

a ainsi obtenu le *C-iodométhyl-2-épi-inositol* (*VIIIA*) qu'on recristallise par dissolution dans un peu d'eau suivie d'addition d'alcool; F. 120–122°; $[\alpha]_D^{21,5} -13,1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; H₂O).

C₇H₁₃O₆I Calc. C 26,34 H 4,10% Tr. C 26,42 H 4,26%

Le dérivé hexa-acétylé *IXa* de la substance précédente fond à 130–132°. Le *penta-O-acétylméthylène-6-désoxy-6-ms-inositol* (*Va*), qui n'a pas été obtenu à l'état cristallisé, a fourni finalement, par saponification, le *méthylène-6-désoxy-6-ms-inositol* (*IVa*): F. 207°; $[\alpha]_D^{29} + 23,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; H₂O). LINDBERG & WICKBERG⁷⁾ indiquent pour le composé obtenu à partir du laminitol: F. 207–208°; $[\alpha]_D^{21} + 24,0^\circ$ ($c = 1,9$; H₂O).

C₇H₁₂O₅ Calc. C 47,72 H 6,86% Tr. C 47,58 H 7,00%

Penta-O-acétyl-C-hydroxyméthyl-épi-inositol (*XIVa* et *XIVa+XIVb*). Ces substances ont été retirées des eaux-mères aqueuses obtenues au cours de la préparation de l'hexa-acétyl-C-iodométhyl-épi-inositol *IX* après traitement par l'eau glacée des mélanges d'acétylation. Les solutions aqueuses provenant de la préparation de 75 mg de la forme optiquement active *IXa* déposent à la longue des cristaux (8,4 mg) de F. (après recristallisation dans l'alcool) 206–207°; le même produit s'obtient plus rapidement par extraction au chloroforme des solutions aqueuses. La composition est celle d'un penta-acétate de formule probable *XIVa*.

C₁₉H₂₆O₁₃ Calc. C 49,34 H 5,66%

C₁₇H₂₄O₁₂ „ „ 48,57 „ 5,75% Tr. C 48,64 H 5,96%

Les eaux-mères aqueuses réunies provenant de la préparation de 1,1 g de la forme racémique *IXa+IXb* fournissent de même, par extraction au chloroforme, 477 mg du composé *XIVa+XIVb* de F. 190–191° après recristallisation dans l'alcool. Le même produit a été retrouvé lors de la préparation de l'hexa-acétyl-bromométhyl-épi-inositol. Par acétylation, il se convertit en hepta-O-acétyl-C-hydroxyméthyl-épi-inositol de F. et de F. de mélange 170–171°; la saponification fournit du C-hydroxyméthyl-épi-inositol (*XIIIA*+*XIIIB*) de F. 209°.

RÉSUMÉ

Partant du (–)-épi-ms-inosose (ms-inosose-6) on a préparé le méthylène-6-désoxy-6-ms-inositol qui est identique à un produit obtenu par d'autres auteurs aux dépens du laminitol. Ce dernier représente ainsi le (C-méthyl-6)-ms-inositol.

Genève, Laboratoire de chimie biologique et organique spéciale de l'Université

264. Recherches sur la biochimie des cyclitols VII.

Sur l'action anti-inositol d'un cyclitol naturel, le laminitol, à l'égard d'une Levure

par W. H. Schopfer et Th. Posternak

(17 X 60)

Les antivitamines sont généralement des substances de synthèse agissant comme antagonistes de vitamines.

Nous avons montré qu'un certain nombre de cyclitols de synthèse annulent l'effet du ms-inositol, facteur de croissance pour de nombreux Champignons.

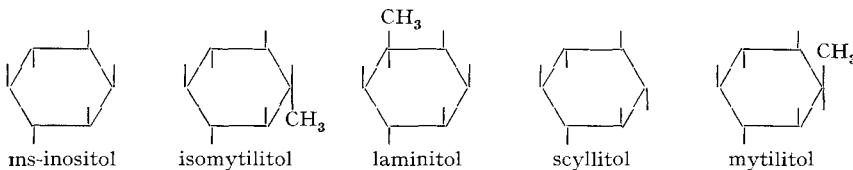
Pour *Neurospora crassa* «inositolless», parmi 17 substances examinées, les plus actives sont l'isomytilitol (33,2)¹⁾, l'oxyde de méthylène-2-pentahydroxycyclohexane-

¹⁾ L'intensité de l'effet inhibiteur est exprimé, par l'indice d'inhibition, soit le rapport anti-vitamine/vitamine lorsque l'inhibition est de 50% (chiffres entre parenthèses).

1,3,5/4,6 (16,6), l'oxyde d'éthylidène-2-pentahydroxycyclohexane-1,3,5/4,6 (16) et l'oxyde de propylidène-2-pentahydroxycyclohexane-1,3,5/4,6 (3,85)²⁾³⁾. Une Levure, *Schizosaccharomyces pombe*, beaucoup plus spécifique, n'est inhibée que par l'isomytilitol (34,6), l'oxyde de méthylène-pentahydroxycyclohexane (37,85), et beaucoup plus faiblement par le mytilitol (1130) et le désoxy-épi-inositol (714)⁴⁾.

Nous relevons trois cyclitols naturels parmi ceux agissant sur *Neurospora*, à savoir le scyllitol (835), le mytilitol (630) et le (−)-viburnitol (338,6), et un seul, le mytilitol (1130), actif sur *Schizosaccharomyces*.

Nous avons eu l'occasion d'examiner l'effet du laminitol, cyclitol extrait d'une Algue brune, *Laminaria cloustoni*, par LINDBERG & MCPHERSON⁵⁾. On l'a retrouvé chez *Fucus spiralis* et *Desmarestia aculeata* (Algues brunes) (H. BOUVENG & B. LINDBERG) ainsi que chez *Porphyra umbilicalis* et *Gelidium cartilagineum* (Algues rouges) (LINDBERG). Chez *Polysiphonia fastigiata* (Algue rouge) on a trouvé du laminitol et du mytilitol⁶⁾. LINDBERG & WICKBERG ont indiqué une configuration laissant le choix entre deux formes énantiomorphes⁷⁾. La configuration précise a été ensuite établie par l'un de nous (POSTERNAK)⁸⁾.



Le laminitol s'est révélé actif sur *Neurospora crassa* «inositolless». Une désinhibition peut être obtenue par le ms-inositol.

Une étude détaillée a été faite avec *Schizosaccharomyces pombe*.

L'organisme est cultivé sur milieu de PENNINGTON, à 29°. Les mesures se font à l'aide du biophotomètre enregistreur de BONET-MAURY-JOUAN. Les cuvettes stériles contenant 10 ml de milieu, le ms-inositol et le laminitol ainsi que les germes inoculés sont laissés au repos durant 14 h 45. Ils sont ensuite placés dans l'appareil, soumis à une agitation régulière pendant 5 h 30, période durant laquelle la multiplication cellulaire est enregistrée. La durée totale de l'expérience est de 20 h 15.

Les chiffres du tableau I indiquent après chaque heure d'agitation le développement de la culture exprimé en centièmes des contrôles sans laminitol.

Un graphique est établi pour chaque heure à l'aide des développements en fonction des concentrations. Il permet de calculer l'inhibition de 50%.

Le taux d'inhibition moyen est de 6,4 mg. L'indice d'inhibition, avec 10 γ de ms-inositol, est de 640.

Cette expérience d'inhibition est complétée par celle dite de désinhibition (voir tableau II).

²⁾ W. H. SCHOPFER & TH. POSTERNAK, *Helv. Physiol. Acta* **12**, C30 (1954).

³⁾ TH. POSTERNAK & W. H. SCHOPFER, 3^e Congr. int. Biochimie, Bruxelles. Résumé des communications, section 1, p. 1 (1955).

⁴⁾ W. H. SCHOPFER & TH. POSTERNAK, *Rev. suisse Path. Bact.* **19**, 647 (1956).

⁵⁾ B. LINDBERG & J. MCPHERSON, *Acta chem. Scand.* **8**, 1547 (1954).

⁶⁾ B. WICKBERG, *Acta chem. Scand.* **11**, 506 (1957).

⁷⁾ B. LINDBERG & B. WICKBERG, *Ark. Kemi* **13**, 447 (1959).

⁸⁾ TH. POSTERNAK & J. G. FALBRIARD, *Helv.* **43**, 2142 (1960).

Chaque culture de 10 ml contient 8 mg de laminitol, soit un peu plus que la dose équivalant au taux d'inhibition. Du ms-inositol est ajouté en doses croissantes. Les conditions d'expériences sont identiques à celles de la précédente.

Tableau I. *Effet inhibiteur du laminitol*

	après				
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
contrôle, 10 γ ms-inositol . . .	100	100	100	100	100
10 γ ms-inositol					
+ 1 mg laminitol	100	97,5	96,5	97,2	97,5
+ 5 mg laminitol	54,2	54,5	56,5	59,5	64,0
+ 10 mg laminitol	29,1	27,3	28,3	32,4	34,9
taux d'inhibition	5,9	5,85	6,10	6,75	7,40

Tableau II. *Effet du ms-inositol sur l'inhibition produite par le laminitol*

	après				
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
contrôle, 10 γ de ms-inositol . .	100	100	100	100	100
8 mg laminitol					
+ 200 γ ms-inositol	113,5	110	107	106	102,5
+ 50 γ ms-inositol	104,5	104,9	103,5	103	100
+ 20 γ ms-inositol	77,1	80	80,3	82,4	86
taux de désinhibition					
en γ de ms-inositol	13	12,5	12,5	12,0	11,5

Le taux de désinhibition moyen est de 12,3. L'indice de désinhibition est de 8000/12,3, soit 650,41.

Il est intéressant de comparer les indices d'inhibition de quelques cyclitols voisins, naturels et de synthèse, que nous avons pu étudier. (tableau III).

Tableau III. *Indices d'inhibition de quelques cyclitols*

Cyclitol	<i>Schizosaccharomyces</i>	<i>Neurospora</i>
scyllitol	pas d'action	835
mytilitol	1130	630
isomytilitol	34,6	33,2
laminitol	640	125

Le scyllitol a l'action la plus faible. Le mytilitol (un méthyl-scyllitol) a un effet un peu plus marqué. L'isomytilitol et le laminitol, tous deux des méthyl-ms-inositols, agissent d'une manière très différente. L'isomytilitol, produit de synthèse que, pour l'instant, on ne connaît pas dans la nature, a une action près de 20 fois plus forte que le laminitol. Il est l'un des antagonistes les plus puissants que nous connaissons. Le laminitol possède les trois OH voisins en *cis* dont nous savons qu'ils constituent l'une des conditions déterminant l'action auxogène du ms-inositol. La présence d'un groupe méthyle en position 6 annule l'effet auxogène et confère à la substance un effet inhibiteur.

Le laminitol doit être compté parmi les antagonistes du ms-inositol. Comme les autres antagonistes naturels connus, son effet est d'intensité moyenne.

Nous remercions le FONDS NATIONAL pour son appui. Nous sommes redevables aux docteurs LINDBERG et WICKBERG (Stockholm) d'un échantillon de laminitol. Nous leur disons notre gratitude et sommes reconnaissants à Mademoiselle D. WÜSTENFELD pour sa collaboration.

RÉSUMÉ

Le laminitol, C-méthyl-6-ms-inositol naturel, exerce une action inhibitrice sur *Neurospora crassa inositolless* (indice d'inhibition 125) et sur *Schizosaccharomyces pombe* (indice 640). Une désinhibition peut être obtenue par le ms-inositol.

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

265. Etudes sur les matières végétales volatiles CLXXII¹⁾

Présence de (+)-nopinène et de sabinène dans l'huile essentielle de lavande

par Yves-René NAVES et Paul TULLEN

(22. X. 60)

Nous avons fait connaître, par une récente publication²⁾, la présence dans une huile essentielle de lavande d'origine française, produite dans une région où n'ont pénétré ni l'aspic, ni le lavandin, du β -myrcène, du Δ_3 -carène, du dipentène et de l' α -ocimène; nous n'avons pu établir celle de l' α -pinène. La présence du Δ_3 -carène reliée à celle du terpinène-1-ol-4 a une signification biogénétique.

En approfondissant l'étude de cette huile essentielle, nous venons maintenant de rencontrer, dans des fractions distillant avant le β -myrcène, le (+)-nopinène et le sabinène. La présence du sabinène révèle, à l'égard de celle du terpinène-1-ol-4, une signification du même ordre que celle du Δ_3 -carène. La présence du (+)-nopinène est aussi digne d'être soulignée, car ce constituant n'a été jusqu'à présent rencontré que dans un très petit nombre d'huiles essentielles³⁾.

STADLER⁴⁾ vient d'identifier parmi les constituants de l'huile essentielle du lavandin, cet hybride de la lavande et de l'aspic, la (−)-nopinone, le (−)-phellandral, la (−)-sabinacétone et la (−)-cryptone; par ailleurs, il a été reconnu que cette dernière est un constituant non négligeable de l'huile essentielle de lavande⁵⁾. Or, la (−)-nopinone correspond précisément au (+)-nopinène, et la sabinacétone ainsi que la cryptone peuvent résulter de la dégradation biologique du sabinène. La corré-

¹⁾ CLXXI^e communication: Bull. Soc. chim. France 1960, à paraître.

²⁾ Y.-R. NAVES & P. TULLEN, Helv. 43, 1619 (1960).

³⁾ Y.-R. NAVES, Bull. Soc. chim. France 1951, M 988.

⁴⁾ P. A. STADLER, Helv. 43, 1601 (1960).

⁵⁾ Y.-R. NAVES, P. TULLEN & P. OCHSNER, Communication inédite.