

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden Synthese und Eigenschaften des O-(β -Hydroxyäthyl)-hydroxylamins (I), des O-(β -Hydroxyäthyl)-N, N-dimethyl-hydroxylamins (II) sowie einer Reihe ihrer funktionellen Derivate beschrieben. Die Verbindungen I und II können als neuartige Analoga von Aminoäthanol und von Dimethylamino-äthanol aufgefasst werden, die sich formell aus diesen durch Einfügen einer Sauerstoffbrücke zwischen Kohlenstoff und Stickstoff ableiten lassen.

Die Hydroxylamin-Analoga des Acetylcholins und des synthetischen curare-ähnlich wirkenden «Succinylcholins» werden ebenfalls beschrieben. Beide Derivate haben sich im Tierversuch als aktiv erwiesen.

Organisch-chemisches Laboratorium
der LEPETIT S.P.A., Milano (Italia)

41. Recherches dans la série des cyclitols XXXII Sur les configurations des cyclopentènediols-3,5 et des cyclopentenediols-1,3

par Henry Z. Sable¹⁾ et Th. Posternak

(7 XII 61)

Un cyclopentènediol-3,5 et un cyclopentenediol-1,3 peuvent donner lieu chacun à une stéréo-isomérisation *cis-trans*. Les deux couples de stéréo-isomères prévus par la théorie ont déjà été décrits, mais des indications contradictoires concernant leurs configurations figurent dans la littérature.

Après traitement du cyclopentadiène au moyen du brome, on obtient, entre autres, deux dibromo-3,5-cyclopentènes, l'un de F. 45°, l'autre liquide, pour lesquels WINSTEIN et coll.²⁾ ont établi, avant tout par des mesures de moment dipolaire, les configurations resp. *cis* (I) et *trans* (VI); des configurations inverses des précédentes avaient été attribuées auparavant aux deux composés³⁾. Traitant ces deux dibromures par l'acétate de tétra-éthylammonium dans l'acétone, OWEN & SMITH⁴⁾ admettent, pour des raisons théoriques approuvées par WINSTEIN et coll. (double substitution S_N2), une rétention finale de configuration: les dibromures *cis* (I) et *trans* (VI) fourniraient ainsi sous forme de dérivés di-O-acétylés, les cyclopentènediols-3,5 resp. *cis* (II) et *trans* (VII). Ces substances ont été caractérisées principalement par les dérivés cristallisés (bis-phényluréthannes, di-*p*-nitrobenzoates) des cyclopentenediols-1,3 formés, après saponification, par hydrogénation catalytique.

Plus tard, SCHENCK & DUNLAP⁵⁾ préparèrent par photoperoxydation-1,4 du cyclopentadiène un endoperoxyde qui, par réduction, leur fournit un composé de F. 61-

¹⁾ Adresse actuelle: Department of Biochemistry, School of Medicine, Western Reserve University, Cleveland, Ohio, U.S.A.

²⁾ W. G. YOUNG, H. K. HALL, JR. & S. WINSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 78, 4338 (1956).

³⁾ J. THIELE, Liebigs Ann. 374, 300 (1900).

⁴⁾ L. N. OWEN & P. N. SMITH, J. chem. Soc. 1952, 4035.

⁵⁾ G. SCHENCK & D. E. DUNLAP, Angew. Chem. 68, 248 (1956).

62° qu'ils considèrent comme le cyclopentènediol-3,5 *cis* (II). Plus récemment, GAONI⁶⁾, soumettant le cyclopentadiène à l'action du complexe iodo-argento-benzoïque (réactif de PRÉVOST), obtint, sous forme de dérivé di-O-benzoylé, à côté du cyclopentènediol-3,4 *trans*, un composé qui représenterait lui aussi le cyclopentènediol-3,5 *cis* (II): par oxydation permanganique de son dibenzoate, il fournit en effet un acide α,α' -dihydroxyglutarique de F. 162° qui, d'après INGOLD⁷⁾, serait une forme *méso*.

Soumettant le cyclopentadiène à une réaction de di-hydroboration, SAEGEBARTH⁸⁾ obtint enfin tout récemment un cyclopentanediol-1,3, qu'il identifia, principalement par comparaison des F. du bis-phényluréthane et du dérivé di-*p*-nitrobenzoylé, au composé auquel WINSTEIN et coll. attribuent la configuration *trans* (VIII). SAEGEBARTH indique toutefois que ce composé fournit un acétal IV par traitement au moyen du *p*-nitrobenzaldéhyde, et que le spectre IR. montre la présence d'une liaison hydrogène intra-moléculaire, ce qui n'est compatible qu'avec la configuration *cis* (III). Il faudrait alors en conclure que les configurations indiquées par WINSTEIN et coll. doivent être inversées; lors de la suite de réactions effectuées par OWEN & SMITH, il se serait ainsi produit une inversion globale de configuration, ce que l'auteur justifie d'ailleurs par des considérations théoriques.

Les données configurationnelles de SAEGEBARTH paraissent convaincantes, mais au cours d'essais de préparation de cyclopentanetétrols par hydroxylation de cyclopentènediols⁹⁾, nous avons fait des observations incompatibles avec les configu-

Les cyclopentanedioles-3,5 *cis* et *trans*

Cyclopentanedioles-3,5		F.	
Produit de départ et mode d'obtention	Configuration	Dérivé di- <i>p</i> -nitrobenzoylé	Bis-phényluréthane
Dibromo-3,5-cyclopentène <i>trans</i> (OWEN & SMITH ⁴⁾)	B <i>trans</i> (VIII)	186° ⁴⁾	172° ⁴⁾
Cyclopentadiène (réaction de PRÉVOST ⁶⁾)	B <i>trans</i> (VIII)	185–186°	170–171°
Cyclopentadiène (bis-hydroboration ⁸⁾)	B <i>trans</i> (VIII)	186–187° corr. ⁸⁾	172–173° corr. ⁸⁾
Dibromo-3,5-cyclopentène <i>cis</i> (OWEN & SMITH ⁴⁾) ou Cyclopentadiène (photoperoxydation ⁶⁾)	A <i>cis</i> (III)	153° ⁴⁾ 152–153°	162–163° ⁴⁾ 160–161°

⁶⁾ Y. GAONI, Bull. Soc. chim. France 1959, 705.

⁷⁾ C. K. INGOLD, J. chem. Soc. 119, 312 (1921).

⁸⁾ K. A. SAEGEBARTH, J. org. Chemistry 25, 2212 (1960).

⁹⁾ Essais non publiés.

rations indiquées par cet auteur, ce qui nous a amenés à reprendre l'étude de la question.

Pour commencer, nous avons constaté que le traitement d'après OWEN & SMITH du dibromo-3,5-cyclopentène *cis* (I) par l'acétate de tétra-éthylammonium suivi de saponification conduit essentiellement à un composé cristallisé identique au cyclopentenediol-3,5 de SCHENCK; l'hydrogénation de ce dernier fournit un cyclopentane-diol-1,3 dont les dérivés cristallisés (bis-phényluréthane, di-*p*-nitrobenzoate) ont des F. identiques à ceux indiqués par les auteurs anglais (voir tableau). Nous désignons ce diol saturé par la lettre A.

D'autre part, le dibenzoate du cyclopentenediol-3,5 de GAONI fournit, après saponification et hydrogénation, un cyclopentane-diol-1,3, B, qui, d'après les F. des dérivés cristallisés, est identique au produit obtenu par OWEN & SMITH à partir du dibromure *trans* (V) (voir tableau).

Reprenant enfin l'expérience de SAEGEBARTH, nous avons essayé la condensation des deux cyclopentane-diols-1,3 A et B avec le *p*-nitrobenzaldéhyde. Nous avons constaté alors que, contrairement aux indications de cet auteur, c'est le diol A, et non le diol B, qui réagit avec formation d'un acétal dont la composition et le poids moléculaire déterminé d'après RAST correspondent à la formule $C_{12}H_{13}NO_4$ (IV)¹⁰. C'est donc le diol A qui est *cis* (III) alors que le stéréo-isomère B est *trans* (VIII). Il en résulte que les configurations attribuées par WINSTEIN et coll. et par SCHENCK & DUNLAP sont confirmées. Il n'en est pas de même par contre de celles indiquées par SAEGEBARTH et GAONI. Ce dernier auteur s'était basé, répétons-le, sur la configuration *méso* attribuée par INGOLD⁷) à l'acide α, α' -dihydroxyglutarique de F. 162°; ainsi que l'avaient déjà indiqué KILIANI & MATHES¹¹) et NEF¹²), cet acide représente en réalité la forme DL, alors que son stéréo-isomère (F. de la lactone 170°) a la configuration *méso*.

Ajoutons que MILAS & MALONEY¹³), soumettant le cyclopentadiène à une hydroxylation ménagée au moyen de l'eau oxygénée en présence du tétr oxyde d'osmium, obtinrent un produit qui, d'après OWEN & SMITH, représente probablement un mélange de cyclopentenediols-3,4 et -3,5. Après hydrogénation, MILAS & MALONEY purent toutefois en isoler un composé sous forme d'un bis-phényluréthane de F. 168–171° et d'un di-*p*-nitrobenzoate de F. 179–181°: il s'agit visiblement de dérivés légèrement impurs du diol-1,3-*trans* VIII. Un ester bis-O-dinitro-3,5-benzoïque de cyclopentenediol (F. 185,5–186°), obtenu par les mêmes auteurs, diffère par contre des dérivés correspondants de F. 208–209° et 218–219° que nous avons préparés à partir des cyclopentenediols-3,5 resp. *cis* (II) et *trans* (VII).

Par hydroxylation du dibromo-3,5-cyclopentène de F. 45° au moyen du permanganate, THIELE³) obtint un dibromocyclopentane-diol auquel, pour des raisons chimiques, WINSTEIN et coll. attribuent la formule IX. Des mesures de son moment dipolaire ont été effectuées par M. le Dr D. JANJIC (Laboratoire de Chimie Physique de l'Université de Genève, Dir. Prof. B.-P. SUSZ) auquel nous exprimons tous nos remerciements. Trouvé: $\mu = 1,18$ D; calculé: config. V 3,60 D; config. IX 1,30 D;

¹⁰) Faisons remarquer que le F. (136–138° n. corr.) de cet acétal obtenu à partir du diol A est très voisin de celui (139,5–140,5° corr.) communiqué par SAEGEBARTH pour le produit qu'il indique avoir obtenu à partir du diol B. Il est possible que le produit formé par hydroboration du cyclopentadiène soit un mélange contenant III et VIII.

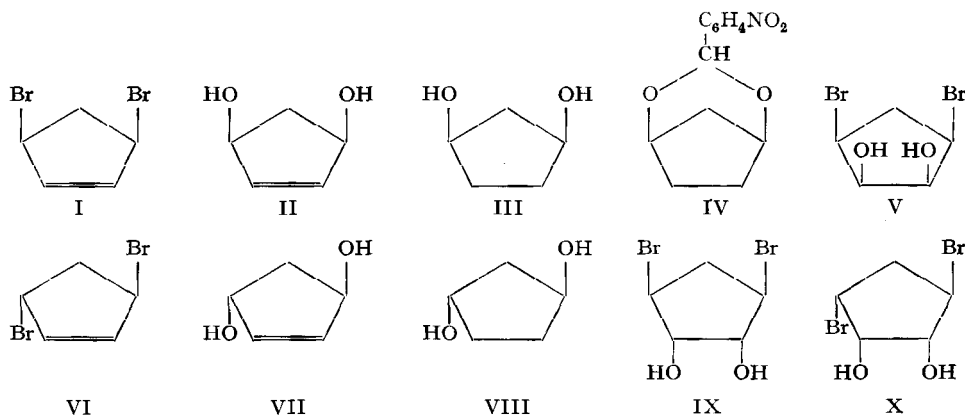
¹¹) H. KILIANI & O. MATHES, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 1238 (1907).

¹²) J. U. NEF, Liebigs Ann. Chem. 376, 22, 49 (1910).

¹³) N. A. MILAS & L. C. MALONEY, J. Amer. chem. Soc. 62, 1841 (1940).

config. X 2,70 D. On voit que la formule IX se trouve ainsi confirmée, ainsi d'ailleurs que celle du produit de départ I.

L'un de nous (H. Z. S.) exprime sa reconnaissance à la NATIONAL SCIENCE FOUNDATION et à la MARKLE FOUNDATION pour l'octroi de bourses, resp. Senior Postdoctoral Fellowship et Scholarship in the Medical Sciences. Nous remercions d'autre part vivement M. le Prof. G. SCHENCK, Mülheim a. d. Ruhr, de l'envoi d'un échantillon de cyclopentènediol-3,5 *cis*. Les micro-analyses ont été effectuées par M. le D^r K. EDER, Ecole de Chimie, Genève.



Addendum

Par mono-époxydation du cyclopentadiène au moyen d'acide peracétique suivie d'hydrolyse, on a obtenu des cyclopentènediols-3,4 et -3,5¹⁴). Ils ont été séparés par distillation dans une «spinning brush column»¹⁵). Nous avons constaté que la fraction des diols-3,5 (Eb. 94–106°/0,7–1,3 Torr; $n_D^{25} = 1,499-1,502$)¹⁶) fournit par benzoylation dans la pyridine, avec un rendement de 85% en produit recristallisé, le dibenzoate du cyclopentènediol-3,5 *trans* (F. et F. de mélange 123–124,5° corr.); cette fraction représente ainsi la forme *trans* VII pratiquement pure¹⁷). Nous pensons que la mono-époxydation du cyclopentadiène se fait pour une part en 1,2, pour une autre part en 1,4 et que l'hydrolyse de l'époxyde-1,3 conduit essentiellement à un glycol *trans*. Des observations interprétées d'une manière analogue avaient été effectuées avec un dérivé du cyclohexadiène¹⁸).

Partie expérimentale¹⁹)

Cyclopentènediol-3,5 cis (II). Cette substance a été préparée en principe selon OWEN & SMITH⁴). L'acétate de tétra-éthylammonium utilisé comme réactif s'obtient beaucoup plus facilement que ne l'indiquent ces auteurs, en agitant 7 h à la machine, avec un léger excès d'acétate d'argent, une

¹⁴) M. KORACH, D. R. NIELSEN & W. H. RIDEOUT, J. Amer. chem. Soc. 82, 4328 (1960).

¹⁵) C. H. DEPUY & E. F. ZAWESKI, J. Amer. chem. Soc. 81, 4920 (1959); W. C. FERNELIUS (communication personnelle de M. KORACH).

¹⁶) Nous remercions vivement M. le Prof. J. R. LOTZ, Pennsylvania State University, University Park, Pa., d'avoir mis à notre disposition ces fractions préparées par M. le Prof. W. C. FERNELIUS.

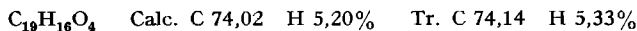
¹⁷) La présence du diol *trans* VIII après hydrogénation du mélange avait déjà été indiquée par KORACH et coll.

¹⁸) M. NAKAJIMA, I. TOMIDA & S. TAKEI, Chem. Ber. 90, 246 (1957).

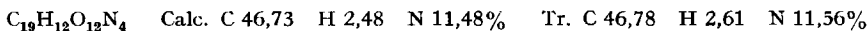
¹⁹) Sauf indication contraire, les F. ne sont pas corrigés.

solution aqueuse environ 1 M de bromure de tétra-éthylammonium. Les ions Ag^+ en excès sont précipités ensuite quantitativement par HBr. Après évaporation dans le vide, le résidu cristallin est lavé rapidement avec de l'éther fraîchement distillé; on le prive de son eau de cristallisation par un séjour prolongé dans le vide sur P_2O_5 . Le traitement du dibromo-3,5-cyclopentène *cis* (F. 45°) par l'acétate de tétra-éthylammonium dans l'acétone a été effectué comme indiqué par les auteurs anglais. A partir de 5,5 g de dibromocyclopentène, on obtient 3,0 g de diacétoxy-3,5-cyclopentène de Eb. 82–86°/0,6 Torr et $n_D^{20} = 1,462$. Le produit est dissous dans 14 ml d'alcool à 99%; on ajoute 35 ml d'une solution méthanolique 0,985 N de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ et maintient 15 min à l'ébullition à reflux. Après addition de 20 ml d'eau, on précipite quantitativement les ions Ba^{++} par H_2SO_4 . La solution est évaporée à sec dans le vide. Après amorçage au moyen de cyclopentènediol-3,5 *cis* cristallisé, on abandonne 1–2 jours au dessiccateur; le produit brut (1,6 g) est pressé sur une assiette poreuse. Les cristaux (835 mg, F. 59–61°) sont encore purifiés par dissolution dans l'acétate d'éthyle suivie d'addition d'éther de pétrole; F. 59–61° de même que le mélange avec le cyclopentènediol-3,5 préparé à partir du cyclopentadiène par l'intermédiaire de l'endoperoxyde-1,4⁵).

Le dérivé di-O-benzoylé a été préparé par traitement dans la pyridine par le chlorure de benzoyle dans les conditions habituelles. Le produit brut est pressé sur une assiette poreuse, puis recristallisé dans l'éther de pétrole; F. 58–60° corr.

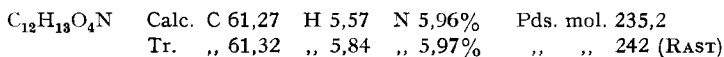


Le dérivé bis-O-dinitro-3,5-benzoylé a été préparé en traitant 20 mg de diol durant 12 h dans 2 ml de pyridine anhydre par 170 mg de chlorure de dinitro-3,5-benzoyle. Après élimination de la pyridine et de l'acide dinitro-3,5-benzoïque par les procédés habituels, on obtient un solide (88 mg) de F. 208–209° (corr.) après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther de pétrole.

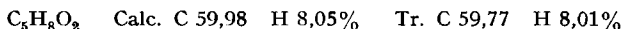


Cyclopentènediol-1,3 *cis* (III). Il a été préparé par hydrogénation du produit précédent en solution aqueuse à 5% en présence de 0,5 partie d'oxyde de platine. Après filtration du catalyseur et évaporation à sec, le produit est déshydraté par plusieurs évaporations en présence de benzène. Il a été caractérisé par les deux dérivés cristallisés suivants préparés d'après OWEN & SMITH⁴): bis-phényluréthane, F. 160–161° (mélange benzène-éther de pétrole); ester di-p-nitrobenzoïque, F. 152–153° (acétate d'éthyle).

Acétal IV du p-nitrobenzaldéhyde. La condensation du cyclopentènediol-1,3 *cis* avec le p-nitrobenzaldéhyde a été effectuée dans les conditions indiquées par SAEGEBARTH⁸), c'est-à-dire dans le xylène bouillant en présence d'une quantité catalytique d'acide p-toluènesulfonique, en employant des quantités équimoléculaires des deux réactifs. Le produit de condensation cristallise en grande partie par refroidissement. On évapore le tout à sec; le résidu est pressé sur une assiette poreuse et recristallisé dans l'éther de pétrole bouillant. F. 136–138°; rendement 75%.



Cyclopentènediol-3,5 *trans* (VII). Le dérivé di-O-benzoylé du cyclopentènediol-3,5 *trans* se prépare facilement à partir du cyclopentadiène par traitement au moyen du complexe iodo-argento-benzoïque⁶). La saponification a été effectuée comme suit: 3,5 g de dérivé benzoylé sont dissous dans 100 ml de méthanol anhydre bouillant; on introduit 5 g d'hydroxyde de baryum pulvérisé et maintient 75 min à l'ébullition à reflux. Après quelques h de repos à la glacière, onessore le benzoate de baryum, neutralise à la phénolphtaléine par H_2SO_4 dil. etessore le sulfate de baryum. Le filtrat est évaporé à sec dans le vide et le résidu est extrait à fond à l'acétate d'éthyle bouillant. On évapore la solution à sec. Le résidu sirupeux très visqueux représente le cyclopentènediol-3,5 *trans* relativement pur: il régénère par benzylation dans la pyridine le dibenzoate de départ avec un rendement de 89%. Pour l'analyse, on distille dans un tube à boules: Eb. 100–105° (temp. du bain)/0,5 Torr, $n_D^{25} = 1,5024$; l'indice de réfraction diminue graduellement avec le temps, ce qui est dû à la forte hygroscopicité du produit.



Le dérivé *bis-O-dinitro-3,5-benzoylé* a été préparé exactement comme celui du stéréo-isomère *cis*; F. 218–219° corr.

$C_{19}H_{12}O_{12}N_4$ Calc. N 11,48% Tr. N 11,50%

Cyclopentane-1,3 trans (VIII). Un gramme de cyclopentane-1,3 *trans* est dissous dans 12 ml d'eau et hydrogéné en présence de 200 mg d'oxyde de platine. Après évaporation du solvant, le cyclopentane-1,3 *trans* est distillé dans un tube à boules: Eb. 99–100° (temp. extérieure) sous 0,1 Torr; le produit cristallise à la longue; F. 30°. Les dérivés cristallisés décrits ci-après ont été obtenus de la manière indiquée dans le cas du stéréo-isomère *cis*: dérivé *di-p-nitro-benzoylé*: F. 185–186° (ester acétique); *bis-phényluréthane*: F. 170–171° (mélange benzène-éther de pétrole).

La condensation du cyclopentane-1,3 *trans* avec le *p*-nitrobenzaldéhyde a été tentée sans succès dans les conditions indiquées ci-dessus pour le stéréoisomère *cis*; l'aldéhyde a été retrouvé en grande partie inaltéré.

RÉSUMÉ

Un examen comparatif des cyclopentane-1,3 et des cyclopentane-1,3 décrits dans la littérature a été effectué. Leur configuration *cis* ou *trans* a été établie par l'étude de la condensation des diols saturés avec le *p*-nitrobenzaldéhyde, étude qui a conduit à des résultats différents de ceux d'un autre auteur. On en déduit la configuration DL de l'acide α, α' -dihydroxyglutarique de F. 162°.

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

42. Über Pyridyloxazole, eine neue Klasse Dipyridyl-ähnlicher Verbindungen

von M. Dadkhah und B. Prijs

(7. XII. 61)

Die komplexchemisch¹⁾ und biologisch²⁾ interessanten Eigenschaften der Dipyridyl-ähnlichen Verbindungen, bei welchen einer der beiden Pyridinringe durch den isosteren Thiazolring ersetzt ist, haben uns veranlasst, im Hinblick auf die Struktur-ähnlichkeit Oxazol-Thiazol³⁾ und Oxazol-Pyridin⁴⁾ eine weitere Klasse von Dipyridyl-ähnlichen Chelatkomplexbildnern, die Pyridyloxazole, zu synthetisieren, um ihre Eigenschaften mit denjenigen der analogen Dipyridyl- und Pyridylthiazol-Verbindungen vergleichen zu können.

Da nur Derivate des α -Picolins von komplexchemischem Interesse waren, wurden Synthesen in dieser Reihe bevorzugt. Ausgehend von Picolinderivaten lässt sich der Oxazol-Ringschluss nach zwei Reaktionstypen durchführen, je nachdem der C_5H_4N -C-Rest nucleophil oder elektrophil beansprucht wird.

¹⁾ R. MENASSÉ, B. PRIJS & H. ERLÉNMEYER, *Helv.* **40**, 554 (1957); vgl. auch R. MENASSÉ, G. KLEIN & H. ERLÉNMEYER, *Helv.* **38**, 1289 (1955); I. STEFFAN & B. PRIJS, *Helv.* **44**, 1429 (1961); TH. RINDERSPACHER & B. PRIJS, *Helv.* **43**, 1522 (1960); P. HEMMERICH, B. PRIJS & H. ERLÉNMEYER, *Helv.* **41**, 2058 (1958).

²⁾ H. ERLÉNMEYER, J. JENNI & B. PRIJS, *J. med. pharmaceut. Chemistry* **3**, 561 (1961).

³⁾ CHR. ZINSSTAG & B. PRIJS, *Helv.* **32**, 145 (1949).

⁴⁾ R. H. WILEY, *Chem. Reviews* **37**, 401 (1945).