

Saure Verbindungen, die für sich Natriumthiosulfat bei 120° zersetzen, dürfen bei beiden Nachweisen nicht zugegen sein.

Wir danken an dieser Stelle dem CONSELHO NACIONAL DE PESQUISAS für die Unterstützung bei der Durchführung unserer Untersuchungen, sowie Herrn Prof. Dr. P. KARRER, Zürich, für die Überlassung von Präparaten.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine Tüpfelreaktion zum Nachweis von quaternisierten cyclischen aromatischen Basen (und von tertiären Basen dieses Typus nach Quaternarisierung mittels Methyljodid) durch Erhitzen mit Thiosulfat beschrieben.

Laboratorio da Produção Mineral, Ministério da Agricultura, Rio de Janeiro,
und Forschungslaboratorium der Firma Lobachemie, Wien XIX

263. Recherches dans la série des cyclitols XXVIII

Sur la configuration du laminitol

par Th. Posternak et J.-G. Falbriard

(22 IX 60)

On connaît actuellement deux C-méthyl-inositols naturels. Le plus anciennement décrit est le mytilitol, composé optiquement inactif retiré d'abord des muscles obturateurs de moules (*Mytilus edulis*)¹⁾, puis retrouvé chez d'autres mollusques²⁾ ainsi que dans des algues³⁾ 4); il représente le C-méthyl-scyllitol XII⁵⁾.

Un autre C-méthyl-inositol, le laminitol, a été isolé de *Laminaria cloustoni* et de diverses autres algues⁴⁾ 6). Cette substance est optiquement active; LINDBERG & WICKBERG⁷⁾ ont établi récemment sa configuration relative par les réactions suivantes:

Par traitement au moyen de l'oxygène en présence de platine, le laminitol se convertit en un C-méthyl-inosose qui, par réduction au moyen de l'amalgame de sodium, fournit du mytilitol (XII); le laminitol ne diffère ainsi de son stéréo-isomère que par la configuration d'un carbone asymétrique et représente donc un C-méthyl-ms-inositol. Pour établir l'emplacement du groupe méthyle, les chimistes suédois soumièrent l'hexa-acétyl-laminitol (III) à une pyrolyse à 300°. Par élimination d'acide acétique, il se forme ainsi un penta-O-acétyl-méthylène-cyclohexane-pentol V. Ce dernier, traité successivement par le permanganate et le tétra-acétate de plomb, fournit le dérivé penta-acétylé d'un inosose qui, sans être isolé, fut identifié par son produit d'hydrogénation catalytique, l'épi-inositol (I): il s'agit donc d'un des antipodes de l'épi-ms-inosose (VI). Si l'on considère comme exclue toute trans-

¹⁾ B. C. P. JANSEN, Z. physiol. Chem. 85, 231 (1913); D. ACKERMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 54, 1938 (1921).

²⁾ D. ACKERMANN & R. JANKA, Z. physiol. Chem. 296, 283 (1954); 298, 65 (1954).

³⁾ B. LINDBERG, Acta chem. scand. 9, 1323 (1955).

⁴⁾ B. WICKBERG, Acta chem. scand. 11, 506 (1957).

⁵⁾ TH. POSTERNAK, Helv. 27, 457 (1944).

⁶⁾ B. LINDBERG et coll., Acta chem. scand. 8, 1547, 1875 (1954); 9, 168, 1027, 1393 (1955).

⁷⁾ B. LINDBERG & B. WICKBERG, Ark. Kemi 13, 447 (1959).

position, peu probable d'ailleurs, au cours de la pyrolyse à 300°, il en résulte pour le laminitol la structure soit du (C-méthyl-4)-ms-inositol (IIb)⁸⁾, soit du (C-méthyl-6)-ms-inositol (IIa): il restait ainsi à trancher entre ces deux formules énantiomorphes.

Pour lever cette incertitude, on pouvait isoler et identifier la forme optiquement active de l'épi-inosose (VI) formée à partir du laminitol. N'ayant pas une quantité suffisante du produit naturel, nous avons préféré procéder par voie synthétique, d'autant plus que nous disposions d'une méthode qui nous avait permis autrefois la préparation, à partir du scyllo-ms-inosose (XV), d'un penta-O-acétyl-méthylène-cyclohexane-pentol, stéréo-isomère de celui obtenu à partir du laminitol⁹⁾.

Le (±)-épi-ms-inosose (VIa + VIb)¹⁰⁾ traité par le diazométhane en solution aqueuse, se convertit en un époxyde VIIa + VIIb. Ce dernier réagit avec les acides bromhydrique et iodhydrique avec formation d'halohydrines VIII et X contenant sans doute l'halogène dans la chaîne latérale⁵⁾. Sous forme de dérivé hexa-acétylé IXa + IXb, le C-iodométhyl-cyclohexane-hexol VIII réagit avec l'acide iodhydrique avec libération d'iode, élimination d'acide acétique et formation d'un penta-O-acétyl-méthylène-4(6)-désoxy-4(6)-ms-inositol (Va + Vb).

La même suite de réactions a été réalisée à partir de la forme lévogyre VIa de l'épi-ms-inosose. On a obtenu ainsi le dérivé penta-acétylé Va du méthylène-6-désoxy-6-ms-inositol qui s'est trouvé être identique au produit obtenu à partir du laminitol: *ce dernier représente ainsi le (C-méthyl-6)-ms-inositol (IIa)*.

Des essais de synthèse du laminitol sont en cours.

La configuration exacte des époxydes formés intermédiairement a pu d'autre part être éclaircie. Par hydrogénation catalytique du composé époxydique VIIa + VIIb, il se forme un produit qui doit représenter un C-méthyl-inositol racémique: en effet, on l'obtient également en traitant le penta-O-acétyl-épi-inosose par un grand excès d'iodure de méthylmagnésium. A partir de l'époxyde optiquement actif VIIa, il se forme de même un C-méthyl-inositol dextrogyre. Comme ce dernier est différent du laminitol, il doit s'agir de son épimère, le (C-méthyl-2)-épi-inositol (XIa); on en déduit la configuration de l'époxyde VIIa.

Par hydrolyse acide des époxydes VIIa et VIIa + VIIb, on obtient resp. le (C-hydroxyméthyl-2)-épi-inositol (XIIIa) et sa forme racémique (XIIIa + XIIIb)^{10a)}. Des dérivés penta-O-acétylés (formules probables XIVa et XIVa + XIVb) de ces cyclitols ont été retirés d'autre part des eaux-mères aqueuses obtenues lors de la préparation des hexa-acétyl-C-iodométhyl-épi-inositols VIII.

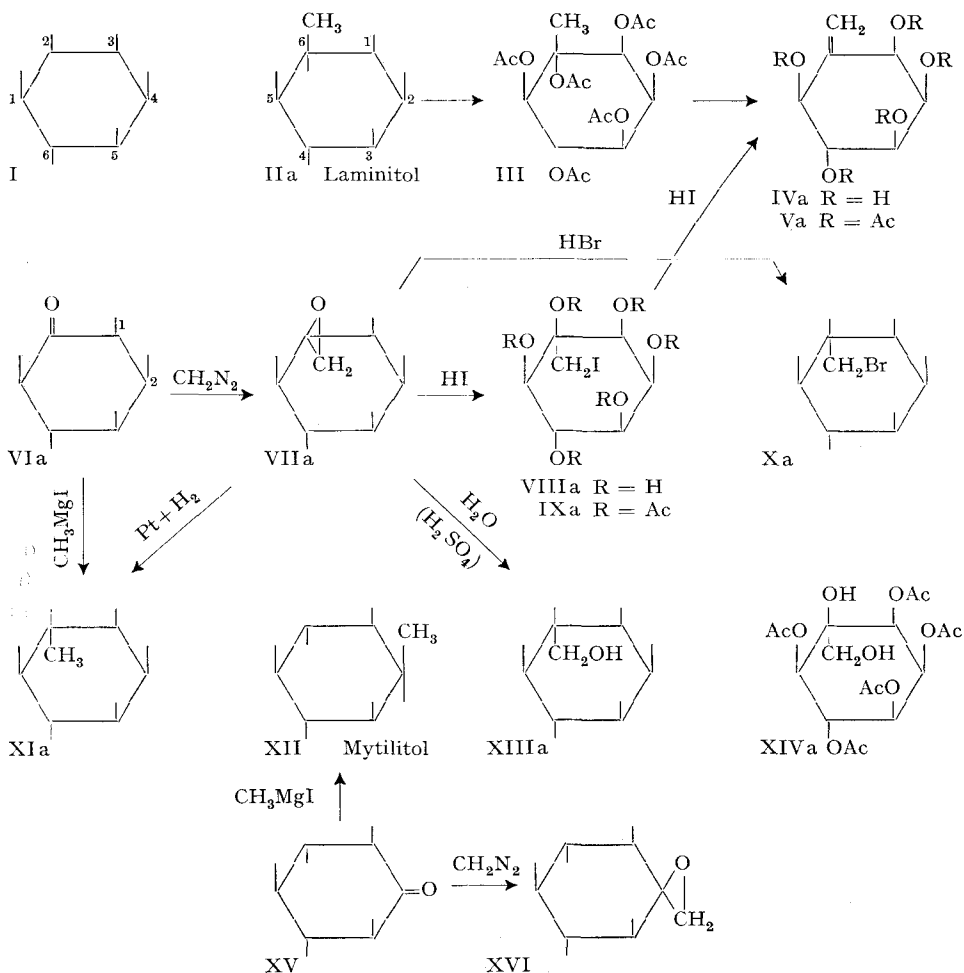
Ajoutons que le laminitol est attaqué par *Acetobacter suboxydans* souche KLUYVER & DE LEEUW, sans doute par deshydrogénation en position 2, avec consommation de 0,5 mol. O₂ par mol. de substrat. Le (C-méthyl-2)-épi-inositol (XIa) n'est pas attaqué, alors que sa forme racémique consomme 0,25 mol. O₂ par oxydation sélective du (C-méthyl-4)-épi-inositol (XIb).

⁸⁾ Les lettres a et b qui suivent le numéro d'une formule désignent les deux énantiomères du composé.

⁹⁾ TH. POSTERNAK & D. REYMOND, *Helv.* 36, 1370 (1953).

¹⁰⁾ TH. POSTERNAK, *Helv.* 19, 1333 (1936); 29, 1991 (1946).

^{10a)} La configuration XIII est attribuée par analogie avec le comportement de l'époxyde XVI qui, lors de l'hydrolyse acide, ne subit pas d'inversion au carbone 2⁵⁾.



Si nous comparons la stéréospécificité des réactions des deux inososes VI et XV avec le diazométhane et l'iodure de méthylmagnésium, nous constatons des différences caractéristiques. Le scyllo-*ms*-inosose XV, dont la conformation préférentielle ne contient pas d'hydroxyle axial, peut être attaqué soit du côté équatorial, soit du côté axial du groupe carbonyle; il est toutefois remarquable que la réaction avec le diazométhane se fasse essentiellement du côté équatorial avec formation de l'époxide XVI, alors que l'attaque par le réactif de GRIGNARD s'effectue avant tout du côté axial avec formation de mytilitol (XII)¹¹). Dans l'épi-inosose (VI), le côté axial du carbonyle est encombré par l'hydroxyle 2 axial en méta; il en résulte une action des deux réactifs essentiellement du côté équatorial avec formation des composés VII et XI qui contiennent un deuxième oxygène axial.

On a fait observer¹¹⁾ que les cyclitols naturels connus ne contiennent pas dans leur conformation préférentielle d'hydroxyles axiaux situés en méta l'un par rapport

¹¹⁾ S. J. ANGYAL & J. A. MILLS, *Rev. pure appl. Chemistry* 2, 185 (1952).

à l'autre, en raison de l'énergie d'interaction élevée de tels groupes. Il est alors intéressant de constater dans le laminitol la présence en méta d'un méthyle (en C-6) et d'un OH (en C-2), axiaux tous deux, dont l'interaction stérique est considérable.

Nous remercions très vivement MM. les Drs B. LINDBERG et B. WICKBERG, Stockholm, de leur don généreux d'échantillons de laminitol et de son hexa-acétate.

Partie expérimentale

Anhydro-2,7-(C-hydroxyméthyl-2)-épi-inositol (VIIa) et anhydro-2(4),7-[C-hydroxyméthyl-2(4)]-épi-inositol (VIIa + VIIb). 750 mg de (\pm)-épi-ms-inosose¹⁰⁾¹²⁾ (VIa + VIb) finement pulvérisés sont introduits dans un erlenmeyer de 200 ml et dissous dans 11 ml d'eau bouillante; on refroidit et introduit immédiatement (avant le début de cristallisation du cyclose) une solution étherée de diazométhane (80 ml), préparée à partir de 7,5 g de nitrosométhylurée. On maintient 6 h à 0–4° en agitant toutes les 1/2 h. La couche étherée est éliminée par décantation et la solution aqueuse est évaporée à sec dans le vide sulfurique. Le résidu cristallin est trituré sous l'alcool absolu et essoré: 0,7 g. Pour la recristallisation, on dissout dans 1,25 ml d'eau tiède et ajoute par petites portions, en agitant, 4 ml d'alcool absolu. Longues aiguilles de F. 211–212° (corr., bloc MAQUENNE). Le produit doit être conservé au dessiccateur à basse température.

$C_7H_{12}O_6$ Calc. C 43,74 H 6,29% Tr. C 43,98 H 6,16%

La forme optiquement active VIIa a été préparée dans les mêmes conditions à partir du (–)-épi-ms-inosose ou ms-inosose-6 (VIa)¹⁰⁾. F. 237–238° (corr., bloc MAQUENNE); $[\alpha]_D^{24} + 15,20 \pm 2^\circ$ ($c = 1$; H₂O).

$C_7H_{12}O_6$ Calc. C 43,74 H 6,29% Tr. C 43,73 H 6,40%

C-Hydroxyméthyl-2(4)-épi-inositol (XIIIa + XIIIb) et C-hydroxyméthyl-2-épi-inositol (XIIIa). 140 mg d'époxyde VIIa + VIIb sont chauffés 2 h au bain-marie bouillant avec 1,4 ml de H₂SO₄ 1N. Après précipitation quantitative de H₂SO₄ par Ba(OH)₂, la solution est évaporée à sec; le résidu cristallise à la longue sous l'alcool. On redissout dans 2–3 parties d'eau et provoque la cristallisation par addition graduelle d'alcool (en tout 10 vol.) jusqu'à trouble persistant. Obtenu 190 mg; F. après plusieurs recristallisations 187–188°. Rf/Rf_{MI}¹³⁾ = 1,15 (papier WHATMAN No. 1; acétone-H₂O 78:22; 24–40 h).

$C_7H_{14}O_7$ Calc. C 39,99 H 6,71% Tr. C 39,96 H 6,88%

Le dérivé hepta-acétylé a été préparé par un traitement de 6 1/2 h à température ordinaire au moyen de 10 parties d'un mélange d'anhydride acétique (10 ml) et de HClO₄ à 60% (0,07 ml). On verse dans l'eau glacée; le produit précipité est recristallisé dans 8 parties d'alcool; F. 170–171°.

$C_{21}H_{28}O_{14}$ Calc. C 49,99 H 5,59% Tr. C 50,06 H 5,70%

C-Méthyl-2(4)-épi-inositol (XIa + XIb) et C-méthyl-2-épi-inositol (XIa). – a) *Par hydrogénation de l'époxyde VII:* 500 mg d'anhydro-2(4),7-[C-hydroxyméthyl-2(4)]-épi-inositol (VIIa + VIIb), dissous dans un mélange de 12 ml d'eau et de 3 ml d'acide acétique glacial, sont hydrogénés en présence de 130 mg d'oxyde de platine. Il se produit en 2 1/2 h une consommation de 1,1 mol. H₂. Après filtration du platine et évaporation à sec dans le vide, le résidu est repris par l'alcool; après 3 h de repos à 4° les cristaux de XIa + XIb sont essorés et recristallisés par addition de 3–4 vol. d'alcool à leur solution aqueuse; F. 209–210°.

$C_7H_{14}O_6$ Calc. C 43,29 H 7,26% Tr. C 43,27 H 7,25%

Le dérivé hexa-acétylé, préparé par traitement avec l'anhydride acétique en présence de HClO₄, fond après recristallisation dans 5 parties d'alcool à 133–134°.

$C_{19}H_{26}O_{12}$ Calc. C 51,11 H 5,87% Tr. C 51,25 H 6,03%

L'anhydro-2,7-(C-hydroxyméthyl-2)-épi-inositol VIIa a fourni de même du C-méthyl-2-épi-inositol XIa dextrogyre de F. 192–193°; $[\alpha]_D^{24} + 3,7 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; H₂O)

$C_7H_{14}O_6$ Calc. C 43,29 H 7,26% Tr. C 43,51 H 7,46%

¹²⁾ TH. POSTERNAK, Biochem. Prep. 2, 57 (1952).

¹³⁾ Rf_{MI} = Rf du ms-inositol.

b) *Par réaction de GRIGNARD*: 1,46 g de (\pm)-penta-O-acétyl-épi-ms-inosose¹⁰) dissous dans 15 ml de CHCl_3 sec sont introduits lentement dans une solution éthérée (32 ml) d'iode de méthylmagnésium préparée à partir de 1,27 g de magnésium et de 4,5 ml de CH_3I . On maintient $1\frac{1}{2}$ h à l'ébullition à reflux, puis on verse dans un excès de H_2SO_4 dilué et chasse au bain-marie l'éther et le chloroforme. On élimine ensuite les ions I^- par Ag_2CO_3 puis les ions Ag^+ par H_2S . Après alcalinisation par $\text{Ba}(\text{OH})_2$, on essore et lave le précipité; on élimine par H_2SO_4 les ions Ba^{++} du filtrat qui est ensuite évaporé à sec. Le résidu cristallin est trituré sous l'alcool et essoré (516 mg). On le recrystallise par dissolution dans un peu d'eau suivie d'addition d'alcool. F. 208°; F. du dérivé hexa-acétylé 133–134°; d'après les F. de mélange, identité avec le produit obtenu en a).

C-Bromométhyl-2(4)-épi-inositol (Xa + Xb). 50 mg d'époxyde VIIa + VIIb sont agités jusqu'à dissolution avec 0,3 ml d'une solution aqueuse saturée de gaz bromhydrique. Après séjour de 1–3 jours à 4°, on évapore à sec dans le vide sur de l'acide sulfurique et de la potasse en pastilles. Le résidu cristallise après plusieurs reprises par l'alcool suivies d'évaporation à sec; obtenu 62 mg. Pour la recrystallisation, le produit est dissous dans 6 parties d'eau tiède; après refroidissement, on ajoute graduellement 3 vol. d'alcool. F. 195–197°.

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_6\text{Br}$, $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Calc. C 29,80 CH 5,00% Tr. 29,59; 29,68 H 4,98; 5,04%

Le dérivé hexa-acétylé, préparé par traitement au moyen de l'anhydride acétique en présence d'acide perchlorique, fond à 141–142°.

C-Iodométhyl-2(4)-épi-inositol (VIIa + VIIb). 50 mg d'époxyde VIIa + VIIb sont traités pendant 2 jours à 4° par 0,3 ml d'acide iodhydrique d 1,96. Après évaporation à sec dans le vide sur H_2SO_4 + KOH, on laisse le résidu sous l'alcool. La substance cristalline (50–60 mg) est essorée et recrystallisée par dissolution dans 0,25 ml d'eau suivie d'addition de 1,0 ml d'alcool. F. 209–210° (déc.). $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_6\text{I}$ Calc. C 26,34 H 4,10% Tr. C 26,49 H 4,31%

Hexa-O-acétyl-C-iodométhyl-2(4)-épi-inositol (IXa + IXb). 100 mg de dérivé iodé VIIIa + VIIIb sont traités à 0° par 1 ml d'un mélange de 10 ml d'anhydride acétique et de 0,07 ml d'acide perchlorique à 60%. Après un séjour de $6\frac{1}{2}$ h à température ordinaire, on verse dans 10 ml d'eau glacée et laisse 1–2 jours à 4°; le solide déposé est essoré (125–140 mg) et la solution aqueuse est soumise à un traitement décrit plus loin (voir produit XIVa + XIVb). La substance solide (IXa + IXb) est recrystallisée dans 1,7–2,4 ml d'alcool. F. 166–167°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_{12}\text{I}$ Calc. C 39,87 H 4,40% Tr. C 40,11 H 4,54%

Penta-O-acétyl-méthylène-4(6)-désoxy-4(6)-ms-inositol (Va + Vb). 100 mg de dérivé IXa + IXb sont dissous dans 0,85 ml d'acide acétique glacial. On introduit 0,67 ml d'une solution saturée à 0° de gaz iodhydrique sec dans l'acide acétique glacial. Il se produit immédiatement une libération d'iode. Au bout d'une heure, on verse dans 15 ml d'eau glacée et ajoute du bisulfite de sodium solide jusqu'à décoloration, puis on extrait à fond au chloroforme. Après dessiccation sur du sulfate de sodium anhydre, les solutions chloroformiques sont évaporées à sec. Le résidu semi-solide cristallise sous l'alcool. Obtenu 55 mg; F. (après recrystallisation dans 0,25 ml d'alcool) 127°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ Calc. C 52,84 H 5,73% Tr. C 52,91 H 5,84%

Le produit réagit instantanément avec le permanganate en milieu acétique; il ne décolore que très lentement le brome, à l'instar d'un stéréo-isomère préparé autrefois⁹).

Méthylène-4(6)-désoxy-4(6)-ms-inositol (IVa + IVb). 80 mg de dérivé penta-acétylé Va + Vb sont traités en solution alcoolique bouillante par 1,4 ml de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ méthylalcoolique 1N. On dilue de 2–3 vol. d'eau pour dissoudre le solide séparé et précipite quantitativement les ions Ba^{++} par H_2SO_4 . La solution aqueuse est évaporée à sec; le résidu cristallisé est trituré sous l'alcool et essoré; obtenu 30 mg de F. 171°. On recrystallise par dissolution dans 3 parties d'eau suivie d'addition de 12 vol. d'alcool. F. 171–172°; Rf/Rf_{MI} = 1,73 (papier WHATMAN No. 1, acétone- H_2O 78:22). Le produit réagit instantanément avec l'eau de brome et le permanganate.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5$ Calc. C 47,72 H 6,86% Tr. C 47,47 H 6,86%

Méthylène-6-désoxy-6-ms-inositol (IVa). La préparation de cette forme optiquement active a été effectuée à partir de l'époxyde dextrogyre VIIa par la suite d'opérations décrites ci-dessus employées pour l'obtention de la forme racémique IVa + IVb. Partant de la substance VIIa, on

a ainsi obtenu le *C-iodométhyl-2-épi-inositol* (VIIIa) qu'on recristallise par dissolution dans un peu d'eau suivie d'addition d'alcool; F. 120–122°; $[\alpha]_D^{25} = -13,1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; H₂O).

C₇H₁₃O₆I Calc. C 26,34 H 4,10% Tr. C 26,42 H 4,26%

Le dérivé hexa-acétylé IXa de la substance précédente fond à 130–132°. Le *penta-O-acétyl-méthylène-6-désoxy-6-ms-inositol* (Va), qui n'a pas été obtenu à l'état cristallisé, a fourni finalement, par saponification, le *méthylène-6-désoxy-6-ms-inositol* (IVa): F. 207°; $[\alpha]_D^{25} = +23,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; H₂O). LINDBERG & WICKBERG⁷) indiquent pour le composé obtenu à partir du laminitol: F. 207–208°; $[\alpha]_D^{25} = +24,0^\circ$ ($c = 1,9$; H₂O).

C₇H₁₂O₅ Calc. C 47,72 H 6,86% Tr. C 47,58 H 7,00%

Penta-O-acétyl-C-hydroxyméthyl-épi-inositol (XIVa et XIVa + XIVb). Ces substances ont été retirées des eaux-mères aqueuses obtenues au cours de la préparation de l'hexa-acétyl-C-iodométhyl-épi-inositol IX après traitement par l'eau glacée des mélanges d'acétylation. Les solutions aqueuses provenant de la préparation de 75 mg de la forme optiquement active IXa déposent à la longue des cristaux (8,4 mg) de F. (après recristallisation dans l'alcool) 206–207°; le même produit s'obtient plus rapidement par extraction au chloroforme des solutions aqueuses. La composition est celle d'un penta-acétate de formule probable XIVa.

C₁₉H₂₆O₁₃ Calc. C 49,34 H 5,66%

C₁₇H₂₄O₁₂ „ „ 48,57 „ „ 5,75% Tr. C 48,64 H 5,96%

Les eaux-mères aqueuses réunies provenant de la préparation de 1,1 g de la forme racémique IXa + IXb fournissent de même, par extraction au chloroforme, 477 mg du composé XIVa + XIVb de F. 190–191° après recristallisation dans l'alcool. Le même produit a été retrouvé lors de la préparation de l'hexa-acétyl-bromométhyl-épi-inositol. Par acétylation, il se convertit en hepta-O-acétyl-C-hydroxyméthyl-épi-inositol de F. et de F. de mélange 170–171°; la saponification fournit du C-hydroxyméthyl-épi-inositol (XIIIa + XIIIb) de F. 209°.

RÉSUMÉ

Partant du (–)-épi-ms-inosose (ms-inosose-6) on a préparé le méthylène-6-désoxy-6-ms-inositol qui est identique à un produit obtenu par d'autres auteurs aux dépens du laminitol. Ce dernier représente ainsi le (C-méthyl-6)-ms-inositol.

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

264. Recherches sur la biochimie des cyclitols VII.

Sur l'action anti-inositol d'un cyclitol naturel, le laminitol, à l'égard d'une Levure

par W. H. Schopfer et Th. Posternak

(17 X 60)

Les antivitamines sont généralement des substances de synthèse agissant comme antagonistes de vitamines.

Nous avons montré qu'un certain nombre de cyclitols de synthèse annulent l'effet du ms-inositol, facteur de croissance pour de nombreux Champignons.

Pour *Neurospora crassa* «inositolless», parmi 17 substances examinées, les plus actives sont l'isomytilitol (33,2)¹⁾, l'oxyde de méthylène-2-pentahydroxycyclohexane-

¹⁾ L'intensité de l'effet inhibiteur est exprimé, par l'indice d'inhibition, soit le rapport anti-vitamine/vitamine lorsque l'inhibition est de 50% (chiffres entre parenthèses).