

257. Recherches dans la série des cyclitols XXIX Synthèses du (\pm)-laminitol et du (-)-laminitol

par Th. Posternak et J.-G. Falbriard

(28 IX 61)

Dans une communication antérieure¹⁾ nous avons pu établir complètement la configuration du laminitol, déterminée déjà partiellement par d'autres auteurs²⁾. Cette substance, isolée de diverses algues, représente le C-méthyl-6-*ms*-inositol (VIIa)³⁾. Dans la présente communication, nous en décrivons la synthèse.

L'idée qui se présente immédiatement à l'esprit est de partir d'un inosose convenable, le (-)-épi-*ms*-inosose Ia, et de le convertir en C-méthylinositol (VIIa) par une ou deux opérations simples: action de l'iodure de méthylmagnésium ou traitement par le diazométhane suivi d'hydrogénation de l'époxyde formé. Comme nous l'avons déjà indiqué¹⁾, ces réactions ne conduisent pas au laminitol, mais à un stéréo-isomère dérivé de l'épi-inositol, le C-méthyl-2-épi-inositol.

Nous avons dû alors nous adresser au méthylène-6-désoxy-6-*ms*-inositol (Va) dont nous avons déjà décrit l'obtention¹⁾ à partir du (-)-épi-*ms*-inosose par l'intermédiaire du composé époxydique IIa, du C-iodométhyl-2-épi-inositol (IIIa) et du dérivé hexa-acétylé IVa de ce dernier. A partir de la forme racémique Ia + Ib de l'épi-*ms*-inosose, nous avons préparé de même le méthylène-4(6)-désoxy-4(6)-épi-inositol (Va + Vb)¹⁾.

Une addition directe d'eau ou d'acide acétique à la double liaison du composé Va + Vb n'a pu être effectuée, ni en présence d'acide sulfurique, ni en celle d'acide *p*-toluènesulfonique. Indiquons que COPE et coll.⁴⁾ avaient observé dans ces conditions une transposition du méthylène-cyclohexane en méthyl-1-cyclohexène; la présence dans le composé V ou VI de groupes hydroxyle ou acétoxy entrave, comme nous le constatons, cette transposition.

La synthèse du laminitol a pu finalement être effectuée de la manière suivante.

La double liaison éthylénique du penta-O-acétyl-méthylène-6-désoxy-6-*ms*-inositol (VIa) (de conformation XIa) est peu réactive en raison de la présence de restes acétoxy voisins, attracteurs d'électrons. Elle réagit toutefois avec le tétr oxyde d'osmium en présence de pyridine, c'est-à-dire dans les conditions indiquées par CRIEGEE⁵⁾ dans le cas de doubles liaisons inertes. Le produit d'addition possède, comme le montre la suite, la conformation Xa. En raison de l'encombrement stérique du reste acétoxy axial en 2, le réactif osmique a attaqué le groupe >C=CH_2 du côté équatorial en fournissant un dérivé du C-hydroxyméthyl-6-*ms*-inositol. Après

¹⁾ TH. POSTERNAK & J.-G. FALBRIARD, *Helv.* **43**, 2142 (1960).

²⁾ B. LINDBERG & B. WICKBERG, *Ark. Kemi* **13**, 447 (1959).

³⁾ Les lettres a et b qui suivent le numéro d'une formule désignent les deux énantiomères du composé.

⁴⁾ A. C. COPE, D. AMBROS, E. CIGANEK, C. F. HOWELL & Z. JACURA, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1750 (1960).

⁵⁾ R. CRIEGEE, B. MARCHAND & H. WANNOWIUS, *Liebigs Ann. Chem.* **550**, 99 (1941).

traitement par H_2S , on obtient ensuite le C-hydroxyméthyl-6-penta-O-acétyl-1,2,3,4,5-ms-inositol (VIIIa) amorphe qui, traité même par un grand excès de chlorure de tosyle, ne réagit que par son groupement alcoolique primaire en fournissant le dérivé mono-tosylé IXa. Ce dernier a été réduit par un grand excès d'alumino-hydrure de lithium; à part l'élimination des restes acétyle, il se produit une scission du groupe tosyloxy avec formation d'un méthylcyclitol identique au laminitol naturel (VIIa).

Partant de l'épi-ms-inosose racémique Ia + Ib, nous avons obtenu, par une suite semblable d'opérations, le (\pm)-laminitol (VIIa + VIIb).

A partir de 100 g de ms-inositol, on obtient ainsi 1,0 g de (-)-laminitol et 1,27 g de (\pm)-laminitol.

Le (\pm)-laminitol a été encore préparé avec un rendement plus médiocre par une autre méthode. Le méthylène-4(6)-désoxy-4(6)-ms-inositol (Va + Vb) de conformation XIVa + XIVb a fourni, par action de l'acide hypobromeux, un composé qui représente, comme le montre la suite, le C-bromométhyl-4(6)-ms-inositol (XIIIa + XIIIb). L'addition s'est faite suivant la règle de MARKOVNIKOV et, d'autre part, pour les raisons conformationnelles déjà indiquées, l'attaque a eu lieu du côté équatorial du groupe $>C=CH_2$. Le dérivé bromé soumis à une hydrogénéolyse en présence de nickel de RANEY et de résine Amberlite IR-4Ba fourni du laminitol racémique identique à celui obtenu par la méthode précédente.

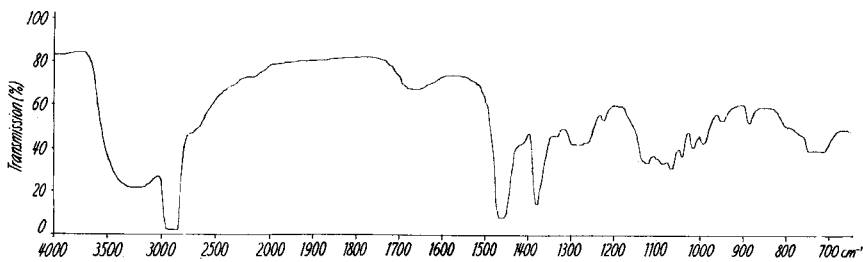


Fig. 1. Spectre IR. du (-)-laminitol

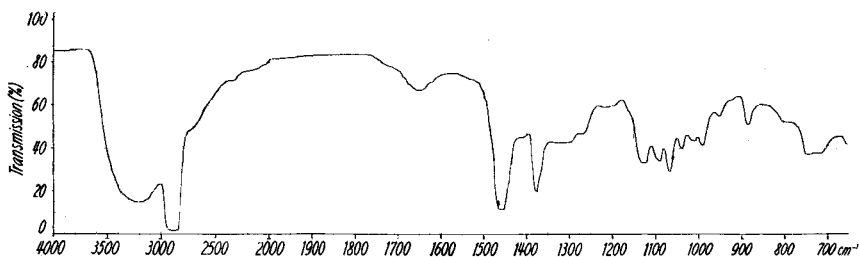


Fig. 2. Spectre IR. du (\pm)-laminitol

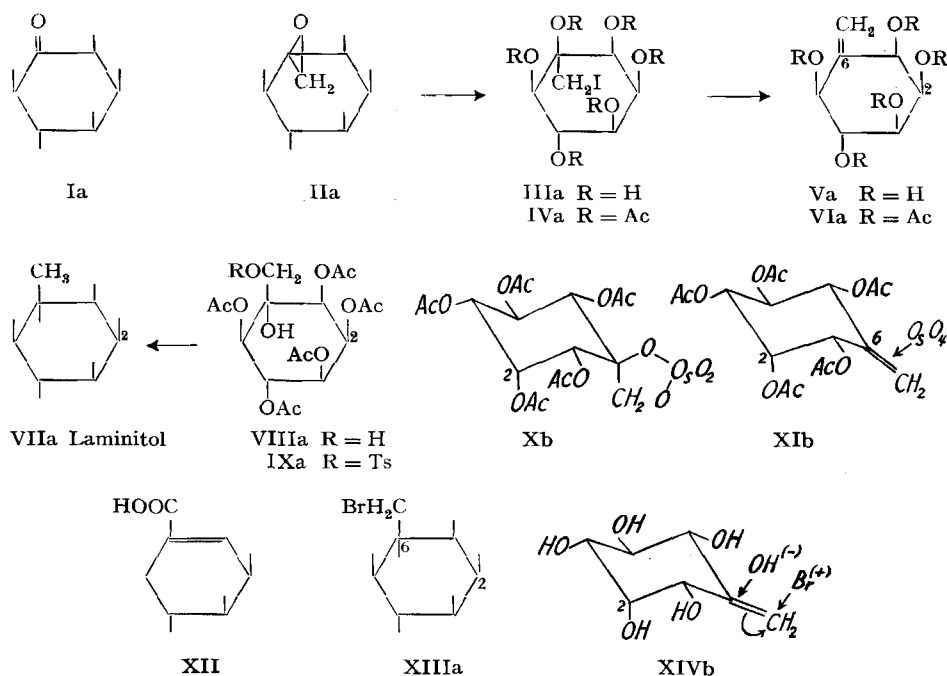
Nous indiquons (figures 1 et 2) les spectres IR. (nujol) du (-)-laminitol et du (\pm)-laminitol qui comportent une bande vers 960 cm^{-1} qui a été attribuée au «rocking» du groupe C-méthyle²⁾.

Signalons, d'autre part, que le (\pm)-laminitol est oxydé aussi bien par *Acetobacter suboxydans* souche ATCC 621 que par *A. suboxydans* souche KLUYVER & DE LEEUW,

avec consommation de 0,5 mole O_2 par mole de substrat. Ceci indique une attaque, sans doute en position 2, non seulement de l'antipode lévogyre VIIa, mais encore de l'antipode dextrogyre VIIb. On sait que l'oxydation par *A. suboxydans* ATCC 621 est régie par les règles de MAGASANIK & CHARGAFF, dont l'une (règle No. 2) exige la présence d'un OH équatorial en méta dans le sens contraire des aiguilles d'une montre par rapport à l'OH nord axial attaqué⁶⁾. Dans tous les substrats étudiés jusqu'à présent, l'OH équatorial mentionné était de nature secondaire; l'attaque de la substance VIIa montre que cet OH peut être aussi de nature tertiaire. Ajoutons que la souche ATCC 621, de même d'ailleurs que la souche KLUYVER *et de* LEEUW, s'attaquent au C-méthyl-4-épi-inositol et au C-hydroxyméthyl-4-épi-inositol, alors que les antipodes optiques de ces substances ne sont pas oxydés: ceci est d'ailleurs conforme à la règle 2.

En ce qui concerne le mode de biosynthèse du laminitol, on pourrait envisager entre autres une formation à partir de l'acide shikimique (XII). Faisons remarquer une parenté de configuration qui est peut-être significative: dans les deux substances, on trouve dans les positions 3, 4 et 5, par rapport au carbone portant la chaîne latérale, le même groupe de 3 carbones asymétriques voisins.

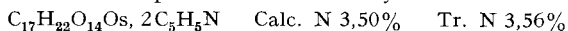
Les micro-analyses ont été effectuées par M. le Dr K. EDER, Ecole de Chimie, Genève. Nous remercions vivement MM. les Drs B. LINDBERG et B. WICKBERG, Stockholm, de leur don généreux d'un échantillon de laminitol naturel ainsi que M. le Dr CH. HERSCHMANN, laboratoire de Chimie physique de l'Université de Genève (Dir. Prof. B. Susz), pour la détermination des spectres IR.



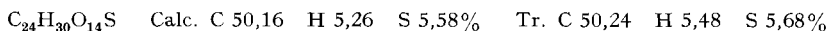
⁶⁾ B. MAGASANIK, R. E. FRANZL & E. CHARGAFF, J. Amer. chem. Soc. 74, 2618 (1952).

Partie expérimentale

Ester osmique Xa + Xb du C-hydroxyméthyl-4(6)-penta-O-acétyl-1,2,3,5,6(4)-ms-inositol. 50 mg de penta-O-acétyl-méthylène-4(6)-désoxy-4(6)-ms-inositol (VI) sont dissous dans 0,22 ml d'un mélange de 5 ml de benzène anhydre et de 0,6 ml de pyridine anhydre. On ajoute 0,19 ml d'une solution de 55,1 mg de tétroxyde d'osmium dans 0,32 ml de benzène sec. Au bout de quelques minutes, il se sépare des rhomboèdres bruns. On abandonne encore 24 h à température ambiante à l'abri de la lumière, essore et lave au benzène anhydre. Obtenu 106 mg (100%). Pour l'analyse, le produit est recristallisé dans 10 parties de benzène anhydre.

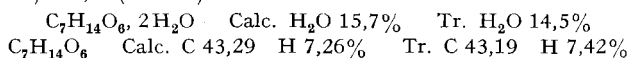


C-p-toluène-sulfonyloxyméthyl-4(6)-penta-O-acétyl-1,2,3,5,6(4)-ms-inositol (IXa + IXb). 50 mg d'ester osmique sont dissous dans 5 ml d'eau. On fait barboter durant 2 h un courant de H₂S. Après filtration sur du noir animal, on extrait 12 fois au chloroforme. Après dessiccation sur du sulfate de sodium, la solution chloroformique est évaporée dans le vide. Le résidu incristallisable (34 mg) est desséché dans le vide poussé et dissous dans 0,05 ml de pyridine anhydre. On ajoute 0,1 ml d'une solution de 2,25 g de chlorure de tosyloxy dans 5 ml de pyridine anhydre et laisse 48 h à température ordinaire en agitant fréquemment durant les premières heures. Le mélange est traité à 0° par HCl à 1% en excès. Le produit précipité est essoré et lavé. Après dessiccation, on le traite par l'éther de pétrole à froid. L'insoluble est dissous dans 0,2 ml de chloroforme et précipité par une dizaine de volumes d'éther de pétrole. Pour finir, on extrait au micro-Storra durant 18 h à l'éther de pétrole bouillant qui dissout quelques impuretés. L'insoluble (20 mg) fond à 175°.



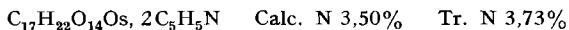
C-méthyl-4(6)-ms-inositol ((±)-laminitol) (VIIa + VIIb). – A) *A partir du dérivé tosylé IXa + IXb.* On opère en prenant les précautions usuelles contre l'humidité de l'air, dans un petit ballon à 3 cols muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à robinet et d'un réfrigérant à reflux. Le tétrahydrofur employé avait été déshydraté par les traitements suivants: agitation avec P₂O₅, distillation, séjour de 2 h sur du sodium en fil et rectification.

175 mg d'aluminohydruure de lithium sont dissous dans 4 ml de tétrahydrofur; on introduit par l'ampoule à robinet, en agitant, une solution de 109 mg de dérivé tosylé IXa + IXb dans 1 ml de tétrahydrofur. On lave encore l'ampoule à 4 reprises avec 0,5 ml de solvant. Sans interrompre l'agitation mécanique, on élève en 1 h la température du bain extérieur à 90° et maintient encore 3 h à cette température. Après refroidissement dans la glace, on ajoute avec précaution de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On concentre par évaporation dans le vide et fait passer sur une colonne de 35 g de Dowex 50 (forme H⁺). La solution et les eaux de lavage de la colonne sont réunies et évaporées à sec dans le vide. Le résidu est en grande partie cristallisé. On le reprend par un peu d'alcool. L'insoluble (29 mg) est recristallisé dans 10 parties d'eau. F. (capillaire Pyrex) 248,5° (n. corr.).

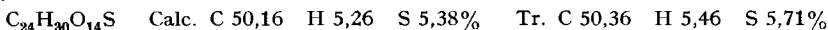


B) *A partir du méthylène-4(6)-désoxy-4(6)-ms-inositol.* 32 mg de composé Va + Vb sont dissous dans 4,6 ml d'acide hypobromeux 0,04 M. Ce dernier avait été préparé par le procédé habituel en traitant une suspension aqueuse d'oxyde jaune de mercure par le brome et en distillant la solution dans le vide. On laisse 1½ h à température ordinaire, réunit les solutions provenant de 4 opérations semblables, ajoute 480 mg d'Amberlite IR 4B et 3 g de nickel de RANEY, et hydrogène durant 48 h à température ordinaire dans un autoclave rotatif sous une pression de 100 à 125 atm. d'hydrogène. Après filtration sur du noir animal, la solution est concentrée dans le vide. On décèle par chromatographie sur papier (acétone-eau 78:22) 2 taches d'importance environ égale dont la supérieure est d'un R_f coïncidant avec celui du laminitol. Les deux substances sont séparées par chromatographie préparative sur papier. Chaque feuille (WHATMAN No. 1, 14 × 55 cm) reçoit sur la ligne de départ env. 1,1 mg de mélange. Les bandes contenant le laminitol sont découpées et extraites à l'eau. On fait passer sur une colonne de 6 g de Dowex 50 et évapore à sec. Après un repos prolongé, il se produit une cristallisation partielle. On reprend par l'alcool absolu; l'insoluble (31 mg) est recristallisé dans l'eau. Le produit ainsi obtenu (F. et F. de mélange avec le (±)-laminitol obtenu en A: 248,5°) est encore identifié au laminitol racémique par son spectre IR.

Ester osmique Xa du C-hydroxyméthyl-6-penta-O-acétyl-1,2,3,4,5-ms-inositol. Le penta-O-acétyl-méthylène-6-désoxy-6-ms-inositol (VIa) amorphe obtenu à partir de 83,3 mg de C-iodo-méthyl-2-penta-O-acétyl-épi-inositol (IVa) est dissous dans un mélange de 0,75 ml d'éther anhydre et de 0,03 ml de pyridine anhydre. On introduit 36,9 mg de tétroxyde d'osmium finement broyé qui se dissolvent rapidement. Au bout de quelques minutes, il se produit une précipitation massive d'un produit brun microcristallin. Après 3 h il est essoré et lavé à l'éther; obtenu 115,2 mg (99%); on recrystallise dans le benzène.

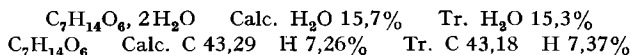


C-p-toluène-sulfonyloxyméthyl-6-penta-O-acétyl-1,2,3,4,5-ms-inositol (IXa). Il a été préparé à partir de l'ester osmique Xa de la même manière que le dérivé racémique, à cette différence près que la décomposition par H_2S a été effectuée non pas en solution aqueuse, mais dans un mélange de 2 parties de dioxanne et de 1 partie d'eau. Le composé p-toluène-sulfonylé IXa fond à 175°.



C-méthyl-6-ms-inositol ((-)-laminitol, (VIIa). La réduction par l'aluminohydrure de lithium du dérivé tosylé IXa a été effectuée exactement comme celle du dérivé racémique IXa + IXb. A partir de 99 mg de composé IXa traités dans 6,8 ml de tétrahydrofurane par 160 mg d'aluminohydrure, on obtient 38 mg de laminitol brut qui, recrystallisés dans 1,2 ml d'alcool à 50%, fournissent 17 mg de produit de F. 264° (capillaire Pyrex). Par recrystallisation dans 2 à 3 parties d'un mélange eau-alcool 5:1 on obtient finalement 15 mg de F. 270°. On a indiqué pour le (-)-laminitol naturel F. 266–269°²⁾. Le mélange des produits des deux origines fond à la même température. Le spectre IR. du produit synthétique est identique à celui du produit naturel.

Le pouvoir rotatoire du (-)-laminitol étant très faible ($[\alpha]_D = -3^\circ$) nous avons préféré effectuer la mesure sur le dérivé hexa-acétylé (voir plus loin).



Le dérivé hexa-O-acétylé a été préparé en traitant durant 6 $\frac{1}{2}$ h à température ordinaire 1 partie de laminitol synthétique anhydre par 10 parties d'un mélange d'anhydride acétique (10 ml) et de $HClO_4$ à 60% (0,07 ml). On verse dans l'eau glacée; le produit précipité est recrystallisé dans 6 parties d'alcool; F. 153°, de même que le F. de mélange avec le dérivé hexa-acétylé du produit naturel. Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{25} = -19,6^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 1,0$; $CHCl_3$); indiqué²⁾ pour le dérivé hexa-O-acétylé du (-)-laminitol naturel: $[\alpha]_D = -19^\circ$ ($c = 2$; $CHCl_3$).

Oxydations microbiologiques. Elles ont été effectuées en récipients de WARBURG dans les conditions déjà décrites (tampon phosphate de pH 6,0; temp. 38°²⁾). Le tableau suivant résume les résultats obtenus; les quantités de substrat employées étaient toujours de 10 μ moles.

Oxydations microbiologiques

Substrats	Consommations finales d'oxygène			
	<i>A. sub.</i> KLUYVER <i>et</i> DE LEEUW (58,5 mg sec)		<i>A. sub.</i> ATCC 621 (93 mg sec)	
	Mol. O ₂ par mol. de substrat	Durée en min	Mol. O ₂ par mol. de substrat	Durée en min
(+)-Laminitol . . .	0,48	30	0,52	30
(-)-Laminitol . . .	0,48	30	0,49	30

Si les consommations finales d'oxygène sont les mêmes dans le cas de ces 2 souches, on constate toutefois que, rapportées à des poids égaux de bactéries, les vitesses initiales d'oxydation par la souche KLUYVER *et* DE LEEUW sont près de 2 fois supérieures à celles observées avec la souche ATCC 621.

²⁾ TH. POSTERNAK & D. REYMOND, *Helv.* **36**, 260 (1953); TH. POSTERNAK, A. RAPIN & A. L. HAENNI, *Helv.* **40**, 1594 (1957).

RÉSUMÉ

Des synthèses du laminitol racémique et de sa forme lévogyre naturelle ont été effectuées à partir resp. du penta-O-acétyl-méthylène-4(6)-désoxy-4(6)-ms-inositol et du penta-O-acétyl-méthylène-6-désoxy-6-ms-inositol.

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

258. Recherches dans la série des cyclitols XXX
Sur les points de fusion et la réduction de dérivés penta-acylés d'inososes

par **Th. Posternak**

(5 X 61)

Avec FLEURY & LECOCQ¹⁾ nous avons montré que le point de fusion du penta-O-acétyl-scylo-ms-inosose (I) peut subir des variations considérables. En capillaire de verre Pyrex ou au bloc MAQUENNE, on observe toujours un F. de 218° (corr.). Lorsque la substance a été recristallisée dans l'alcool, son F. s'abaisse à 147° en capillaire de verre ordinaire; si la recristallisation a été effectuée en présence d'acide sulfurique, on observe par contre de nouveau un F. de 218° corr., même en capillaire de verre ordinaire. Ces phénomènes s'expliquent par la sensibilité à l'action des alcalis des dérivés penta-acétylés des inososes^{1) 2) 3)}: l'alcalinité du verre ordinaire provoque un début de décomposition et, partant, un abaissement du F. de la substance recristallisée en milieu neutre. Le produit recristallisé en présence d'acide retient par contre des traces de réactif qui le protègent contre l'action décomposante du verre ordinaire. Avant ces observations, on avait proposé d'autres explications de ces variations de F.

Des observations semblables, qui s'expliquent de manière analogue, avaient été effectuées sur le penta-O-benzoyl-scylo-inosose (II)³⁾: F. (n. corr., capillaire de verre ordinaire) a) de la substance recristallisée dans l'anhydride acétique 188°; b) dans l'anhydride acétique en présence de H₂SO₄ conc. 286°.

Par la suite, nous avons étendu cette étude entre autres, cela va sans dire, aux dérivés acylés III et IV du deuxième inosose facilement accessible, le (±)-épi-ms-inosose. Ces observations étaient restées inédites mais une publication récente à ce sujet de STANACEV & KATES⁴⁾ nous donne maintenant l'occasion de les communiquer.

Le tableau suivant indique les divers F. observés par nous, ainsi que ceux publiés par STANACEV & KATES. Les solvants de recristallisation sont mentionnés en italiques.

Outre l'effet des solvants acides sur les F., l'examen du tableau conduit aux remarques suivantes.

¹⁾ P. FLEURY, J. LECOCQ & TH. POSTERNAK, Bull. Soc. chim. France 1954, 1107.

²⁾ TH. POSTERNAK, Helv. 19, 1333 (1936).

³⁾ TH. POSTERNAK, Helv. 24, 1045 (1941).

⁴⁾ N. Z. STANACEV & M. KATES, J. org. Chemistry 26, 912 (1961).