

MINORU NAKAJIMA, ICHIRO TOMIDA, NORIO KURIHARA
und SANKICHI TAKEI

Zur Chemie des Benzolglykols, V¹⁾

Eine neue Synthese der Inosite

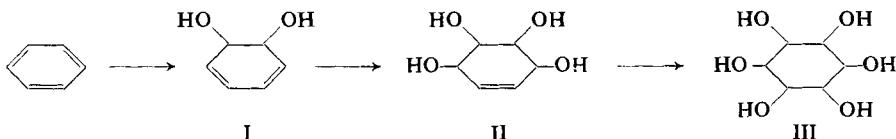
Aus dem Agrikulturchemischen Institut der Universität Kyoto

(Eingegangen am 29. September 1958)

Durch *cis*- sowie *trans*-Hydroxylierung der fünf diastereoisomeren Kondurite (II), die aus *cis*- und *trans*-Benzolglykol (I) hergestellt wurden, konnten alle diastereoisomeren Inosite (III) außer *cis*-Inosit synthetisiert werden.

Zwei synthetische Methoden zur Darstellung der Inosite sind bekannt; die katalytische Hydrierung des Hexahydroxybenzols²⁾ und die Cyclisierung von Hexosederivaten³⁾. Besonders die erste Methode ist mehrfach angewandt worden; sie lieferte aber immer ein Gemisch der verschiedenen diastereoisomeren Inosite und verwandter Verbindungen, die sich nur sehr schwierig trennen ließen.

Mit einer neuen Methode gelang es uns nun, alle diastereoisomeren Inosite, *cis*-Inosit ausgenommen, durch stufenweise Hydroxylierung stereospezifisch darzustellen.



Wie berichtet¹⁾, konnten wir von Benzol aus über 3.4.5.6-Tetrachlor-cyclohexen das *cis*- und das *trans*-Isomere des 1.2-Dihydroxy-3.4.5.6-tetrachlor-cyclohexan und durch darauffolgende Entchlorierung dieser Verbindungen mit Zinkstaub *cis*- beziehungsweise *trans*-Benzolglykol (5.6-Dihydroxy-cyclohexadien-(1.3)) herstellen. Darauf wurden durch Hydroxylierung der Benzolglykole und ihrer Diacetate alle diastereoisomeren Kondurite außer Kondurit-D dargestellt (Tab. 1).

G. DANGSCHAT und H. O. L. FISCHER⁴⁾ gewannen *muco*- sowie *allo*-Inosit durch Hydroxylierung des Tetraacetyl- beziehungsweise des Acetonderivats des natürlichen Kondurits (identisch mit Kondurit-A). Kürzlich haben R. CRIEGE und P. BECHER⁵⁾ aus dem durch Dien-Synthese dargestellten Kondurit-D mit Silberchlorat in Gegenwart von Osmiumtetroxyd

¹⁾ a) III. Mitteil.: M. NAKAJIMA, I. TOMIDA und S. TAKEI, Chem. Ber. 90, 246 [1957]; b) IV. Mitteil.: ebenda 92, 163 [1959], vorstehend.

2) H. WIELAND und R. S. WISHART, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 2082 [1914]; R. C. ANDERSON und E. S. WALLIS, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2931 [1948]; R. KUHN, G. QUADBECK und E. RÖHM, Liebigs Ann. Chem. **565**, 1 [1949]; S. J. ANGYAL und D. J. MCHUGH, J. chem. Soc. [London] **1957**, 3682.

³⁾ J. M. GROSHEINTZ und H. O. L. FISCHER, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1479 [1948]; TH. POSTERNAK, Helv. chim. Acta **33**, 1597 [1950].

4) *Naturwissenschaften* 27, 756 [1939]. 5) *Chem. Ber.* 90, 2516 [1957].

allo-Inosit (60%) hergestellt, aber nicht das andere theoretisch mögliche Diastereoisomere, den *cis*-Inosit. S. J. ANGYAL und P. T. GILHAM^{6a)} haben aus dem Ditosylderivat des *l*-Inosits den optisch aktiven Kondurit-E [(+)-Cyclohexentetrol-(1.2/3.4)*] erhalten, und Kondurit-D

Tab. 1. Ausbeuten an Konduriten

Benzolglykol- Isomere	Kondurit-Isomere (% d. Th.)					
	A (HHeaaa)	B (HHeeee)	C (HHeaee)	D (HHeaea)	E (HHaeea)	F (HHaee)
<i>cis</i> -BG	0 (c)*	—	34 (t)	0 (c)	51 (c)	22 (t)
<i>trans</i> -BG	40 (t)	6 (t)	24 (c)	—	25 (t)*	0 (c)

(c) *cis*-, (t) *trans*-Hydroxylierung

— bedeutet die theoretische Unmöglichkeit der Entstehung des betreffenden Isomeren

* 1,4-Addition

nach der gleichen Methode aus *epi*-Inosit. Aus Kondurit-E und -D gewannen sie *allo*-Inosit; der bei der Oxydation von Kondurit-D mögliche *cis*-Inosit konnte aber nicht isoliert werden. Außerdem haben sie^{6b)} aus den Monotosylderivaten einiger Inosite die isomeren Kondurit-epoxyde („1,2-Anhydro-inosite“) hergestellt und nach Hydrolyse dieser Verbindungen mit Säure oder Alkali die verschiedenen diastereoisomeren Inosite isoliert oder papierchromatographisch nachgewiesen.

Alle diastereoisomeren Inosite, außer *cis*-Inosit, wurden von uns durch *cis*- und *trans*-Hydroxylierung der Kondurite synthetisiert. Zur *trans*-Hydroxylierung wurden die nach C. L. SCHÖPF und W. ARNOLD⁷⁾ mit Perbenzoësäure hergestellten Kondurit-epoxyde mit verd. Schwefelsäure hydrolysiert, während zur *cis*-Hydroxylierung Tetraacetyl-kondurite in neutralem Medium bei tiefer Temperatur mit Kaliumpermanganat oxydiert wurden. Die Ergebnisse unserer Versuche zeigt Tab. 2.

Tab. 2. Ausbeuten an Hexaacetyl-inositen

Kondurit- Isomere	Isomere des Hexaacetyl-inosits (% d. Th.)						
	dl (aaeeee)	scylo (eeeeee)	muco (aaaaee)	myo (aaaaee)	neo (aaeaea)	allo (aaeaea)	epi (aeaeae)
A (HHeaaa)	59 (t)	—	60 (c)	—	—	0 (c)	—
B (HHeeee)	44 (t)	3 (t)	—	65 (c)	—	—	—
C (HHeaee)	—	—	—	3 (t)	20 (c)	54 (t)	4 (c)
E (HHaeea)	27 (t)	—	—	—	44 (t)	45 (c)	—
F (HHaeee)	69 (c)	—	15 (t)	0 (t)	—	—	0 (c)

Die Kondurit-epoxyde werden nach der Regel von FÜRST-PLATTNER^{8,9)} aufgespalten, d. h. die zwei neuen Hydroxylgruppen treten bevorzugt in die axiale Lage ein. Beim Kondurit-B z. B. ist die Ausbeute an *dl*-Inosit größer als die an *scylo*-Inosit; auch in Kondurit-C und -F wurden gleiche Verhältnisse beobachtet. In Kondurit-E aber wurden zwei Produkte, *neo*- und *dl*-Inosit in beträchtlichen Ausbeuten erhalten,

* Zur Terminologie vgl. die III. Mitteil.^{1a)}.

^{6a)} a) J. chem. Soc. [London] 1958, 375; b) ebenda 1957, 3691.

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 558, 123 [1947].

⁸⁾ Auszug, XII. Internat. Kongr. reine und angew. Chem., New York 1951, S. 405.

⁹⁾ D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. [London] 1953, 1027.

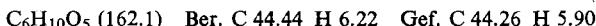
was auf die ähnliche Stabilität der beiden Konstellationen ($\text{aeca} \rightleftharpoons \text{eaae}$) des Kondurit-E-epoxyds zurückzuführen ist. Dieses Epoxyd wurde mit Alkali z. T. in ein anderes Epoxyd umgelagert^{6b)}, das dann zu *allo*-Inosit hydrolysiert wurde.

Bei der Permanganatoxydation der Tetraacetyl-kondurite entstand immer ein isomerer Inosit in weit größerer Menge als das andere mögliche Isomere, und zwar wegen sterischer Hinderung der neu eintretenden Hydroxylgruppen mit Acetoxygruppen in 1:2- und in 1:3-Stellung⁹⁾. Zum Beispiel, gelang es uns weder bei der Oxydation des Tetraacetyl-kondurit-A, *allo*-Inosit, noch beim Tetraacetyl-kondurit-F, *epi*-Inosit zu isolieren, und aus Tetraacetyl-kondurit-C entstand *neo*-Inosit in weit größerer Menge als *epi*-Inosit (vgl. Tab. 2).

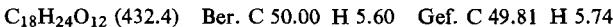
Die Substanzen von Prof. Dr. S. J. ANGYAL und unsere Präparate wurden in Sidney und in Kyoto verglichen. Wir danken Herrn Prof. Dr. S. J. ANGYAL dafür herzlich.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

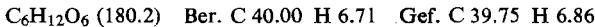
Perbenzoësäureoxydation von Kondurit-A: 80 mg *Kondurit-A* vom Schmp. 139–140° in 6ccm Eisessig wurden mit 2.3ccm einer Lösung von 128mg Perbenzoësäure in Chloroform versetzt. Nach 3 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. verdampft und der Rückstand durch mehrmalige Extraktion mit absol. Äther von Perbenzoësäure und Benzoesäure befreit. Er wurde darauf in wenig absol. Äthanol gelöst; beim Anreiben schied sich *Kondurit-A-epoxyd* vom Schmp. 111–112° aus⁷⁾.



Dieses Epoxyd wurde in 4ccm 0.5n H_2SO_4 2Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt und nach Erkalten mit *n* Na_2CO_3 neutralisiert. Nach dem Abdampfen des Wassers i. Vak. wurde der Rückstand in 1g Pyridin gelöst, mit 1g *Acetanhydrid* versetzt und 1Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Darauf goß man das Reaktionsgemisch in Eiswasser, nahm in Äther auf und wusch die äther. Lösung mit 2*n* H_2SO_4 , Wasser, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und dem Abdampfen des Äthers verblieb ein zähes Öl, das beim Anreiben mit wenig verd. Methanol kristallisierte. Schmp. 106–108°. Ausb. 0.14g (59% d. Th.); nach Umkristallisieren schmolz es bei 110 bis 111° und zeigte, mit einem authent. Präparat von *Hexaacetyl-dl-inosit* gemischt, keine Schmelzpunktserniedrigung.

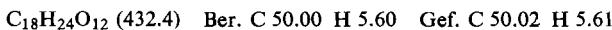


dl-Inosit: 0.15g *Hexaacetyl-dl-inosit* in 5ccm Äthanol wurden mit 5ccm konz. Salzsäure versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. und Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man 60mg (96% d. Th.) *dl-Inosit* vom Zers.-P. 240–243°; nach weiterer Reinigung zersetzte er sich bei 243°.

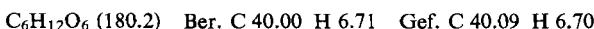


Permanganatoxydation von Tetraacetyl-kondurit-A: 0.28g *Tetraacetyl-kondurit-A* vom Sdp._{0.5} 154–156° in 8ccm Äthanol versetzte man mit einer Lösung von 0.14g MgSO_4 in 1ccm Wasser und ließ unter kräftigem Rühren im Laufe von 30 Min. 14ccm 1-proz. Kaliumpermanganatlösung zutropfen, wobei die Innentemperatur zwischen –4 und –5° gehalten wurde. Nachdem etwa die Hälfte der Permanganatlösung zugegeben war, wurde eine auf 0°gekühlte Mischung von 8ccm Äthanol und 0.14g MgSO_4 in 1ccm Wasser eingetragen, so daß die Alkoholkonzentration der Lösung etwa 50% blieb. Nach Stehenlassen über Nacht wurde

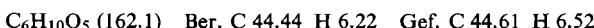
MnO_2 abgesaugt und das Filtrat i. Vak. verdampft. Der Rückstand wurde mit 1g Pyridin und 1g *Acetanhydrid* acetyliert. Umkristallisieren aus Methanol lieferte 0.23g (60% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 171–176°; nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol blieb der Schmelzpunkt bei 177–178° konstant. Der Misch-Schmelzpunkt mit *Hexaacetyl-muco-inositol* zeigte keine Depression.



muco-Inositol: Aus 70mg *Hexaacetyl-muco-inositol* erhielt man, wie oben beschrieben, 20mg (69% d. Th.) *muco-Inositol*, der auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol keinen scharfen Zersetzungspunkt zeigte; er zersetzte sich allmählich zwischen 280 und 300°.

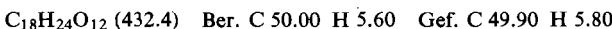


Perbenzoësäureoxydation von Kondurit-B: Aus 0.1g *Kondurit-B* vom Schmp. 199–200° in 7ccm Eisessig und 0.16g Perbenzoësäure in 3ccm Chloroform erhielt man nach der oben angegebenen Vorschrift *Kondurit-B-epoxyd*, das nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol bei 154–155° schmolz.

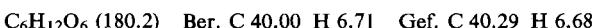


Dieses Epoxid wurde mit 0.5n H_2SO_4 hydrolysiert und nach Acetylierung mit 1g Pyridin und 1g *Acetanhydrid* in Wasser eingegossen und in Äther aufgenommen, wobei eine geringe Menge unlöslich blieb und durch Sublimation gereinigt wurde. Schmp. 289–290°, Ausb. 10mg (3% d. Th.). Der Misch-Schmp. mit *Hexaacetyl-scyllo-inositol* zeigte keine Depression. Die äther. Lösung wurde behandelt, wie oben beschrieben, und das so erhaltene Öl aus verd. Methanol umkristallisiert. Schmp. 106–107°, Ausb. 0.13g (44% d. Th.). Der Misch-Schmp. mit *Hexaacetyl-dl-inositol* zeigte keine Depression.

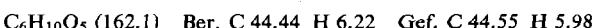
Permanganatoxydation von Tetraacetyl-kondurit-B: Aus 0.1g *Tetraacetyl-kondurit-B* vom Schmp. 87–90° in 6ccm Äthanol und 0.1g $MgSO_4$ in 1ccm Wasser erhielt man mit 5ccm 1-proz. Permanganatlösung, wie oben beschrieben, das Oxydationsprodukt, das mit einem Gemisch von 0.5g Pyridin und 0.5g *Acetanhydrid* behandelt wurde. Umkristallisieren aus Äthanol ergab 90mg (65% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 213°. Der Misch-Schmp. mit *Hexaacetyl-myo-inositol* zeigte keine Depression.



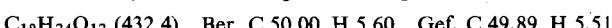
myo-Inositol: Aus 0.15g *Hexaacetyl-myo-inositol* gewann man, wie oben beschrieben, 60mg (96% d. Th.) *myo-Inositol* vom Schmp. 218°.



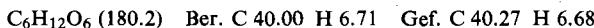
Perbenzoësäureoxydation von Kondurit-C: Aus 0.1g *Kondurit-C* vom Schmp. 149–150° in 5.5ccm Eisessig und 159mg Perbenzoësäure in 2.5ccm Chloroform erhielt man, nach der oben angegebenen Vorschrift, *Kondurit-C-epoxyd*, das nach mehrfachem Umkristallisieren aus absol. Äthanol keinen scharfen Schmelzpunkt zeigte; es schmolz allmählich bei 134–146°.



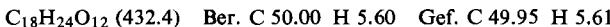
Durch Hydrolyse und die folgende Acetylierung gab dieses Epoxid rohe Kristalle, die aus Methanol und ferner Wasser umkristallisiert wurden, wobei man 10mg (3% d. Th.) der in Wasser unlöslichen Substanz erhielt, die nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 211–213° schmolz. Der Misch-Schmp. mit *Hexaacetyl-myo-inositol* zeigte keine Depression. Nach Eindampfen der währ. Lösung wurden 0.16g (54% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 138–139° gewonnen. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol schmolz es bei 141.5–142°. Der Misch-Schmp. mit *Hexaacetyl-allo-inositol* zeigte keine Depression.



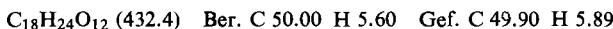
allo-Inosit: Aus 0.12 g *Hexaacetyl-allo-inosit* gewann man, wie oben beschrieben, 40 mg (96 % d. Th.) *allo-Inosit* vom Zers.-P. 290—300°. Er zeigte keinen scharfen Zersetzungspunkt.



Permanganatoxydation von Tetraacetyl-kondurit-C: Aus 0.4 g *Tetraacetyl-kondurit-C* vom Schmp. 90—91° in 6 ccm Dioxan und 0.4 g MgSO_4 in 2 ccm Wasser erhielt man mit 10 ccm 2-proz. Permanganatlösung nach der oben angegebenen Vorschrift ein zähes Öl, das mit 1 g Pyridin und 2 g *Acetanhydrid* behandelt wurde. Umkristallisieren aus Äthanol lieferte 0.11 g (20 % d. Th.) Kristalle vom Schmp. 252—253°. Der Misch-Schmp. mit *Hexaacetyl-neo-inosit* zeigte keine Depression.



Die aus der Mutterlauge erhaltenen Kristalle schmolzen nach Umkristallisieren aus verd. Methanol bei 186—186.5°. Ausb. 20 mg (4 % d. Th.). Der Misch-Schmp. mit *Hexaacetyl-epi-inosit* zeigte keine Depression.



Perbenzoësäureoxydation von Kondurit-E: 0.28 g *Kondurit-E* vom Schmp. 176—178° in 5 ccm Wasser wurden mit 15 ccm Eisessig versetzt und mit einer Lösung von 467 mg Perbenzoësäure in 11 ccm Chloroform, wie oben beschrieben, oxydiert. Nach 3 tägigem Stehenlassen fielen allmählich 0.1 g (32 % d. Th.) Blättchen vom Zers.-P. 186—189° aus.

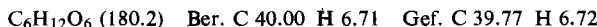


Die aus dem Filtrat erhaltenen Kristalle zersetzen sich nach dem Umkristallisieren aus verd. Äthanol bei 175—176° unter Sublimation. Ausb. 0.18 g (58.7 % d. Th.).



Bei beiden Substanzen muß es sich trotz der Ungleichheit ihrer Schmelzpunkte und Kristallformen um *Kondurit-E-epoxyd* handeln.

0.1 g *Kondurit-E-epoxyd* vom Schmp. 175—176° wurden mit 4 ccm 0.5 n H_2SO_4 auf dem Wasserbad 2 Stdn. erwärmt. Nach Stehenlassen über Nacht fielen Kristalle aus. Umkristallisieren aus verd. Äthanol ergab 50 mg (45 % d. Th.) *neo-Inosit* vom Zers.-P. 315°.



Die aus dem Filtrat erhaltene Substanz wurde, wie oben beschrieben, mit 0.5 g Pyridin und 0.7 g *Acetanhydrid* behandelt. Umkristallisieren aus Methanol lieferte 10 mg (4 % d. Th.) *Hexaacetyl-neo-inosit* vom Schmp. 250—252°. Das aus der Mutterlauge erhaltene Öl kristallisierte beim Anreiben mit wenig verd. Methanol; Schmp. 104—108°. Ausb. 80 mg (30 % d. Th.). Der Misch-Schmp. mit *Hexaacetyl-dl-inosit* zeigte keine Depression.

Alkalische Hydrolyse von Kondurit-E-epoxyd: 0.12 g *Epoxyd* wurden in 6 ccm 0.5 n $\text{Ba}(\text{OH})_2$ bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen und dann 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Die Reaktionslösung wurde allmählich dunkelgelb. In die von der harzigen Substanz befreite Reaktionslösung wurde CO_2 bis zur Sättigung eingeleitet. Nach Absaugen des ausgefallenen BaCO_3 und Abdampfen des Wassers i. Vak. erhielt man 0.14 g eines Öls, das mit 1 g Pyridin und 1.5 g *Acetanhydrid* acetyliert wurde. Umkristallisieren aus Methanol und dann aus Wasser lieferte 10 mg (4 % d. Th.) *Hexaacetyl-neo-inosit* vom Schmp. 249—250°, 50 mg (19 % d. Th.) *Hexaacetyl-allo-inosit* vom Schmp. 137—139° und 20 mg (8 % d. Th.) *Hexaacetyl-dl-inosit* vom Schmp. 90—100°.

Permanganatoxydation von Tetraacetyl-kondurit-E: Aus 0.2 g *Tetraacetyl-kondurit-E* vom Schmp. 150—151° in 10 ccm Äthanol und 0.2 g MgSO_4 in 2 ccm Wasser erhielt man mit

10ccm 1-proz. Permanganatlösung nach der oben angegebenen Vorschrift ein Oxydationsprodukt. Es wurde in wenig Methanol gelöst; nach Erkalten kristallisierten 80mg unveränderter *Tetraacetyl-kondurit-E* vom Schmp. 150—151° aus.

0.19g des aus der Mutterlauge erhaltenen Rückstandes wurden durch 2 tägiges Stehenlassen bei Raumtemperatur in 0.3g Pyridin und 0.5g *Acetanhydrid* acetyliert. Umkristallisieren aus verd. Methanol gab 75mg (45% d. Th.) *Hexaacetyl-allo-inosit* vom Schmp. 138—139°.

Perbenzoësäureoxydation von Kondurit-F: 0.17g *Kondurit-F* vom Schmp. 101—103° in 10ccm Eisessig wurden mit 6.2ccm einer Lösung von 272mg *Perbenzoësäure* in Chloroform versetzt. Nach der oben angegebenen Behandlung erhielt man 0.17g amorphe Substanz, die sich nicht zur Kristallisation bringen ließ. Sie wurde ohne weitere Reinigung mit 0.5n H_2SO_4 hydrolysiert und mit 1.5g Pyridin und 1.5g *Acetanhydrid* acetyliert. Der von der harzigen Substanz befreite zähe Sirup wurde aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 173—178°, Ausb. 75mg (15% d. Th.). Der Misch-Schmp. mit *Hexaacetyl-muco-inosit* zeigte keine Depression.

Permanganatoxydation von Tetraacetyl-kondurit-F: Aus 0.2g *Tetraacetyl-kondurit-F* vom Schmp. 90—92° in 12ccm Äthanol und 0.2g $MgSO_4$ in 2ccm Wasser erhielt man mit 10ccm 1-proz. Permanganatlösung nach der oben angegebenen Vorschrift einen zähen Sirup, der mit 1g Pyridin und 1g *Acetanhydrid* behandelt wurde. Umkristallisieren aus verd. Methanol lieferte 0.19g (69% d. Th.) *Hexaacetyl-dl-inosit* vom Schmp. 109—110°.

MARIANNE GÜNZL-SCHUMACHER, HELMUT JUNGEN
und GERHARD KÜNSTLE

Über die Konstitution des 2-Methyl- und 2-Phenyl-*p*-menthatriens*)

Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln am Rhein
(Eingegangen am 1. Oktober 1958)

Durch Grignard-Synthese von *d*-Carvon mit Methyl- bzw. Phenylmagnesiumhalogeniden und nachfolgende Wasserabspaltung werden Kohlenwasserstoffe erhalten, deren Konstitution bisher nicht mit Sicherheit festgelegt werden konnte. Mit Hilfe der Dien-Synthese, insbesondere durch die Spaltung der jeweiligen Acetylen-dicarbonsäureester- und dehydrierten α -Naphthochinon-Addukte konnten sie als 2-Methyl-*p*-menthatrien-(2.6.8(9)), 2-Methyl-*p*-menthatrien-(1.5.8(9)), 2-Methylen-*p*-menthadien-(6.8(9)) sowie als 2-Phenyl-*p*-menthatrien-(2.6.8(9)) und 2-Phenyl-*p*-menthatrien-(1.5.8(9)) erkannt werden.

1. 2-METHYL-*p*-MENTHATRIEN

Für ein 2-Methyl-*p*-menthatrien, wie es durch Dehydratation aus Methyl-carveol (II) — das bei der Einwirkung von Methylmagnesiumbromid auf Carvon (I) ent-

*) Vorgetragen auf der GDCh-Hauptversammlung Berlin, vgl. auch Angew. Chem. 69, 722 [1957].