

wurde wiederholt aus Methanol umkrystallisiert und in der Pistole unter vermindertem Druck bei etwa 35° getrocknet.

n_D^{20} 1.0072; n_D^{20} 1.57666; n_D^{20} 1.58264; n_D^{20} 1.59824.

	M_a	M_D	$M_\beta - M_a$
Ber. für $C_{20}H_{18}$, Mol.-Gew. 258.14 ..	83.09	83.75	2.15
Gef.	84.89	85.61	2.59
EM	+1.80	+1.86	+0.44
EΣ	+0.70	+0.72	+20.5 %.

Marburg a. Lahn, Herbst 1936.

60. Burckhardt Helferich und Rudolf Hiltmann: Die Spaltung von Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2) in optisch aktive Komponenten.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 16. Januar 1937.)

Im Zusammenhang mit anderen Arbeiten, die später veröffentlicht werden sollen, haben wir Glucoside des Cyclopentan-*trans*-diols-(1.2) (I) hergestellt. Dabei ergab sich die Möglichkeit, das *trans*-Diol in seine optisch aktiven Komponenten zu zerlegen.

Daß dieses *trans*-Diol, nach einer der bekannten Methoden dargestellt, aus einer *d*- und einer *l*-Verbindung besteht, also spaltbar ist, hat Hr. Chr. van Loon in einer ausführlichen Arbeit über die Stereochemie von Cyclopentan-diolen-(1.2) durch Überführung des Diols in ein Gemisch der Dimethyl-urethane nachgewiesen¹⁾. Eine Isolierung der optischen Antipoden ist damals nicht durchgeführt worden.

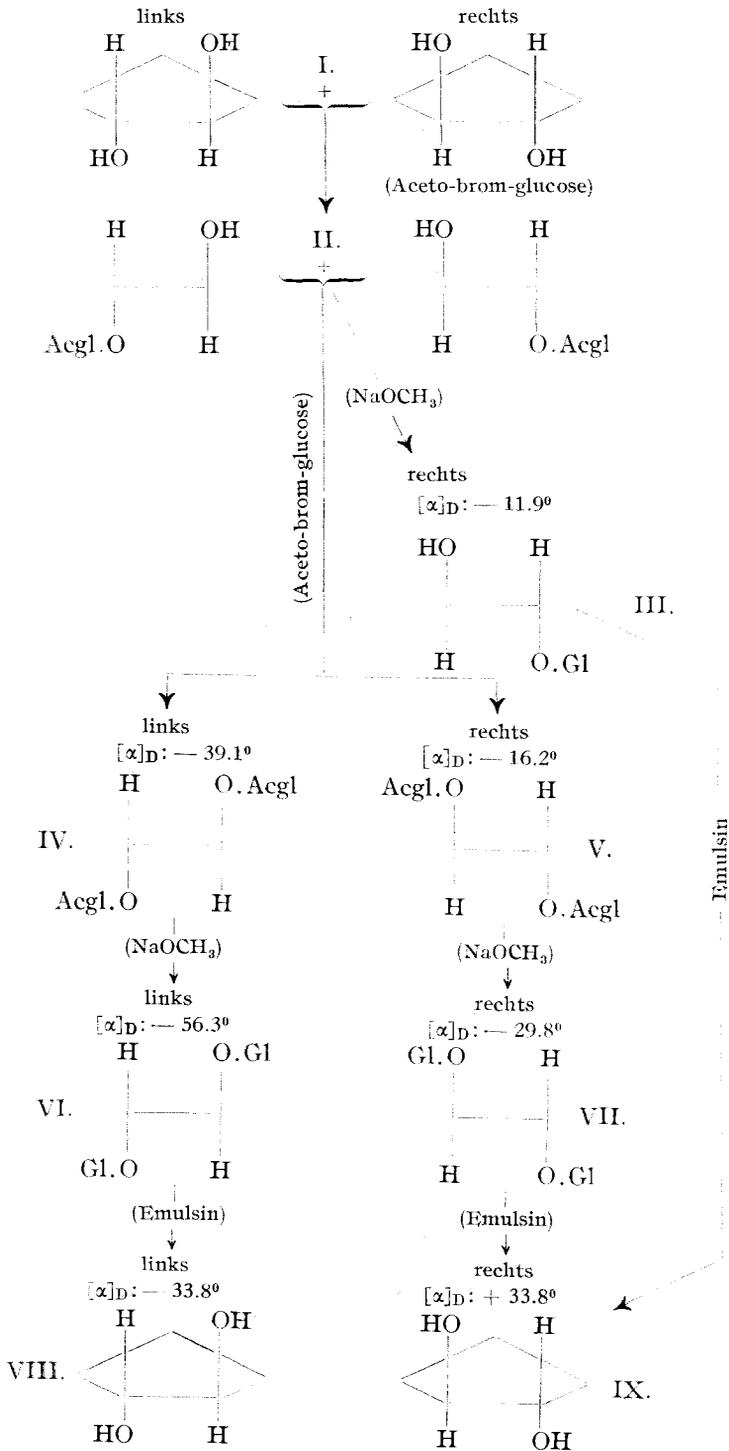
Die Möglichkeit, racemische Alkohole durch Überführung in Glykoside, z. B. der *d*-Glucose, und Trennung der so entstandenen diastereomeren Verbindungen spalten zu können, ist von Neuberg²⁾ am optisch aktiven Amylalkohol, am Menthol und am Borneol durchgeführt worden.

Das *racem.* Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2) (I) entspricht mit seinen zwei gleichwertigen, gleichsinnig drehenden asymmetrischen Kohlenstoffatomen der *d*, *l*-Weinsäure, während das *cis*-Diol als Meso-Form nicht spaltbar ist.

Zunächst wurde das Diol (im erheblichen Überschuß) mit Aceto-bromglucose in ein Tetracetyl-mono- β , *d*-glucosid (II) übergeführt. Aus dem *d*-, wie aus dem *l*-Diol kann jedesmal nur ein Monoglucosid entstehen, da die beiden Hydroxyle der optisch aktiven *trans*-Diole auch sterisch gleichwertig sind. Unser aus dem racemischen Diol hergestelltes Tetracetyl-mono- β , *d*-glucosid (II) macht nach Schmelzpunkt und Drehung einen einheitlichen Eindruck. Nach der Entacetylierung konnte ein krystallisiertes *trans*-Diol-mono-*d*-glucosid (III) aber nur in mäßiger Ausbeute (37%) krystallisiert erhalten werden, während sonst die Entacetylierung acetylierter Glykoside in viel besserer Ausbeute zu den acetylfreien Glykosiden führt. Die mit Emulsin durchgeführte Verseifung des freien Glucosids (III) ergab ein rechtsdrehendes Cyclopentan-diol (IX). Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, daß schon bei der ersten Reaktion mit der Aceto-bromglucose das *rechts*-

¹⁾ Chr. van Loon, Stereochemie der Cyclopentan- und der Hydrinden-1.2-diole, Dissertat. Delft 1919.

²⁾ Neuberg u. Mitarb., Fermentchemie 10, 504 [1929].



Acgl = Tetracetyl-β, d-glucosyl- ([CH₃.CO₂]₄C₆H₇O-) Gl = β, d-Glucosyl- (C₆H₁₁O₅-)

Diol so viel schneller als das *links*-Diol reagiert hatte, daß nur das Derivat der *rechts*-Verbindung von uns isoliert worden war. Dagegen spricht zunächst schon die oben erwähnte niedrige Ausbeute an kristallisiertem Glucosid nach der Entacetylierung. Durch die folgenden Reaktionen aber wird sicher ausgeschlossen, daß die kristallisierte Acetyl-Verbindung des *trans*-Diol-mono-glucosids schon einheitlich vom *rechts*-Diol sich ableitet. Es muß in erheblicher Menge auch das Derivat des *links*-Diols darin vorhanden sein. Wahrscheinlich handelt es sich um eine partiell racemische Substanz.

Wird nämlich das kristallisierte reine Tetracetyl-mono- β ,*d*-glucosid des *trans*-Diols (II) nochmals mit Aceto-brom-glucose zur Reaktion gebracht, so lassen sich aus dem Reaktionsprodukt durch geeignetes Unkrystallisieren zwei, nach Schmelzpunkt und Drehung verschiedene Oktacetyl-bis- β ,*d*-glucoside des Cyclopentan-*trans*-diols-(1.2) (IV u. V) isolieren, deren Drehungen $[\alpha]_D^{20}$ -39° und -16° betragen. Die Entacetylierung und — fermentative — Spaltung dieser beiden Bis-glucoside führt dann schließlich zu den optisch aktiven Cyclopentan-*trans*-diolen-(1.2). Es wurden die Drehungen (der nicht isolierten Substanzen), $[\alpha]_D^{21}$ -33.8° und $+33.8^\circ$, gemessen, während die Spaltung des einen kristallisierten Monoglucosids (s. oben) $+34.0^\circ$ ergab.

Eine kleine Menge des *rechts*-Diols wurde isoliert ($+33.0^\circ$) (IX).

Beschreibung der Versuche.

Das Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2) wurde aus Cyclopenten³⁾ über Cyclopenten-oxyd⁴⁾ dargestellt⁵⁾. Sdp._{1.5} 99—101°; Schmp. 50—52° (nach Trocknen über Phosphorpentoxyd).

Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2)-tetracetyl- β , *d*-glucosid (II). (Partiell racemisch?)

In 130 g = etwa 13 Mol. geschmolzenes Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2) werden 40 g Aceto-brom-glucose und 50 g trocknes Silbercarbonat eingetragen. Bei kräftigem Rühren unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit entwickelt sich zunächst reichlich, dann langsamer CO₂. Nach dem Abklingen der Gas-Entwicklung wird noch etwa 8 Stdn. bei 50—55° weiter geführt, dann die erkaltete Masse mit 260 ccm heißem Wasser versetzt, die Lösung von den Silbersalzen abgesaugt, der Rückstand mit heißem Wasser ausgekocht und die vereinigten Filtrate nach Entfärben und Klären mit Kohle 3-mal mit je 100 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Verdampfen des Chloroforms (unter vermindertem Druck) zurückbleibende Sirup geht bei längerem Erhitzen mit 1½ l Wasser in Lösung. Im Kühlschrank fallen zunächst 0.35 g eines Oktacetyl-bis-glucosids (s. unten) als schwer löslich aus. Das klare Filtrat wird auf etwa 300 ccm eingedampft (unter vermindertem Druck, Badtemperatur nicht über 30°). Dabei fällt der größere Teil des Tetracetyl-mono-glucosids schon aus. Die Abscheidung wird im Kühlschrank vervollständigt. Ausbeute: 19.6 g gegen 50% d. Th. Dieses Rohprodukt reduziert Fehlingsche Lösung noch ziemlich stark. Durch einmaliges Umkrystallisieren aus möglichst wenig heißem Wasser und dann

³⁾ Filipow, C. 1915 I, 1057.

⁴⁾ Derx, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 41, 331 [1922]; Braun, Organ. Synthesen 12, 86.

⁵⁾ Verkade u. Mitarb., A. 467, 221 [1928].

mehrfach wiederholtes vorsichtiges Ausfällen aus der Lösung in Essigester mit 4 Raumteilen Petroläther (Sdp. 30—50°) wird eine Substanz von konstantem Schmelzpunkt und konstanter Drehung erhalten. Feine farblose, bitter schmeckende Nadeln, die Fehlingsche Lösung erst nach saurer Hydrolyse reduzieren, in Wasser etwas löslich sind und im übrigen die Löslichkeit der Glucosid-acetate zeigen. Schmp. 133.5—134.5° (korr.).

Für Analyse und Drehung wurde 3 Stdn. bei 78°/2 mm über P₂O₅ getrocknet. $[\alpha]_D^{25} = -0.29^\circ \times 0.9877 / 0.0195 \times 1.4713 = -10.0^\circ$ (in Chloroform).

3.459 mg Sbst.: 6.714 CO₂, 1.934 mg H₂O.

C₁₉H₂₈O₁₁ (432.2). Ber. C 52.74, H 6.53. Gef. C 52.9, H 6.3.

Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2)-oktacytyl-β, *d*-bis-glucosid (IV u. V)
(vom *rechts*- und vom *links*-Diol).

26 g Tetracytyl-mono-glucosid (2 Mol.) (s. oben) werden mit 12.5 g Aceto-brom-glucose (1 Mol.) in 125 ccm absol. alkoholfreiem Chloroform mit 12.5 g feingepulvertem, getrocknetem Chlorcalcium, 30 g Silbercarbonat und 6.25 g Jod geschüttelt⁶⁾. Nach dem Abklingen der CO₂-Entwicklung wird auf der Maschine weiter geschüttelt, bis eine Probe der filtrierten Lösung kein Brom mehr enthält. Die nach Zusatz von Kieselgur abgesaugte, klare Lösung wird eingedampft (unter vermindertem Druck), der Rückstand mit etwa 200 ccm gewöhnlichem Alkohol aufgenommen und abgekühlt. Es kristallisieren 9.5 g (41% d. Th.). Aus der Mutterlauge können 10 g des im Überschuß angewandten Tetracetats wieder gewonnen werden. Die rohe Oktacytyl-Verbindung schmilzt auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol unscharf zwischen 168 und 205°. Die Drehung der verschiedenen Proben ist nicht konstant.

Die Spaltung gelingt verhältnismäßig leicht durch fraktioniertes Umkrystallisieren aus heißem Methanol.

Beim Abkühlen auf 35° kristallisieren 5 g vom Schmp. 206—208° und $[\alpha]_D^{25} = -17.1^\circ$ (Präparat I). Beim Abkühlen von 35 auf 17° kristallisiert 1 g eines ziemlich unreinen Gemenges; unter 17° bis 4° werden 1.1 g vom Schmp. 176—180° und der Drehung -31.5° erhalten (Präparat II). Durch Umkrystallisieren aus Alkohol läßt sich die Substanz I chemisch und optisch rein in farblosen, geschmacklosen, feinen Nadeln vom Schmp. 206.5—207.5° (korr.) gewinnen. Die Substanz ist sehr leicht löslich in Essigester, Aceton, Benzol und Chloroform, schwerer in Methanol und Äthanol, so gut wie unlöslich in Wasser, Äther oder Petroläther.

Für Analyse und Drehung wurde bei 140°/2 mm über P₂O₅ getrocknet.

$[\alpha]_D^{25} = -0.48^\circ \times 0.9431 / 0.0190 \times 1.472 = -16.2^\circ$ (in Chloroform).

3.473 mg Sbst.: 6.632 mg CO₂, 1.891 mg H₂O.

C₃₃H₄₆O₂₀ (762.4). Ber. C 51.95, H 6.08. Gef. C 52.08, H 6.09.

Substanz II wird durch häufiges Umkrystallisieren aus Methanol gereinigt. Schmp. 189—190° (korr.) nach Sintern bei etwa 180°.

Für Analyse und Drehung wurde bei 140°/2 mm über P₂O₅ getrocknet.

$[\alpha]_D^{25} = -1.14^\circ \times 0.9721 / 0.0193 \times 1.4720 = -39^\circ$ (in Chloroform).

4.992 mg Sbst.: 9.591 mg CO₂, 2.690 mg H₂O.

C₃₃H₄₆O₂₀ (762.36). Ber. C 51.95, H 6.08. Gef. C 52.4, H 6.03.

Die Substanz ist löslicher als die höher schmelzende Verbindung. Weiteres Umkrystallisieren hat auf Schmelzpunkt und Drehung keinen Einfluß mehr.

⁶⁾ Helferich u. Mitarb., B. 63, 989 [1930].

Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2)- β ,*d*-glucosid (III).

4 g der partiell racemischen Tetracetyl-Verbindung II werden mit wenig Natriummethylat in Methanol durch 10 Min. langes Aufkochen entacetyliert⁷⁾ und der nach Verdampfen des Methanols (unter vermindertem Druck) zurückbleibende Sirup in viel Essigester gelöst. Es krystallisiert in einer Ausbeute von 1.05 g (37% d. Th.) ein Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2)-mono- β ,*d*-glucosid aus, das sich, wie die fermentative Spaltung (s. unten) ergibt, vom *rechts*-Diol ableitet.

Die rohe Substanz wird zur Reinigung in wenig absol. Alkohol gelöst und durch Zusatz von Essigester bis kurz vor der beginnenden Trübung nach dem Animpfen zum Auskrystallisieren gebracht. Die Abscheidung kann durch Zusatz weiteren Essigesters in der Kälte noch vervollständigt werden. Die glänzenden, büschelförmig vereinigten Nadeln sind in Wasser, Methanol und Alkohol leicht, in Essigester sehr schwer löslich. Die Substanz krystallisiert mit einem halben Mol. Essigester, der auch bei tagelangem Trocknen unter vermindertem Druck bei Zimmertemperatur nicht entweicht. Sie schmeckt zunächst süß, dann brennend. Schmp. 102—104° (korr.) unt. Zers.

$[\alpha]_D^{25} = -0.24^\circ \times 0.7228 / 0.0145 \times 1.006 = -11.9^\circ$ (in Wasser).

4.721 mg Sbst.: 8.784 mg CO₂, 3.250 mg H₂O.

C₁₁H₂₀O₇ + 1/2 C₂H₄·CO₂·C₂H₅ (308.20). Ber. C 50.62, H 7.84.

Gef. „ 50.74, „ 7.75.

50.3 mg Sbst.: Trockenverlust (100°, 2 mm, P₂O₅) 7.3 mg, ber. 14.3%, gef. 14.5% für 1/2 Essigester. — 3.958 mg Sbst. (essigesterfrei): 7.221 mg CO₂, 2.649 mg H₂O.

C₁₁H₂₀O₇ (264.16). Ber. C 49.97, H 7.63. Gef. C 49.76, H 7.49.

rechts-Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2)-bis- β ,*d*-glucosid (VII).

1 g des hochschmelzenden Oktacetats (V) wurde mit wenig Natriummethylat in heißem Methanol entacetyliert⁷⁾. Die ersten Krystalle wurden aus einer Methanol-Essigester-Lösung nach mehrmonatigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur erhalten. Das Animpfen und Auskrystallisieren der zunächst amorphen Substanz aus absol. alkohol. Lösung machte dann keine Schwierigkeiten mehr. Ausbeute 0.4 g (71% d. Th.). Zur Reinigung wurde in wenig Wasser gelöst, mit der 10-fachen Menge absol. Alkohol versetzt und angeimpft. Die Krystallisation wurde durch Einstellen in heißes Wasser zunächst beschleunigt und schließlich bei etwa 0° zu Ende geführt. Feine, mikroskopische Nadelchen, die in Wasser leicht, in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer bis unlöslich sind und süß schmecken. Schmp. 200.5—201.5° (korr.).

Zur Analyse und Drehung wurde bei 100°/2 mm über P₂O₅ getrocknet.

$[\alpha]_D^{25} = -0.60^\circ \times 0.9689 / 0.0194 \times 1.006 = -29.8^\circ$ (in Wasser).

3.627 mg Sbst.: 6.390 CO₂, 2.292 H₂O.

C₁₇H₃₀O₁₂ (426.23). Ber. C 47.86, H 7.09. Gef. C 48.05, H 7.07.

links-Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2)-bis- β ,*d*-glucosid (VI).

0.4 g der niedrigschmelzenden Oktacetyl-Verbindung IV wurden wie oben entacetyliert. Um mit der geringen Menge Material auszukommen, wurde ohne weitere Krystallisationsversuche die Substanz aus absol. Alkohol durch Eintropfen in Äther als amorphe, pulverige Masse gefällt. Nach 3-maliger Wiederholung des Umfällens konnten an im Exsiccator rasch ge-

⁷⁾ Zemplén u. Pacsu, B. 62, 1613 [1929].

trockneter Substanz 0.2 g (90% d. Th.) des amorphen Bis-glucosids erhalten werden.

Zur Drehung und zur Analyse wurde bei 100°/2 mm über P₂O₅ getrocknet. Ein geringer Aschegehalt ließ sich nicht beseitigen und wurde bei der Analyse in Rechnung gestellt.

$$[\alpha]_D^{20} = -1.14^\circ \times 0.6506 / 0.0131 \times 1.006 = -56.3^\circ \text{ (in Wasser).}$$

4.711 mg Sbst.: 8.151 CO₂, 2.912 H₂O, 0.083 Glührückstand (Natriumsalze).

C₁₇H₃₀O₁₂ (426.23). Ber. C 47.86, H 7.09. Gef. C 48.03, H 7.04.

links- und *rechts*-Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2) (VIII u. IX).

Zur Bestimmung der Drehung der beiden optisch-aktiven Diole wurden kleine Mengen der beiden Bis-glucoside und des Monoglucosids mit Süßmandel-Emulsin gespalten; p_H 5.0 (Acetatpuffer), Spalttemperatur 30.0°. Die Konzentration wurde so gewählt, daß die unten in der Tabelle angegebene Substratmenge (2) in 2 ccm Acetatpuffer gelöst und mit 1 ccm Ferment-Lösung versetzt wurde. Angewandt wurden Rohferment-Lösung a (etwa 0.6-proz., β-Glucosidase-Wert 1.0) und Reiferment-Lösung b (etwa 1.2-proz., β-Glucosidase-Wert 11.8). Die Proben wurden bis zur Konstanz der Drehung aufbewahrt. Bei vollständiger Spaltung entspricht die dann vorhandene Menge Glucose (0.0280 g) einer Enddrehung von +0.49°. Die Differenz dieser Drehung von der wirklich beobachteten entspricht jeweils der Drehung des entstandenen freien Diols.

Bei dem Monoglucosid, das sehr rasch gespalten wird, war die Enddrehung schon nach einigen Stunden erreicht (mit Rohferment). Bei den beiden Bis-glucosiden wurde einen Tag (Reiferment) bzw. 8 Tage (Rohferment) gespalten.

1	2	3	4	5	6
Substrat	g Glucosid	entspricht g <i>trans</i> -Diol	Ferment	End- drehung	Drehungs- anteil d. Diols
(+)-Cyclopentan- <i>trans</i> -diol- β, <i>d</i> -glucosid	0.0482	0.0159	a	+0.67°*	+0.18°
(+)-Cyclopentan- <i>trans</i> -diol- β, <i>d</i> -bis-glucosid	0.0333	0.0080	b	+0.58°*	+0.09°
(-)-Cyclopentan- <i>trans</i> -diol- β, <i>d</i> -bis-glucosid	0.0333	0.0080	a	+0.40°*	-0.09°

*) Bei diesen Werten ist die Eigendrehung des Fermentes bereits berücksichtigt.

Aus diesen drei Versuchen ergibt sich als Drehung der beiden optisch-aktiven Diole (3 ccm Spaltungsgemisch):

$$[\alpha]_D^{20} = +0.18^\circ \times 3.0 / 0.0159 = +34.0^\circ \text{ (in Wasser).}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +0.09^\circ \times 3.0 / 0.0080 = +33.8^\circ \text{ (in Wasser).}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -0.09^\circ \times 3.0 / 0.0080 = -33.8^\circ \text{ (in Wasser).}$$

Isoliert wurde in kleiner Menge das *rechts*-Diol aus 1 g (+) Cyclopentan-*trans*-diol-(1.2)-β,*d*-bis-glucosid, ebenfalls nach Spaltung mit Reiferment. Durch 8-tägiges Extrahieren der Spaltflüssigkeit mit Äther, Verdampfen des Äthers, Aufnehmen des Rückstandes mit Aceton, Klärung der Lösung mit Kieselgur und Kohle, Verdampfen des Acetons und Destillation im Mikrokölbchen wurde das *rechts*-Diol als krystalline, stark hygroskopische Substanz erhalten. Schmp. 50—52°.

$$[\alpha]_D^{20} = +0.65^\circ \times 1.0391 / 0.0204 \times 1.00 = +33.05^\circ \text{ (in Wasser).}$$