

160. Reaktionen mit Mikroorganismen

4. Mitteilung¹⁾

Die stereospezifische Reduktion von (\pm)-9-Methyl-*cis*-dekalindion-(1,6) mit *Rhizopus nigricans*. Die direkte konfigürative Verknüpfung der auf mikrobiologischem Wege erhaltenen 9-Methyl-dekalin-Derivate mit den Steroiden

von W. Acklin, V. Prelog und D. Zäch

(13. VI. 58)

Bei der Fortsetzung unserer Untersuchungen über die Stereospezifität der mikrobiologischen Reaktionen haben wir das leicht erhältliche (\pm)-9-Methyl-*cis*-dekalindion-(1,6) (I, II) in Vorversuchen mit einer Reihe von Mikroorganismen umgesetzt.

Das racemische Edukt entsteht als Hauptprodukt bei der katalytischen Hydrierung von (\pm)- Δ^4 -9-Methyl-octalindion-(3,8)²⁾ mit Palladium-Bariumcarbonat in Feinsprit³⁾. Bei der Reduktion nach WOLFF-KISHNER geht das gesättigte Diketon in das 9-Methyl-*cis*-dekalin über, wodurch die von I. N. NAZAROW und Mitarbeitern⁴⁾ postulierte *cis*-Konfiguration eindeutig bewiesen wurde.

Von den geprüften Mikroorganismen zeichnet sich besonders *Rhizopus nigricans* EHRENB. dadurch aus, dass er rasch reagiert und ein einfaches Reaktionsgemisch liefert; er wurde deshalb für präparative Versuche verwendet. Durch chromatographische Trennung konnten dabei folgende Verbindungen in reinem Zustand isoliert werden: 1. ein flüssiges Hydroxy-keton $C_{11}H_{18}O_2$, $[\alpha]_D = +22^\circ$ (Benzol) (IR.-Absorptionsspektrum in KBr Fig. 1, Kurve 1), dessen p-Nitrobenzoyl-Derivat bei 133–134° schmolz, 2. ein kristallines Hydroxy-keton $C_{11}H_{18}O_2$ vom Smp. 80–81°, $[\alpha]_D = +73^\circ$ (Benzol) (IR.-Absorptionsspektrum in KBr Fig. 1, Kurve 2), und 3. ein kristalliner Dialkohol $C_{11}H_{20}O_2$ vom Smp. 144–146°, $[\alpha]_D = +42^\circ$ (Feinsprit) (IR.-Absorptionsspektrum in KBr Fig. 1, Kurve 3).

Die Konstitution und die Konfiguration des flüssigen Hydroxy-ketons konnten durch folgende Reaktionen bestimmt werden. Das (8*S*,9*S*)- Δ^4 -8-Hydroxy-9-methyl-octalon-(3) (VIII), welches bei der mikrobiologischen Reduktion von (\pm)- Δ^4 -9-Methyl-octalindion-(3,8) durch *Curvularia falcata* entsteht⁴⁾, liefert bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Bariumcarbonat in Feinsprit zwei gesättigte Hydroxy-ketone, deren p-Nitrobenzoyl-

¹⁾ 3. Mitt. Helv. **41**, 1424 (1958).

²⁾ Dieses Ausgangsmaterial verdanken wir Hrn. Dr. G. ANNER von der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel.

³⁾ I. N. NAZAROW, S. I. ZAWJALOW, M. S. BURMISSTROWA, I. A. GURWITSCH & L. I. SCHMONINA, Ž. obšč. Chim. **26** (83), 441 (1956).

⁴⁾ V. PRELOG & W. ACKLIN, Helv. **39**, 748 (1956).

Derivate durch Chromatographie an Aluminiumoxyd getrennt werden konnten. Das eine von diesen p-Nitrobenzoyl-Derivaten, das bei 133–134° schmolz, war in jeder Hinsicht (IR.-Absorptionsspektrum, Drehung, Smp. und Misch-Smp.) identisch mit demjenigen des flüssigen Hydroxy-ketons, welches somit das (1*S*,9*S*)-1-Hydroxy-9-methyl-*cis*-dekalon-(6) (III) darstellt. Beim zweiten durch Hydrierung erhaltenen p-Nitrobenzoyl-Derivat handelt es sich demnach offenbar um dasjenige des (1*S*,9*S*)-1-Hydroxy-9-methyl-*trans*-dekalons-(6) (IX).

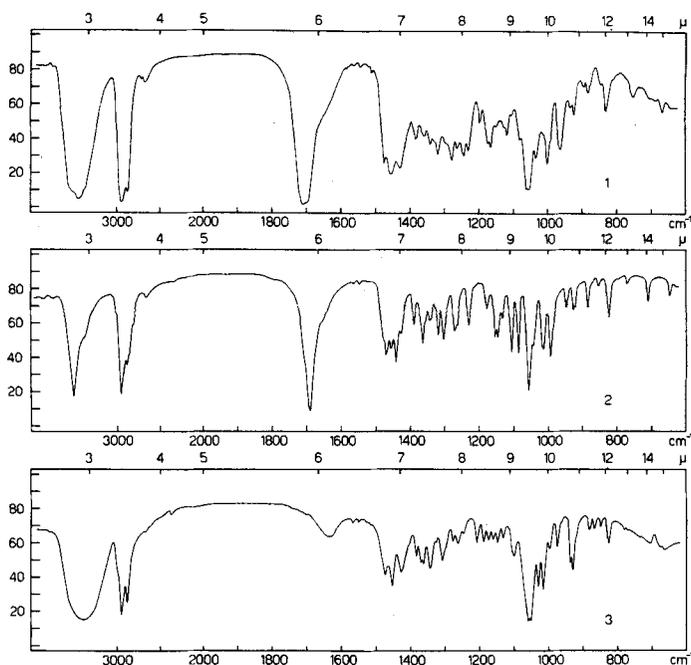


Fig. 1

Durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin⁵⁾ entsteht aus dem (1*S*,9*S*)-1-Hydroxy-9-methyl-*cis*-dekalon-(6) das rechtsdrehende 9-Methyl-*cis*-dekalindion-(1,6), das somit die (9*S*)-Konfiguration I besitzt.

Das kristalline durch mikrobiologische Reduktion entstandene Hydroxy-keton gab bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin das linksdrehende (9*R*)-Enantiomere des 9-Methyl-*cis*-dekalindions-(1,6) (II) (IR.-Absorptionsspektrum in KBr Fig. 2, Kurve 4) und besitzt demnach die (9*R*)-Konfiguration. Durch Reduktion des Hydroxy-ketons nach WOLFF-KISHNER erhielt man aus dem kristallinen Hydroxy-keton ein linksdrehendes 9-Methyl-*cis*-dekalol vom Smp. 52–53° (IR.-Absorptionsspektrum in KBr Fig. 2, Kurve 5). Das IR.-Absorptionsspektrum des letzteren in Chloroform ist identisch mit demjenigen

⁵⁾ G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER & L. M. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

eines racemischen 9-Methyl-dekalols-(3), das durch Reduktion von (\pm)-9-Methyl-*cis*-dekalon-(3) mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten worden war. Das linksdrehende 9-Methyl-*cis*-dekalol-(3), das seinem Ursprung nach die (9*S*)-Konfiguration V besitzt, gab bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd in Aceton⁶) ein rechtsdrehendes kristallines (9*S*)-9-Methyl-*cis*-dekalon-(3) (VI) vom Smp. 57–58°, dessen IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 2, Kurve 6) mit dem von R. B. WOODWARD und Mitarbeitern⁷) für die racemische Verbindung veröffentlichten übereinstimmt.

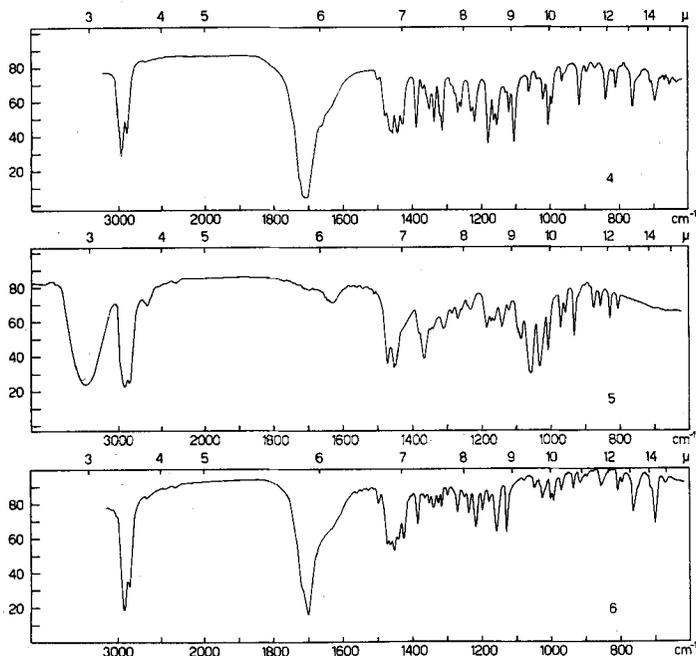


Fig. 2

Rhizopus nigricans reduziert somit vorzugsweise die Carbonyl-Gruppe am C-6 des (9*R*)-9-Methyl-*cis*-dekalindions-(1,6) (II) unter Bildung eines (9*R*)-6-Hydroxy-9-methyl-*cis*-dekalons-(1) (IV), mit bisher nicht bestimmter Konfiguration am C-6.

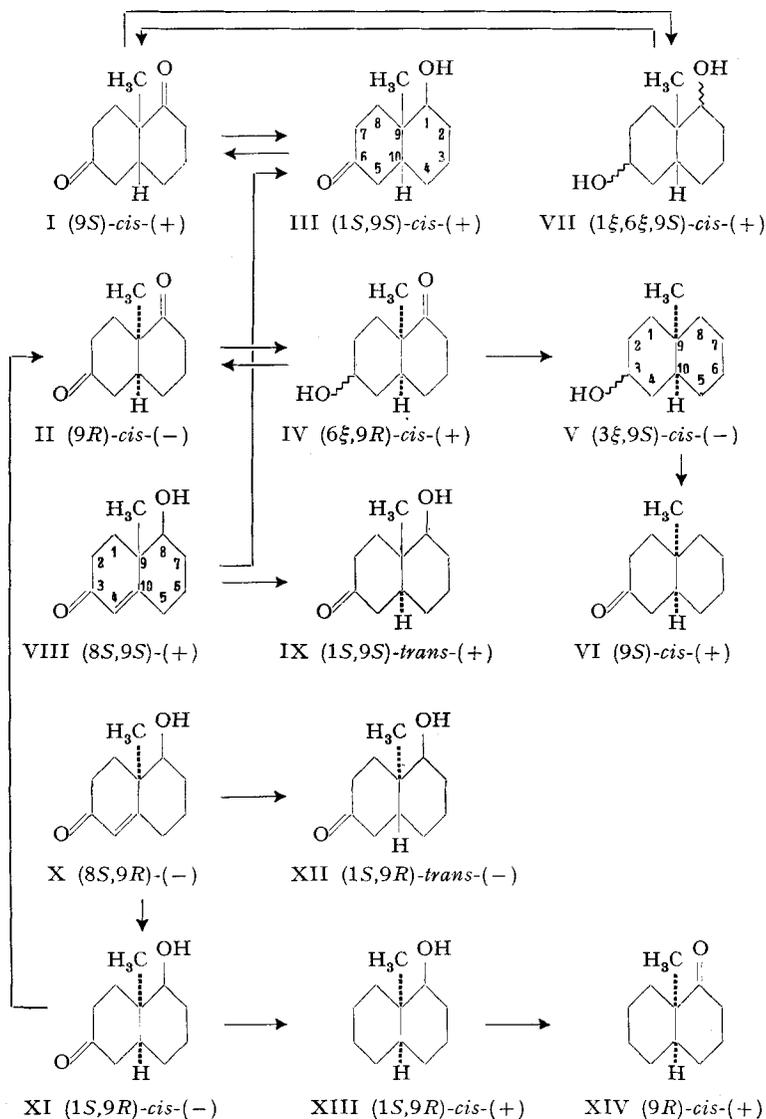
Das dritte mikrobiologische Reduktionsprodukt, der kristalline gesättigte Dialkohol, gibt bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin das rechtsdrehende, also (9*S*)-9-Methyl-*cis*-dekalindion-(1,6) (I). Es handelt sich demnach um ein (9*S*)-9-Methyl-*cis*-dekalindiol-(1,6) (VII) mit bisher unbekannter Konfiguration an C-1 und C-6.

⁶) C. DJERASSI, R. R. ENGLE & A. BOWERS, J. org. Chemistry **21**, 1547 (1956).

⁷) R. B. WOODWARD, F. SONDEHEIMER, D. TAUB, K. HEUSLER & W. M. MC LAMORE, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4223 (1952).

Bei der Reduktion des (\pm)-9-Methyl-*cis*-dekalindions-(1,6) mit *Rhizopus nigricans* wurde eine *neuartige Edukt-Selektivität* beobachtet. Beim (9*S*)-Enantiomeren des gesättigten Diketons wird die Carbonyl-Gruppe am C-1 rascher reduziert als diejenige am C-6, beim (9*R*)-Enantiomeren wird dagegen praktisch nur die Carbonyl-Gruppe am C-6 reduziert. Die *Produkt-Stereospezifität* muss verhältnismässig hoch sein, indem immer nur das eine von den beiden theoretisch möglichen epimeren Reduktionsprodukten gefasst werden konnte.

Formelübersicht



Die absoluten Konfigurationen der in dieser und in den vorhergehenden Mitteilungen dieser Reihe beschriebenen Verbindungen beruhen auf dem Vergleich des optischen Drehungsvermögens⁴⁾ und der Rotationsdispersionskurven⁸⁾ mit denjenigen der analog gebauten Steroide. Da die experimentelle Basis für einen solchen Vergleich trotz den eingehenden Untersuchungen von C. DJERASSI und Mitarbeiter⁹⁾ noch immer relativ schmal ist, haben wir die auf mikrobiologischem Wege dargestellten 9-Methyl-dekalin-Derivate auch direkt mit den Steroiden verknüpft.

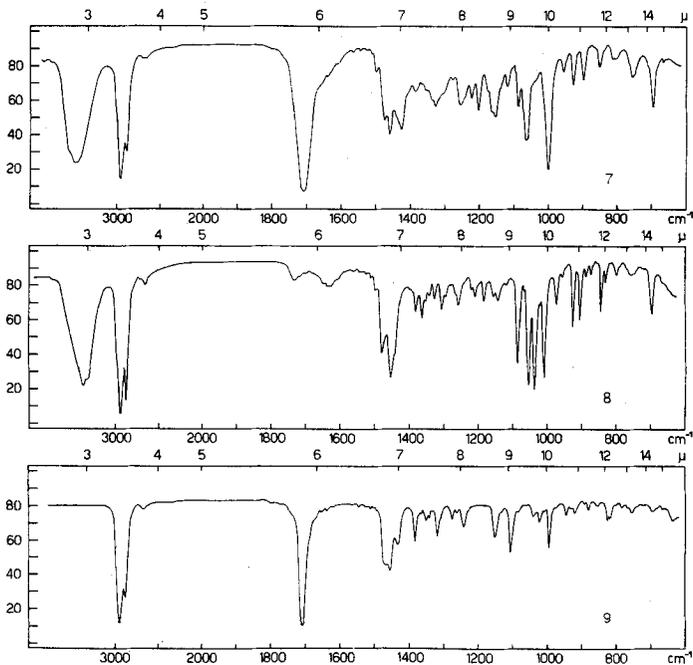


Fig. 3

Das in der 1. Mitteilung dieser Reihe⁴⁾ beschriebene (8*S*, 9*R*)- Δ^4 -8-Hydroxy-9-methyl-octalon-(3) (X) wurde mit Palladium-Bariumcarbonat in Feinsprit hydriert, wodurch zwei isomere gesättigte Hydroxy-ketone entstehen, die chromatographisch an Aluminiumoxyd getrennt werden konnten. Das eine davon gibt bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin das linksdrehende (9*R*)-9-Methyl-*cis*-dekalindion-(1,6) (II) (IR.-Absorptionsspektrum in KBr: Fig. 3, Kurve 7), wodurch bewiesen wurde, dass es sich um das (1*S*, 9*R*)-1-Hydroxy-9-methyl-*cis*-dekalon-(6) (XI) handelt. Das zweite Hydrierungsprodukt ist somit das *trans*-Isomere XII.

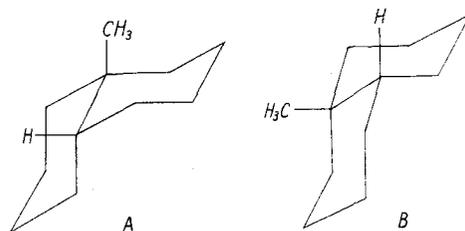
Die Reduktion des *cis*-Isomeren XI nach WOLFF-KISHNER lieferte ein kristallines, rechtsdrehendes (1*S*, 9*R*)-9-Methyl-*cis*-dekalol-(1) (XIII) (IR.-Ab-

⁸⁾ C. DJERASSI, J. OSIECKI & W. HERZ, J. org. Chemistry **22**, 1361 (1957).

⁹⁾ C. DJERASSI & D. MARSHALL, J. Amer. chem. Soc. **80**, im Druck (1958).

sorptionsspektrum in KBr: Fig. 3, Kurve 8), das mit Chrom(VI)-oxyd in Aceton zum rechtsdrehenden, flüssigen (1*S*, 9*R*)-9-Methyl-dekalon-(1) (XIV) (IR.-Absorptionsspektrum: Fig. 3, Kurve 9) oxydiert wurde. Dieses letztere war in jeder Hinsicht (Drehung, IR.-Absorptionsspektrum) identisch mit der Verbindung, welche früher durch den Abbau des Steroidalkaloids *Cevin*¹⁰ erhalten worden war und deren Konfiguration damals eindeutig bewiesen wurde. Durch diese Reaktionen sind die auf mikrobiologischem Wege erhaltenen 9-Methyl-dekalin-Derivate direkt mit den Steroiden verknüpft, und ihre absolute Konfiguration ist somit auf einem zweiten, unabhängigen Wege bewiesen.

Es sei noch erwähnt, dass die in dieser Mitteilung beschriebenen 9-Methyl-*cis*-dekalin-Derivate wahrscheinlich in zwei energetisch nahestehenden Konstellationen A und B vorliegen können. Das Dekalin-Gerüst ist in ihnen nicht «eingefroren», wie bei vielen *trans*-Dekalin-Derivaten. Die Schlussfolgerungen,



die man für die *cis*-Dekalin-Derivate auf Grund der Konstellationsanalyse ziehen kann, werden dadurch oft weniger eindeutig als bei analogen *trans*-Isomeren. Der Einfluss dieser konstellativen Zweideutigkeit auf die Rotationsdispersion wurde von C. DJERASSI & D. MARSHALL⁹) diskutiert. Die gleiche Zweideutigkeit erschwert die Interpretation der nach J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER¹¹) bestimmten Oxydationsgeschwindigkeiten mit Chrom(VI)-oxyd. Wir möchten deshalb auf die Diskussion der im experimentellen Teil angegebenen k^* -Werte, die wir Herrn Dr. J. SCHREIBER verdanken, verzichten.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Den HH. Dr. A. WETTSTEIN und Dr. E. VISCHER von derselben Firma verdanken wir viele Einzelheiten über mikrobiologische Reaktionen.

Experimenteller Teil¹²⁾

1. Herstellung des Ausgangsmaterials: (\pm)-9-Methyl-*cis*-dekalindion-1,6. – 1,25 g (\pm)- Δ^4 -9-Methyl-octalindion-(3,8) (Smp. 52°) wurden in 50 ml Feinsprit mit 600 mg 5-proz. Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 1,04 Mol. Wasserstoff (50 Min.) filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte das Filtrat ein und kristallisierte den Rückstand aus Äther-Petroläther. Die erste Fraktion, die so erhalten wurde (691 mg, Smp. 65–68°), war im Papierchromatogramm einheitlich [R_f (BUSH B₂) = 0,65]. Eine Probe wurde nochmals aus Äther-Petroläther umkristallisiert und zur Analyse im Hochvakuum sublimiert, Smp. 67–68°.

$C_{11}H_{16}O_2$ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,10 H 9,00%

¹⁰) F. GAUTSCHI, O. JEGER, V. PRELOG & R. B. WOODWARD, *Helv.* **37**, 2280 (1954).

¹¹) J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, *Helv.* **38**, 1529 (1955).

¹²) Alle Smp. sind korrigiert. Die IR.-Absorptionsspektren sind mit einem PERKIN-ELMER Double Beam Spectrograph Modell 21 aufgenommen.

Aus der Mutterlauge der ersten Kristallisation konnten noch 152 mg einer weniger reinen Fraktion vom Smp. 56–61° erhalten werden; der nicht mehr kristallisierende Rest (246 mg) erwies sich im Papierchromatogramm (System BUSH B₃) als ein Gemisch von hydrierten Hydroxy-ketonen (Rf = 0,20), etwas Ausgangsmaterial (Rf = 0,45), 9-Methyl-*trans*-dekalindion-(1,6) (Rf = 0,56) und 9-Methyl-*cis*-dekalindion-(1,6).

100 mg des reinen gesättigten Diketons vom Smp. 65–68° wurden mit 1,5 ml 100-proz. Hydrazinhydrat und einer Lösung von Natriummethylat (500 mg Natrium in 5 ml Methanol) im Bombenrohr 3 Std. auf 200° erhitzt. Nach Abkühlen extrahierte man das Reaktionsgemisch erschöpfend mit Pentan, wusch mit Salzsäure und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und kochte anschliessend 3 Std. unter Rückfluss mit blankem Natrium. Nun wurde das Pentan langsam durch eine 40 cm hohe VIGREUX-Kolonnen abdestilliert und der Rückstand im Kugelrohr zweimal über Natrium rektifiziert. Man erhielt so ca. 60 mg (72% d. Th.) des analysenreinen 9-Methyl-*cis*-dekalins.

C₁₁H₂₀ Ber. C 86,76 H 13,24% Gef. C 86,78 H 13,34%

Das IR.-Absorptionsspektrum war identisch mit dem von W. G. DAUBEN, J. B. ROGAN & E. J. BLANZ¹³) veröffentlichten.

2. *Mikrobiologische Reaktionen.* – 2.1. Die *Vorversuche* mit kleinen Mengen zeigten im Papierchromatogramm, dass folgende Mikroorganismen mit (±)-9-Methyl-dekalindion-(1,6) [Rf (Propylenglykol-Toluol) = 0,80 und Rf (BUSH B₃) = 0,65] einen Hydroxy-keton-Flecken [Rf (Propylenglykol-Toluol) = 0,25, Rf (BUSH C) = 0,70] und Diol-Flecken [Rf (Propylenglykol-Toluol) = 0,04, Rf (BUSH C) = 0,39] geben: *Aspergillus niger* VAN T., *Fusarium solani* (MART.) APP. et WR. und *Rhizopus nigricans* EHRENE. Besonders der letztere Mikroorganismus reagierte rasch und wurde deshalb für präparative Versuche verwendet.

2.2. *Umsetzung mit wachsenden Kulturen von Rhizopus nigricans.* In 6 ERLÉNMEYER-Kolben à 300 ml wurden je 100 ml der bei 120° und 1 atü sterilisierten PETERSON-Nährlösung¹⁴) mit *Rhizopus nigricans* geimpft und 24 Std. wachsen gelassen. Mit diesen Kulturen wurden 3 Schüttelenten mit je 4 l steriler Bierwürze (60-proz., pH = 5,75) geimpft. Nach 24 Std. wurden die kräftig wachsenden Kulturen mit je 1 g Edukt in 10 ml Aceton versetzt und 6 Tage geschüttelt.

Das Mycel wurde darauf abfiltriert und mit 2 l Äthylacetat und 1 l Aceton gewaschen. Die Filtrate schüttelte man zweimal mit je 6 l Äthylacetat aus. Die Auszüge wurden auf 1,5 l im Vakuum eingengt, mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (3,7 g) wurde durch 120 g Aluminiumoxyd (Akt. IV) filtriert, wobei neben Pilzstoffwechselprodukten zwei Hauptfraktionen erhalten wurden: 1,70 g eines Gemisches von Ausgangsmaterial mit Hydroxy-ketonen und 0,86 g eines Gemisches von Hydroxy-ketonen mit Diolen.

Die beiden Hauptfraktionen wurden dann gesondert nochmals an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Trennung wurde papierchromatographisch und durch Bestimmung des optischen Drehungsvermögens (in Benzol) verfolgt. Aus den öligen Hydroxy-keton-Fractionen wurden weiter *p*-Nitrobenzoyl-Derivate hergestellt und deren Smp. bestimmt.

Aus der ersten Hauptfraktion wurden an 88 g Aluminiumoxyd (Akt. III) folgende wichtige Fraktionen gewonnen: a) 60 mg rohes Ausgangsmaterial, $[\alpha]_D = +9^\circ$, b) 215 mg rohes Hydroxy-keton III, $[\alpha]_D = +10^\circ$ bis 18° (s. 3.1), und c) 565 mg rohes Hydroxy-keton IV, $[\alpha]_D = +32^\circ$ (s. 3.2).

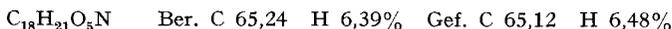
Die zweite Hauptfraktion ergab beim Chromatographieren an 60 g Aluminiumoxyd (Akt. III) folgende wichtige Fraktionen: a) 113 mg rohes Hydroxy-keton III, $[\alpha]_D = +12^\circ$ bis $+20^\circ$ (s. 3.1), b) 293 mg rohes Hydroxy-keton IV, $[\alpha]_D = +35^\circ$ (s. 3.2), und 390 mg eines Gemisches von Hydroxy-keton IV mit dem Diol VII (s. 3.3).

¹³) J. Amer. chem. Soc. **76**, 6384 (1954).

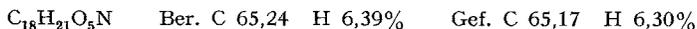
¹⁴) D. H. PETERSON, H. C. MURRAY, S. H. EPPSTEIN, L. M. REINECKE, A. WEINTRAUB, P. D. MEISTER & H. M. LEIGH, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5933 (1952).

Neben den erwähnten Fraktionen wurden zahlreiche nichtauftrennbare Mischfraktionen und besonders am Anfang und am Ende der Chromatogramme auch Fraktionen erhalten, die Pilzstoffwechselprodukte enthielten.

3. *Einzelne Verbindungen.* – 3.1. (+)-(1*S*, 9*S*)-1-Hydroxy-9-methyl-cis-dekalon-(6) (III). – a) *Durch Hydrierung von VIII.* 400 mg (8*S*, 9*S*)- Δ^4 -8-Hydroxy-9-methyloctalon-(3) (VIII) wurden mit 0,2 g vorhydriertem Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator in 36 ml Feinsprit hydriert. Da die Trennung der erhaltenen gesättigten Hydroxyketone durch Chromatographie an Aluminiumoxyd nicht gelang, wurde das rohe Hydrierungsprodukt (360 mg) mit *p*-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin in Benzol auf übliche Weise verestert. Das Gemisch der *p*-Nitrobenzoyl-Derivate (650 mg) wurde in 10 ml Benzol an 28 g Aluminiumoxyd (Akt. I–II) chromatographiert. Aus den ersten Benzol-Eluaten erhielt man 150 mg des kristallinen *p*-Nitrobenzoyl-Derivates von (+)-(1*S*, 9*S*)-1-Hydroxy-9-methyl-cis-dekalon-(6), das nach Umkristallisieren aus Diisopropyläther bei 133–134° schmolz. Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.



Die späteren Benzol-Eluate lieferten zuerst 170 mg eines Gemisches, Smp. unscharf bei 120–140°, und anschliessend 140 mg des *p*-Nitrobenzoyl-Derivates von (+)-(1*S*, 9*S*)-1-Hydroxy-9-methyl-trans-dekalon-(6), das nach Umkristallisieren aus Diisopropyläther bei 188–189° schmolz und zur Analyse im Hochvakuum bei 145° sublimiert wurde.

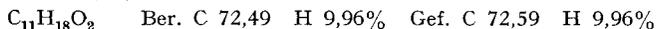


Das freie gesättigte cis-Hydroxy-*keton* wurde durch Umesterung von 90 mg *p*-Nitrobenzoyl-Derivat mit 0,5 ml *n.* methanolischer Kalilauge in 2,5 ml Dioxan bei Zimmertemperatur über Nacht erhalten. Es bildete nach Destillation im Hochvakuum ein farbloses Harz, $[\alpha]_{\text{D}} = +24^\circ$ ($c = 1,15$, Benzol). $k^* = 3,8^{11}$).

b) *Durch mikrobiologische Reduktion von* (\pm)-9-Methyl-cis-dekalin-dion-(1,6). Die entsprechenden Fraktionen des Chromatogramms wurden auf übliche Weise in die *p*-Nitrobenzoyl-Derivate übergeführt und diese nochmals chromatographiert. Neben dem niedriger schmelzenden *p*-Nitrobenzoyl-Derivat von IV erhielt man Fraktionen, die bei 125–130° schmolzen und aus Äther-Hexan bis zum konst. Smp. 133–134° umkristallisiert wurden. Die so erhaltene Verbindung gab keine Smp.-Erniedrigung mit dem nach Hydrierung erhaltenen *p*-Nitrobenzoyl-Derivat und beide Verbindungen besaßen ein identisches IR.-Absorptionsspektrum in KBr. Das aus dem reinen *p*-Nitrobenzoyl-Derivat durch Umesterung erhaltene freie Hydroxy-*keton* zeigt ein $[\alpha]_{\text{D}} = +22^\circ$ ($c = 1,66$, Benzol) und besitzt ein IR.-Absorptionsspektrum in KBr (Fig. 1, Kurve 1), das mit demjenigen der durch Hydrierung erhaltenen Verbindung identisch ist.

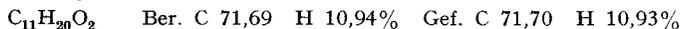
Durch Oxydation des freien Hydroxy-ketons mit Chrom (VI)-oxyd-Pyridin entsteht das (+)-(9*S*)-9-Methyl-cis-dekalin-dion-(1,6) (s. 3.4).

3.2. (+)-(9*R*)-6-Hydroxy-9-methyl-cis-dekalon-(1) (IV). Die chromatographischen Fraktionen, die dieses Hydroxy-*keton* enthielten, erstarrten nach der Destillation im Hochvakuum kristallin und wurden aus Äther-Hexan bis zum konstanten Smp. 80–81° umkristallisiert, $[\alpha]_{\text{D}} = +73^\circ$ ($c = 0,951$, Benzol). Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.



IR.-Absorptionsspektrum in KBr: Fig. 1, Kurve 2. $k^* = 0,5^{11}$). Durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin gibt das Hydroxyketon das (–)-(9*R*)-9-Methyl-cis-dekalin-dion-(1,6) (s. 3.5.).

3.3. (+)-(9*S*)-9-Methyl-dekalin-diol-(1,6) (VII). Die Äther- und Äthylacetat-Eluate aus den Chromatogrammen der mikrobiologischen Reduktionsprodukte waren nicht einheitlich. Durch Umkristallisieren aus Äther erhielt man daraus schliesslich eine Verbindung vom Smp. 144–146°, $[\alpha]_{\text{D}} = +42^\circ$ ($c = 1,19$, Feinsprit). Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.



IR.-Absorptionsspektrum in KBr: Fig. 1, Kurve 3. Die Oxydation des Diols mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin lieferte das (9*S*)-(+)-9-Methyl-cis-dekalindion-(1,6) (s. 3.4.).

3.4. (+)-(9*S*)-9-Methyl-cis-dekalindion-(1,6) (I). 25 mg des durch mikrobiologische Reduktion erhaltenen (+)-(1*S*, 9*S*)-1-Hydroxy-9-methyl-dekalons-(6) (III) in 0,25 ml Pyridin wurden 12 Std. bei Zimmertemperatur mit einer Suspension von 40 mg Chrom(VI)-oxyd in 0,4 ml Pyridin geschüttelt⁵⁾. Man filtrierte vom braunen Niederschlag ab, fügte 1 ml Wasser zu und dampfte im Vakuum auf die Hälfte ein. Das Oxydationsprodukt wurde darauf in Äther aufgenommen, die Äther-Auszüge wurden mit Wasser, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl (25 mg) kristallisierte nach Destillation im Hochvakuum. Die Verbindung schmolz nach Umkristallisieren aus Äther-Hexan bei 50–51°, $[\alpha]_D = +12^\circ$ ($c = 1,51$, Benzol). Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.

$C_{11}H_{18}O_2$ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,45 H 8,91%

Das IR.-Absorptionsspektrum in KBr war praktisch identisch mit demjenigen des racemischen Diketons und des (9*R*)-Enantiomeren.

Auf analoge Weise gaben 30 mg (+)-(9*S*)-9-Methyl-dekalindiol-(1,6) 25 mg öliges Diketon, das nach Umkristallisieren bei 48–49° schmolz, $[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c = 1,412$, Benzol).

3.5. (-)-(9*R*)-9-Methyl-cis-dekalindion-(1,6) (II). Aus 65 mg (+)-(9*R*)-6-Hydroxy-9-methyl-cis-dekalon-(1) wurde durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin und übliche Aufarbeitung eine Verbindung erhalten, die nach Umkristallisieren aus Äther-Hexan bei 50–51° schmolz, $[\alpha]_D = -9^\circ$ ($c = 2,22$, Benzol). Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet. IR.-Absorptionsspektrum in KBr: Fig. 2, Kurve 4.

$C_{11}H_{18}O_2$ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 72,97 H 8,99%

3.6. (-)-(9*S*)-9-Methyl-cis-dekalol-(3) (V). 70 mg (6 ξ , 9*R*)-(+)-6-Hydroxy-9-methyl-cis-dekalon-(1) (IV) wurden mit 123 mg Hydrazinhydrat, 66 mg Kaliumhydroxyd und 1,5 ml Äthylenglykol 3 Std. auf 210° erhitzt. Nach dem Erkalten fügte man 20 ml gesätt. Natriumchlorid-Lösung hinzu und extrahierte das Reaktionsprodukt mit Pentan. Der Rückstand nach dem Eindampfen der Pentan-Auszüge (52 mg) wurde an Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Die Pentan-Benzol-Eluate zeigten einen Smp. 52–53° und $[\alpha]_D = -33^\circ$ ($c = 0,545$, Benzol). Das IR.-Absorptionsspektrum der kristallinen Verbindung in KBr (Fig. 2, Kurve 5) war identisch mit demjenigen eines (\pm)-9-Methyl-cis-dekalols-(3) vom Smp. 66–67°, welches durch Reduktion von (\pm)-9-Methyl-cis-dekalon-(3)⁷⁾ mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther und Umkristallisieren des Reduktionsproduktes aus Heptan erhalten wurde. $k^* = 1,5^{11}$).

3.7. (+)-(9*S*)-9-Methyl-cis-dekalon-(3) (VI). 32 mg (-)-(9*S*)-9-methyl-cis-dekalol-(3) (V) in 1 ml Aceton wurden in eine Lösung von 55 mml Chrom(VI)-oxyd-Schwefelsäure (13,36 g Chrom(VI)-oxyd in 11,5 ml konz. Schwefelsäure, mit Wasser auf 50 ml aufgefüllt) in 2 ml Aceton⁶⁾ unter ständigem Schütteln gegeben. Nach etwa 30 Sek. fügte man 15 ml gesätt. Natriumchlorid-Lösung hinzu und schüttelte mit Pentan aus. Das Reaktionsprodukt wurde chromatographisch an Aluminiumoxyd (Akt. II–III) gereinigt, worauf es nach Umlösen aus Pentan bei 57–58° schmolz, $[\alpha]_D = +15^\circ$ ($c = 0,272$, Chloroform). Das IR.-Absorptionsspektrum in KBr war identisch mit demjenigen des racemischen Ketons⁷⁾.

3.8. (-)-(1*S*, 9*R*)-1-Hydroxy-9-methyl-cis-dekalon-(6) (XI). 500 mg (-)-(8*S*, 9*R*)- Δ^4 -8-Hydroxy-9-methyl-octalon-(3) (X) wurden in 45 ml Feinsprit mit 250 mg vorhydriertem Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff wurde der Katalysator abzentrifugiert und die Lösung eingedampft. Der ölige Rückstand wurde an 30 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert, wobei mit Benzol 142 mg eines Öls erhalten wurden, welches papierchromatographisch einheitlich war, $[\alpha]_D = -24^\circ$ ($c = 3,11$, Benzol); IR.-Absorptionsspektrum in KBr: Fig. 3, Kurve 7; $k^* = 0,7^{11}$). 40 mg des Öls wurden auf übliche Weise mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin oxydiert (vgl. 3.4 und 3.5) und lieferten dabei 30 mg (-)-(9*R*)-9-Methyl-cis-dekalindion-(1,6),

Smp. nach Umkristallisieren aus Äther-Hexan 54°, $[\alpha]_D = -13^\circ$ ($c = 1,74$, Benzol) Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.

$C_{11}H_{18}O_2$ Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,48 H 9,14%

Das ölige Hydroxy-keton stellt somit das (-)-(1*S*, 9*R*)-1-Hydroxy-9-methyl-cis-dekalon-(6) (XI) dar.

Die späteren Benzol-Eluate des Chromatogramms enthielten eine Mischfraktion, worauf mit Benzol-Äther (19:1) 140 mg eines papierchromatographisch von dem ersten Hydroxy-keton verschiedenen und einheitlichen zweiten Hydroxy-ketons eluiert wurden. Dieses wurde im Hochvakuum destilliert und dann aus Diisopropyläther umkristallisiert, Smp. 72–73°, $[\alpha]_D = -1,8^\circ$ ($c = 5,58$, Feinsprit).

$C_{11}H_{18}O_2$ Ber. C 72,49 H 9,96% Gef. C 72,40 H 10,05%

Es handelt sich offenbar um das (-)-(1*S*, 9*R*)-1-Hydroxy-9-methyl-trans-dekalon-(6) (XII).

3.9. (+)-(1*S*, 9*R*)-9-Methyl-cis-dekalon-(1) (XIII). 65 mg (-)-(1*S*, 9*R*)-1-Hydroxy-9-methyl-cis-dekalon-(6) (XI) wurden mit 114 mg Hydrazinhydrat, 61 mg Kaliumhydroxyd und 1,5 ml Äthylenglykol 2 Std. auf 200–220° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung (vgl. 3.6.) ergab 41 mg eines kristallinen Reduktionsproduktes, das durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt. II–III) und Sublimation im Hochvakuum gereinigt wurde. Die erhaltene farblose Verbindung schmolz bei 66–67°, $[\alpha]_D = +32^\circ$ ($c = 0,463$, Feinsprit); IR.-Absorptionsspektrum: Fig. 3, Kurve 8; $k^* = 5,1^{11}$).

3.10. (+)-(9*R*)-9-Methyl-cis-dekalon-(1) (XIV). 24 mg der Verbindung XIII in 1 ml Aceton wurden unter Schütteln einem Gemisch von 41 mml der Chrom(VI)-oxyd-Schwefelsäure-Lösung (vgl. 3.7.) und 2 ml Aceton zugefügt und nach 20 Sek. aufgearbeitet. Das ölige Oxydationsprodukt chromatographierte man an 0,4 g Aluminiumoxyd, wobei man mit Pentan 20 mg eines farblosen Öls erhielt, das im Hochvakuum destilliert wurde, $[\alpha]_D = +33^\circ$ ($c = 0,484$, Chloroform). Das IR.-Absorptionsspektrum in flüssigem Zustand (Fig. 3, Kurve 9) war mit demjenigen des aus Cevin erhaltenen (+)-(9*R*)-9-Methyl-cis-dekalons-(1)¹⁰ identisch.

Die Analysen wurden in unserem Mikrolaboratorium (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

Zusammenfassung

Rhizopus nigricans EHRENB. reduziert das (9*R*)-Enantiomere II des racemischen 9-Methyl-cis-dekalindions-(1,6) fast ausschliesslich und stereospezifisch am C-6 zum Hydroxy-keton IV, das (9*S*)-Enantiomere I vorzugsweise und stereospezifisch am C-1, zum Hydroxy-keton III; daneben entsteht das Diol VII.

Die absolute Konfiguration aller von uns durch mikrobiologische Reduktion erhaltenen 9-Methyl-dekalin-Derivate wurde durch direkte, chemische Verknüpfung mit (+)-(9*R*)-9-Methyl-cis-dekalon-(1) (XIV) bewiesen, dessen absolute Konfiguration früher eindeutig festgelegt worden war¹⁰.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich