sont recristallisés dans un mélange d'acétone et d'éther de pétrole; F. 101° . RMN. (CCl_4) δ 7,1–8,3, 10 pr., *mc*, protons aromatiques; δ 6,19, 2 pr., s, H-C(1) et H-C(2); δ 5,90, 2 pr., *d*, $J_{3\beta,4\alpha}$ et $J_{4\alpha,5\beta}$ 4,0, H β -C(3) et H β -C(5); δ 4,32, 1 pr., *t*, $J_{3\beta,4\alpha}$ et $J_{4\alpha,5\beta}$ 4,0 Hz, H α -C(4). L'équivalence des protons oléfiniques et allyliques et aussi les valeurs $J_{3\beta,4\alpha} = J_{4\alpha,5\beta} = 4,0$ Hz (arrangement *trans*) sont en accord avec la structure symétrique IXd. Il s'agit évidemment d'un produit de transposition.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ Calc. C 58,93 H 3,90 Br 20,63% Tr. C 59,05 H 3,87 Br 20,56%

Trihydroxy-3, 4/5-cyclopentène-1 et dérivés. – *Acétoxy-3-dibenzoyloxy-4, 5-cyclopentène-3, 4/5(Xd)*. Une solution de 90 mg de dibenzoyloxy-3, 4-bromo-5-cyclopentène-3, 5/4 (Br) (IXc) dans 0,4 ml d'acétone anhydre est refroidie à -10° ; on ajoute goutte à goutte, en agitant, une solution de 0,12 g d'ACTEA dans 0,5 ml d'acétone anhydre. Après 1 h d'agitation à 0° et repos d'une nuit à $+4^\circ$, on filtre, lave à l'acétone anhydre et évapore les solutions acétoniques à sec sous vide. Le résidu est lavé à l'eau, séché et extrait au CH_2Cl_2 . Les extraits séchés sur Na_2SO_4

anhydre fournissent par évaporation un résidu solide (95 mg) qu'on recrystallise dans l'alcool à 95%. Obtenu 54 mg de F. 84–85°.

$C_{21}H_{18}O_6$ Calc. C 68,85 H 4,96% Tr. C 68,97 H 5,01%

Trihydroxy-3,4/5-cyclopentène (Xa). Le dérivé Xd est désacylé par ammonolyse. Après 24 h d'agitation à température ordinaire de 1 g de produit avec 20 ml de méthanol absolu saturé de gaz ammoniac, on évapore à sec sous vide et extrait le résidu à fond au benzène bouillant. L'insoluble (0,17 g) est recrystallisé par dissolution dans la quantité minimum d'acétone suivie d'addition d'éther de pétrole. Cristaux prismatiques, hygroscopiques, de F. 67–68°.

$C_8H_8O_3$ Calc. C 51,72 H 6,95% Tr. C 51,83 H 6,94%

Le tribenzoate Xb a été préparé de la manière habituelle par traitement de 63 mg du triol Xa par le chlorure de benzoyle dans la pyridine. Le produit brut est débarrassé des impuretés huileuses par étaléage sur une assiette poreuse. On recrystallise ensuite dans l'éthanol à 95%. Obtenu 63 mg de F. 76–77°. RMN. (CCl_4): δ 5,65, 1 pr., *dd*, $J_{3\beta,4\beta}$ 6,0, $J_{4\beta,5\alpha}$ 4,3, $H\beta$ -C(4); δ 6,08, 1 pr., *d*, $J_{3\beta,4\beta}$ 6,0, $H\beta$ -C(3); δ 6,21, 1 pr., *d*, $J_{4\beta,5\alpha}$ 4,3, $H\alpha$ -C(5); δ 6,28, 2 pr., *mc.*, H-C(1) et H-C(2); δ 7,0–8,1, 15 pr., *mc.*, protons aromatiques.

$C_{26}H_{20}O_6$ Calc. C 72,88 H 4,70% Tr. 72,92 H 4,72%

Acétoxy-5-dibenzyloxy-3,4-cyclopentène-3,4/5 (Xe). 380 mg de dibenzyloxy-3,4-bromo-5-cyclopentène-3,4,5(Br)/0 (XIe) sont dissous dans 6 ml d'acétone anhydre; après refroidissement à –40° on ajoute une solution de 480 mg d'ACTEA dans 2 ml d'acétone. Après agitation durant une nuit à température ordinaire suivie de filtration, on évapore à sec sous vide. Le résidu est dissous dans CH_2Cl_2 ; on lave à l'eau et sèche sur Na_2SO_4 anhydre. Après évaporation à sec on dissout le résidu (300 mg) dans l'alcool et filtre sur du noir animal. Après évaporation à sec on dissout dans un mélange d'éthanol et d'eau (2:1). Après filtration des cristaux formés, concentrations des liqueurs-mères (qui produisent de nouvelles cristallisations), on obtient au total 140 mg de F. 67–68°.

$C_{21}H_{18}O_6$ Calc. C 68,85 H 4,96% Tr. C 69,05 H 5,06%

Après ammonolyse du produit brut suivie de silylation, on trouve à la chromatographie en phase gazeuse 99,4% de triol Xa et 0,6% de triol XIa.

Acétoxy-3-dibenzyloxy-4,5-cyclopentène-3,4,5/0 (XIg). On part du dibenzyloxy-3,4-bromo-5-cyclopentène-3,4,5(Br) Xf. On traite 400 mg de cette huile exactement dans les conditions de la préparation de Xe. Après ammonolyse suivie de silylation, on trouve à la chromatographie en phase gazeuse 17,3% de triol Xa et 82,7% de triol XIa.

Hydroxy-5-isopropylidènedioxy-3,4-cyclopentène-3,4/5 (Xg). – a) A 40 mg de trihydroxy-3,4/5-cyclopentène (Xa) on ajoute 1,4 ml d'acétone anhydre et 0,1 ml d'un mélange fraîchement préparé de 10 ml d'acétone et de 0,65 ml de H_2SO_4 . Après introduction par petites portions de 120 mg de $CuSO_4$ anhydre, on agite 24 h à température ordinaire et neutralise par l'ammoniaque concentrée ou mieux encore par une solution de méthylate de sodium dans le méthanol absolu. Après filtration et évaporation du solvant, on ajoute à deux reprises du benzène anhydre qu'on évapore complètement. Le résidu (44 mg) est purifié par distillation. Eb./0,1 Torr. RMN. ($CDCl_3$) δ 1,41, 6 pr., *s*, CH_3 *exo* et *endo*; δ 4,57, 1 pr., *d*, $J_{4\beta,5\beta}$ 5,3, $H\beta$ -C(5); δ 4,76, 1 pr., *t*, $J_{4\beta,5\beta}$ et $J_{3\beta,4\beta}$ 5,3, $H\beta$ -C(4); δ 5,0, 1 pr., *d*, $J_{3\beta,4\beta}$ 5,3, $H\beta$ -C(3); δ 5,87, 2 pr., *s*, H-C(1) et H-C(2).

$C_8H_{12}O_3$ Calc. C 61,52 H 7,74% Tr. C 61,45 H 7,90%

b) 219 mg d'isopropylidènedioxy-3,4-bromo-5-cyclopentène-3,4,5(Br) (Xh) sont chauffés 6 h à l'ébullition à reflux avec une solution de 500 mg KOH dans 20 ml de *n*-butanol. Après refroidissement et passage d'un courant de CO_2 , on filtre sur charbon et évapore le solvant sous vide. Le résidu est repris par 10 ml H_2O ; on extrait à trois reprises avec 16 ml de chloroforme et on sèche la solution chloroformique sur Na_2SO_4 anhydre. Après évaporation sous vide du solvant, on obtient 120 mg d'isopropylidène-triol Xg qui a été identifié au produit précédent par RMN. et par chromatographie en phase gazeuse.

Epoxydation du trihydroxy-3,4/5-cyclopentène-1. 380 mg de cyclopenténetriol Xa sont dissous dans un mélange de 3 ml de chloroforme et de 1 ml d'acide acétique glacial. On refroidit, introduit une solution de 648 mg d'acide perbenzoïque dans 10 ml de chloroforme et laisse réagir durant 6 jours à température ordinaire, à l'obscurité. Le précipité formé (220 mg) fond autour de 96°. Après plusieurs recrystallisations dans l'alcool absolu, le F. s'élève à 105–106°. Le produit brut

représente un mélange de deux substances difficiles à séparer, mais décelables par chromatographie en phase gazeuse sur colonne OV 1 à 100°: on observe deux pics dans le rapport de 2:1. Il est probable que la substance principale, XVIII, possède conformément aux règles de *Henbest*, son oxygène époxydique en *cis* par rapport aux deux hydroxyles 1 et 2 (effets allylique et homoallylique combinés), alors que dans l'autre produit, XIX, cet oxygène serait en *trans*. Le mélange brut donne à l'analyse des chiffres corrects.

$C_5H_8O_4$ Calc. C 45,45 H 6,10% Tr. C 45,62 H 6,20%

Cyclopentane-triol-1,2/3 (XIIa). – a) Nous avons indiqué la préparation de ce composé par hydrolyse de l'époxy-2,3-cyclopentanol-1 (XIV), préparé lui-même par traitement du cyclopentène-2-ol-1 au moyen d'acide perbenzoïque [3]. Les détails expérimentaux ont été publiés ultérieurement par d'autres auteurs [4]. Ces derniers, ont indiqué également une préparation du triol XIIa reposant sur une oxydation permanganique directe du cyclopentène-2-ol-1 (Ia). Nos expériences montrent que le triol brut obtenu d'après cette méthode fournit à la chromatographie en phase gazeuse un mélange de XIIa et XIIIa (85:15) difficile à séparer. L'oxydation permanganique du O-benzoyl-cyclopentène-2-ol-1 (Ib) s'est montré plus stéréospécifique.

15 g de Ib dissous dans 1050 ml d'acétone sont traités à 0° par une solution de 12,75 g de $KMnO_4$ dans 940 ml d'eau qu'on introduit goutte à goutte en l'espace de deux heures en agitant continuellement. Après 16 h de repos à température ordinaire, on filtre sur charbon et concentre à 50 ml par évaporation sous vide. On extrait à fond par CH_2Cl_2 ; la solution organique est séchée sur Na_2SO_4 et évaporée à sec. Une petite quantité de l'huile résiduelle est purifiée par distillation à 85–100°/0,01 Torr dans un tube à boule et fournit un échantillon analytiquement pur de O-benzoyl-3-cyclopentane-triol-1,2/3 (XIIId).

$C_{12}H_{14}O_4$ Calc. C 64,85 H 6,35% Tr. C 64,75 H 6,60%

Le reste (13 g) de l'huile résiduelle brute est débenzoylé par ammonolyse. Après évaporation à sec, on reprend par 400 ml de benzène et extrait à trois reprises par 450 ml d'eau. L'extrait aqueux est évaporé à sec; on reprend par l'alcool bouillant, filtre sur charbon et évapore de nouveau à sec. Le résidu (6,3 g) consiste en triol XIIa presque pur. On effectue une acétonation (en solution dans 220 ml d'acétone additionnée de 15 ml d'un mélange fraîchement préparé de 10 ml d'acétone, de 0,65 ml de H_2SO_4 conc. et de 19 g de $CuSO_4$ anhydre ajoutés par petites portions). Après 24 h d'agitation à température ordinaire on neutralise par NH_3 conc. ou par MeONa, et on obtient presque quantitativement l'O-isopropylidène-1,2-cyclopentane-triol-1,2/3 (XIIc) qui est purifié par sublimation; F. 52–53°. Ce produit fournit par hydrolyse le cyclopentane-triol-1,2/3 [4] (voir sous d).

b) Une solution de 240 mg de cyclopentène-ol Ia dans 25 ml d'eau est additionnée de 152 mg de $AgClO_3$. On laisse à l'obscurité et introduit en 7 portions de 0,8 mg chacune, en l'espace de huit jours, 5,6 mg de tétr oxyde d'osmium. Au bout de 2 semaines au total, on filtre sur charbon, évapore à sec, déshydrate en introduisant à deux reprises du benzène anhydre qui est ensuite évaporé. Par benzylation dans les conditions habituelles, on obtient le tri-O-benzoyl-cyclopentane-triol-1,2/3 (XIIb) de F. et F. de mélange 96°.

c) 100 mg d'acétoxy-3-dibenzoyloxy-4,5-cyclopentène-3,4/5 (Xd) sont ammonolysés dans les conditions habituelles. Après extraction du produit brut par le benzène bouillant, le résidu insoluble est hydrogéné dans l'acide acétique à 10% en présence de PtO_2 . Après benzylation dans les conditions habituelles et recristallisation dans l'alcool, on obtient le tribenzoyloxy-1,2,3-cyclopentane-1,2/3 (XIIb) de F. 96–97° identifié par F. de mélange.

d) 300 mg de tri-O-benzoyl-cyclopentane-triol-1,2/3 (XIIb) sont ammonolysés dans les conditions habituelles. Après extraction par le benzène bouillant, le résidu insoluble cristallise à l'abri de l'humidité de l'air (87 mg). On recristallise le *cyclopentane-triol-1,2/3* par dissolution dans la quantité minimum d'acétone anhydre suivie d'addition d'éther de pétrole. F. 73–75°; produit extrêmement hygroscopique qui, pour cette raison sans doute, a été décrit comme liquide à température ordinaire [4].

$C_8H_{10}O_3$ Calc. C 50,83 H 8,50% Tr. C 50,93 H 8,39%

Dibenzoyloxy-1,2-tosyloxy-3-cyclopentane-1,2/3 (XIIIf). 0,1 g d'époxy-2,3-cyclopentane-ol-1 (XIV) est traité dans 0,5 ml de chloroforme par 172 mg d'acide *p*-toluènesulfonique anhydre. Après 36 h de séjour à 4°, on évapore le solvant sous vide. L'huile résiduelle, incristallisable, est benzylée

dans les conditions habituelles. Le di-O-benzoyl-1,2-O-tosyl-3-cyclopentane-triol-1,2/3 (XII f) (160 mg) est recristallisé dans l'alcool à 95%. F. 117–118°.

$C_{26}H_{24}O_7S$ Calc. C 64,96 H 5,03 S 6,67% Tr. C 64,97 H 4,99 S 6,67%

Trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène-1- et dérivés. – *Trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène-1* (XI a). Le mélange brut des composés XI f et XI e obtenus par réaction de 1,8 g de NBS, avec 3,0 g de dibenzoyloxy-3,4-cyclopentène *cis* (IV c) est traité à 110–115° durant 5–6 h par 1 g de $NaHCO_3$ dans 20 ml de $(CH_3)_2SO$. Après refroidissement on verse dans 40 ml d'eau glacée, extrait à 4 reprises avec 40 ml de $CHCl_3$, sèche les extraits chloroformiques sur Na_2SO_4 et évapore à sec sous vide. Le produit est débénzoylé par traitement durant 3 h à température ordinaire par une solution de $MeONa$ 0,05 M dans le méthanol absolu. Après passage d'un courant de CO_2 et filtration, on évapore à sec sous vide. On reprend par 20 ml H_2O et extrait 3 fois avec 20 ml d'éther de pétrole. Après évaporation à sec de la solution aqueuse, reprise par l'acétone, filtration et nouvelle évaporation à sec, l'huile résiduelle cristallise à -15° . On presse sur un morceau de porcelaine poreuse qu'on conserve au dessiccateur. Le produit (1,1 g) est recristallisé dans l'éther de pétrole. F. 64–65°. RMN. $((CD_3)_2SO)$: δ 5,80, 2 pr., s, H-C(1) et H-C(2); δ 4,44, 2 pr., d, $J_{H-C(3)-OH}$ et $J_{H-C(5)-OH}$ 7,5; HO-C(3) et HO-C(5); δ 4,25, 2 pr., dd, J_{H-C-OH} 7,5 z, $J_{3\beta,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\beta}$ 5,5, H β -C(3) et H β -C(5); δ 4,16, 1 pr., d, J 6,0, HO-C(4); δ 3,94, 1 pr., q, $J_{H-O-C(4)-H}$ 6,0, $J_{4\beta,5\beta}$ et $J_{3\beta,4\beta}$ 5,5, H β -C(4). RMN. $((CD_3)_2SO + CF_3CO_2D)$: δ 5,80, 2 pr., s, H-C(1) et H-C(2); δ 5,24, 3 pr., sf, 3 protons hydroxyliques; δ 4,25, 2 pr., d, $J_{3\beta,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\beta}$ 5,5, H-C(3) et H-C(5); δ 4,16, 1 pr., t, $J_{3\beta,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\beta}$ 5,5, H-C(4).

$C_8H_8O_3$ Calc. C 51,72 H 6,95% Tr. C 51,73 H 7,12%

Le tribenzoate XI c a été préparé de la manière habituelle. A partir de 23 mg de trihydroxy-cyclopentène XI a, on obtient, après recristallisation dans l'alcool à 95%, 70 mg de F. 75°. RMN. $(CDCl_3)$: δ 5,70, 1 pr., dd, $J_{3\beta,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\beta}$ 5,8, H β -C(4); δ 6,02, 2 pr., d, $J_{3\beta,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\beta}$ 5,8, H β -C(3) et H β -C(5); δ 6,39, 2 pr., s, H-C(1) et H-C(2); δ 7,0–8,2, 15 pr., mc, protons aromatiques.

$C_{26}H_{20}O_6$ Calc. C 72,88 H 4,70% Tr. C 72,97 H 4,63%

O-isopropylidène-3,4-trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène (XI f). 35 mg de trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène (XI a) sont agités durant une nuit avec 30 ml d'acétone anhydre et 2 g de $CuSO_4$ anhydre. Après filtration et évaporation à sec, le spectre de RMN. de l'huile résiduelle indique l'absence de triol de départ. Eb. 79°/17 Torr. RMN. $(CDCl_3)$: δ 5,87, 2 pr., s, H-C(1) et H-C(2); δ 5,03, 1 pr., d, $J_{3\beta,4\beta}$ 5,3, H β -C(3); δ 4,76, 1 pr., t, $J_{3\beta,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\beta}$ 5,3, H β -C(4); δ 4,57, 1 pr., d, $J_{4\beta,5\beta}$ 5,3, H β -C(5); δ 1,41, 6 pr., s, $2CH_3$.

$C_8H_{12}O_3$ Calc. C 61,52 H 7,74% Tr. C 61,25 H 7,84%

Epoxy-4,5-cyclopentane-triol-1,2,3/0 (XV). 200 mg de trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène dissous dans 10 ml de CH_2Cl_2 sont additionnés à température ordinaire d'une solution de 380 mg d'acide *m*-chloroperbenzoïque dans 10 ml de CH_2Cl_2 . Après 3 h de repos à l'obscurité on extrait à deux reprises avec 10 ml de H_2O . Les extraits aqueux sont agités deux fois avec 10 ml de CH_2Cl_2 et évaporés à sec sous vide. Le résidu solide (216 mg) fournit par recristallisation dans un mélange éthanol-chloroforme des cristaux de F. 68° avec resolidification et F. final 84°. RMN. $((CD_3)_2SO)$: δ 4,60, 2 pr., d, J_{HCOH} 7,7, HO-C(3) et HO-C(1); δ 3,25, 1 pr., d, J_{HCOH} 9,0, HO-C(2); δ 3,98, 2 pr., dd, J_{HCOH} 7,7, $J_{1\beta,2\beta}$ et $J_{2\beta,3\beta}$ 6,2, H β -C(3) et H β -C(1); δ 3,52, 1 pr., mc, H β -C(2); δ 3,48, 2 pr., s, H β -C(4) et H β -C(5).

$C_5H_8O_4$ Calc. C 45,45 H 6,10% Tr. C 45,40 H 6,17%

Cyclopentane-triol-1,2,3/0 (XIII a). – a) 35 mg de trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène sont hydrogénés quantitativement en présence de 10 mg de PtO_2 dans 10 ml d'alcool absolu. Après filtration et évaporation du solvant, le produit (35 mg) est distillé dans un tube à boule. Eb. 60°/0,1 Torr. La substance extrêmement hygroscopique cristallise, à l'abri de l'humidité de l'air à basse température et peut être purifiée par sublimation.

$C_5H_{10}O_3$ Calc. C 50,83 H 8,50% Tr. C 50,93 H 8,41%

Le tri-O-benzoyl-cyclopentane-triol-1,2,3/0 (XIII b) a été préparé dans les conditions habituelles; F. 77–78° après recristallisation dans l'éther de pétrole.

$C_{26}H_{22}O_6$ Calc. C 72,54 H 5,15% Tr. C 72,69 H 5,23%

b) 280 mg de di-O-benzoyl-1,2-O-tosyl-3-cyclopentane-triol-1,2/3 (XII f) sont traités à 110–115° durant 4 h par 300 mg de NaHCO_3 dans 30 ml de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$. On continue les opérations de la manière indiquée plus haut dans le cas du mélange de XI f et de XI e. Après filtration de la solution chloroformique et évaporation à sec sous vide le produit est ammonolysé. Par chromatographie en phase gazeuse, on constate la présence de deux substances dont l'une a le comportement d'un triol. On reprend par un peu d'eau et extrait par CH_2Cl_2 . La phase aqueuse ne contient alors plus que le triol. Après évaporation à sec, le résidu (56 mg) fournit par benzylation le tribenzoyl-cyclopentane-triol-1,2,3/0 (XIII b) de F. 77–78°.

Isolement des produits primaires formés par traitement au diméthylsulfoxyde de dérivés bromés. – *Traitement par $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ et NaHCO_3 des dérivés bromés XI f et XI e.* – a) 200 mg de XI f sont mélangés avec 4 ml de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ et 100 mg de NaHCO_3 ; on agite pendant 12 h à 110–120°. Après refroidissement on introduit 5 ml de H_2O en agitant et extrait ensuite à 5 reprises avec 10 ml de CHCl_3 . La solution chloroformique est lavée à 4 reprises avec 10 ml d'eau et séchée sur Na_2SO_4 anhydre. Après évaporation du solvant, le spectre de RMN. montre dans la région de δ 4,4–5,0 ppm la présence des trois dibenzoyloxy-hydroxy-cyclopentènes Xc, XI b et XI c dans le rapport 5,0:40,6:54,4. On reprend par 20 ml de benzène et lave successivement, à deux reprises avec 10 ml de HCl à 4,5% puis à trois reprises avec 10 ml d'eau. Après dessiccation sur Na_2SO_4 anhydre, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu (146 mg; rendement 87,5%) est un mélange des deux dibenzoyloxy-hydroxy-cyclopentènes XI b (43%) et XI c (57%). Il cristallise en grande partie. On reprend par du benzène, ajoute avec précaution de l'heptane jusqu'à trouble, puis refroidit progressivement la solution; obtenu 70 mg de F. 100,5–102°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$ Calc. C 70,32 H 4,97% Tr. C 70,37 H 5,08%

Par RMN. on identifie le composé au di-O-benzoyl-3,5-trihydroxy-3,4,5/0-cyclopentène (XI c): RMN. (CDCl_3) δ 2,38, 1 pr., s, HO-C(4); δ 4,61, 1 pr., t, $J_{3\beta,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\beta}$ 5,7, H-C(4); δ 5,74, 2 pr., d, $J_{3\beta,4\beta}$ et $J_{4\beta,5\beta}$ 5,7, H-C(3) et H-C(5); δ 6,39, 2 pr., s, H-C(1) et H-C(2); δ 7,2–8,3, 10 pr. aromatiques.

Les liqueurs-mères sont évaporées et le résidu est ammonolysé. Le produit brut est analysé par chromatographie en phase gazeuse. Il s'agit d'un mélange de 43% de dérivé trihydroxy-3,4,5/0 XI a et 1,4% de dérivé trihydroxy-3,4/5 Xa; le reste se répartit sur plusieurs pics qui n'ont pas été identifiés.

b) 777 mg de XI e sont traités dans 10 ml de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ par 350 mg de NaHCO_3 à 110–120° pendant 14 h. Le produit de réaction est isolé d'après la méthode décrite en a). Obtenu 569 mg (rendement 88%) contenant 56,1% de XI c et 43,9% de XI b (détermination par RMN).

Traitements par le benzoate d'argent. – *Tribenzoyloxy-3,5/4-cyclopentène (IX b).* Il a été préparé par traitement au benzoate d'argent du dibenzoyloxy-3,4-bromo-5-cyclopentène-3,5(Br)/4 (IX d) selon le procédé décrit en [5]. La seule différence est qu'on a remplacé comme solvant le benzène par le toluène. Rendement 94%; dans les liqueurs-mères, on ne décèle par RMN. aucun autre isomère.

Traitement du dibenzoyloxy-3,4-bromo-5-cyclopentène-3,4,5(Br)/0 (XI e). 120 mg de XI e sont chauffés à l'ébullition à reflux durant 76 h avec 140 mg de benzoate d'argent dans 2 ml de benzène. Après le traitement habituel, on obtient 68 mg de tribenzoyloxy-3,4/5-cyclopentène (X b) de F. (après recristallisation) 75–77°; F. de mélange avec un échantillon authentique sans dépression.

Après ammonolyse du produit brut, on décèle à la chromatographie en phase gazeuse 88% de triol Xa et 12% de triol XI a.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] H.Z. Sable & Th. Posternak, *Helv.* 45, 370 (1962).
- [2] H.Z. Sable, Th. Adamson, B. Tolbert & Th. Posternak, *Helv.* 46, 1160 (1963).
- [3] Th. Posternak & G. Wolczunowicz, *Naturwissenschaften* 55, 82 (1968).
- [4] R. Steyn & H.Z. Sable, *Tetrahedron* 25, 3579 (1969).
- [5] Y. Gaoni, *Bull. Soc. chim. France* 1959, 705.
- [6] H.Z. Sable, W.M. Ritchey & J.E. Nordlander, *Carbohydrate Res.* 7, 10 (1965).
- [7] B. Tolbert, R. Steyn, J.A. Franks Jr. & H.Z. Sable, *Carbohydrate Res.* 5, 62 (1967).
- [8] K. Alder & F.M. Flock, *Chem. Ber.* 89, 1732 (1956).
- [9] W.G. Young, H.K. Hall Jr. & S. Winstein, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 4338 (1956).

- [10] *H. J. Jakobsen*, *Tetrahedron Letters* 1967, 199.
- [11] *F. G. Cocu, G. Wolczunowicz, L. Bors & Th. Posternak*, *Helv.* 53, 739 (1970).
- [12] *J. Steigman & L. P. Hammett*, *J. Amer. chem. Soc.* 59, 2536 (1937); *J. D. Roberts, W. G. Young & S. Winstein*, *ibid.* 69, 2157 (1942).
- [13] *L. N. Owen & P. N. Smith*, *J. chem. Soc.* 1952, 4035.
- [14] *H. L. Goering, Th. D. Nevitt & E. F. Silversmith*, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 4042 (1955).
- [15] *A. E. Pierce*, "Silylation of organic compounds", p. 73, Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois 1968.
- [16] *G. Stork & W. N. White*, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 4609 (1956).
- [17] *P. B. D. de la Mare*, 'Molecular Rearrangements', *P. de Mayo* Editeur, p. 48, Interscience Publishers, New-York London 1967.
- [18] *F. G. Cocu, G. Wolczunowicz, L. Bors & Th. Posternak*, *Helv.* 53, 1511 (1970).
- [19] *N. Kornblum, W. J. Jones & G. J. Anderson*, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 6562 (1957).
- [20] *K. E. Pfitzner & J. G. Moffatt*, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 5661 (1965).
- [21] *C. R. Johnson & W. G. Phillips*, *J. org. Chemistry* 32, 1926 (1967).
- [22] *K. Torssell*, *Acta chem. scand.* 21, 1 (1967).
- [23] *T. Durst*, *Advances org. Chemistry* 6, 285 (1969).
- [24] *N. J. Leonard & C. R. Johnson*, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 3701 (1962); *C. R. Johnson, ibid.* 85, 1020 (1963); *C. R. Johnson & D. McCants Jr.*, *ibid.* 87, 5404 (1965).
- [25] *C. R. Johnson & W. G. Phillips*, *Tetrahedron Letters* 1965, 2101; *K. Torssell, ibid.* 1966, 4445.
- [26] *A. P. Johnson & A. J. Pelter*, *J. chem. Soc.* 1964, 520; *R. Criegee*, *Liebigs Ann. Chem.* 481, 263 (1930).
- [27] *M. Korach, D. R. Nielsen & W. H. Rideout*, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 4328 (1960).
- [28] *C. H. De Puy & E. F. Zaweski*, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 4920 (1959).

272. Recherches dans la série des cyclitols, XLI Synthèses de deux cyclopentane-pentols¹⁾²⁾

par **G. Wolczunowicz, L. Bors, F. Cocu³⁾ et Th. Posternak**

Laboratoires de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université, Genève

(15 X 70)

Summary. Two new cyclopentane-pentols, namely the 1,2,3,4/5- and 1,2,3/4,5-isomers have been prepared by hydroxylation of the three 3,4,5-trihydroxy-1-cyclopentenenes. The stereoselectivity of some hydroxylating agents is discussed.

Parmi les dérivés du cyclopentane, les cyclopentane-pentols présentent un intérêt particulier: ils apparaissent, en effet, comme des homologues inférieurs des inositols dont 4 représentants se trouvent dans la nature. La grande dissémination naturelle et l'importance du rôle biologique de l'un d'entre eux, le *méso*- ou *myo*-inositol, sont bien connus.

La préparation d'un cyclopentane-pentol, de configuration 1,2,4/3,5, a déjà été indiquée [2]. Dans le présent mémoire, nous décrivons la synthèse des pentols 1,2,3/4,5 (VIIIa) et 1,2,3,4/5 (IXa). Parmi les quatre cyclopentane-pentols prévus théoriquement, seul l'isomère «tout *cis*» 1,2,3,4,5/0 n'a pas encore été préparé.

¹⁾ Ce travail a déjà donné lieu à une communication préliminaire [1].

²⁾ Toutes les substances asymétriques indiquées dans ce travail sont sous forme racémique; on a supprimé dans le texte les désignations ($\pm$)- ou DL-.

³⁾ Adresse permanente: Département de Chimie organique de l'Université de Bucarest.