

SUMMARY

The present paper shows that it is possible to elucidate the tautomerism in the case of hydroxyacyl-cyclopeptides (open forms-cyclols-large rings) with the aid of absorption measurements in the far ultra-violet spectral range.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien SANDOZ AG, Basel

130. Recherches dans la série des cyclitols XXXIII¹⁾²⁾ Sur quelques cyclitols dérivés du cyclopentane

par H. Z. Sable, Thelma Anderson, Bernadine Tolbert et Th. Posternak

(5 IV 63)

La plupart des travaux sur les cyclitols concernent des dérivés du cyclohexane. La chimie des cyclitols dérivés du cyclopentane est beaucoup moins développée; les quelques substances décrites dans la littérature sont les suivantes:

Les cyclopentanediois-1,2 *cis* et *trans*³⁾, ainsi que les cyclopentènediois-3,4 *cis* et *trans*⁴⁾⁵⁾, sont connus depuis longtemps. Il existait des contradictions dans la littérature au sujet de la configuration des cyclopentènediois-3,5 et des cyclopentanediois-1,3 obtenus à leurs dépens par hydrogénation; la question a pu être éclaircie récemment⁶⁾⁷⁾. D'autre part, il y a 4 ans, GAONI⁸⁾ avait obtenu, à partir du dibenzoate de cyclopentènediol-3,5 *trans*, par la réaction de PRÉVOST, un cyclopentanetétrol; en outre, il avait préparé, à partir du dibenzoate du cyclopentènediol-3,4 *trans*, par l'intermédiaire d'un dérivé bromé en position allylique, un cyclopentènetriol, pour lequel il avait établi la configuration 1,3/4 (XXIX).

Nous avons entrepris la préparation de divers cyclitols dérivés du cyclopentane, essentiellement dans le but de comparer leurs propriétés chimiques et biologiques à celles des polyalcools correspondants de la série du cyclohexane.

On peut prévoir 10 stéréo-isomères d'un cyclopentanetétrol, qui se laissent grouper en quatre racémiques et deux formes symétriques. Pour obtenir ces substances, nous avons recouru à des méthodes analogues à celles employées autrefois pour la préparation de cyclohexanetétrols-1,2,3,4⁹⁾: hydroxylation *cis* ou *trans* de la double liaison de cyclopentènediois. Quatre des cinq cyclopentanetétrols ainsi préparés ont été obtenus par deux voies indépendantes l'une de l'autre qui confirment les configurations attribuées.

¹⁾ Communication préliminaire: H. Z. SABLE & TH. POSTERNAK, Abstr. Papers 141st Meeting Amer. chem. Soc. 6D (1962).

²⁾ Communication II de la série «Studies on Cyclic Polyols» des auteurs de Cleveland. Communication I: H. Z. SABLE & TH. POSTERNAK, Helv. 45, 370 (1962).

³⁾ W. MEISER, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, 2049 (1899); M. GODCHOT & F. TABOURY, Bull. Soc. chim. France [4] 73, 536 (1913).

⁴⁾ R. CRIEGEE, Liebigs Ann. Chem. 487, 263 (1930).

⁵⁾ W. G. YOUNG, H. K. HALL & S. WINSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 78, 4338 (1956).

⁶⁾ A. C. DARBY, H. B. HENBEST et I. McCLENAGHAN, Chemistry & Ind. 1962, 462.

⁷⁾ H. C. BROWN & G. ZWEIFEL, J. org. Chemistry 27, 4708 (1962).

⁸⁾ Y. GAONI, Bull. Soc. chim. France 1959, 705.

⁹⁾ TH. POSTERNAK & H. FRIEDLI, Helv. 36, 251 (1953).

Le cyclopentènediol-3,5 *cis* (IV) traité par l'acide perbenzoïque en solution chloroformique, a fourni un époxyde I cristallisé; le même composé a été obtenu en traitant la substance IV par l'ac. perbenzoïque en solution aqueuse¹⁰). La configuration de cet époxyde n'a pas été déterminée pour le moment en toute rigueur; nous supposons toutefois d'une manière générale que, dans la série du cyclopentane comme dans celle du cyclohexane, c'est la règle de HENBEST & WILSON⁶)¹¹) qui s'applique, c'est-à-dire que lors de l'époxydation d'un alcool allylique, le groupe époxy vient se mettre en *cis* par rapport à l'hydroxyle. Par hydrolyse au moyen de l'ac. sulfurique dilué, l'époxyde I a fourni un tétrol caractérisé par son dérivé tétrabenzoylé cristallisé dimorphe, de F. 108–109° ou 113°. En vertu du principe de formation d'un glycol *trans* par hydrolyse d'un époxyde, le nouveau tétrol doit avoir la configuration (\pm)-1,2,4/3 (XII).

Le cyclopentènediol-3,5 *cis* a été soumis, d'autre part, à une hydroxylation *cis* au moyen du tétroxyde d'osmium, en présence de chlorate d'argent. On a obtenu ainsi un tétrol de F. 135–136° isolé par l'intermédiaire de son dérivé tétrabenzoylé dimorphe, de F. 126–128° ou 144–146°. Deux configurations sont possibles: 1,2,3,4 tout *cis* et 1,4/2,3. La formation du même tétrol aux dépens du cyclopentènediol-3,4 *trans* (voir plus loin) n'est toutefois compatible qu'avec la configuration 1,4/2,3 (XVI). Ce tétrol est identique, comme nous l'avons constaté, à la substance mentionnée plus haut que GAONI⁸) avait préparée à partir du dibenzoate de cyclopentènediol-3,5 *trans* (VI) par réaction de PRÉVOST, et qui, vu la stéréochimie de cette réaction, devrait représenter la forme soit (\pm)-1,3/2,4 (XVIII), soit (\pm)-1,2/3,4 (X). Nous pensons que des inversions se sont produites, dans les conditions expérimentales assez drastiques employées par cet auteur¹²), par intervention de groupes benzoyles voisins.

Le cyclopentènediol-3,5 *trans* (VI) a été soumis, sous forme de dérivé dibenzoylé VII, à une hydroxylation *cis* au moyen du permanganate dans l'acétone. On a obtenu ainsi un tétrol de F. 73–74°, isolé sous forme de dérivé tétrabenzoylé de F. 135–136°; il ne peut avoir que la configuration (\pm)-1,2,3/4 (XIV). Ce tétrol forme un dérivé isopropylidénique qui consomme 1 mol. HIO_4 et doit par conséquent avoir la structure III. D'autre part le diol non saturé VI a été transformé en époxyde, qui ne peut répondre qu'à la formule VIII et qui a été caractérisé par son dérivé dibenzoylé IX cristallisé de F. 103,5–104,5°. Par hydrolyse sulfurique, cet époxyde a fourni un tétrol de F. 92° (F. du dérivé tétrabenzoylé 156–157°). Ce dernier pourrait répondre à l'une des deux configurations (\pm)-1,2/3,4 ou (\pm)-1,3/2,4. Sa formation à partir du cyclopentènediol-3,4 *trans* (voir plus bas) n'est compatible qu'avec la configuration (\pm)-1,3/2,4 (XVIII).

Nous avons soumis, d'autre part, le cyclopentènediol-3,4 *cis* (XXVII) à l'action de l'ac. perbenzoïque dans le chloroforme. L'époxyde XXII formé a donné un dérivé dibenzoylé XXIII cristallisé, de F. 92°. Par hydrolyse sulfurique, il a fourni essen-

¹⁰) Il faut noter que lors du traitement de cyclohexènediols par l'acide perbenzoïque en solution aqueuse, on avait obtenu uniquement les tétrols résultant de l'hydrolyse des époxydes formés intermédiairement⁹).

¹¹) H. B. HENBEST & R. A. L. WILSON, J. chem. Soc. 1957, 1958.

¹²) GAONI⁸), qui attribuait au cyclopentènediol VI la configuration *cis*, croyait avoir obtenu le (\pm)-cyclopentane-tétrol-1,2,4/3 (XII).

tiellement du (\pm)-cyclopentènetétrol-1,2,3/4 (XIV). Nous avons également époxydé le dérivé isopropylidénique XX du cyclopentènediol-3,4 *cis*⁵⁾; après hydrolyse sulfurique, l'époxyde nous a fourni essentiellement du (\pm)-cyclopentanetétrol-1,2,4/3 (XII). Enfin, par hydroxylation *cis* au moyen du permanganate, le diol XXVII (ou son dérivé dibenzoylé XXVIII) a fourni un tétrol de F. 127–128° (F. du dérivé tétrabenzoylé 147°). Deux configurations sont possibles: 1,2,3,4 tout *cis* et (\pm)-1,2/3,4 (X). Pour des raisons stériques, nous considérons la deuxième comme plus probable.

L'époxydation du cyclopentènediol-3,4 *trans* (XXX) a fourni un époxyde XXV que l'hydrolyse acide a converti en un mélange de deux tétrols qui ont été séparés par l'intermédiaire de leurs dérivés tétrabenzoylés. Le produit principal est le (\pm)-cyclopentanetétrol-1,4/2,3 (XVI) qui est accompagné d'un peu de (\pm)-cyclopentanetétrol-1,3/2,4 (XVIII). Traité par le permanganate sous forme dibenzoylée XXXI, le diol non saturé XXX a fourni un mélange de deux tétrols dont le composant principal est l'isomère (\pm)-1,2,3/4 (XIV), accompagné de l'isomère (\pm)-1,2,4/3 (XII).

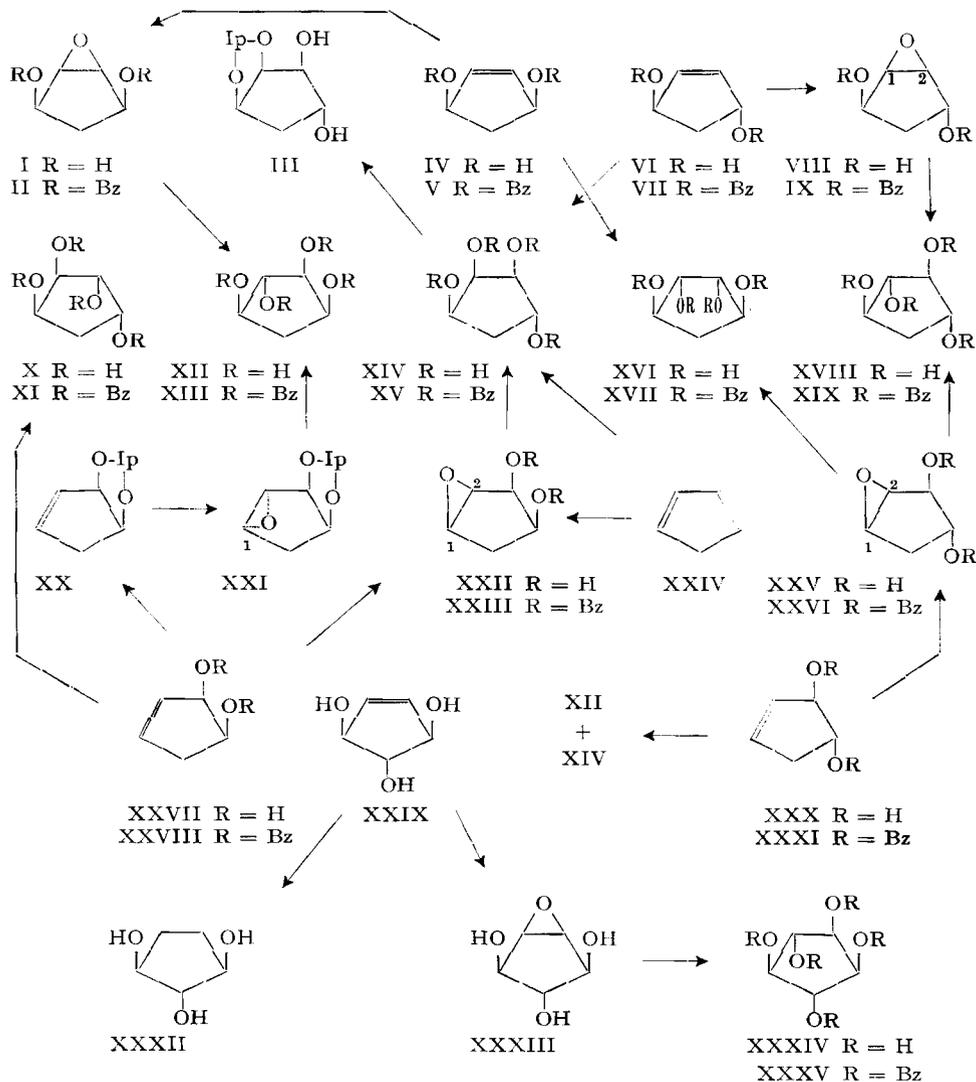
D'autre part, nous avons oxydé le cyclopentadiène à basse température par le permanganate dans l'acétone (1 ou 2 at. O actif). Le seul tétrol qui ait pu être isolé sous forme soit de dérivé tétrabenzoylé, soit de dérivé isopropylidénique, était le composé (\pm)-1,2,3/4 (XIV). Il est intéressant de constater que l'oxydation permanganique du cyclohexadiène-1,3 avait fourni de même du (\pm)-cyclohexanetétrol-1,2,3/4⁹⁾. A côté du tétrol XIV, nous avons pu isoler un composé C₇H₈O₃, caractérisé sous forme de dérivé benzoylé cristallisé, qui a été identifié à l'époxy-1,2-cyclopentanediol-3,4 *cis* (XXII). Ce composé devient le produit principal de réaction lorsque le cyclopentadiène est oxydé au moyen de 1 at. O actif seulement. Des recherches sont en cours pour établir le mécanisme de formation, par oxydation permanganique, de cet époxyde et pour décider s'il représente ou non un intermédiaire obligatoire de la formation du tétrol-1,2,3/4, auquel, comme nous l'avons vu, il pourrait donner naissance par hydrolyse^{12a)}.

Le cyclopentènetriol XXIX de GAONI a été soumis à quelques réactions. Sa configuration 1,3/2 paraît bien établie par suite de sa transformation par oxydation en acide *xylotrihydroxyglutarique*⁸⁾. Il nous a fourni, par hydrogénation, du cyclopentanetriol-1,3/2 (XXXII) cristallisé. D'autre part, par traitement au moyen de l'ac. perbenzoïque, nous avons obtenu un époxyde XXXIII cristallisé, que l'hydrolyse sulfurique a converti en un cyclopentanepentol de F. 149–150° (F. du dérivé pentabenzoylé 174°). Cette substance, qui représente le premier pentol connu de la série du cyclopentane, est un homologue des inositols. D'après son mode de formation, elle ne peut posséder que la configuration 1,2,4/3,5 (XXXIV). Rappelons qu'une telle substance comporte quatre formes stéréo-isomères qui sont toutes symétriques.

Terminons par quelques mots sur la *configuration des époxydes* obtenus au cours de ce travail et sur la *stéréochimie de leur hydrolyse*. Comme indiqué plus haut, nous

^{12a)} Note ajoutée lors de la correction des épreuves. Par traitement dans le chloroforme au moyen de 2 mol. OsO₄ en présence de pyridine, le cyclopentadiène a fourni un di-osmiate de cyclopentanetétrol cristallisant avec 4 mol. de pyridine. Après décomposition par H₂S en solution aqueuse, on a obtenu, sous forme de dérivé tétrabenzoylé de F. 145–147°, du (\pm)-cyclopentanetétrol-1,2/3,4 (X).

attribuons aux substances obtenues par époxydation des cyclitolis non saturés libres des configurations conformes à la règle de HENBEST & WILSON¹¹). D'après la représentation de ces auteurs, le groupe OH libre voisin de la double liaison éthylénique lierait temporairement le peracide, ce qui expliquerait l'orientation *cis* de l'oxygène époxydique. L'isopropylidène-cyclopenténiol-3,4 *cis* (XX) ne possède plus de OH libre et alors, pour des raisons stériques, son dérivé époxydique XXI aurait une configuration différente: oxygène époxydique orienté en *trans* par rapport aux atomes O voisins. Dans la série du cyclohexane, le mode d'hydrolyse d'un époxyde est régi par le principe d'ouverture *trans* diaxial; connaissant la conformation préférentielle de la demi-chaîne de l'époxyde, on peut alors prévoir le lieu d'attaque,



et par conséquent aussi le produit d'hydrolyse formé en quantité prépondérante. Dans la série du cyclopentane par contre, le principe de formation, par hydrolyse d'un époxyde, de deux OH à liaisons anti-parallèles ne suffit pas pour établir sans ambiguïté le lieu d'ouverture. D'après les faits que nous avons observés, nous admettons que ce lieu d'attaque dépend essentiellement de facteurs d'encombrement stérique. Dans le cas de l'époxyde VIII c'est le carbone 1 qui permet plus facilement une attaque «par derrière» que le carbone 2. De même, les époxydes XXI et XXII sont attaqués en 1 (et non en 2); l'époxyde XXV subit une attaque préférentielle en la position 1 et aussi, mais en proportion plus faible, en la position 2 qui est plus encombrée.

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 de resp. Senior Postdoctoral Fellowship et Scholarship in the Medical Sciences¹³). Nous remercions d'autre part vivement M. le Prof. C. PRÉVOST, Paris, de l'envoi d'un échantillon de tétra-O-benzoyl-cyclopentanctétrol préparé par Y. GAONI. Les microanalyses ont été effectuées par M. le Dr K. EDER, Ecole de Chimie, Genève.

Partie expérimentale

(Tous les F. sont corrigés)

1. Préparation des cyclopentènediols. – Le *cyclopentènediol-3,4 cis (XXVII)* a été préparé à partir du cyclopentadiène, par action du tétracétate de plomb⁸) (Eb. 80–81°/1 Torr; $n_D^{21} = 1,4971$); F. du dérivé dibenzoylé 48–50°; le même produit est obtenu aussi, à l'état moins pur, par fractionnement des produits d'hydrolyse du mélange formé par mono-époxydation du cyclopentadiène au moyen d'acide peracétique¹⁴). Le même fractionnement fournit également du *cyclopentènediol-3,5 trans (VI)* pratiquement pur. Ce dernier produit a aussi été obtenu sous forme de dérivé dibenzoylé VII de F. 124°, par traitement du cyclopentadiène, au moyen de l'iodobenzoate d'argent; le même traitement fournit en outre le dérivé dibenzoylé XXXI de F. 65° du *cyclopentènediol-3,4 trans*⁸), à partir duquel le diol *trans* libre¹⁵) a été préparé par saponification (Eb. 80–82°/0,1 Torr (tube à boules); $n_D^{24} 1,4939$).

Le *cyclopentènediol-3,5 cis (IV)* a été préparé d'après OWEN & SMITH¹⁶), par l'intermédiaire de son dérivé diacétylé, par traitement du dibromo-3,5-cyclopentène *cis* au moyen de l'acétate de tétraéthylammonium.

Les cyclopentènediols mentionnés ont généralement été purifiés par l'intermédiaire de leurs dérivés dibenzoylés, qui ont été saponifiés ensuite de la manière suivante: 3,5 g de substance sont dissous dans 100 ml de méthanol absolu, en présence de 5 g d'hydroxyde de baryum pulvérisé. On chauffe 1 h à reflux, refroidit et neutralise à la phénolphtaléine au moyen d'acide sulfurique dilué. On essore ensuite le mélange de sulfate et de benzoate de baryum et concentre dans le vide; après essorage d'une nouvelle quantité de benzoate de baryum, le filtrat est évaporé à sec et le résidu est extrait au moyen de chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, le produit résiduel est fractionné dans le vide poussé.

2. Hydroxylation du cyclopentènediol-3,5 cis (IV). – *Epoxy-1,2-cyclopentanediol-3,5 cis (I)*. 202 mg (2,02 mmol.) de cyclopentènediol-3,5 *cis* sont dissous dans 36 ml d'une solution aqueuse 0,055 M d'acide perbenzoïque. On abandonne à l'obscurité à température ordinaire. Au bout de 66 h près de 90% de l'oxydant ont été consommés. On essore l'acide benzoïque et extrait le filtrat à l'éther. La solution aqueuse, évaporée à sec à basse température, laisse un résidu

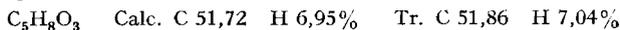
¹³) The work by H. Z. S. was supported in part as follows: 1959–1960 (Geneva) by the NATIONAL SCIENCE FOUNDATION; 1960–62 by the NATIONAL SCIENCE FOUNDATION G 13972 and U. S. PUBLIC HEALTH SERVICE TRAINING Grant 2-G-35 (C4); 1962 by the CUYAHOGA UNIT, American Cancer Society.

¹⁴) 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).

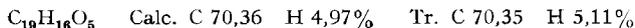
¹⁵) Le cyclopentènediol-3,4 *trans* n'avait été décrit que sous forme de dérivé dibenzoylé⁴)⁸).

¹⁶) L. N. OWEN & P. N. SMITH, J. chem. Soc. 1952, 4035.

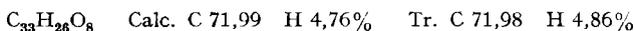
crystallin qui est pressé sur une assiette poreuse (211 mg de F. 78–80°). F. après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole, 83–83,5°. – Le même produit I a été obtenu en traitant durant 4 jours 230 mg du cyclopentènediol par une quantité équimoléculaire d'acide perbenzoïque dans 14 ml de chloroforme.



Le dérivé dibenzoylé II a été préparé par traitement du composé I (31,5 mg), dans 0,14 ml de pyridine anhydre, au moyen de 0,08 ml de chlorure de benzoyle. Après repos d'une nuit, on jette dans l'eau glacée, reprend au bout de quelques heures par du chlorure de méthylène et lave la solution successivement à l'acide chlorhydrique, à l'hydrogencarbonate de sodium et à l'eau; après dessiccation sur Na_2SO_4 et évaporation, le résidu cristallin est recristallisé dans l'alcool; F. 126–127°.

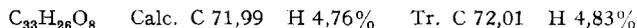


(±)-Cyclopentanététrol-1,2,4/3 (XII). 200 mg d'époxyde I sont chauffés 2 h au bain-marie bouillant en présence de 2 ml H_2SO_4 0,1N. Après refroidissement, on extrait à l'éther et agite ensuite la solution aqueuse avec un excès de BaCO_3 . Après essorage sur charbon, la solution aqueuse est évaporée dans le vide. Le résidu est desséché par plusieurs additions de benzène anhydre suivies d'évaporation, et enfin par dessiccation dans le vide poussé. Le sirop épais est dissous dans 2 ml de pyridine anhydre et additionné de 1,5 ml de chlorure de benzoyle, ajouté goutte à goutte à 0°. Après repos d'une nuit à température ordinaire, le dérivé tétrabenzoylé XIII est isolé de la manière habituelle. Repris par l'alcool, il fournit des cristaux (420 mg) de F. 105–106°; F. après plusieurs recristallisations dans l'alcool, 107–108°. Par recristallisation dans l'acide acétique glacial, on obtient une autre forme, de F. 113°.



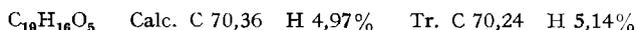
1 g de dérivé tétrabenzoylé XIII est agité une vingtaine d'heures avec 25 ml de méthanol anhydre saturé d'ammoniac. Après évaporation à sec, on épuise au benzène bouillant pour éliminer le benzamide et l'ester benzoïque. Le tétrol XII est obtenu sous forme d'un sirop insoluble dans le benzène. Par benzoylation, il régénère avec un rendement de 80% le dérivé tétrabenzoylé de F. 107–108°. Il consomme rapidement 3 mol. HIO_4 .

Cyclopentanététrol-1,4/2,3 (XVI). 1,5 g (15 mmol.) de cyclopentènediol-3,5 *cis* sont dissous dans 22 ml d'eau; on introduit 4,83 mmol. AgClO_3 et 4,3 mg de tétroxyde d'osmium. On laisse reposer 8 jours à l'obscurité en ajoutant encore à 6 reprises 4,3 mg de tétroxyde d'osmium. Il se produit lentement une séparation de chlorure d'argent. Après filtration, la solution est évaporée à sec. On reprend par l'alcool, filtre, évapore à sec et déshydrate le sirop par évaporation en présence de benzène. La benzoylation, effectuée dans les conditions indiquées plus haut, fournit un composé cristallin XVII qu'on recristallise dans l'alcool; cristaux dimorphes: F. 144–146°, ou F. 126–128° suivi de resolidification et de F. 144–146°. Un échantillon de tétra-O-benzoyl-cyclopentanététrol, préparé par GAONI⁸⁾ par une autre voie (F. indiqué 128°) se comporte comme la deuxième forme et lui est identique d'après le F. du mélange.



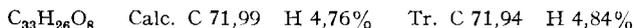
Le cyclopentanététrol-1,4/2,3 libre, préparé par ammonolyse de son dérivé tétrabenzoylé, fond, après recristallisation dans l'acétone, à 135–136° (indiqué⁸⁾ 137°); il consomme 3 mol. HIO_4 .

3. Hydroxylation du cyclopentènediol-3,5 *trans* (VI). – (±)-Epoxy-1,2-cyclopentènediol-3,5 *trans* (VIII). Le diol VI a été époxydé en solution aqueuse par la quantité équimoléculaire d'acide perbenzoïque, dans les conditions décrites pour le stéréo-isomère *cis* IV. L'époxyde formé VIII, isolé de la manière indiquée, est purifié par précipitation au moyen de l'éther de pétrole de sa solution dans l'acétate d'éthyle. Le même composé a été obtenu par action de l'acide perbenzoïque dans le chloroforme. Le produit ne consomme pas d'acide periodique; son dérivé dibenzoylé IX a été obtenu par action du chlorure de benzoyle dans la pyridine dans les conditions habituelles; après recristallisation dans 4 parties d'alcool, F. 103,5–104,5°.

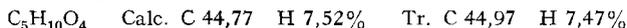


(±)-Cyclopentanététrol-1,3/2,4 (XVIII). 1 g de l'époxyde précédent est traité 65 min au bain-marie bouillant par 25 ml H_2SO_4 1N. Après neutralisation au moyen d'hydroxyde de baryum et filtration, la solution est évaporée à sec à basse température. Le sirop résiduel est desséché et

benzoylé dans les conditions habituelles. 450 mg de tétrol brut fournissent ainsi un dérivé tétra-benzoylé (XIX) qui cristallise sous le méthanol (1,07 g); il est purifié par plusieurs recristallisations dans l'éthanol et se présente sous deux formes: l'une de F. 63–66° avec resolidification, puis F. vers 150°; l'autre, beaucoup moins soluble dans l'alcool, de F. 156–157°.

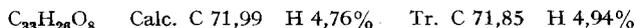


Le (\pm)-cyclopentènetétrol-1,3/2,4 (XVIII) a été préparé de la manière habituelle par ammonolyse de 4,5 g de dérivé tétra-benzoylé XIX. Le produit brut cristallise après un long repos à basse température; il est trituré avec de l'acétone anhydre (obtenu 900 mg de F. 90°). F. après recristallisation dans 2–3 parties d'alcool: 91–92°.

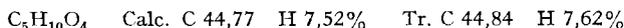


Le produit consomme 3 mol. de periodate. Des essais de condensation avec l'acétone se sont montrés négatifs.

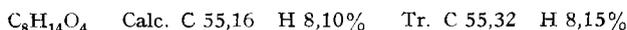
(\pm)-Cyclopentènetétrol-1,2,3/4 (XIV). 3,08 g de di-O-benzoyl-cyclopentènediol-3,5 *trans* (VII) sont dissous dans 200 ml d'acétone. On refroidit à 0° et en l'espace de 3 h, on ajoute goutte à goutte, en agitant mécaniquement, une solution de 1,06 g de $KMnO_4$ dans 75 ml H_2O . On laisse reposer 16 h à 4°, puis on essore et lave à l'acétone le MnO_2 . La solution est évaporée à sec dans le vide; on reprend par 30 ml d'éther et agit avec une solution de K_2CO_3 , puis avec de l'eau. La solution étherée dépose par concentration des cristaux de la substance de départ (1,05 g de F. 124°) qu'on lave au méthanol glacé. La solution et le liquide de lavage réunis sont évaporés à sec. Le résidu est repris par 15 ml de méthanol saturé de NH_3 . Au bout de 15 h, on évapore à sec dans le vide et épuise le résidu au benzène bouillant. L'insoluble (116 mg) est desséché puis benzoylé dans les conditions habituelles. Le dérivé tétra-benzoylé XV cristallise au contact de l'alcool (480 mg); obtenu, après recristallisations dans le même solvant: 330 mg de F. 135–136°.



Le (\pm)-cyclopentane-tétrol-1,2,3/4 (XIV) libre, obtenu par ammonolyse, est dissous dans 2–3 parties d'alcool et précipité par addition d'éther de pétrole. Il cristallise après un long repos. F. après recristallisation dans l'acétone: 73–74°. Le produit consomme rapidement 3 mol. HIO_4 .

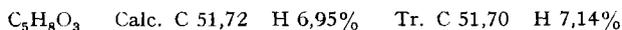


Le dérivé isopropylidénique III a été obtenu par agitation de 2,5 g de tétrol brut avec 90 ml d'acétone anhydre en présence de 1 goutte de H_2SO_4 conc. et de 15 g de $CuSO_4$ anhydre qu'on ajoute graduellement en l'espace de 5 h. On agit encore 10 h et essore. Après neutralisation à l'ammoniaque conc. et filtration, on évapore à sec. Le résidu cristallise après un long repos; il est pressé sur une assiette poreuse et recristallisé dans 3–4 parties de benzène: F. 107–108°. Le produit consomme 1 mol. de HIO_4 ; chauffé 1 h à 100° avec de l'acide acétique à 50%, il régénère le tétrol XIV.

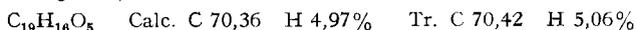


4. Oxydation du cyclopentadiène. – (\pm)-Epoxy-1,2-cyclohexanediol-3,4 *cis* (XXII) et (\pm)-cyclohexanetétrol-1,2,3/4 (XIV). 25 ml de cyclopentadiène fraîchement distillé sont dissous dans 4 l d'acétone (ballon à 3 cols avec agitateur mécanique, thermomètre et ampoule à brome). On ajoute en l'espace de 3 h, en maintenant la température à -25° , une solution de 40 g de $Zn(MnO_4)_2$, $6H_2O$ dans 800 ml d'eau. Le précipité est essoré et lavé à l'acétone; le filtrat est concentré à basse température à un petit volume et extrait durant 48 h au chlorure de méthylène.

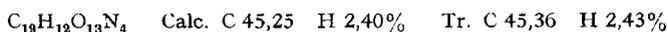
a) La solution organique laisse après évaporation un résidu (6,25 g) distillant à 55–60°/0,05 Torr; n_D^{25} 1,4929–1,4937.



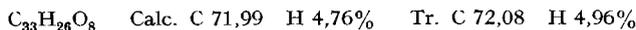
L'époxydiol XXII ainsi obtenu est benzoylé dans les conditions indiquées pour l'isomère I; il fournit un dérivé dibenzoylé XXIII cristallisant dans l'alcool (petits prismes) ou dans l'éther de pétrole (longues aiguilles); F. 90–91°.



Le dérivé bis-3,5-dinitrobenzoylé a été préparé de la manière habituelle. F. après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther de pétrole: 201–203°.



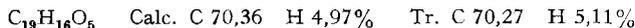
b) La solution aqueuse laisse après évaporation un résidu (1,17 g) qui est desséché et benzoylé dans les conditions habituelles. F. après recristallisation dans l'alcool 135–136°, de même que le F. de mélange avec le (±)-tétra-O-benzoyl-cyclopentane-tétrol-1,2,3/4 (XV).



A partir du térol brut, on a obtenu également le dérivé isopropylidénique III cristallisé.

Lors d'essais d'oxydation du cyclopentadiène en solution acétonique 4 fois plus concentré, au moyen de la quantité double de solution de permanganate, on a observé un rendement en térol considérablement augmenté au détriment de celui en époxydiol.

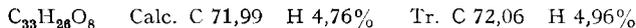
5. Hydroxylation du cyclopentènediol-3,4 *cis* (XXVII). – (±)-Epoxy-1,2-cyclopentane-diol-3,4 *cis* (XXII). 300 mg (3 mmol.) de cyclopentènediol-3,4 *cis* (XXVII) sont traités à l'obscurité, durant 3 jours, à température ordinaire par 3,6 mmol. d'acide perbenzoïque dans 12 ml de chloroforme. L'époxyde est isolé et desséché de la manière habituelle; 80 mg sont benzoylés dans la pyridine au moyen de 0,2 ml de chlorure de benzoyle. Le dérivé dibenzoylé XXIII, isolé de la manière habituelle, est recristallisé dans l'alcool; 80 mg de F. 92°, de même que le F. du mélange avec le produit obtenu par oxydation du cyclopentadiène.



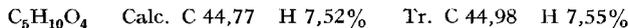
(±)-Cyclopentènetétrol-1,2,3/4 (XIV). 220 mg d'époxyde XXII brut sont hydrolysés dans les conditions habituelles au moyen de H_2SO_4 0,1N. Le térol formé est isolé et benzoylé. Le dérivé tétrabenzoylé XV cristallise au contact de l'alcool (730 mg de F. 130–131°). Après recristallisation dans l'alcool, F. 135°, de même que le F. du mélange avec un échantillon de XV obtenu à partir de VII.

(±)-Cyclopentènetétrol-1,2,4/3 (XII). 194 mg (1,38 mmol.) d'isopropylidène-cyclopentènediol-3,4 *cis* (XX)⁵ sont traités 3 jours à l'obscurité par 1,6 mmol. d'acide perbenzoïque dans 6,5 ml de chloroforme. L'époxyde est isolé et hydrolysé dans les conditions habituelles par H_2SO_4 0,1N. Le térol isolé est desséché et benzoylé par 0,9 ml de chlorure de benzoyle. Le dérivé tétrabenzoylé, isolé dans les conditions habituelles, cristallise au contact de l'alcool absolu. Obtenu 305 mg de F. 105–107°; F. après recristallisation dans l'alcool: 108–109°, de même que le F. de mélange avec le tétrabenzoate XIII obtenu à partir de I.

(±)-Cyclopentènetétrol-1,2/3,4 (X). 3,1 g de di-O-benzoyl-cyclopentènediol-3,4 *cis* (XXVIII) ont été oxydés par le permanganate dans les conditions indiquées pour le dérivé dibenzoylé VII. Le térol brut (260 mg) fournit un dérivé tétrabenzoylé XI de F. 144° (860 mg); il cristallise dans l'alcool en longues aiguilles centrées de F. 146–147°.



Le cyclopentane-tétrol-1,2/3,4 (X), obtenu par ammonolyse du dérivé tétrabenzoylé XI, est dissous dans 2–3 parties d'alcool et reprécipité par l'éther de pétrole. Il cristallise après un long repos. F. après recristallisation dans l'acétone: 127–128°. Le composé consomme rapidement 3 mol. de periodate.



Le même térol a été obtenu sous forme de dérivé tétrabenzoylé par oxydation du cyclopentènediol-3,4 *cis* (XXVII) au moyen du permanganate (1 at. O actif) dans l'acétone, de la manière indiquée pour le cyclopentadiène. Dans ces conditions, on n'a pu déceler la formation de l'époxydiol XXII.

6. Hydroxylation du cyclopentènediol-3,4 *trans* (XXX). – (±)-Cyclopentane-tétrols-1,2,3/4 (XIV) et -1,2,4/3 (XII). 2 g de dérivé dibenzoylé XXXI du cyclopentènediol-3,4 *trans* sont oxydés par le permanganate dans les conditions indiquées pour le dérivé dibenzoylé VII. Après ammonolyse, les térols bruts (106 mg) ont fourni par benzylation 300 mg de dérivés cristallisés. On reprend par 2 ml d'alcool froid. L'insoluble (240 mg), recristallisé dans 4,6 ml d'alcool, fournit 200 mg de (±)-tétra-O-benzoyl-cyclopentane-tétrol-1,2,3/4 (XIV) de F. et F. de mélange 135–136°. Les solutions alcooliques réunies déposent par concentration des fines aiguilles (76 mg); F. (après recristallisation dans 0,8 ml d'alcool) 107–108°, de même que le F. du mélange avec un échantillon de (±)-tétra-O-benzoyl-cyclopentane-tétrol-1,2,4/3 (XII).

Cyclopentane-tétrols-1,4/2,3 (XVI) et (±)-1,3/2,4 (XVIII). 0,195 g (1,95 mmol.) de cyclopentènediol-3,4 *trans* est traité 3 jours par 2,3 mmol. d'acide perbenzoïque dans 8 ml de chloro-

forme. L'époxyde XXV, isolé de la manière habituelle, est hydrolysé dans les conditions indiquées précédemment par H_2SO_4 0,1N. Les tétrols formés fournissent des dérivés benzoylés qui cristallisent au contact d'un peu d'alcool; obtenu 711 mg de F. 108–112°. Par deux recristallisations dans 10 ml d'alcool, on obtient 380 mg de tétrabenzoyl-cyclopentanetetrol-1,4/2,3 (XVII) de F. et F. de mélange 144–146°. Les premières solutions-mères déposent après un repos prolongé de fines aiguilles (88 mg) de double F. 85° et 154°; après recristallisation dans l'alcool, F. 154–156° de même que le mélange avec la forme de F. élevé du (\pm)-tétrabenzoyl-cyclopentanetetrol-1,3/2,4 (XIX).

7. Préparations du cyclopentanetriol-1,3/2 (XXXII) et du cyclopentanepentol-1,2,4/3,5 (XXXIV). – *Cyclopentanetriol-1,3/2 (XXXII)*. 44 mg de cyclopentanetriol-3,5/4 (XXIX)⁸ sont hydrogénés (PtO_2) en solution dans 2 ml d'acide acétique à 10%. La solution laisse après évaporation un résidu qui cristallise à la longue. On reprend par l'acétone glacée et essore (30 mg). Le produit recristallisé dans un peu d'acétone se sépare en grosses tablettes de F. 84–86°.

$C_5H_{10}O_3$ Calc. C 50,85 H 8,53% Tr. C 50,96 H 8,50%

Epoxy-1,2-cyclopentanetriol-3,5/4 (XXXIII). 90 mg de cyclopentanetriol XXIX (0,77 mmol.) sont dissous dans 4,0 ml d'acide acétique glacial. Après refroidissement, on ajoute 1,15 mmol. d'acide perbenzoïque dissous dans 2,5 ml de chloroforme. Au bout de 90 h, une partie de l'époxyde s'est séparée en grosses tablettes. On évapore à sec à basse température et lave le résidu à l'éther anhydre. L'insoluble (81 mg) est recristallisé dans l'alcool; F. 128–130°.

$C_5H_8O_4$ Calc. C 45,45 H 6,10% Tr. C 45,65 H 6,12%

Cyclopentanepentol-1,2,4/3,5 (XXXIV). 22,5 mg d'époxyde XXXIII sont hydrolysés par H_2SO_4 0,1N. Le produit isolé de la manière habituelle cristallise immédiatement (23 mg). Il est recristallisé par dissolution dans deux parties d'eau suivie d'addition d'alcool; F. 149–150°.

$C_5H_{10}O_5$ Calc. C 39,99 H 6,71% Tr. C 40,32 H 6,67%

Le dérivé pentabenzoylé XXXV du cyclopentanepentol-1,2,4/3,5, préparé de la manière habituelle par action du chlorure de benzoyle dans la pyridine anhydre, se sépare de sa solution dans 150 parties d'alcool chaud en petits prismes de F. 172–173°.

$C_{40}H_{30}O_{10}$ Calc. C 71,62 H 4,51% Tr. C 71,55 H 4,61%

RÉSUMÉ

Par hydroxylation de cyclopentenediols-3,4 et 3,5 *cis* ou *trans*, on a préparé 5 cyclopentanetetrols. L'un d'eux a été obtenu aussi par oxydation permanganique du cyclopentadiène, à côté d'un époxycyclopentane diol qui représente peut-être un intermédiaire. Un cyclopentanetriol et un cyclopentanepentol ont également été préparés. Le mode d'hydrolyse des époxydes de la série du cyclopentane a été discuté.

Genève, Laboratoires de Chimie biologique et
organique spéciale de l'Université
Cleveland (U.S.A.), Western Reserve University,
Department of Biochemistry