

- [6] F. ULLMANN & I. C. DASGUPTA, Ber. deutsch. chem. Ges. 47, 553, 568 (1914); E. DE BARRY BARNETT, N. F. GOODWAY & J. W. WATSON, *ibid.* 66, 1876, 1890 (1933).  
[7] A. SCHAARSCHMIDT & J. HERZENBERG, Ber. deutsch. chem. Ges. 51, 1230 (1918).  
[8] IG FARBENINDUSTRIE AG, DRP 624885; Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. 22, 1173 (1935); Chem. Zbl. 1936 I, 3915.  
[9] E. O. ARENE & D. A. H. TAYLOR, J. chem. Soc. (Org.) 1966, 481.  
[10] T. P. C. MULHOLLAND & G. WARD, J. chem. Soc. 1954, 4676.  
[11] N. CAMPBELL & W. W. EASTON, J. chem. Soc. 1949, 340.

### 39. Recherches dans la série des cyclitols XXXIV

#### Sur le complexe diborique du scyllitol

par Th. Posternak, E. A. C. Lucken et A. Szente

(29 XII 66)

Lorsqu'on traite le scyllo-*ms*-inosose (I) par le borohydrure de sodium, opération effectuée pour la première fois par REYMOND [1] dans l'un de nos laboratoires, il se sépare un composé cristallisé étudié par WEISSBACH [2]. Cet auteur lui attribue la formule  $C_6H_8O_8B_2Na_2 \cdot 9H_2O$  et la structure d'un complexe diborique III. Cette structure étant insuffisamment établie, nous avons repris l'étude de ce composé qui est le seul complexe borique bien défini de cyclitol, isolé à ce jour.

Nous avons constaté qu'on obtient le même complexe beaucoup plus simplement en mélangeant à température ordinaire des solutions de tétraborate de sodium et de scyllitol suffisamment concentrées. Il n'est donc pas nécessaire de faire intervenir comme produit intermédiaire obligatoire le composé d'addition II formé à partir de l'inosose I et du borohydrure<sup>1)</sup>.

L'analyse du produit déshydraté (chauffé à 110° dans le vide sur  $P_2O_5$ ) conduit bien à la formule  $C_6H_8O_8B_2Na_2$ ; séché à l'air, le complexe contient 10  $H_2O$  de cristallisation. Sa solution concentrée dépose, après acidification, du scyllitol avec un bon rendement.

L'étude par résonance magnétique nucléaire (RMN.) en solution dans  $D_2O$ , a conduit aux résultats suivants: on n'observe qu'un seul signal de proton à  $-4,39$  ppm d'une référence externe de tétraméthylsilane. Ceci est compatible avec l'équivalence des 6 protons fixés au carbone et confirme donc la formule III. D'après cette dernière, tous les protons sont en effet équivalents et équatoriaux. Le scyllitol lui-même existe préférentiellement sous la conformation IV comportant 6 protons équivalents axiaux. Il fournit, dans les mêmes conditions, un seul signal (raie étroite) à champ plus élevé ( $-3,63$  ppm) [3]. La bande du diborate est d'une largeur d'environ 3 c/s; elle ne montre aucune structure. Sa largeur serait due au couplage des protons avec les spins des noyaux  $^{10}B$  (spin nucléaire 3; abondance 18,83%) et  $^{11}B$  (spin nucléaire 3/2; abondance 81,17%), qui, ayant un spin nucléaire supérieur à 1/2, sont sujets à une relaxation quadripolaire. La position de la bande du diborate n'est

<sup>1)</sup> WEISSBACH [2] indique seulement qu'un composé ayant la mobilité électrophorétique du diborate se forme lorsqu'on chauffe à 100° du scyllitol avec du tétraborate de sodium 0,125 M.

pas affectée par l'addition de borax ou de scyllitol; dans ce dernier cas, on constate la présence simultanée des deux bandes.

Nous avons étudié, d'autre part, l'équilibre de formation du complexe diborique, par mesure de l'abaissement de pH qui se produit dans une solution de tétraborate de sodium par addition de scyllitol.

Désignons par  $[Cy]$ ,  $[C_e]$  et  $[C_a]$  les concentrations en cyclitol libre resp. total, en forme poly-équatoriale IV et en forme poly-axiale V. Si  $K_1$  est la constante d'équilibre conformationnelle, on a:

$$[C_e] = K_1 [C_a], \quad (1)$$

$$[Cy] = [C_e] + [C_a] = [C_a] (K_1 + 1). \quad (2)$$

Représentons les concentrations en acide borique total (libre et combiné) par  $[a]$ , en cyclitol total (libre et combiné) par  $[b]$ , en ion borate par  $[B^-]$ , en acide borique non dissocié par  $[HB]$ , en anion complexe monoborique VI par  $[C^-]$  et en anion complexe diborique III par  $[C^{2-}]$ . Aux pH relativement élevés auxquels nous opérons, les concentrations en acides conjugués non dissociés correspondant à  $[C^-]$  et  $[C^{2-}]$  sont négligeables; en effet ces acides, par analogie avec ceux dérivant d'autres complexes boriques, doivent être relativement forts.

On peut alors écrire:

$$[Na^+] + [H^+] = [C^-] + 2 [C^{2-}] + [B^-] + [OH^-], \quad (3)$$

$$[a] = [HB] + [B^-] + [C^-] + 2 [C^{2-}], \quad (4)$$

$$[b] = [Cy] + [C^-] + [C^{2-}]. \quad (5)$$

D'autre part si  $K_b$  est la constante de dissociation  $6 \cdot 10^{-10}$  de l'acide borique, on peut remplacer  $[HB]$  par  $[B^-] [H^+]/K_b$ . On tire alors des équations (3) et (4):

$$[B^-] = \frac{([a] - [Na^+] - [H^+] + [OH^-]) K_b}{[H^+]}. \quad (6)$$

Introduisons d'autre part les constantes d'équilibre<sup>2)</sup> définies par les équations suivantes, parmi lesquelles l'équation (9) découle des équations (7) et (8) et l'équation (10) résulte de l'équations (2):

$$K_2 [C_a] [B^-] = [C^-], \quad (7)$$

$$K_3 [C^-] [B^-] = [C^{2-}], \quad (8)$$

$$K_2 K_3 [C_a] [B^-]^2 = [C^{2-}], \quad (9)$$

$$\frac{K_2 K_3}{K_1 + 1} [Cy] [B^-]^2 = [C^{2-}]. \quad (10)$$

<sup>2)</sup> Pour la commodité du calcul, nous supposons que les complexes résultent de réactions directes entre les cyclitols et les ions  $[B^-]$  [5] alors qu'en réalité, c'est probablement l'acide non dissocié  $[HB]$  qui intervient, ce qui ne fait que modifier dans un même rapport les constantes de formation des complexes.

On obtient:

$$[\text{Cy}] = \frac{(2 [\text{b}] - [\text{Na}^+] - [\text{H}^+] + [\text{OH}^-] + [\text{B}^-]) (K_1 + 1)}{K_2 [\text{B}^-] + 2 (K_1 + 1)}, \quad (11)$$

$$[\text{C}^-] = \frac{(2 [\text{b}] - [\text{Na}^+] - [\text{H}^+] + [\text{OH}^-] + [\text{B}^-]) K_2 [\text{B}^-]}{K_2 [\text{B}^-] + 2 (K_1 + 1)}, \quad (12)$$

$$[\text{C}^{2-}] = \frac{([\text{Na}^+] + [\text{H}^+] - [\text{OH}^-] - [\text{B}^-]) (K_1 + 1) + K_2 [\text{B}^-] ([\text{Na}^+] + [\text{H}^+] - [\text{b}] - [\text{OH}^-] - [\text{B}^-])}{K_2 [\text{B}^-] + 2 (K_1 + 1)}$$

Les valeurs de  $K_1$  étant très élevées, on peut remplacer  $K_1 + 1$  par  $K_1$ ; d'autre part, dans nos conditions d'expériences  $K_2 [\text{B}^-]$  est négligeable par rapport à  $K_1$ . On tire alors de l'équation (10):

$$K_2 K_3 = \frac{K_1 ([\text{Na}^+] + [\text{H}^+] - [\text{OH}^-] - [\text{B}^-])}{[\text{B}^-]^2 (2 [\text{b}] - [\text{Na}^+] - [\text{H}^+] + [\text{OH}^-] + [\text{B}^-])}. \quad (14)$$

La constante d'équilibre conformationnelle  $K_1$  peut se calculer comme suit. La valeur de l'interaction (par mole) [4] entre deux OH axiaux en 1,3 est de 1,9 Kcal; entre deux OH voisins, soit équatoriaux, soit axial et équatorial, de 0,35 Kcal; entre un H axial et un OH axial en 1,3, de 0,45 Kcal. On trouve alors pour la différence d'énergie libre  $\Delta G^0$  entre les formes  $C_a$  et  $C_e$  du scyllitol, la valeur de 9,3 Kcal/mole. De la relation (15) on déduit, à 22°, pour  $K_1$  la valeur  $8,4 \cdot 10^6$ .

$$\Delta G^0 = -RT \ln K_1. \quad (15)$$

Nous avons opéré dans une solution de tétraborate  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  0,0025 M; les valeurs de  $[\text{Na}^+]$  et de  $[\text{a}]$  sont alors resp.  $5 \cdot 10^{-3}$  M et  $1 \cdot 10^{-2}$  M. Le calcul montre que dans nos conditions d'expérience,  $[\text{C}^-]$  est près de 1000 fois inférieur à  $[\text{C}^{2-}]$ . Ceci explique que par RMN. on décèle seulement 2 signaux, celui du scyllitol et celui du complexe diborique.

Le tableau 1 indique pour  $K_2 \cdot K_3$  une valeur moyenne de  $6,49 \cdot 10^{12}$ .

Tableau 1. Valeurs de  $K_2 \cdot K_3$

$[\text{b}] \times 10^3$	0	2,5	5,0	7,5	8,75	20	40
pH	9,22	8,74	8,52	8,36	8,33	8,13	7,96
$K_2 \cdot K_3 \times 10^{-12}$	—	6,22	5,67	7,18	6,26	6,63	7,01

ANGYAL & MCHUGH [5] indiquent qu'il ne se produit qu'un abaissement de pH insignifiant (de 0,02 unité) dans une solution de tétraborate 0,0025 M, en présence de scyllitol 0,02 M. Ces auteurs ont sans doute effectué leurs mesures peu de temps après avoir opéré le mélange. En réalité, l'équilibre ne s'établit que très lentement (au bout de 2 à 6 jours, suivant la dilution du cyclitol). Nous avons constaté, par contre, dans le cas du *ms*-inositol, un établissement d'équilibre beaucoup plus rapide.

Le scyllitol  $C_a$  (V) possède deux groupements équivalents pouvant fixer  $\text{B}^-$ , alors que le complexe monoborique  $\text{C}^-$  (VI) n'en contient qu'un seul. Si l'on fait abstraction de toute interaction supplémentaire, électrostatique ou autre, entre  $\text{C}^-$  et  $\text{B}^-$ , on peut poser:

$$K_2 = 4 K_3.$$

On calcule alors pour  $K_2$  et  $K_3$  les valeurs resp. de  $5,10 \cdot 10^6$  et  $1,27 \cdot 10^6$ .

ANGYAL & MCHUGH [5] ont déterminé à 22° les constantes de formation  $K$  des complexes monoboriques des *cis*-, *épi*- et *ms*-inositols:

$$K = [C^-]/[Cy][B^-]. \text{ Or, on a: } K = K_2/(K_1 + 1).$$

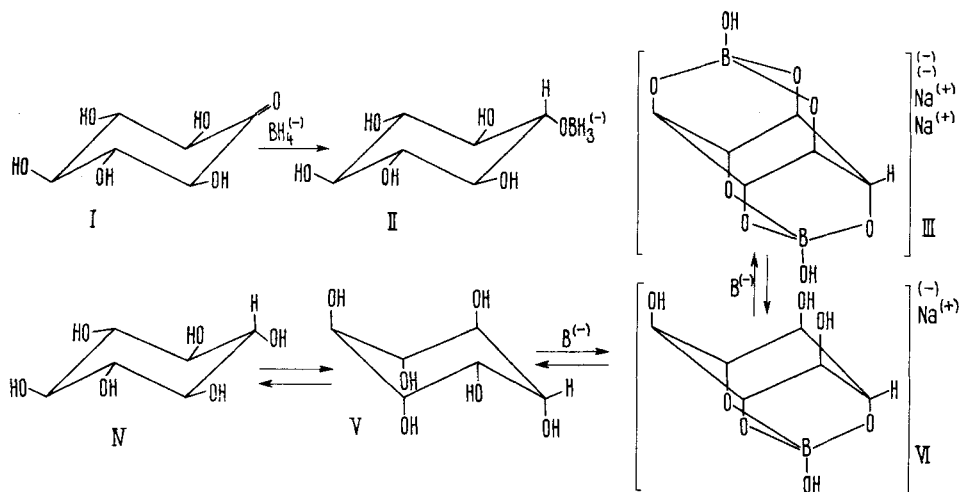
Après avoir calculé  $\Delta G^0$  comme indiqué plus haut pour le scyllitol, on peut ainsi obtenir les valeurs de  $K_1$  (au moyen de la relation (15)) et celles de  $K_2$ .

Tableau 2. Valeur de  $K_1$  et  $K_2$ 

Cyclitols	$\Delta G^0$ (Kcal/mole)	$K$	$K_1$	$K_2$
<i>ms</i> -inositol	6,2	25,5	$4,0 \cdot 10^4$	$1,0 \cdot 10^6$
<i>épi</i> -inositol	3,1	$7,0 \cdot 10^3$	$2,0 \cdot 10^2$	$1,4 \cdot 10^6$
<i>cis</i> -inositol	0	$1,1 \cdot 10^6$	1	$1,1 \cdot 10^6$

On voit que les valeurs de  $K_2$  du tableau 2 sont de l'ordre de grandeur de celles que nous trouvons pour  $K_2$  et  $K_3$  dans le cas du scyllitol.

Nous remercions M. A. GABBAI de la détermination des spectres IR. Les micro-analyses ont été effectuées par M. le Dr K. EDER, Ecole de Chimie, Université de Genève.



**Partie expérimentale.** – *Préparation et propriétés du complexe diborique III.* – a) 1,0 g de scyllo-*ms*-inosose est dissous dans 10 ml d'eau. On refroidit et ajoute immédiatement 0,2 g de borohydrure de sodium. Au bout de 48 h à température ordinaire, on laisse encore 24 h à 4° et essore le produit qu'on lave par un peu d'eau glacée. Obtenu 1,0 g séché à l'air. On recristallise par dissolution dans 10 parties d'eau bouillante suivie d'un refroidissement rapide à 4°. Perte de poids après dessiccation à 110°/12 Torr sur  $P_2O_5$ : 39,42%; calc. pour  $C_6H_8O_8B_2Na_2$ , 10  $H_2O$ : 39,52%. Conservé au dessiccateur sur  $H_2SO_4$ , le produit se déshydrate lentement.

b) 30 mg de scyllitol sont dissous à chaud dans 3 ml d'une solution de borax 0,125 M. Après refroidissement, il se produit très rapidement une cristallisation. Obtenu 44 mg après un séjour de 4–5 h à température ambiante. Le produit est recristallisé dans l'eau chaude. Séché pour l'analyse à 110°, dans le vide, sur  $P_2O_5$ .

$C_6H_8O_8B_2Na_2$  Calc. C 26,18 H 2,93 B 7,84%

Tr. Produit a) C 26,15 H 3,10 B 7,69% Produit b) C 25,9 H 2,93%.

Produit anhydre: solubilité dans l'eau: 0,36% à 19–20°, 0,21% à 3–4°; spectres IR. (dans le nujol, principales bandes, en  $\text{cm}^{-1}$ ): 3370 (*m*); 1350 (*f*); 1328 (*f*); 1295 (*f*); 1180 (*F*); 1110 (*F*); 1075 (*F*); 925 (*m*); 908 (*m*); 860 (*m*); 712 (*f*). Dans les mêmes conditions, le scyllitol donne les bandes suivantes: 3350 (*F*); 3280 (*F*); 1122 (*F*); 1108 (*F*); 1005 (*F*); 992 (*F*); 630 (*m*).

Electrophorèse: Elle a été effectuée dans une solution de borax 0,012M sur papier WHATMAN 3MM avec des prises de 50–100  $\mu\text{g}$  d'inositol et de 100–150  $\mu\text{g}$  de complexe diborique, sous 1800 V pendant 1–1,5 h. Comme substance de référence ne formant pas de complexe borique et ne migrant pas à l'électrophorèse, nous avons employé le cyclohexanetriol-1,3/5. Après dessiccation à l'air, la feuille est aspergée au moyen d'acide acétique à 50%, ce qui a pour effet de décomposer le complexe borique et de faciliter la révélation<sup>3</sup>). On laisse sécher et révèle selon LEMIEUX & BAUER [6]. Dans le cas du complexe diborique du scyllitol, on observe une faible tache de scyllitol de migration très faible, et une tache importante (accompagnée d'une forte traînée) à 23 cm; dans les mêmes conditions, le *ms*-inositol migre de 4–5 cm. On obtient les mêmes résultats en appliquant sur papier une solution du complexe diborique ou une solution de scyllitol à 1% dans le tétraborate 0,12M.

*Préparation du scyllitol.* 160 mg du complexe diborique brut obtenu comme indiqué ci-dessus sont dissous dans 1,2 ml d'eau chaude. Après addition de 0,2 ml HCl conc. puis de 1,4 ml d'alcool absolu, on laisse un jour à 4°. Le scyllitol séparé (60 mg) est essoré et lavé à l'alcool à 50%. F. et F. du mélange: 355°.

*Spectres de RMN.* Ils ont été déterminés au moyen d'un appareil VARIAN DP-60A. Le complexe diborique a été examiné en solution saturée à 25° dans  $\text{D}_2\text{O}$ ; le complexe étant peu soluble, l'intensité du spectre de RMN. est faible. A température ambiante, le diborate ne se dissocie que très lentement. A 90°, on voit apparaître, par suite d'une hydrolyse, la bande de scyllitol libre qui, si l'on revient à température ordinaire, ne disparaît que très lentement.

#### RÉSUMÉ

Le complexe diborique du scyllitol, préparé autrefois par réduction du scyllo-*ms*-inosose au moyen du borohydrure de sodium, s'obtient plus simplement par action à température ordinaire du tétraborate de sodium sur le scyllitol. Sa structure de complexe bis-tridenté a été confirmée par RMN. Ses constantes de formation ont été déterminées. Un mode pratique d'obtention du scyllitol est décrit.

Genève, Cyanamid European Research Institute  
Genève, Laboratoire de chimie biologique  
et organique spéciale de l'Université

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. REYMOND, *Helv.* 40, 492 (1957).
- [2] A. WEISSBACH, *J. org. Chemistry* 23, 329 (1958).
- [3] S. BROWNSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 1606 (1959).
- [4] S. J. ANGYAL, P. A. J. GORIN & M. E. PITMAN, *J. chem. Soc.* 1965, 1807.
- [5] S. J. ANGYAL & D. J. MCHUGH, *J. chem. Soc.* 1957, 1423.
- [6] R. U. LEMIEUX & H. F. BAUER, *Analyt. Chemistry* 26, 920 (1954).

<sup>3</sup>) ANGYAL & MCHUGH [5], qui n'effectuent pas le traitement préalable à l'acide acétique, ne peuvent révéler le scyllitol après électrophorèse dans un tampon borate 0,15M; en effet, le complexe borique formé n'est pas révélablé au moyen du réactif de LEMIEUX & BAUER [6].