

The breakdown becomes appreciable only if the trioses are trapped by hydrazine or if they undergo further reactions, such as the above-mentioned dismutation.

6. In the presence of Mg^{++} -ions fructose-1-phosphate is partly transformed into hexose-6-phosphate by a protein fraction from liver, first described by *Cori* and coworkers. We have been able to confirm the scheme of this reaction proposed by *Hers & Kusaka*: splitting of fructose-1-phosphate into two 3-carbon chains, formation of glyceraldehyde-phosphate from dihydroxyacetone-phosphate, condensation of the two triose-phosphates to form hexose-diphosphate, dephosphorylation of the latter in position 1 by the action of specific phosphatase (diphosphofructose-1-phosphatase).

7. The phosphatase has been obtained free from the other enzymes. It has been definitely proved that the split product is fructose-6-phosphate. The activity of the phosphatase depends on the presence of Mg^{++} , Mn^{++} or Co^{++} .

8. In combining 1-phosphofructaldolase (free from phosphatase), phosphatase (free from aldolase), crystalline muscle aldolase, triose isomerase and hexose isomerase, we have obtained an enzyme system transforming fructose-1-phosphate into glucose-6-phosphate.

Zürich, Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

30. Recherches dans la série des cyclitols XVI.

Sur quelques cyclohexane-tétrols-1,2,3,4

par Th. Posternak et H. Friedli.

(15 XII 52)

Si dans la nature on rencontre assez fréquemment des cyclohexane-hexols (inositols) et des cyclohexane-pentols (quercitols) on n'a signalé jusqu'à présent qu'un seul cyclohexane-tétrol naturel, le bétitol isolé de la mélasse de sucre de betterave¹). On a décrit par contre un certain nombre de cyclohexane-tétrols synthétiques ou semi-synthétiques; ajoutons que la configuration exacte de la plupart de ces substances était inconnue.

Nous nous sommes proposé de préparer des cyclohexane-tétrols de constitution et de configuration bien déterminées dans le but de procéder à diverses expériences biochimiques (étude de l'action vitaminique, oxydation par *Acetobacter suboxydans*, etc.). Le présent mémoire concerne des cyclohexane-tétrols-1,2,3,4. Parmi les tétrols

¹) E. v. Lippmann, B. 34, 1159 (1901).

synthétiques mentionnés plus haut, certains possèdent cette constitution; voici quelques indications à leur sujet:

En 1932 *Michael*¹⁾ cyclisait le diiodo-1,6-didésoxy-1,6-diméthylène-mannitol en le soumettant à l'action de l'argent moléculaire et obtenait, sous forme de dérivé diméthylénique, un tétrol dextrogyre auquel il attribuait la configuration Ia. En 1933 *P. Bedos & A. Ruyer*²⁾ préparaient par traitement du cyclohexadiène-1,3 au moyen de l'acide perbenzoïque une substance à laquelle ils attribuèrent la constitution X d'un diépoxy-cyclohexane-1,2,3,4. Ce dernier leur fournit par hydrolyse deux tétrols de configuration indéterminée fondant resp. à 210° et à 187°. Deux ans plus tard, *Zelinski et coll.*³⁾ préparaient par hydroxylation du cyclohexadiène-1,3 au moyen du permanganate un autre tétrol fondant à 157°. Un cinquième cyclohexane-tétrol a été obtenu par hydrogénation du conduritol(VII) isolé de l'écorce de condurango. La configuration de ce dernier étant bien établie⁴⁾, celle du dihydro-conduritol (III) en découle sans autres⁵⁾.

Les produits de départ de nos propres synthèses furent les deux cyclohexènes-3-diols-1,2 *cis* (V) et *trans* (VI) qui étaient déjà connus. Le premier s'obtient sous forme d'un mélange de dérivés acétylé et acétyl-glycolylé par traitement du cyclohexadiène-1,3 au moyen du tétra-acétate de plomb⁶⁾; nous l'avons purifié par l'intermédiaire de son di-p-nitrobenzoate. La substance VI se prépare le plus commodément à partir du dibromure de cyclohexadiène sous l'action des alcalis aqueux⁷⁾ dans des conditions que nous avons précisées.

Pour les convertir en tétrols, nous avons hydroxylé la double liaison des deux cyclohexène-3-diols-1,2 en les soumettant d'une part à l'action du chlorate d'argent en présence d'acide osmique, d'autre part à celle de l'acide perbenzoïque en solution aqueuse. L'action sur une double liaison du premier réactif conduit dans la règle, comme on sait, à la production d'un glycol-1,2 *cis*. L'emploi de l'acide perbenzoïque en solution aqueuse n'a pas encore été signalé à notre connaissance; il permet d'hydroxyler directement une double liaison avec formation d'un glycol *trans*. Ainsi que dans le mode opératoire habituel, il se forme probablement comme produit intermédiaire un époxyde, mais sous une forme activée susceptible de réagir instantanément avec l'eau à température ordinaire⁸⁾.

1) A. **496**, 96 (1932).

2) C. r. **196**, 625 (1933).

3) *Zelinski, Denisenko & Eventova*, C. r. Acad. Sc. URSS, **1**, 313 (1935).

4) *G. Dangschat & H. O. L. Fischer*, Naturw. **27**, 756 (1939); *Kern, Fricke & Steger*, Arch. Pharm. **278**, 145 (1940).

5) Mentionnons encore ici les autres cyclohexane-tétrols synthétiques connus actuellement; la configuration d'aucun d'entre eux n'a d'ailleurs été complètement établie. Deux tétrols-1,2,3,5 ont été obtenus à partir de l'acide quinique (*G. Dangschat & H. O. L. Fischer*, Naturw. **27**, 756 (1939)). D'autre part une substance représentant sans doute un tétrol-1,2,4,5 a été préparée par hydroxylation du cyclohexadiène-1,4 au moyen du permanganate (*Zelinski & Titowa*, B. **64**, 1399 (1931)).

6) *Criegee*, A. **481**, 263 (1930).

7) *Bedos & Ruyer*, C. r., **204**, 1350 (1937).

8) On pourrait aussi employer l'acide monoperphthalique qui présente l'avantage d'être plus soluble dans l'eau que l'acide perbenzoïque.

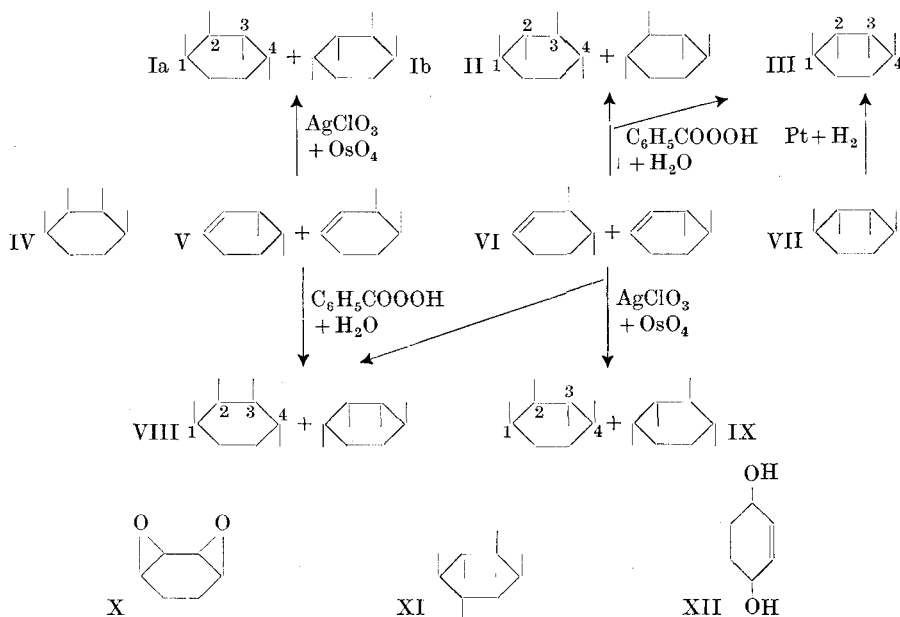
Traité par l'acide perbenzoïque en solution aqueuse, le cyclohexène-3-diol-1,2 *trans* (VI) fournit un mélange de deux tétrols fondant resp. à 210° et à 187°. Ils sont identiques aux substances obtenues par *Bedos & Ruyer* par hydrolyse du dioxyde de cyclohexadiène X. D'après ce qui vient d'être indiqué sur l'action de l'acide perbenzoïque, ces deux tétrols doivent répondre aux formules II et III. La substance de F. 210° est effectivement identique au dihydroconduiritol (III), ainsi que nous l'avons constaté par comparaison directe avec un échantillon préparé à partir du conduiritol naturel. Le tétrol de F. 187° doit alors représenter le *d,l*-cyclohexane-tétrol 1,3/2,4 (II).

Sous l'action du chlorate d'argent en présence d'acide osmique, le cyclohexène-3-diol-1,2 *trans* (VI) fournit un mélange de deux nouveaux tétrols; l'un formé en quantité prépondérante fond à 142°, l'autre à 157°. Ils répondent, d'après leur mode de formation, aux formules VIII et IX. Lorsque nous avons soumis le cyclohexène-3-diol-1,2 *cis* (V) à l'action de l'acide perbenzoïque en solution aqueuse, nous n'avons obtenu qu'un seul des deux tétrols VIII et IX prévus par la théorie; il fond à 157° et est identique à la substance de même F. fournie par oxydation osmique du diol *trans*.

Pour trancher entre les formules VIII et IX, nous avons comparé les vitesses d'oxydation des deux substances par l'acide periodique, en solution très diluée, dans des conditions identiques. On peut s'attendre à ce que le composé VIII qui contient 3 OH vicinaux *cis* soit attaqué plus rapidement que son isomère IX qui n'en contient que deux. Nous attribuons pour cette raison la configuration VIII (*d,l*-cyclohexane-tétrol-1,2,3/4) à la substance de F. 157°, qui est oxydée plus rapidement, et la configuration IX (*d,l*-cyclohexane-tétrol-1,2,4/3) au produit de F. 142°. Nous avons constaté d'autre part que le tétrol VIII (F. 157°) est identique à la substance obtenue par *Zelinski* par hydroxylation du cyclohexadiène au moyen du permanganate alcalin. Il est possible que lors de la réaction de *Zelinski*, il se forme intermédiairement le cyclohexène-2-diol-1,4 *trans* (XII) résultant d'une oxydation en 1,4 du diène. Les deux tétrols VIII et IX se laissent oxyder biochimiquement par *Acetobacter suboxydans*. Des oxydations incomplètes nous ont permis d'obtenir, à partir de ces deux substances racémiques, des tétrols résiduels lévogyres. Nous laissons ouverte la question si ces produits résiduels sont optiquement purs ou contiennent encore une certaine quantité de racémique.

Le traitement du cyclohexène-3-diol-1,2 *cis* par le chlorate d'argent en présence d'acide osmique ne nous a de nouveau fourni qu'un seul des deux tétrols I et IV prévus par la théorie. On voit immédiatement que la substance IV est inactive par compensation intramoléculaire alors que le composé I est asymétrique et susceptible par conséquent d'activité optique. L'oxydation incomplète

de notre produit par *Acetobacter suboxydans* nous a permis d'isoler un tétrol résiduel lévogyre, preuve que le substrat de cette oxydation biochimique était primitivement une forme racémique et représentait par conséquent le *d,l*-cyclohexane-tétrol-1,2/3,4 (Ia + Ib). Comme nous l'avons mentionné, *Michael* a indiqué l'obtention, par cyclisation d'un dérivé du mannitol, d'une substance optiquement active (F. 229°; $[\alpha]_D^{19} = +31,6^\circ$) à laquelle il a attribué la formule Ia. Le tétrol résiduel de l'oxydation biochimique en diffère quelque peu par son F. (218°) et considérablement par la valeur absolue de son pouvoir rotatoire qui est beaucoup plus élevée ($[\alpha]_D^{23} = -74^\circ$); il est d'ailleurs possible que notre tétrol résiduel ne soit pas encore optiquement pur et que la rotation spécifique des antipodes purifiés soit encore plus élevée. Pour le moment, nous ne pouvons expliquer ces divergences. Faisons remarquer que *Michael* a effectué sa cyclisation dans des conditions assez brutales (8 h. de chauffe à 165°–170°) qui n'excluent pas une transposition de sa substance.



Une confirmation des configurations attribuées à nos tétrols a été apportée par la cinétique de leur oxydation par l'acide periodique. Lorsqu'on les soumet en solution très diluée, dans des conditions identiques, à l'action de ce réactif, on constate que les vitesses d'oxydation mesurées au début de la réaction diminuent dans l'ordre I, VIII, III, IX, II. Il faut bien entendu s'abstenir ici de comparer les substances VIII et IX auxquelles leur configuration a été attribuée précisément sur la base de la cinétique de leur oxydation periodique. Mais, d'autre

part, on pouvait s'attendre à ce que la substance I qui contient deux groupes différents d'hydroxyles vicinaux *cis* fût oxydée le plus rapidement. Le tétrol III qui, de même que le composé IX, ne contient que deux OH voisins *cis*, est oxydé moins rapidement que le tétrol VIII qui en contient trois. Enfin le composé II dont tous les hydroxyles vicinaux sont en *trans* donne lieu, comme on pouvait le prévoir, à l'oxydation la plus lente.

Les actions des substances II, III, VIII et IX comme facteur de croissance vitaminique pour *Eremothecium Ashbyii* et *Neurospora crassa* (mutant inositolless) ont été étudiées par W. H. Schopfer¹⁾ qui ne leur a trouvé aucune activité. Faisons remarquer que les composés II, VIII et IX représentent les 3 tétrols théoriquement possibles dérivant du méso-inositol XI par remplacement de deux hydroxyles vicinaux par de l'hydrogène. Cette suppression de deux hydroxyles voisins du méso-inositol, quel que soit leur emplacement, provoque ainsi une absence totale d'activité vitaminique dans les conditions de culture utilisées.

Partie expérimentale²⁾.

Cyclo-hexadiène-1,3. Pour préparer le cyclohexadiène-1,3, nous avons essayé différentes méthodes décrites dans la littérature: distillation du dibromure de cyclohexène en présence de quinoléine³⁾, distillation de la résorcite en présence d'acide sulfurique⁴⁾, distillation de l'éthoxy-1-cyclohexène-2 sur de l'hydrogénosulfate de potassium⁵⁾. Nous avons opéré finalement d'après Ziegler⁶⁾. Par traitement du cyclo-hexène au moyen de la bromo-succinimide, on prépare le bromo-1-cyclohexène-2. Dans quelques essais nous avons opéré en présence de peroxyde de benzoyle⁷⁾, mais le rendement n'a pas été amélioré. En utilisant dans une suite de 12 préparations chaque fois le cyclohexène récupéré de l'opération précédente, nous avons obtenu un rendement global de 78%. Par distillation du composé bromé en présence de quinoléine, on obtient le cyclohexadiène avec un rendement moyen de 70%. Malgré le nombre relativement élevé d'opérations exigées par ce mode de préparation du cyclohexadiène, il représente la méthode la plus avantageuse, si l'on désire un produit pur.

Cyclohexène-3-diol-1,2 cis. Par oxydation du cyclohexadiène au moyen du tétracétate de plomb, on obtient un mélange d'acétate et d'acétyl-glycolate de cyclohexène-3-diol-1,2 *cis*. Pour isoler le diol, nous avons purifié les deux fractions d'après Criegee⁸⁾. Elles ont été ensuite réunies et saponifiées par 1 h. d'ébullition à reflux en présence de soude caustique aqueuse à 10% (50% d'excès). Après neutralisation par l'acide chlorhydrique, on extrait 48 h. à l'éther, dans un appareil à extraction continue. Après dessiccation sur le sulfate de sodium anhydre et évaporation de l'éther, on distille le diol dans le vide poussé (Eb. 0,01 mm 106–108°; rendement rapporté au cyclohexadiène 50%).

1) Bl. Soc. Chim. biol. **33**, 1126 (1951); nous remercions très vivement M. le Prof. Schopfer d'avoir bien voulu procéder à ces essais.

2) Tous les F. indiqués sont corrigés.

3) A. N. Crossley, Soc. **85**, 1416 (1904).

4) Senderens, C. r. **177**, 1184 (1923).

5) Hoffmann-Dam, C. **1926**, II, 2382.

6) A. **551**, 80 (1942).

7) H. Schmid & P. Karrer, Helv. **29**, 574 (1946).

8) A. **481**, 263 (1930).

Malgré son point d'ébullition constant le produit représente sans doute un mélange des stéréoisomères *cis* et *trans*. Le diol *cis* peut en être isolé par l'intermédiaire de son dérivé p-nitrobenzoylé qui a déjà été mentionné par *Bedos & Ruyer*¹⁾. On ajoute lentement, en refroidissant et en agitant, 18 g de diol dissous dans 40 cm³ de pyridine anhydre à une solution de 80 g de chlorure de p-nitrobenzoyle dans 250 cm³ de chloroforme sec. On laisse reposer 10 h. à température ordinaire, lave ensuite successivement à l'acide chlorhydrique dilué, au carbonate de sodium dilué et enfin à l'eau. Après évaporation du chloroforme, on cristallise le résidu dans l'alcool: 33 g, F. 136—137° (*Bedos & Ruyer* indiquent F. 137°). Pour saponifier, on chauffe 15 min. à l'ébullition à reflux avec 1,5 fois la quantité théorique de baryte méthanolique 1-n. On dilue ensuite de 3 vol. d'eau, élimine les ions Ba⁺⁺ par la quantité strictement nécessaire d'acide sulfurique et concentre dans le vide au $\frac{1}{10}$ du volume initial. On éloigne par filtration l'acide p-nitrobenzoïque séparé. Après alcalinisation à la phénolphthaléine, on extrait durant 48 h. à l'éther dans un appareil à extraction continue. Après dessiccation sur du sulfate de sodium anhydre et évaporation de l'éther, le résidu est distillé dans le vide poussé. E. 0.01 mm 105—106°. Rendement de la saponification: 72—80%. Le produit fournit par hydrogénation catalytique 90% de cyclohexane-diol-1,2 *cis* purifié, F. 100°.

Cyclohexène-3-diol-1,2 trans. On introduit en agitant 88 g de brome dissous dans 400 cm³ de chloroforme dans un mélange de 44 g de cyclohexadiène-1,3 et de 300 cm³ de chloroforme, la température étant maintenue à 5°. Après évaporation du solvant, il reste un miel consistant essentiellement en dibromo-1,4-cyclohexène-2 et utilisable tel quel pour la suite. On l'agite à température ordinaire, à la machine, avec une solution de 100 g de potasse caustique dans 800 cm³ d'eau. Au bout de 4 jours il se forme un mélange homogène. On neutralise par l'acide chlorhydrique, évapore dans le vide, extrait le diol à l'acétate d'éthyle et recristallise dans le même solvant. Obtenu 35 g, F. 76°; *Bedos & Ruyer* indiquent F. 77°.

Cyclohexane-tétrols-1,4/2,3 (III) et d,l-1,3/2,4 (II). a) A partir du cyclohexène-3-diol-1,2 *trans*. 1 g de cyclohexène-3-diol-1,2 *trans* (VI) est dissous dans 195 cm³ d'une solution aqueuse 0,05-m. d'acide perbenzoïque²⁾. Au bout de 48 h. de séjour à température ordinaire, la réaction est terminée³⁾. On évapore à sec dans le vide et élimine, par extraction à l'éther, l'acide benzoïque. Le résidu non soluble dans l'éther est recristallisé dans 40 cm³ d'alcool absolu. Après deux recristallisations on obtient 0,800 g d'aiguilles F. 210° (*Bedos & Ruyer* 210°); il en est de même de leur mélange avec du dihydroconduiritol III (F. 210°) préparé par hydrogénation catalytique, en présence de PtO₂ du conduiritol⁴⁾ (*Dangschat & Fischer* indiquent F. 204°). Les solutions-mères alcooliques contiennent un mélange des deux tétrols-1,4/2,3 et 1,3/2,4, qui a été séparé par l'intermédiaire des dérivés benzoylés. Après évaporation à sec, on dessèche soigneusement le résidu qu'on redissout dans 0,7 cm³ de pyridine anhydre et traite à 0°, par 0,6 cm³ de chlorure de benzoyle. Après 12 h. de séjour à température ordinaire, on reprend par l'eau, agite avec du carbonate de sodium, lave ensuite à l'acide chlorhydrique dilué et à l'eau, et sèche. La poudre microcristalline est ensuite traitée par l'éther qui dissout facilement le tétrabenzoate du tétrol-1,4/2,3. Après recristallisation dans l'alcool aqueux, F. 145° (*Bedos & Ruyer* indiquent F. 146°). La fraction insoluble dans l'éther est recristallisée dans l'acide acétique glacial; on obtient ainsi 100 mg de tétrabenzoate de tétrol-1,3/2,4 F. 258° (*Bedos & Ruyer* 260°). Pour le saponifier, on le chauffe à reflux, pendant 25 min. en suspension dans un mélange de 3 cm³ d'alcool absolu et de 3 cm³ de baryte méthylalcoolique 1-n. Après addition de 24 cm³ d'eau, on maintient encore 3 min. à l'ébullition.

¹⁾ C. r. 204, 1350 (1937).

²⁾ Préparé d'après Organic Syntheses, Collective Vol. II, 431 (1932). La solubilité de l'acide perbenzoïque cristallisé dans l'eau à 15° permet de préparer des solutions 0,06-m.

³⁾ On peut aussi dissoudre le diol dans une quantité moins grande d'eau et agiter à la machine avec 1,4 g d'acide perbenzoïque solide.

⁴⁾ Le conduiritol a été obtenu à partir de l'écorce de condurango d'après *Kern & Frick*, Pharm. Zentralhalle 80, 350 (1939).

Après élimination des ions Ba^{++} par la quantité strictement nécessaire d'acide sulfurique 2-n., on concentre dans le vide et élimine l'acide benzoïque par extraction à l'éther. La solution aqueuse est évaporée à sec; son résidu fournit après recristallisation dans un peu d'alcool 18 mg de tétrol-1,3/2,4 (II) F. 187° (fines aiguilles groupées en houppettes; *Bedos & Ruyer* indiquent F. 187°).

b) *D'après Bedos & Ruyer à partir du cyclohexadiène-1,3.* Ces auteurs ont obtenu les deux tétrols par hydratation du dioxyde de cyclohexane-diène-1,3 (X). A notre connaissance, ils n'ont jamais publié les détails de cette préparation qu'ils mentionnent d'une manière extrêmement succincte. Nous décrivons pour cette raison notre mode opératoire.

1 g de cyclohexadiène est traité par une solution de 1,7 g d'acide perbenzoïque (0,9 mol.) dans 19 cm³ de chloroforme absolu. Après 78 h. de séjour à température ordinaire, l'oxydant est complètement consommé. Vu la sensibilité à l'action de l'eau du produit de réaction, nous avons éliminé l'acide benzoïque en milieu anhydre, en agitant avec une suspension de 5 g de carbonate de sodium bien desséché dans 10 cm³ de chloroforme. Après essorage et distillation du chloroforme dans le vide, on fractionne le mélange sous 15 mm. Deux fractions principales ont été recueillies: 1° 600 mg (E_{15} 45–50°); 2° 250 mg (E_{15} 70–80°). La première fraction consiste essentiellement en mono-oxyde de cyclohexadiène, la deuxième en dioxyde. Cette dernière a été hydrolysée par 10 min. de chauffe à 98° avec 1 cm³ d'eau et une goutte d'acide sulfurique 2-n. Après neutralisation par la soude caustique, évaporation à sec, extraction à l'alcool absolu pour éliminer le sulfate de sodium et évaporation de l'alcool, il reste un miel qu'on extrait à l'éther. Le résidu insoluble dans l'éther (90 mg; F. 120–130°) est benzoylé par le chlorure de benzoyle dans la pyridine. Le mélange des deux tétrabenzoylates fondant respectivement à 145° et à 260° est séparé par extraction à l'éther comme il a été indiqué plus haut. Les F. de mélange indiquent l'identité avec les produits benzoylés obtenus à partir du cyclohexène-3-diol-1,2 *trans*.

d,l-Cyclohexane-tétrols- 1,2,3/4 (VIII) et 1,2,4/3 (IX). Par oxydation du diol VI au moyen du chlorate d'argent en présence de tétroxyde d'osmium. 2,12 g de cyclohexène-3-diol-1,2 *trans* (VI) sont ajoutés à une solution de 1,14 g de chlorate d'argent et de 4 mg de tétroxyde d'osmium dans 30 cm³ d'eau. On laisse reposer à température ordinaire à l'abri de la lumière, jusqu'à disparition des ions Ag^+ de la solution, ce qui se produit au bout de 2–3 jours. Après filtration du chlorure d'argent et évaporation du filtrat dans le vide, on élimine l'excès de diol de départ par lavage à l'éther; il reste 2,5 g de tétrols bruts, insolubles dans l'éther, F. 110–120°. Après deux recristallisations dans l'alcool, on obtient 1,9 g de *d,l*-tétrol-1,2,4/3 (IX) F. 142° (petits prismes trapus).

3,83 mg subst. ont donné 6,861 mg CO₂ et 2,73 mg H₂O

C₆H₁₂O₄ Calculé C 48,62 H 8,16% Trouvé C 48,88 H 7,98%

Les solutions-mères alcooliques sont évaporées à sec; le résidu dissous dans la pyridine est benzoylé dans les conditions habituelles. Par traitement à l'éther, on sépare les benzoates en une fraction soluble et une fraction insoluble. La partie peu soluble dans l'éther (1 g) fond après recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole à 154–155°. Par saponification au moyen de la baryte méthanolique, elle fournit du tétrol IX F. 142° et représente ainsi le *tétra-benzoate* de ce dernier.

3,625 mg subst. ont donné 9,595 mg CO₂ et 1,58 mg H₂O

C₃₄H₂₈O₈ Calculé C 72,33 H 5,00% Trouvé C 72,23 H 4,88%

La fraction des benzoates solubles dans l'éther constitue un miel incristallisable. Après saponification au moyen de la baryte méthanolique, on obtient un composé F. 157° après recristallisation dans l'alcool (35 mg; fines aiguilles groupées en boules); il représente le *d,l*-cyclohexane-tétrol-1,2,3/4 (VIII) (voir plus loin).

C₆H₁₂O₄ Calculé C 48,62 H 8,16% Trouvé C 48,70 H 7,74%

Préparation du tétrol VIII à partir du cyclohexène-3-diol-1,2 cis. On a procédé exactement dans les mêmes conditions que pour l'oxydation du diol *trans* VI au moyen

d'une solution aqueuse d'acide perbenzoïque. 1,2 g de diol V ont fourni ainsi un produit homogène fondant, après recristallisation dans 20 parties d'alcool, à 156—157° (870 mg). Il est identique (F. de mélange) au tétrol VIII décrit plus haut.

Son *tétrabenzotate* préparé par benzylation dans la pyridine dans les conditions habituelles est soluble dans l'alcool et dans l'éther. Recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, il fond à 154°.

3,755 mg subst. ont donné 9,970 mg CO₂ et 1,70 mg H₂O

C₃₄H₂₈O₈ Calculé C 72,33 H 5,00% Trouvé C 72,45 H 5,07%

L'oxydation du cyclohexadiène-1,3 au moyen du permanganate de potassium dans les conditions décrites par Zelinski fournit avec un rendement de 14% du *d,l*-tétrol-1,2,4/3 VIII (F. 157°) identifié par son F. de mélange, ainsi que par celui de son tétrabenzotate (F. 154°).

(-)-Cyclohexane-tétrol-1,3,4/2. Une partie de levure de boulanger est traitée 5 min. à l'ébullition par 10 parties d'eau du robinet. Après centrifugation, 40 cm³ du liquide sont additionnés de 1,2 g de *d,l*-tétrol IX et de 80 mg de sorbitol. On répartit dans deux erlenmeyers de 100 cm³ et, après 15 min. de stérilisation à l'autoclave à 115°, on inocule au moyen d'une culture d'*Acetobacter suboxydans* et laisse 15 jours au thermostat à 30°. Après filtration sur charbon et concentration dans le vide à 6 cm³, le liquide, qui réduit la liqueur de Fehling à froid, est traité par une solution de 1,5 cm³ de phénylhydrazine dans 3 cm³ d'acide acétique à 50%. Après un repos de 24 h. à la glacière on essore la phénylhydrazone amorphe et fortement colorée qui s'est séparée, alcalinise le filtrat à la baryte et extrait à l'éther l'excès de phénylhydrazine. Les ions Ba⁺⁺ sont ensuite précipités par la quantité strictement nécessaire d'acide sulfurique. On concentre ensuite à un volume de 3 cm³, neutralise par l'ammoniaque, traite par un petit excès de sous-acétate de plomb, filtre et débarrasse le filtrat des ions Pb⁺⁺ par l'hydrogène sulfuré. On évapore à sec et extrait le résidu finement pulvérisé et mélangé éventuellement à de la celite pendant 24 h. à l'acétate d'éthyle au soxhlet. Après évaporation du solvant organique, on recristallise le résidu dans l'alcool; 70 mg fondant à 156—159°; après 2 autres recristallisations le F. atteint 161°.

$c = 7,7$ (eau); $l = 0,506$; $\alpha_D^{21} = -1,50^\circ \pm 0,05^\circ$; $[\alpha]_D^{21} = -38,5^\circ \pm 1,3^\circ$.

3,890 mg subst. ont donné 6,920 mg CO₂ et 2,79 mg H₂O

C₆H₁₂O₄ Calculé C 48,62 H 8,16% Trouvé C 48,55 H 8,03%

(-)-Cyclohexane-tétrol-1,2,3/4. A partir d'une culture de 5 jours d'*Acetobacter suboxydans* sur une solution de 1,2 g de *d,l*-tétrol VIII, on isole, de la manière qui vient d'être indiquée, 170 mg de tétrol résiduel qui, après recristallisation dans l'alcool, fournissent finalement 100 mg de F. 158—160°. Le mélange avec le racémique (F. 157°) fond de 135 à 145°.

$c = 4,7$ (eau); $l = 0,506$; $\alpha_D^{20} = -0,85^\circ \pm 0,05^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -35,8^\circ \pm 2^\circ$.

3,705 mg subst. ont donné 6,60 mg CO₂ et 2,74 mg H₂O

C₆H₁₂O₄ Calculé C 48,62 H 8,16% Trouvé C 48,61 H 8,28%

d,l-Cyclohexane-tétrol-1,2/3,4 (Ia + Ib). Pour réussir la préparation de ce tétrol, il est indispensable de partir d'un cyclohexène-3-diol-1,2 *cis* (V) très soigneusement purifié par l'intermédiaire de son dérivé p-nitrobenzoylé. 3 g de diol, 1,59 g de chlorate d'argent et 7 mg de tétroxyde d'osmium sont dissous dans 75 cm³ d'eau. On laisse reposer, à l'abri de la lumière, à une température de 15—16°. La précipitation complète des ions Ag⁺ ne se produit qu'après 10—12 jours. On essore le chlorure d'argent; le filtrat est évaporé à sec et le résidu lavé à l'éther est cristallisé dans 5 cm³ d'alcool absolu. Après 3 recristallisations, on obtient 1,85 g de F. 216° (longs prismes aplatis). La substance peut aussi être recristallisée dans l'eau; elle retient alors 2 H₂O de cristallisation et fond vers 115° pour se resolidifier après perte d'eau et fondre de nouveau à 216°.

3,725 mg subst. ont donné 6,565 mg CO₂ et 2,73 mg H₂O

C₆H₁₂O₄ Calculé C 48,62 H 8,16% Trouvé C 48,09 H 8,20%

Le *dérivé tétra-acétylé* préparé par 5 min. d'ébullition dans l'anhydride acétique en présence de chlorure de zinc fond, après recristallisation dans l'alcool, à 110° (petits prismes allongés).

3,56 mg subst. ont donné 6,985 mg CO₂ et 2,11 mg H₂O

C₁₄H₂₀O₈ Calculé C 53,16 H 6,37% Trouvé C 53,54 H 6,63%

(–)-*Cyclohexane-tétrol-1,2/3,4*. A partir d'une culture de 15 jours d'*Acetobacter suboxydans* sur 2 g de *d,l*-tétrol Ia + Ib, on isole, en procédant comme il a déjà été indiqué dans des cas analogues, le tétrol résiduel. Après de nombreuses recristallisations dans l'alcool, le F. atteint 218° (155 mg); le mélange avec le racémique primitif (F. 216°) fond à 216–217°.

$c = 11,4$ (eau); $l = 0,506$; $\alpha_D^{23} = -4,25^\circ \pm 0,05^\circ$; $[\alpha]_D^{23} = -73,7^\circ \pm 0,9^\circ$.

3,725 mg subst. ont donné 6,645 mg CO₂ et 2,68 mg H₂O

C₆H₁₂O₄ Calculé C 48,62 H 8,16% Trouvé C 48,68 H 8,05%

Oxydations périodiques. On a procédé dans les conditions employées par Posternak & Ravena¹⁾. 0,5 cm³ de sol. $1,18 \cdot 10^{-2}$ -m. de tétrol sont introduits dans 150 cm³ H₂O; on ajoute 2,5 cm³ de KIO₄ $1,74 \cdot 10^{-2}$ -m. et 0,5 cm³ H₂SO₄ 1-n. Après un laps de temps déterminé, on ajoute rapidement 2,5 cm³ de CH₃COONa, 3 H₂O à 20% et environ 200 mg de KI solide²⁾ et titre par Na₂S₂O₃ 0,01-n. en présence d'amidon. Les chiffres obtenus sont défalqués de ceux fournis par un essai témoin sans tétrol.

Temps en minutes	Tétrol- 1,3/2,4 (II)	Tétrol- 1,2,4/3 (IX)	Tétrol- 1,4/2,3 (III)	Tétrol- 1,2,3/4 (VIII)	Tétrol- 1,2/3,4 (I)
10	(0,12)	0,23	0,38	0,76	0,80
15	0,12	0,38	0,55	0,88	0,96
20	0,17	0,42	0,71	1,00	1,10
1440	2,95	3,15	3,20	2,97	3,25

La consommation est exprimée en mol. KIO₄ par mol. de tétrol.

RÉSUMÉ.

Les auteurs ont préparé les substances suivantes et en ont établi la configuration: *d,l*-cyclohexane-tétrol-1,2/3,4 (Ia + Ib), *d,l*-cyclohexane-tétrol 1,3/2,4 (II), *d,l*-cyclohexane-tétrol-1,2,3/4 (VIII), *d,l*-cyclohexane-tétrol-1,2,4/3 (IX) et cyclohexane-tétrol-1,4/2,3 (III) (dihydro-conduritol). Par oxydation biochimique incomplète, les substances I, VIII et IX ont fourni des tétrols résiduels lévogyres.

Lausanne, Laboratoire de
Chimie organique de l'Université.

¹⁾ Helv. **30**, 449 (1947).

²⁾ Ce qui correspond à un très grand excès de KI; cf. Fleury, Courtois & Bieder, Bl. [5], **19**, 118 (1952).