

80. Recherches dans la série des cyclites VI.

Sur la configuration de la méso-inosite, de la scyllite et d'un inosose obtenu par voie biochimique (scyllo-ms-inosose)

par Théodore Posternak.

(15. V. 42.)

La communication V¹⁾ de cette série avait été consacrée à un inosose obtenu par *Kluyver* aux dépens de la méso-inosite par l'action d'*Acetobacter suboxydans*. Nous avons montré que, par réduction au moyen de l'amalgame de sodium, ce cyclose donne naissance d'une part à de la méso-inosite, d'autre part à une cyclite qui ressemble beaucoup à la scyllite. M. le Prof. *D. Ackermann* (Würzburg) ayant eu récemment la grande obligeance de mettre à notre disposition un échantillon de scyllite naturelle tiré du foie de requin, nous avons pu, par des points de fusion de mélange, établir définitivement son identité avec le composé obtenu à partir de l'inosose.

Dans la présente communication, nous nous occuperons de la configuration du cyclose.

Comme nous l'avons déjà signalé, l'inosose de *Kluyver* est optiquement inactif. En raison du mode de préparation biochimique de la substance, il est extrêmement probable que cette inactivité résulte d'une compensation intra-moléculaire: le cyclose admet donc un plan de symétrie.

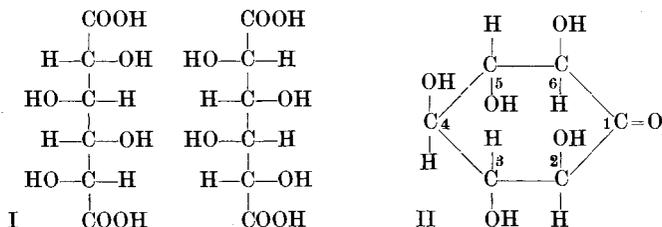
L'inosose de *Kluyver* se laisse oxyder aisément par le permanganate en présence d'une petite quantité de carbonate de sodium. Il se produit ainsi avec une facilité particulière une rupture du cycle entre le groupe carbonyle et un des atomes de carbone voisins. Si l'on emploie une quantité d'oxydant correspondant à 1,7 at. O actif, on obtient avec un rendement de 10—15% un acide tétra-oxy-adipique qui a été isolé sous forme de son sel acide de potassium $C_6H_9O_8K$. Ce sel est peu soluble dans l'eau et ressemble beaucoup au *d,l*-saccharate acide de potassium, ce qui fait qu'au début, comme nous l'avons indiqué dans une communication préliminaire, nous le primes pour ce composé²⁾. Un examen plus attentif permet toutefois de déceler des différences dans l'aspect des deux sels. Parmi les autres acides tétraoxy-adipiques entrant en ligne de compte figurait avant tout l'acide *d,l*-idosaccharique³⁾. La forme racémique de l'acide

¹⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **24**, 1045 (1941).

²⁾ *C. r. Soc. phys. hist. nat. Genève*, **58**, 44 (1941). Les formules de configuration indiquées dans cette communication doivent bien entendu être rectifiées.

³⁾ En raison des deux formules de configuration possibles de la méso-inosite (voir plus loin).

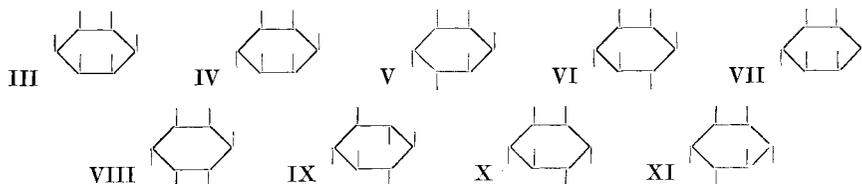
idosaccharique était encore peu étudiée¹). Nous l'avons préparée à partir d'échantillons commerciaux des *d*- et *l*-xyloses et nous l'avons caractérisée par son sel acide de potassium, son sel de cuivre, sa combinaison dibenzalique et par l'éther diméthylque de cette dernière. Toutes ces substances sont identiques aux dérivés correspondants de l'acide formé par oxydation de l'inosose.



Si l'on tient compte de la symétrie de la molécule et de la formation d'acide *d,l*-idosaccharique I par oxydation, on voit que l'inosose de *Kluyver* est représenté par la formule II.

La formule que nous venons d'attribuer au cyclose permet d'établir la configuration de la *méso*-inosite et de la *scyllite*.

Rappelons qu'un cyclohexane-hexol peut exister sous 9 formes stéréoisomères (formules schématiques III—XI); deux d'entre elles (X et XI) dépourvues de plan et de centre de symétrie représentent respectivement les inosites actives *d*- et *l*-²).



Il y a quelques années, *S.* et *Th. Posternak*³) avaient attribué à la *méso*-inosite la formule IV $\frac{1,2,3,4,5}{6}$ pour les raisons suivantes:

1^o L'existence d'un diphosphate et d'un tétraphosphate d'inosite optiquement actifs permet d'éliminer la formule III dont tous les dérivés di- et tétra-substitués sont symétriques.

2^o L'existence d'un monophosphate naturel optiquement inactif permet d'éliminer la formule V dont tous les dérivés mono-substitués sont asymétriques.

3^o L'oxydation de la *méso*-inosite fournit de l'acide *d,l*-saccharique et une substance identique à l'acide allomucique d'*Emil Fischer*, acide auquel cet auteur attribuait la formule XII⁴).

¹) *Behrend* et *Heyer* (A. 418, 294 (1919)) l'ont obtenue, pour la première fois, par oxydation de l'acide muconique.

²) *Th. Posternak*, *Helv.* 19, 1007 (1936).

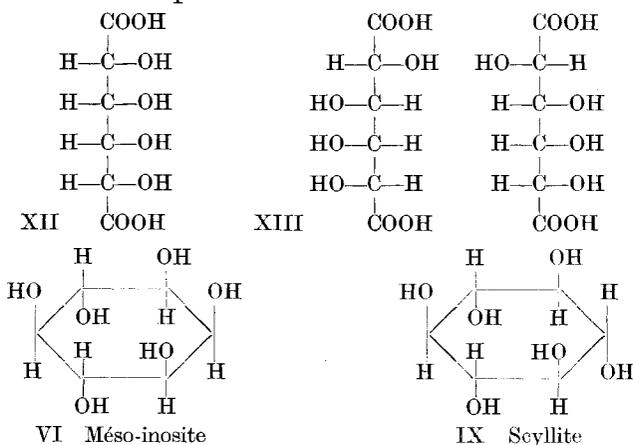
³) *Helv.* 12, 1165 (1929).

⁴) *B.* 24, 2136, 2183 (1891).

Plus tard, *Th. Posternak*¹⁾ constata que l'acide d'*Emil Fischer* ne répond pas à la formule XII, mais représente en réalité l'acide *d,l-talomucique* XIII. Comme nous l'avons signalé à l'époque²⁾ ce fait rend possible, outre la formule IV $\frac{1,2,3,4,5}{6}$, encore la formule VI $\frac{1,2,3,5}{4,6}$: en effet, ces deux configurations sont compatibles avec la formation des acides *d,l-talomucique* et *d,l-saccharique*.

Etant donné la configuration II de l'inosose de *Kluyver*, la scyllite et la méso-inosite qui en dérivent par réduction doivent répondre aux formules VI et IX. La formule VI seule, comme nous venons de le voir, peut rendre compte de la formation d'acide *d,l-talomucique* et d'acide *d,l-saccharique* par oxydation: elle représente donc la méso-inosite. A la scyllite correspond alors forcément la formule IX, formule « *trans* » ne contenant pas d'hydroxyles voisins en position *cis*.

Lors de la formation de l'inosose II par oxydation de la méso-inosite, la bactérie s'attaque donc au centre d'un groupe de trois hydroxyles voisins en position *cis*.



Les principaux résultats de ce travail étaient déjà acquis lorsque parut une note sans détails expérimentaux de *Gerda Dangschat*³⁾. Cet auteur a pu préparer, à partir d'une monoacétone-inosite, un tétra-acétate de méso-inosite qui, par oxydation, lui a fourni de l'acide *d,l-tétra-acétyl-idosaccharique*; les conclusions qu'elle en tire au sujet de la configuration de la méso-inosite concordent avec les nôtres.

Sur la nomenclature des inososes. Un inosose (penta-oxy-cyclohexanone) peut exister sous 16 formes stéréoisomères comprenant 4 configurations symétriques et 6 couples d'antipodes optiques. On ne connaît actuellement que deux de ces formes. Le moment paraît toutefois venu de proposer une nomenclature de ces cyclohexanes.

¹⁾ Helv. **18**, 1283 (1935).

²⁾ Helv. **18**, 1284 (1935).

³⁾ Naturwiss. **30**, 146 (1942).

Lorsque la configuration d'un inosose est connue, on emploiera avantagement, comme ont bien voulu nous le suggérer MM. Prof. *Kluyver* et *Verkade*, une notation inspirée de celle de *Lespieau* et *Maquenne*¹⁾; on indiquera donc au-dessus et au-dessous d'une barre de fraction les numéros des hydroxyles situés d'un même côté du plan du cycle: le cyclose préparé par voie biochimique représente ainsi le $\frac{2,4,6}{3,5}$ inosose. D'autre part on peut désigner commodément un inosose au moyen des noms des deux cyclites auxquelles il donne naissance par réduction. Nommons d'une manière générale méso-inososes, en abrégé ms-inososes, tous les cycloses dérivés de la méso-inosite. L'inosose préparé par voie biochimique recevra alors le nom de *scyllo-ms-inosose*; l'inosose préparé par oxydation nitrique qui, par réduction, fournit, à côté de méso-inosite, de l'épi-inosite²⁾, sera nommé *épi-ms-inosose*.

Partie expérimentale.

Identification avec la scyllite d'une des cyclites obtenue par réduction de l'inosose de Kluyver.

L'échantillon de scyllite de foie de requin (*Acanthia vulgaris*) mis à notre disposition par M. le Prof. *Ackermann* fondait à 352—353° (corr.; bloc *Maquenne*); son mélange avec la cyclite obtenue à partir de l'inosose fondait à la même température. L'hexa-acétate préparé à partir de la scyllite naturelle par l'anhydride acétique en présence de chlorure de zinc fondait à 299° (corr.; bloc *Maquenne*); il en était de même de son mélange avec le dérivé hexa-acétylé du produit « synthétique ».

Acide d,l-idosaccharique.

Préparation des acides idosacchariques optiquement actifs. Nous sommes partis des *d*- et *l*-xyloses qui actuellement se trouvent tous deux dans le commerce (*Hoffmann-La Roche & Cie*). La méthode employée était celle de *Fischer* et *Fay*³⁾, à laquelle nous avons apporté quelques modifications.

10 gr. de xylose optiquement actif ont été abandonnés 8 jours à température ordinaire en présence de 20 cm³ d'acide cyanhydrique à 10% et de deux gouttes d'ammoniaque concentrée. On dilue ensuite de 50 cm³ d'eau, on ajoute 20 gr. d'hydroxyde de baryum cristallisé et on maintient à l'ébullition en récipient ouvert (en remplaçant l'eau évaporée) jusqu'à cessation du dégagement d'ammoniaque. On précipite ensuite l'excès d'hydroxyde de baryum en faisant passer un courant de gaz carbonique dans la solution chaude. Le filtrat du carbonate de baryum est évaporé à sec dans le vide. Le résidu additionné de 25 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et de 10 cm³ d'aldéhyde benzoïque est agité 4—5 heures à la machine. On essore l'acide dibenzal-idonique, on le lave à l'eau pour le débarrasser du chlorure de baryum entraîné et on le recristallise dans l'alcool

¹⁾ *L. Maquenne*, Les sucres, Paris, *Gauthier-Villars* 1900, p. 14.

²⁾ *Th. Posternak*, *Helv.* **19**, 1334 (1936).

³⁾ *B.* **28**, 1983 (1895); voir aussi *van Ekenstein* et *Lobry de Bruyn*, *R.* **18**, 305 (1899).

(4,5 gr.; p. de f. 215°); le filtrat débarrassé des ions Cl' et Ba'' par les procédés habituels fournit par évaporation à sec de la lactone gulonique pure.

L'acide dibenzal-idonique a été décomposé par 3 heures d'ébullition à reflux en présence de 15 parties d'acide sulfurique à 2,5%. Après refroidissement, la solution est extraite à l'éther, débarrassée des ions SO₄'' par la quantité strictement nécessaire d'hydroxyde de baryum et enfin évaporée dans le vide.

L'oxydation des acides *d*- et *l*-idoniques a été effectuée exactement d'après la prescription de *Fischer* et *Fay*. Les acides idosacchariques isolés sous forme de sels de calcium ont été obtenus à l'état libre par traitement au moyen de la quantité strictement nécessaire d'acide oxalique; on les neutralise ensuite à chaud par la potasse caustique, à la phénolphthaléine. Les sels neutres de potassium ainsi obtenus sont incristallisables et très solubles dans l'eau.

d,l-Idosaccharate acide de potassium. Des solutions contenant des quantités égales de *d*- et de *l*-idosaccharate neutre de potassium sont mélangées et concentrées jusqu'à consistance sirupeuse. Après addition de 2—3 volumes d'acide acétique glacial, le sel acide de potassium cristallise rapidement; il est essoré et lavé successivement à l'acide acétique, à l'alcool et à l'éther et enfin recristallisé dans l'eau. A l'état pur, ce sel se sépare en grandes tables transparentes¹⁾ (parallélogrammes) dépourvues d'eau de cristallisation²⁾. Il se dissout facilement dans 4 parties d'eau bouillante; sa solubilité dans l'eau à 15° est de 2,7%.

4,515 mgr. subst. ont donné 4,820 mgr. CO₂ et 1,550 mgr. H₂O

30,1 mgr. subst. ont donné 10,5 mgr. K₂SO₄

C₆H₈O₈K Calculé C 29,01 H 3,66 K 15,76%

 Trouvé „ 29,12 „ 3,84 „ 15,65%

Les idosaccharates acides de potassium optiquement actifs sont beaucoup plus solubles dans l'eau que la forme racémique.

d,l-Idosaccharate de cuivre. Ce composé avait déjà été obtenu par *Behrend* et *Heyer*. Nous l'avons préparé de la manière suivante. 100 mgr. de *d,l*-idosaccharate acide de potassium sont dissous dans 0,40 cm³ NaOH n. On ajoute 0,4 cm³ d'une solution de 3 parties de nitrate de cuivre cristallisé dans 4 parties d'eau. Le sel de cuivre cristallise rapidement en grandes rosettes d'un bleu très pâle possédant la propriété de se colorer en bleu intense par déshydratation sous l'action de la chaleur. Comme l'ont indiqué *Behrend* et *Heyer*, ce sel contient 2 mol. d'eau de cristallisation.

46,1 mgr. subst. ont perdu à l'étuve à 150° 5,2 mgr. H₂O

46,1 mgr. subst. ont donné 11,7 mgr. CuO

C₆H₈O₈Cu · 2 H₂O Calculé H₂O 11,7 Cu 20,66%

 Trouvé „ 11,3 „ 20,3 %

¹⁾ A l'état moins pur le sel peut se séparer en petites aiguilles groupées ressemblant beaucoup aux cristaux du *d,l*-saccharate acide de potassium.

²⁾ *G. Dangschat* (loc. cit.) qui semble avoir eu le même composé entre les mains le considère comme dérivant d'un acide lactonique; nos analyses montrent que tel n'est certainement pas le cas.

*Acide d,l-dibenzal-idosaccharique*¹⁾. 200 mgr. de *d,l*-idosaccharate acide de potassium sont agités 20 heures à la machine en présence de 0,2 cm³ d'aldéhyde benzoïque et de 0,4 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le dérivé benzalique est essoré, lavé à l'eau et pressé sur une plaque poreuse (0,20 gr.). On le recristallise dans l'alcool. Longues aiguilles fondant en se décomposant vers 245° (chauffe rapide).

2,800 mgr. subst. ont donné 6,365 mgr. CO₂ et 1,210 mgr. H₂O

C ₂₀ H ₁₈ O ₈	Calculé C	62,15	H	4,70%
	Trouvé „	62,00	„	4,83%

d,l-Dibenzal-idosaccharate de méthyle. Il a été obtenu en traitant le produit précédent par le diazométhane dans l'éther anhydre. Après évaporation de l'éther, le produit est agité à froid en présence de carbonate de sodium dilué; la partie insoluble est recristallisée dans l'acide acétique glacial. Longues aiguilles très peu solubles dans l'éther et l'alcool chaud fondant sans décomposition à 272°.

3,725 mgr. subst. ont donné 8,730 mgr CO₂ et 1,825 mgr. H₂O

C ₂₂ H ₂₂ O ₈	Calculé C	63,74	H	5,36%
	Trouvé „	63,92	„	5,48%

Oxydation du scyllo-ms-inoose.

Isolement de l'acide d,l-idosaccharique.

3 gr. de scyllo-ms-inoose purifiés par l'intermédiaire de la phénylhydrazone sont dissous dans 300 cm³ d'eau; on refroidit à 0° et introduit 0,3 gr. de carbonate de sodium anhydre. En 20 minutes, on laisse couler goutte à goutte en agitant continuellement 96 cm³ de permanganate de potassium à 3,2% (1,7 at. O actif); la température est maintenue à 0° durant toute l'opération. On acidule ensuite par quelques gouttes d'acide acétique et on chauffe à l'ébullition pour coaguler le bioxyde de manganèse qui est essoré et lavé. Le liquide est additionné de 35 cm³ d'acétate neutre de plomb à 25%; on neutralise ensuite au tournesol par l'ammoniaque. Le précipité plombique est essoré, lavé et décomposé par l'hydrogène sulfuré. Après passage d'un courant d'air, le filtrat du sulfure de plomb (70 cm³) est traité à l'ébullition durant 30 minutes par 3 gr. de carbonate de calcium. On essore à chaud le mélange d'oxalate et de carbonate de calcium; le filtrat dépose après concentration dans le vide 0,8—0,9 gr. (séchés à l'air) de sel de calcium peu soluble contenant 14,2—14,3% Ca. Le sel calcique suspendu dans l'eau bouillante est décomposé par la quantité théorique d'acide oxalique.

On peut isoler rapidement l'acide *d,l*-idosaccharique de la manière suivante. Le filtrat de l'oxalate de calcium est neutralisé à la phénolphtaléine par la potasse caustique. On évapore jusqu'à consistance sirupeuse; par addition de 2—3 volumes d'acide acétique glacial, le *d,l*-idosaccharate acide de potassium cristallise bientôt; il est essoré et lavé

¹⁾ Le dérivé dibenzalique de l'acide *l*-idosaccharique (p. de f. 211°) avait déjà été préparé par *van Ekenstein* et *Lobry de Bruyn*, R. **19**, 180 (1900).

successivement à l'acide acétique, à l'alcool et à l'éther (0,52 gr.). Le produit encore très impur doit être recristallisé plusieurs fois dans l'eau.

On obtient un produit beaucoup plus pur en isolant l'acide par l'intermédiaire de son diphénylhydrazide. Le filtrat de l'oxalate de calcium est concentré à 4 cm³ environ et chauffé pendant 6 heures au bain-marie dans une éprouvette en présence de 0,7 cm³ de phénylhydrazine et de 0,7 cm³ d'acide acétique à 50 %; on ajoute de l'eau au fur et à mesure de l'évaporation. Le phénylhydrazide (0,50 gr.) est essoré et lavé successivement à l'eau, à l'alcool bouillant et à l'éther; il fond vers 218° (déc.). On le décompose par 15 minutes d'ébullition en présence de 5 cm³ de potasse normale; la solution épuisée à l'éther est acidifiée à l'acide acétique, puis évaporée; le résidu repris par 2—3 vol. d'acide acétique glacial fournit du *d,l*-idosaccharate acide de potassium (0,30 gr.) qu'on obtient pur après une recristallisation dans l'eau. La substance est optiquement inactive même après avoir été lactonisée par chauffe en présence d'acide chlorhydrique.

3,860 mgr. subst. ont donné 4,100 mgr. CO₂ et 1,320 mgr. H₂O
 4,590; 3,560 mgr. subst. ont donné 1,590; 1,255 mgr. K₂SO₄
 C₆H₉O₈K Calculé C 29,01 H 3,66 K 15,76%
 Trouvé „ 28,97 „ 3,83 „ 15,54; 15,82%

A partir du sel acide de potassium on a préparé de la manière décrite précédemment le sel de cuivre, le dérivé dibenzalique et son éther diméthylque. Tous ces produits sont identiques aux composés correspondants obtenus à partir de l'acide *d,l*-idosaccharique préparé à partir des xyloses :

Sel de cuivre.

29,66 mgr. subst. ont perdu à l'étuve à 150° 3,26 mgr. H₂O
 29,66 mgr. subst. ont donné 7,60 mgr. CuO
 C₆H₉O₈Cu · 2 H₂O Calculé H₂O 11,7 Cu 20,66%
 Trouvé „ 11,0 „ 20,47%

Acide d,l-dibenzal-idosaccharique. P. de f. 245° (déc.); le mélange avec le dérivé de l'acide obtenu à partir des xyloses fond à la même température.

d,l-Dibenzal-idosaccharate de méthyle. P. de f. 270—272°. Son mélange avec le *d,l*-dibenzal-idosaccharate de méthyle préparé à partir des xyloses fond à la même température.

Genève, Laboratoire de Chimie inorganique
 et organique de l'Université.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique
 de l'Université.