

Komplexen gegenüber den EDTA-Komplexen kann damit erklärt werden, dass bei den ersteren anstelle einer stark hydratisierten Carboxylatgruppe ein zusätzlicher Aminostickstoff als Ligandatome dient [2].

Herr ROGER MISLIN, cand. dipl. ing. chem. ETH, hat mit grosser Sorgfalt und Geduld die kalorimetrischen Messungen ausgeführt.

SUMMARY

The enthalpy changes involved in the formation of the proton and the metal complexes of diethylenetriamine-pentaacetate ion have been determined using a direct calorimetric method. The values obtained are compared with those of other complexons.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. ANDEREGG, P. NAEGELI, F. MUELLER & G. SCHWARZENBACH, *Helv.* **47**, 827 (1959).
 [2] O. L. WRIGHT, J. H. HOLLOWAY & C. N. REILLEY, *Anal. Chem.* **37**, 884 (1965).
 [3] M. CIAMPOLINI, P. PAOLETTI & L. SACCONI, in «Advances in the Chemistry of the Coordination Compounds», S. 303, Herausgeber S. KIRSCHNER, The Macmillan Company, New York 1961.
 [4] T. MOELLER & L. C. THOMPSON, *J. inorg. Nucl. Chemistry* **24**, 499 (1962).
 [5] G. ANDEREGG & E. BOTTARI, *Helv.* **48**, 887 (1965).
 [6] L. C. THOMPSON & J. A. LOORAS, *Inorg. Chemistry* **2**, 89 (1963).
 [7] G. ANDEREGG, *Helv.* **48**, 1712 (1965).

186. Reaktionen mit Mikroorganismen

14. Mitteilung [1]

**Reduktion von stereoisomeren Dekalonen-(1) und
einigen verwandten bicyclischen und tricyclischen Ketonen durch
*Curvularia falcata***

von W. Acklin, V. Prelog, F. Schenker, B. Serdarević und P. Walter

(4. IX. 65)

In mehreren früheren Mitteilungen dieser Reihe haben wir über stereospezifische Reduktionen von alicyclischen Ketonen, darunter auch von substituierten Dekalonen-(1), durch den Mikroorganismus *Curvularia falcata* (TEHON) BOEDIJN berichtet [2a–h]. In allen bisher veröffentlichten Versuchen konnte die Stereospezifität durch das einfache Schema



wiedergegeben werden, was zur Untersuchung der im Mikroorganismus anwesenden Oxydo-Reduktasen Anlass gab. Obwohl wir uns schon seit einigen Jahren hauptsächlich diesen enzymatischen Arbeiten widmen, haben wir immer wieder auch mikrobiologische Reaktionen ausgeführt, um zu optisch aktiven Substraten zu gelangen,

die wir für unsere Untersuchungen der Stereospezifität enzymatischer Reaktionen benötigten.

In dieser Mitteilung wird kurz über die Ergebnisse der mikrobiologischen Reduktion von Dekalonen-(1) und mehreren verwandten bicyclischen und tricyclischen Ketonen mit *Curvularia falcata* berichtet, welche vor einigen Jahren im Rahmen von Promotionsarbeiten [3] [4] [5] [6] erhalten wurden. Die Verbindungen, die wir dabei bereiteten und deren absolute Konfiguration wir bestimmten, dienten als Substrate bei enzymatischen Arbeiten, die wir demnächst veröffentlichen wollen.

A. *Reduktion von stereoisomeren Dekalonen-(1) mit wachsenden Kulturen* (P. WALTER [4]). Die Herstellung der beiden diastereomeren *rac*-Dekalone-(1) ist in der Literatur ausführlich beschrieben [7]. Wir gingen von dem durch Hydrierung von α -Naphthol mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig erhältlichen kristallinen *cis*, *cis*-Dekalol-(1) aus, welches durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure in Aceton in das *cis*-Dekalon-(1) übergeführt wurde. Zur Gewinnung des *trans*-Dekalons-(1) isomerisierte man das *cis*-Dekalon-(1) mit Natriummethoxid. Aus dem erhaltenen Gleichgewichtsgemisch wurde das *trans*-Dekalon-(1) von dem beigemengten öligen *cis*-Dekalon-(1) durch Kristallisation abgetrennt.

Die Vorversuche mit kleinen Mengen von Edukten unter verschiedenen Bedingungen zeigten, dass diese für «ruhende» Kulturen [2b] zu toxisch sind. Mit den wachsenden Kulturen bildeten sich vor allem Reduktionsprodukte; daneben waren auch höher polare Verbindungen, offenbar Hydroxylierungsprodukte, feststellbar. Die Hydroxylierungen, die bei der Umsetzung von Dekalonen-(2) mit *Curvularia falcata* [2g] sehr ausgeprägt waren, spielten jedoch, wie besonders die präparativen Versuche zeigten, bei Dekalonen-(1) nur eine untergeordnete Rolle.

Aus dem Reaktionsgemisch der Umsetzung von *rac-trans*-Dekalon-(1) (I, II) mit wachsenden Kulturen im präparativen Maßstab konnten durch Chromatographie an Aluminiumoxid und Sublimation in ungefähr gleichen Mengen zwei optisch aktive, diastereomere *trans*-Dekalole-(1) mit folgenden Eigenschaften isoliert werden:

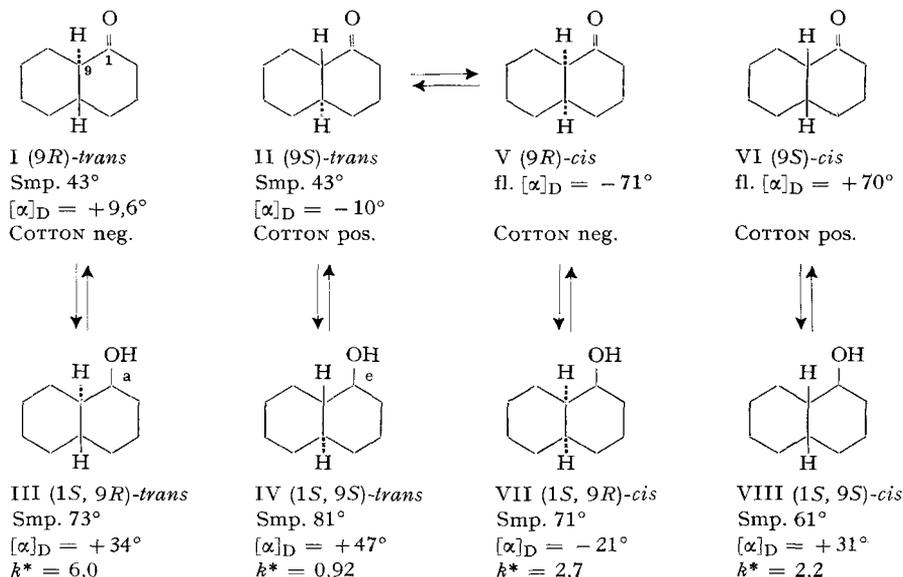
(+)-(1*S*,9*R*)-*trans*-Dekalol-(1) (III), Smp. 72–73°, $[\alpha]_D = +34^\circ$; *p*-Nitrobenzoat: Smp. 96°, $[\alpha]_D = +63^\circ$,

(+)-(1*S*,9*S*)-*trans*-Dekalol-(1) (IV), Smp. 80–81°, $[\alpha]_D = +47^\circ$; *p*-Nitrobenzoat: Smp. 107°, $[\alpha]_D = +70^\circ$.

Die beiden Verbindungen waren in allen ihren Eigenschaften mit den Verbindungen identisch, welche früher auf anderen Wegen erhalten worden waren und deren relative und absolute Konfiguration [8] bekannt ist.

In Übereinstimmung mit ihrer relativen Konfiguration stehen die relativen Oxydationsgeschwindigkeiten der beiden diastereomeren *trans*-Dekalole-(1) mit Chrom(VI)-oxid [9] in Essigsäure. Das (1*S*,9*R*)-Stereoisomere mit der axialen Lage des Hydroxyls ($k^* = 6,0$) wird 6,5mal rascher oxydiert als das (1*S*,9*S*)-Stereoisomere mit dem Hydroxyl in äquatorialer Lage ($k^* = 0,92$).

Die Oxydation der beiden erhaltenen diastereomeren *trans*-Dekalole-(1) mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure in Aceton lieferte die beiden enantiomeren *trans*-Dekalone-(1) (I und II), $[\alpha]_D = \pm 10^\circ$, deren COTTON-Effekte $[\Phi]_{306} = \mp 1900\text{--}1950^\circ$, mit den auf Grund der HARVARD-Oktantenregel [10] vorausgesagten übereinstimmen.



Um eine Aussage über die optische Reinheit der isolierten Produkte machen zu können, wurde das *rac-trans*-Dekalon-(1) auch auf chemischem Wege in die Enantiomeren gespalten¹⁾. Durch Umsetzung mit (2*R*)-Menthyl-*N*-aminocarbamat («2*R*-Menthylhydrazid») [12] wurde das Gemisch der diastereomeren *trans*-Dekalon-(1)-(2*R*)-menthylhydrazone bereitet, aus dem sich durch eine langwierige fraktionierte Kristallisation aus Alkohol-Wasser das schwerer lösliche (9*R*)-*trans*-Dekalon-(1)-Derivat rein erhalten liess. Die hydrolytische Spaltung wurde an einer Kolonne von saurem Aluminiumoxid ausgeführt. Das erhaltene (9*R*)-*trans*-Dekalon-(1) (I), dem etwas durch Isomerisierung während der hydrolytischen Spaltung gebildetes *cis*-Stereoisomeres beigemischt war, konnte durch Kristallisation optisch rein erhalten werden und stimmte nach Smp. und [α]_D mit dem Oxydationsprodukt des auf mikrobiologischem Wege erhaltenen (+)-(1*S*,9*R*)-*trans*-Dekalols-(1) überein. Die durch Reduktion des (9*R*)-*trans*-Dekalons-(1) mit Natriumborhydrid bereiteten epimeren (1*R*,9*R*)- und (1*S*,9*R*)-*trans*-Dekalole-(1) zeigten ebenfalls Smp. und [α]_D-Werte, die mit denjenigen der mikrobiologisch erhaltenen Verbindungen gut übereinstimmten. Man kann daraus schliessen, dass die optische Reinheit der mikrobiologisch erhaltenen Verbindungen mindestens 95% beträgt. Die Reduktion der *trans*-Dekalone-(1) verläuft demnach nicht nur nach dem allgemeinen, am Anfang dieser Mitteilung erwähnten Schema, sondern auch in hohem Masse stereospezifisch.

¹⁾ Zur Zeit, als wir die mikrobiologische Reduktion ausführten, waren die enantiomeren *trans*-Dekalone-(1) nicht bekannt. Inzwischen haben DJERASSI & STAUNTON [11] optisch nicht vollständig reines (-)-*trans*-Dekalon-(1) als ein Öl, [α]₅₈₉ = -22° und [Φ]₃₀₉ = +1042°, beschrieben. Sie nahmen an, dass ihr Produkt nur *trans*-Dekalon-(1) enthielt und etwa 70% optisch rein war. Es muss sich jedoch um das Gleichgewichtsgemisch, in dem etwa 10% (-)-(9*R*)-*cis*-Dekalon (vgl. [7]) enthalten waren, gehandelt haben. Nur so lässt sich erklären, dass das ölige Produkt der amerikanischen Autoren ein zu hohes [α]_D (-22° statt -10°) aber ein zu tiefes [Φ]₃₀₉ (+1042° statt +1950°) aufweist; (-)-(9*R*)-*cis*-Dekalon-(1): [α]_D = -71° und [Φ]₃₀₈ = -1688°.

Die Produkte der Umsetzung von *rac-cis*-Dekalon-(1) (V und VI) wurden zuerst durch Chromatographie an Aluminiumoxid von Pilzmetaboliten und höher polaren Hydroxylierungsprodukten getrennt. Die Fraktionen, die hauptsächlich Dekalole-(1) enthielten, wurden darauf an einer Emulphor-O-Kolonnen einer präparativen Gas-Chromatographie unterworfen. Es wurde dabei eine kleine Menge von *trans*-Dekalolen-(1) abgetrennt, welche offenbar durch Reduktion des aus *cis*-Dekalon-(1) durch Umlagerung leicht entstehenden *trans*-Stereoisomeren gebildet wurden. Die beiden diastereomeren *cis*-Dekalole-(1) liessen sich nun durch wiederholte gaschromatographische Trennung in ungefähr gleichen Mengen rein erhalten und zeigten folgende Eigenschaften:

(-)-(1*S*,9*R*)-*cis*-Dekalol-(1) (VII), Smp. 70–71°, $[\alpha]_D = -21^\circ$; *p*-Nitrobenzoat: Smp. 105–106°, $[\alpha]_D = +7,5^\circ$. Der Gas-chromatographisch gereinigte Alkohol änderte beim Umkristallisieren sein optisches Drehungsvermögen nicht.

(+)-(1*S*,9*S*)-*cis*-Dekalol-(1) (VIII), Smp. 60–61°, $[\alpha]_D = +26^\circ$; *p*-Nitrobenzoat: Smp. 89°, $[\alpha]_D = +58^\circ$. Beim Umkristallisieren des Alkohols stieg $[\alpha]_D$ auf +31°. Da sich in den Mutterlaugen durch Dünnschichtchromatographie keine Diastereomeren nachweisen liessen, kann man schliessen, dass neben dem als Hauptprodukt entstandenen (1*S*,9*S*)-*cis*-Dekalol-(1) auch etwas von seinem Enantiomeren gebildet worden war.

Durch Oxydation der beiden diastereomeren *cis*-Dekalole-(1) mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure in Aceton konnten die beiden öligen enantiomeren *cis*-Dekalone-(1), $[\alpha]_D = \mp 70-71^\circ$, $[\Phi]_{308} = \mp 1688-1670^\circ$, bereitet werden, deren Eigenschaften gut mit denjenigen des inzwischen von DJERASSI & STAUNTON [11] erhaltenen (-)-(9*R*)-*cis*-Dekalons-(1) übereinstimmten.

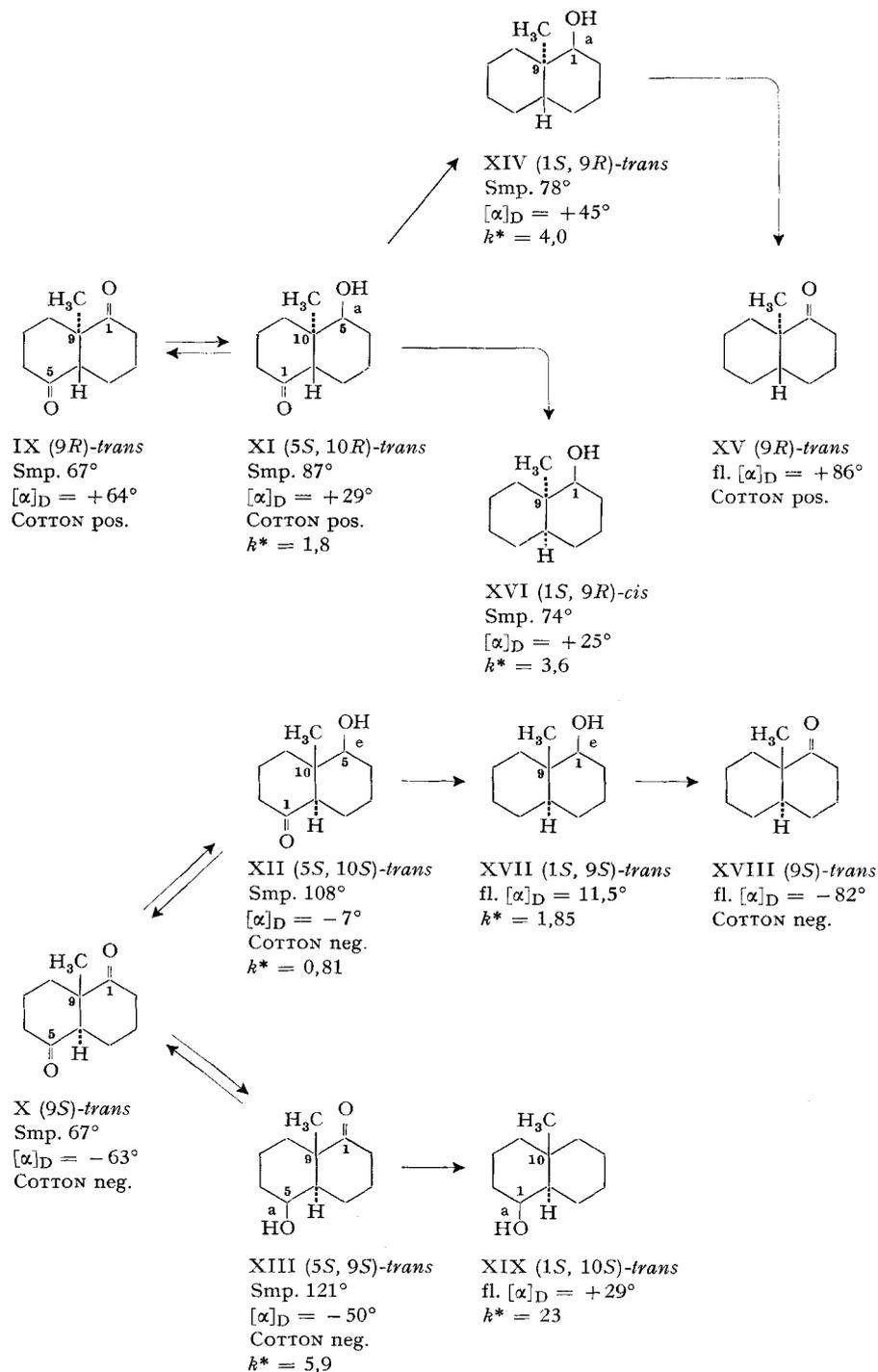
Das (-)-(9*R*)-*cis*-Dekalon wurde an Aluminiumoxid zu einem Gleichgewichtsgemisch umgelagert, aus dem durch Kristallisation das (-)-(9*S*)-*trans*-Dekalon-(1), Smp. 43°, $[\Phi]_{308} = +1910^\circ$, abgetrennt werden konnte, wodurch die *cis*- und die *trans*-Reihe konfiguratativ miteinander verknüpft wurden.

Die Oxydationsgeschwindigkeiten der beiden *cis*-Dekalole-(1) mit Chrom(VI)-oxid sind praktisch gleich ($k^* = 2,7$ bzw. 2,2) und erlauben, wie in anderen ähnlichen Fällen, bei welchen zwei Konformere leicht ineinander umgewandelt werden, keine Schlussfolgerungen bezüglich Konformation der Hydroxyle.

Die mikrobiologische Reduktion der *cis*-Dekalone verläuft zwar ebenfalls nach dem allgemeinen Schema, beim (9*S*)-Enantiomeren aber weniger stereospezifisch als bei seinen drei Stereoisomeren.

Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, dass vor kurzem ROBERTSON & ELLIOTT in einem Vortrag über die biologische Reduktion von *rac-trans*- und *-cis*-Dekalonen-(1) im Kaninchenkörper berichtet haben [13]. Sie erhielten dabei nach Spaltung der im Urin ausgeschiedenen Glucuronide aus *trans*-Dekalon-(1) die (1*S*,9*R*)- und (1*S*,9*S*)-*trans*-Dekalole-(1) und aus *cis*-Dekalon-(1) als Hauptprodukt das (1*S*,9*R*)-*cis*-Dekalol-(1), welches eine kleinere Menge des (1*R*,9*S*)-Enantiomeren enthielt. Die biologische und die mikrobiologische Reduktion scheinen demnach in ihrem sterischen Verlauf weitgehend übereinzustimmen.

B. *Reduktion von rac-9-Methyl-trans-dekalindion-(1,5) mit ruhenden Kulturen* (P. WALTER [4]). Für Untersuchungen der Stereospezifität mikrobiologischer und enzymatischer Reaktionen waren unter anderem *trans*-Dekalin-Derivate mit einem axialen Methyl in 3-Stellung zum Carbonyl von Interesse. Eine solche Verbin-



dung, das *rac*-9-Methyl-*trans*-dekalindion-(1,5) (IX und X) wurde von KERB in seiner Dissertation [14] beschrieben. Wir verdanken Professor H. H. INHOFFEN, T. H. Braunschweig, in dessen Laboratorium die Verbindung hergestellt wurde, das wertvolle Substrat und die Angaben zu seiner Bereitung. Die nichtbewiesene *trans*-Konfiguration konnte durch die breiten, strukturierten Multiplette der Methylenprotonen im NMR.-Spektrum des Diketons gestützt werden (vgl. [15]).

Die mikrobiologische Reduktion, welche in diesem Falle mit ruhenden Kulturen von *Curvularia falcata* vorgenommen werden konnte, lieferte neben dem schwach rechtsdrehenden, optisch nicht einheitlichen Ausgangsmaterial folgende drei 5-Hydroxy-methyl-*trans*-dekalone-(1):

(+)-(5*S*,10*R*)-5-Hydroxy-10-methyl-*trans*-dekalon-(1) (XI), Smp. 86–87°, $[\alpha]_D = +29^\circ$,

(–)-(5*S*,10*S*)-5-Hydroxy-10-methyl-*trans*-dekalon-(1) (XII), Smp. 107–108°, $[\alpha]_D = -7^\circ$ und

(–)-(5*S*,9*S*)-5-Hydroxy-9-methyl-*trans*-dekalon-(1) (XIII), Smp. 120–121°, $[\alpha]_D = -50^\circ$.

Konstitution und Konfiguration der drei erwähnten Verbindungen wurden auf Grund folgender Tatsachen abgeleitet: Das Hydroxyketon XI gibt bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure in Aceton das reine rechtsdrehende Enantiomere des 9-Methyl-*trans*-dekalindions-(1,5), während die Hydroxyketone XII und XIII das reine linksdrehende *trans*-Diketon liefern. Es findet also bei der mikrobiologischen Reduktion kein Konfigurationswechsel an der Ringverknüpfungsstelle statt.

Das Hydroxyketon XI gibt bei der Reduktion nach WOLFF-KISHNER zwei diastereomere 9-Methyldekalole-(1), von welchen das eine durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure in Aceton das bekannte (9*R*)-9-Methyl-*trans*-dekalon-(1) (XV) liefert. Die absolute Konfiguration des letzteren wurde von DJERASSI und Mitarb. [16] mit Hilfe der Rotationsdispersion bestimmt. Das zweite durch Reduktion nach WOLFF-KISHNER erhaltene 9-Methyldekalol-(1) konnte auf Grund seines IR.-Absorptionsspektrums und seines optischen Drehungsvermögens als (1*S*,9*R*)-9-Methyl-*cis*-dekalol-(1) (XVI) identifiziert werden, dessen Konstitution und Konfiguration durch Verknüpfung mit den Abbauprodukten des Steroid-Alkaloids Cevin früher eindeutig festgelegt worden ist [17]. Das Hydroxyketon XI und das daraus durch reduktive Entfernung des Carbonylsauerstoffs entstehende 9-Methyl-*trans*-dekalol-(1) (XIV) besitzen demnach ebenfalls die (*S*)-Konfiguration an dem mit Hydroxyl substituierten und die (*R*)-Konfiguration an dem mit Methyl substituierten Kohlenstoff. Der Konfigurationswechsel am C-10 während der WOLFF-KISHNER-Reduktion des Hydroxyketons XI, der unter gleichen Reaktionsbedingungen bei dem diastereomeren Hydroxyketon XII nicht beobachtet wurde, ist wohl auf die gespannte axiale Lage des Hydroxyls zurückzuführen. Im Gegensatz zu seinem Diastereomeren XII geht deshalb das Hydroxyketon XI unter Einwirkung von Basen zum Teil in das entsprechende *cis*-Hydroxyketon über. Man kann daraus schliessen, dass in beiden durch mikrobiologische Reduktion erhaltenen Hydroxyketonen XI und XII sowie in den entsprechenden Diketonen IX und X die Ringe *trans*-verknüpft sind, wie wir für die letzteren auf Grund des NMR.-Spektrums angenommen haben.

Das zweite Hydroxyketon (XII) ergab durch Reduktion nach WOLFF-KISHNER ein 9-Methyldekalol-(1), dessen Oxydation mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure in Aceton zum (9S)-9-Methyl-*trans*-dekalon-(1) (XVIII) führte. Dieses konnte auf Grund seines IR.-Absorptionsspektrums und seines optischen Drehungsvermögens als (9S)-Enantiomeres des bekannten vorher erwähnten Ketons XV identifiziert werden. Da das durch Reduktion nach WOLFF-KISHNER erhaltene 9-Methyldekalol-(1) diastereomer und nicht enantiomer zum (1S, 9R)-9-Methyl-*trans*-dekalol-(1) (XIV) ist, muss es die (1S, 9S)-*trans*-Konfiguration XVII besitzen. Die analoge Konfiguration besitzt dann auch das Hydroxyketon XII, dessen Oxydation im Einklang damit, wie schon erwähnt, das (9S)-9-Methyl-*trans*-dekalindion-(1,5) (X) liefert.

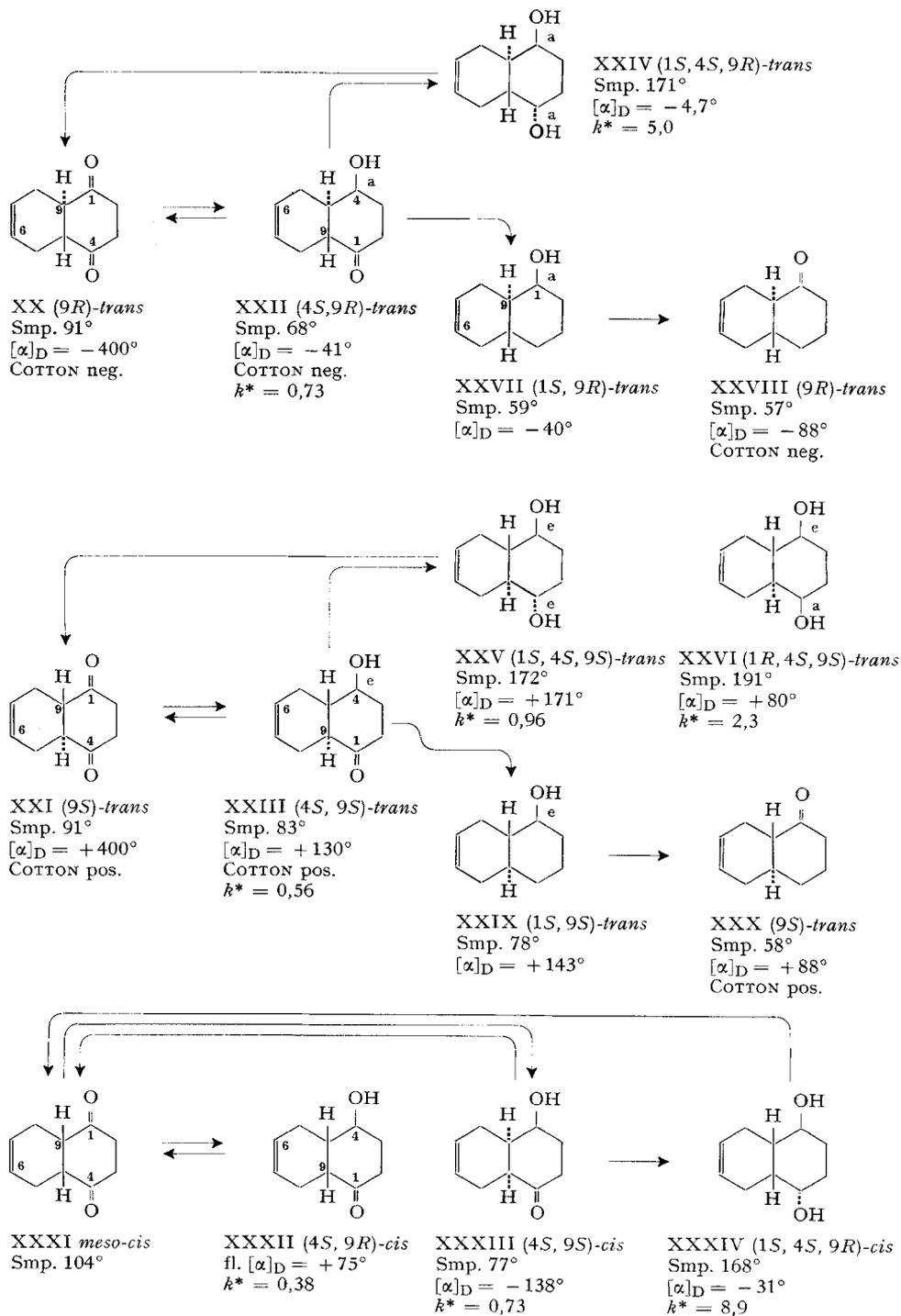
Von den beiden diastereomeren 5-Hydroxy-10-methyl-*trans*-dekalonen-(1) und den entsprechenden 9-Methyl-*trans*-dekalolen-(1) weisen diejenigen mit axialem Hydroxyl (XI und XIV) erwartungsgemäss mit Chrom(VI)-oxid in Essigsäure eine grössere Oxydationsgeschwindigkeitskonstante ($k^* = 1,8$ bzw. $4,0$) auf als diejenigen mit äquatorialen Hydroxyl (XII: $k^* = 0,81$ XVII: $k^* = 1,85$).

Die Reduktion des dritten Hydroxyketons (XIII) nach WOLFF-KISHNER ergibt ein Methyldekalol-(1), das mit keinem der beiden bekannten diastereomeren 9-Methyldekalole-(1) identisch oder enantiomer ist. Es handelt sich also, allem Anschein nach, um ein 10-Methyldekalol-(1). Das Hydroxyketon XIII besitzt demnach die Konstitution eines 5-Hydroxy-9-methyl-dekalons-(1). Diese Folgerung wird durch sein NMR.-Spektrum bestätigt, in dem das Singlett der Methylprotonen unter dem Einfluss des benachbarten Carbonyls bei $\delta = 1,35$ zu liegen kommt, während das entsprechende Singlett im Spektrum des isomeren 10-Methyl-hydroxy-ketons XII ein $\delta = 0,80$ besitzt. Auf Grund der sehr hohen Oxydationsgeschwindigkeit mit Chrom(VI)-oxid in Essigsäure ($k^* = 23$), die auf ein *trans*-Dekalol mit axialem Hydroxyl hinweist²⁾, schreiben wir dem 10-Methyldekalol-(1) mit Vorbehalt eine (1S, 10S)-*trans*-Konfiguration XIX zu, woraus für das Hydroxyketon XIII selbst die (5S, 9S)-*trans*-Konfiguration folgt.

C. Reduktion von stereoisomeren Δ^6 -Octalindionen-(1,4) mit wachsenden Kulturen (B. SERDAREVIĆ [6]). Die stereoisomeren Dekalindione-(1,4) und die entsprechenden 4-Hydroxydekalone-(1) verwenden wir als Standard-Substrate zum Nachweis und zur Aktivitätsbestimmung der von uns bearbeiteten Oxydo-Reduktasen. Es schien uns interessant, Verbindungen zu untersuchen, die sich nur wenig von diesen Standard-Substraten unterscheiden, um den Einfluss geringer konstitutioneller und stereochemischer Unterschiede auf die Reaktivität kennenzulernen. Um optisch aktive Substrate zu erhalten, haben wir die leicht zugänglichen stereoisomeren Δ^6 -Octalindione-(1,4) [18] mikrobiologisch mit wachsenden Kulturen von *Curvularia falcata* reduziert.

Die erwähnten Δ^6 -Octalindione-(1,4) waren für diesen Zweck besonders geeignet, da sich die daraus ableitenden Reduktionsprodukte durch katalytische Hydrierung der Doppelbindung in die entsprechenden Dekalin-Derivate überführen lassen, deren Konstitution und Konfiguration früher bestimmt worden sind [2c].

²⁾ Eine ähnlich hohe Oxydationsgeschwindigkeit ($k^* = 35$) weist das 4 β -Hydroxycholestan auf, im Gegensatz zu seinem 4 α -Epimeren ($k^* = 2,0$) [9].



Aus dem Umsetzungsgemisch von *rac*- Δ^6 -*trans*-Octalindion-(1,4) (XX und XXI) mit wachsenden Kulturen von *Curvularia falcata* wurden die folgenden 2 Hydroxyketone und 3 Dirole isoliert:

- (4S,9R)- Δ^6 -4-Hydroxy-*trans*-octalon-(1) (XXII), Smp. 67–68°, $[\alpha]_D = -41^\circ$,
 (4S,9S)- Δ^6 -4-Hydroxy-*trans*-octalon-(1) (XXIII), Smp. 82–83°, $[\alpha]_D = +130^\circ$,
 (1S,4S,9R)- Δ^6 -*trans*-Octalindiol-(1,4) (XXIV), Smp. 170–171°, $[\alpha]_D = -4,7^\circ$,
 (1S,4S,9S)- Δ^6 -*trans*-Octalindiol-(1,4) (XXV), Smp. 171–172°, $[\alpha]_D = +171^\circ$ und
 (1R,4S,9S)- Δ^6 -*trans*-Octalindiol-(1,4) (XXVI), Smp. 190–191°, $[\alpha]_D = +80^\circ$.

Die Hydrierungsprodukte dieser fünf Verbindungen waren ausnahmslos mit den bekannten Produkten der mikrobiologischen Reduktion von *rac*-*trans*-Dekalindion-(1,4) identisch [2c].

Die Oxydationsgeschwindigkeiten mit Chrom(VI)-oxid in Essigsäure und das papierchromatographische Verhalten der aus Δ^6 -*trans*-Octalindion auf mikrobiologischem Weg erhaltenen Produkte stehen in vollem Einklang mit den angegebenen Konfigurationen.

Die COTTON-Effekte der isolierten ungesättigten Hydroxyketone und der daraus durch Oxydation erhaltenen enantiomeren Δ^6 -Octalindione-(1,4) entsprechen der HARVARD-Oktantenregel. Bemerkenswert ist, dass die Amplituden viel grösser sind als bei den COTTON-Effekten der entsprechenden gesättigten Verbindungen.

In Übereinstimmung mit den bisherigen Erfahrungen findet man im NMR.-Spektrum der Hydroxyketone, dass die Signale der Protonen neben äquatorialen Hydroxyl-Gruppen viel breiter sind als diejenigen der Protonen neben Hydroxylgruppen in axialer Lage (vgl. [19]).

Als weitere Substrate für enzymatische Untersuchungen haben wir aus den Hydroxyketonen XXII und XXIII durch Reduktion nach WOLFF-KISHNER die beiden diastereomeren Δ^6 -Octalole-(1) (XXVII und XXIX) bereitet, die durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure in Aceton die beiden enantiomeren Δ^6 -Octalone-(1) (XXXVIII und XXX) lieferten.

Das Δ^6 -*cis*-Octalindion-(1,4) ist im Vergleich mit *cis*-Dekalindion-(1,4), welches sich sehr leicht in das *trans*-Stereoisomere umlagert, stabil. Die entsprechenden ungesättigten *cis*-Hydroxyketone gehen dagegen schon beim Stehen in die *trans*-Stereoisomeren über, welche als Artefakte aus dem Reaktionsgemisch isoliert wurden. Als direkte Produkte der mikrobiologischen Reduktion von Δ^6 -*cis*-Octalindion-(1,4) (XXXI) wurden folgende Octalin-Derivate isoliert und durch katalytische Hydrierung in die bekannten Dekalin-Derivate [2c] übergeführt:

- (4S,9R)- Δ^6 -4-Hydroxy-*cis*-octalon-(1) (XXXII), ölig, $[\alpha]_D = +75^\circ$,
 (4S,9S)- Δ^6 -4-Hydroxy-*cis*-octalon-(1) (XXXIII), Smp. 76–77°, $[\alpha]_D = -138^\circ$ und
 (1S,4S,9R)- Δ^6 -*cis*-Octalindiol-(1,4) (XXXIV), Smp. 167–168°, $[\alpha]_D = -31^\circ$.

Das Hydroxyketon XXXII war nicht von seinem *trans*-Stereoisomeren begleitet, dagegen waren neben dem Hydroxyketon XXXIII grössere Mengen seines *trans*-Isomeren anwesend. Beide *cis*-Hydroxyketone gehen leicht durch Behandlung mit Alkali in ihre *trans*-Stereoisomeren über, so dass das Vorkommen von *trans*-Hydroxyketon XXII unter den Produkten nicht überrascht.

Die IR.- und NMR.-Spektren stützen die auf chemischem Wege für die neuen Verbindungen abgeleiteten Konstitutionen und relativen Konfigurationen.

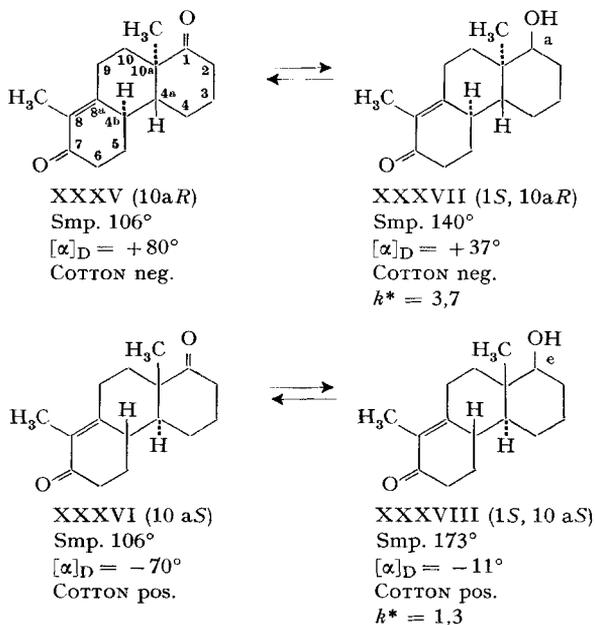
D. Reduktion von racemischen, tricyclischen Dekalon-(1)-Derivaten (W. ACKLIN [3] und F. SCHENKER [5]). Durch Vorversuche im kleinen Maßstab wurde festgestellt, dass die racemischen Hydrophenanthren-Derivate XXXV und XXXVI, XXXIX und XL sowie XLV und XLVI, welche als Zwischenstufen von Steroid-Synthesen hergestellt worden sind [20] [21] [22], von wachsenden und ruhenden Kulturen der *Curvularia falcata* reduziert werden.

Die Vorversuche zeigten weiter, dass das Enantiomerenpaar XXXV und XXXVI [20]³⁾ bei der Umsetzung mit wachsenden Kulturen hauptsächlich Produkte der mikrobiologischen Hydroxylierung gibt. Für präparative Reduktionsversuche wurden deshalb ruhende Kulturen verwendet. Aus dem Umsetzungsprodukt konnten neben den noch immer anwesenden Hydroxylierungsprodukten, die in dieser Mitteilung nicht behandelt werden sollen, folgende zwei Hydroxyketone erhalten werden:

- (1S,10aR)-Hydroxyketon XXXVII, Smp. 139–140°, $[\alpha]_D = +37^\circ$,
 (1S,10aS)-Hydroxyketon XXXVIII, Smp. 172–173°, $[\alpha]_D = -11^\circ$.

Die Konstitution der beiden Verbindungen, welche auf Grund ihres $\lambda_{max} = 250$ nm ($\log \epsilon = 4,16$) α, β -ungesättigte Ketone sind, folgt aus der Tatsache, dass sie durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure in Aceton in optisch aktive, enantiomere Diketone XXXV bzw. XXXVI übergehen, deren IR.-Absorptionsspektren in Chloroform mit denjenigen des Ausgangsmaterials identisch sind. Dadurch ist auch die relative Konfiguration der Kohlenstoffatome 4a, 4b und 10a festgelegt.

Die Rotationsdispersionskurve des Hydroxyketons XXXVII zeigt einen negativen, diejenige des Hydroxyketons XXXVIII einen positiven COTTON-Effekt bei 345 nm. Auf Grund des Vergleiches dieser COTTON-Effekte mit dem negativen COT-



³⁾ Wir verdanken dieses Ausgangsmaterial Dr. A. WETTSTEIN, Basel.

TON-Effekt des 4-Methyl-19-nor-testosterons [23]⁴⁾ ($[\Phi]_{345} = -2900^\circ$), das in der Umgebung des α, β -ungesättigten Carbonyls analog aufgebaut ist, wurde geschlossen, dass das Hydroxyketon XXXVII die (10aR)-Konfiguration besitzt. Das diastereomere Hydroxyketon XXXVIII muss demnach zwangsläufig die (10aS)-Konfiguration haben.

Die relative Konfiguration am C-1 folgt aus dem Vergleich der Oxydationsgeschwindigkeiten der Hydroxyketone mit Chrom(VI)-oxid in Essigsäure. Das Diastereomere XXXVII mit axialem Hydroxyl wird rascher oxydiert als XXXVIII mit äquatorialem Hydroxyl. Dadurch ist die Konstitution und die Konfiguration der beiden Produkte der mikrobiologischen Reduktion vollständig aufgeklärt.

Bei dem Enantiomerenpaar XXXIX und XL handelt es sich um das Verseifungsprodukt des racemischen sog. SARETT-Ketons³⁾ [21] (XLV und XLVI), das bei der Synthese der corticoiden Steroid-Hormone eine wichtige Rolle spielte. Die Konfiguration der beiden Enantiomerenpaare ist auf Grund ihrer Verknüpfung mit den Steroiden wohlbekannt. Da die beiden Enantiomerenpaare mit *Curvularia falcata* nur langsam reagieren und von ihr nicht rasch hydroxyliert werden, wurden sie mit wachsenden Kulturen des Mikroorganismus umgesetzt.

Aus dem nach der Umsetzung des racemischen Hydroxydiketons XXXIX und XL erhaltenen Verbindungsgemisch wurden neben dem (10aR)-Enantiomeren des Ausgangsmaterials, das allem Anschein nach wesentlich langsamer reduziert wird, zwei diastereomere Dihydroxyketone isoliert:

(1S,10aR)-Dihydroxyketon XLI, Smp. 185–186°, $[\alpha]_D = +175^\circ$,

(1S,10aS)-Dihydroxyketon XLII, Smp. 199–201°, $[\alpha]_D = -143^\circ$.

Beide Verbindungen besitzen im UV. ein $\lambda_{max} = 240$ nm ($\log \epsilon = 4,16$); das α, β -ungesättigte Carbonylsystem wurde somit nicht reduziert. Durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure in Aceton entstehen daraus die enantiomeren Triketone XLIII bzw. XLIV, deren absolute Konfiguration bekannt ist [22]. Dadurch ist die absolute und die relative Konfiguration der Dihydroxyketone bestimmt bis auf diejenige von C-1.

Die diastereomeren Dihydroxyketone werden mit verschiedener Geschwindigkeit von Chrom(VI)-oxid in Essigsäure oxydiert. Demjenigen, das rascher reagiert ($k^* = 10,6$), wurde die (1S,10aR)-Konfiguration XLI mit zwei axialen Hydroxylen, dem langsamer reagierenden ($k^* = 8,4$) die (1S,10aS)-Konfiguration mit einem axialen und einem äquatorialen Hydroxyl zugesprochen.

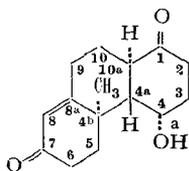
Analog wie sein Verseifungsprodukt reagiert auch das *rac*-SARETT-Keton [21] unter Entstehung von zwei diastereomeren Diolen:

(1S,10aR)-Diol XLVII, Smp. 180°, $[\alpha]_D = -7,5^\circ$,

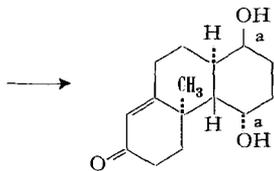
(1S,10aS)-Diol XLVIII, Smp. 190°, $[\alpha]_D = +73^\circ$.

Durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid-Schwefelsäure in Aceton entstehen aus den Diolen die enantiomeren Diketone IL bzw. L, deren Konfiguration bekannt ist [22]. Auch in diesem Falle wurde die Konfiguration am C-1 auf Grund der Oxydationsgeschwindigkeiten mit Chrom(VI)-oxid in Essigsäure bestimmt (XLVII: $k^* = 46$, XLVIII: $k^* = 20$).

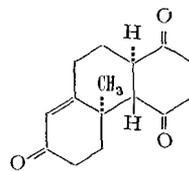
⁴⁾ Die Vergleichssubstanz verdanken wir Professor O. JEGER.



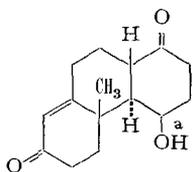
XXXIX (10aR)
Smp. 162°
[α]_D = +164°
COTTON pos.



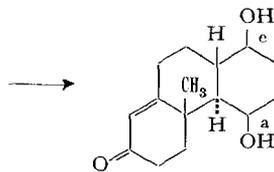
XLI (1S, 10aR)
Smp. 186°
[α]_D = +175°
COTTON pos.
 k^* = 10,6



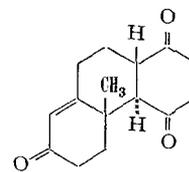
XLIII (10aR)
Smp. 124°
[α]_D = +7°
COTTON neg.



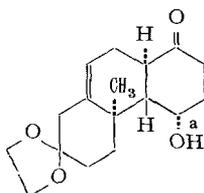
XLI (10aS)



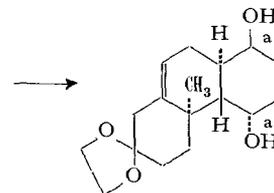
XLII (1S, 10aS)
Smp. 201°
[α]_D = -143°
COTTON neg.
 k^* = 8,4



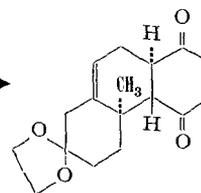
XLIV (10aS)
Smp. 124°
[α]_D = -7°
COTTON neg.



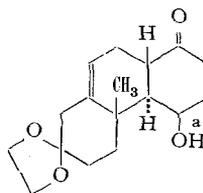
XLV (10aR)
Smp. 167°
[α]_D = -93°



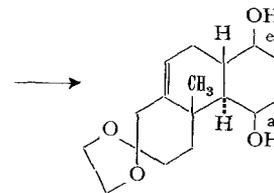
XLVII (1S, 10aR)
Smp. 180°
[α]_D = -7,5°
 k^* = 46



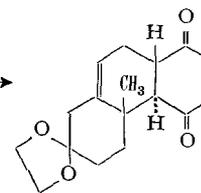
IL (10aR)
Smp. 98°
[α]_D = -280°



XLVI (10aS)



XLVIII (1S, 10aS)
Smp. 190°
[α]_D = +73°
 k^* = 20



L (10aS)
Smp. 98°
[α]_D = +287°

Die Reduktionsprodukte des SARETT-Ketons und seines Verseifungsproduktes wurden konfigurativerknüpft: das Diol XLVIII geht bei der Verseifung der Acetalgruppe erwartungsgemäss in das Dihydroxyketon XLII über.

Die beschriebenen Ergebnisse zeigen eindringlich, dass die mikrobiologischen Reduktionen vorteilhaft zur Herstellung von optisch aktiven Dekalolen-(1) und Dekalonen-(1) verwendet werden können.

Zusammen mit den in dieser Mitteilung beschriebenen Fällen wurden bisher die Konfigurationen von 50 durch mikrobiologische Reduktion der Carbonyl-Gruppe in Dekalonen-(1)-Derivaten mit *Curvularia falcata* neu entstandenen asymmetrischen Kohlenstoffatome bestimmt. Davon besitzen 49 die (*S*)-Konfiguration, welche durch das am Anfang dieser Mitteilung erwähnte Schema postuliert wurde. Die einzige Ausnahme stellt das C-1 im Diol XXVI dar, welches die (*R*)-Konfiguration aufweist. Wir werden auf diesen interessanten Fall bei der Besprechung des sterischen Verlaufes enzymatischer Reaktionen in einer späteren Mitteilung zurückkommen.

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen

1.1 *Verwendete Abkürzungen*⁵⁾: AcOH = Eisessig, Ae = Diäthyläther, Alk = denat. Äthylalkohol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, Di = Dioxan, Est = Essigester (Äthylacetat), Fmd = Formamid, Fsp = Feinsprit, Hp = Heptan, Hx = Hexan, iPrä = Diisopropyläther, Me = Methanol, Pe = Petroläther 40–70, Pgl = Propylenglykol (1,2-Propandiol), Pn = Pentan, To = Toluol, W = Wasser; ferner Dchr = Dünnschichtchromatogramm, Dünnschichtchromatographie, Dest = Destillation, Fr = Fraktion(en), Gchr = Gaschromatographie, Kchr = Kolonnenchromatographie, ML = eingedampfte Mutterlauge, Pchr = Papierchromatographie, Papierchromatogramm, RE = Rohextrakt, Subl = Sublimation im Hochvakuum (0,001–0,02 Torr), UK = Umkristallisation.

1.2 *Methodik (und Symbole)*. Smpp. wurden in offener Kapillare mit korrigiertem Thermometer gemessen, Drehungen im 1-dm-Rohr mit Halbschattenpolarimeter nach LIPPICH. Die Rotationsdispersionen (RD) verdanken wir Professor W. KLYNE, London [25] und Dr. TH. BÜRER, Zürich [26], die relativen Oxydationsgeschwindigkeitskonstanten (k^*) Dr. J. SCHREIBER, Zürich [9]. UV.-Spektren in Fsp mit BECKMAN Modell DK 1, IR.-Spektren in Chf oder KBr mit PERKIN-ELMER, Modell 21, reproduziert in den Promotionsarbeiten [3] [4] [5] und [6], und NMR.-Spektren in Deutero-Chf mit Tetramethylsilan als internem Standard mit VARIAN, Modell A-60, reproduziert in [4] und [6], wurden in unserer Abteilung für Instrumentalanalyse (Leitung Professor W. SIMON) gemessen, die Mikroanalysen in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

Pchr auf WHATMAN-Papier Nr. 1 absteigend bei 27°, Systeme nach BUSH [27]: (B₃, B₅, C), ZAFFARONI [28]: Pgl/To (Z₁), Fmd/Chf (Z₂) und REICHSTEIN [29]: Pgl-W 4:1/Be-Chf 1:1 (Rs), Sichtbarmachung der Flecke durch Photokopie im UV. (für α,β -ungesättigte Ketone und, nach Sprühen mit verd. HCl, für deren Ketale), Sprühen oder Tauchen mit 1-proz. salzsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung bzw. 7-proz. Phosphormolybdänsäure-Lösung in Me, bzw. 30-proz. SbCl₅-Lösung in Chf und Erhitzen auf 100–120°.

Dchr auf Kieselgel G, MERCK, aufsteigend bei Kammersättigung und Zimmertemperatur, Sichtbarmachung mit konz. H₂SO₄, J₂ und den oben unter Pchr erwähnten Reagenzien.

Kchr auf Aluminiumoxid WOELM, alkalifrei, annähernd neutral Aktivität I (N-I), basisch Akt. I (B-I), und sauer Akt. I (S-I), bzw. auf Cellulose-Pulver WHATMAN Standard Grade (CP).

⁵⁾ In Anlehnung an die Gepflogenheiten von REICHSTEIN und Mitarb. in Helv. (vgl. z. B. [24]).

Oxydationen mit $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ in Aceton nach [2d, S. 2395], Hydrierungen nach [30, S. 1243], WOLFF-KISHNER-HUANG-MINLON-Reduktionen (WK) nach [30, S. 1245], Herstellung der 2,4-Dinitrophenylhydrazone nach [31] bzw. [32], der *p*-Nitrobenzoyl-Derivate nach [2a, S. 756]. Analysensubstanzen, wo nicht anders vermerkt, subl.

1.3 *Mikrobiologische Umsetzungen und Aufarbeitungen*. Zur Züchtung von *Curvularia falcata* und Herstellung der «ruhenden Kulturen» vgl. [2a], [2b]. Vorversuche: 10 mg Substanz in 50 ml wachsender oder ruhender Kultur, Pchr-Untersuchung der Est-Extrakte nach 10 Std. bis 10 Tagen. Präparative Umsetzungen: Zugabe der gelösten oder pulverisierten Substanz zur wachsenden oder ruhenden Kultur in einer Konzentration von 250–500 mg/l und Inkubation unter Belüftung während der aus den Vorversuchen ermittelten und jeweils angegebenen optimalen Zeit. Abnutschen bzw. Zentrifugieren und Auswaschen des Mycels mit W und erschöpfende Extraktion von Kulturfiltrat und Waschlösung mit Ae oder Est liefert nach Waschen mit W, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum den RE. Waschen, Trocknen und Eindampfen im Vakuum versteht sich auch für alle anderen Aufarbeitungen.

2. Dekalone-(1) (bearbeitet von P. WALTER [4])

2.1 *Ausgangsmaterial*: *rac-cis*-Dekalon und *rac-trans*-Dekalon, isomerenfrei hergestellt nach [7].

2.2 *Mikrobiologische Umsetzung*: Inkubation von 1 g *rac-trans*-Dekalon-(1) (Smp. 32°) mit 4 l wachsender Kultur während 3 Tagen. Auftrennung des RE durch Kchr an 30 g N-II. Eluiert mit Pe nacheinander 164 mg Fettstoffe, 310 mg III und 16 mg III+IV, mit Pe-Be-Gemischen 227 mg IV und mit Be, Be-Ae, Ae-Me und Me 400 mg polarere Produkte [Rf(C) 0,77; 0,30; 0,15; 0,10, wahrscheinlich Polyhydroxydekalone, nicht näher untersucht].

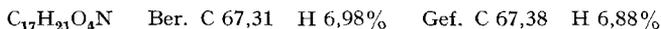
Inkubation von 3,5 g *rac-cis*-Dekalon-(1) mit 16 l wachsender Kultur während 3 Tagen. Auftrennung des RE durch Kchr an 120 g N-II. Eluiert mit Pe 1340 mg Fettstoffe und 1890 mg Dekalole-(1), mit Pe-B, B, Ae und Me 670 mg polarere Produkte [Rf(C) 0,77; 0,64; 0,32; 0,21, nicht näher untersucht].

Auftrennung des Dekalol-(1)-Gemisches durch Gchr nach [33]. Kolonne $1,1 \times 440$ cm, Füllung Emulphor O/Celite 27,5/72,5 (g/g) Korngrösse 250–300 μ . Gasstrom 85 ml/min N_2 , Kolonnen-temperatur 210°, Retentionsindizes *I*A und *I*P [34] bestimmt nach [35]. Erhalten 30 mg *trans*-Dekalole-(1) (verworfen) und ein teilweise aufgetrenntes Gemisch von VII und VIII. Mehrfache Gchr lieferte einheitliche Fr von VII und VIII.

2.3 Einzelne Verbindungen

2.3.1 (+)-(1*S*,9*R*)-*trans*-Dekalol-(1) (III). Nach Subl bei 65–70°, Smp. 72–73°, $[\alpha]_{\text{D}} = +34^\circ$ ($c = 1,25$, Fsp), $k^* = 6,0$, $I_{210}^{\text{A}} = 1366$, $I_{210}^{\text{P}} = 1682$, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,57, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,63, Rf(Est-Chf 1:4) = 0,56, IR. in KBr identisch mit jenem von authentischem Material [8].

p-Nitrobenzoyl-Derivat: Nach Kchr an N-II-III und mehrfacher UK aus Pn Smp. 96°, $[\alpha]_{\text{D}} = +63^\circ$ ($c = 1,06$, Chf).

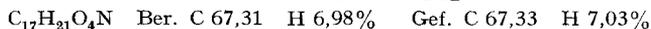


2.3.2 (+)-(9*R*)-*trans*-Dekalon-(1) (I). 100 mg III wie üblich oxydiert. Nach 2 UK aus Pn bei –20° Smp. 43°, $[\alpha]_{\text{D}} = +9,6^\circ$ ($c = 0,90$, Fsp), RD ($c = 0,0726$, Me): neg. COTTON-Effekt, $[\Phi]_{306} = -1900^\circ$, $[\Phi]_{270} = +2700^\circ$ (vgl. [11] [25]), Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,62, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,68, Rf(Est-Chf 1:4) = 0,72, IR. in Chf [4] identisch mit jenem von *rac-trans*-Dekalon-(1).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Nach 2 UK aus Alk-Be 7:3 Smp. 217°, $[\alpha]_{\text{D}} = +160^\circ$ ($c = 0,48$, Chf), UV. in Chf: $\lambda_{\text{max}} = 371$ nm ($\log \epsilon = 3,57$) [36].

2.3.3 (+)-(1*S*,9*S*)-*trans*-Dekalol-(1) (IV). Nach Subl bei 60–65° Smp. 80–81°, $[\alpha]_{\text{D}} = +47^\circ$ ($c = 0,94$, Fsp), $k^* = 0,92$, $I_{210}^{\text{A}} = 1363$, $I_{210}^{\text{P}} = 1703$, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,52, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,60, Rf(Est-Chf 1:4) = 0,50, IR. in KBr identisch mit jenem von authentischem Material [8].

p-Nitrobenzoyl-Derivat: Nach UK aus Pn Smp. 107°, $[\alpha]_{\text{D}} = +70^\circ$ ($c = 0,83$, Chf).



2.3.4 (–)-(9*S*)-*trans*-Dekalon-(1) (II). 50 mg IV wie üblich oxydiert ergaben 41 mg II, nach UK aus Pn Smp. 43°, $[\alpha]_{\text{D}} = -10^\circ$ ($c = 0,72$, Fsp), RD ($c = 0,0972$, Me): pos. COTTON-Effekt,

$[\Phi]_{306} = +1950^\circ$, $[\Phi]_{265} = -2650^\circ$ (vgl. [11], [25] und Fussnote¹), IR. in Chf [4] identisch mit jenem des Antipoden und des Racemates.

2.3.5 (-)-(1*S*,9*R*)-cis-*Dekalol*-(1) (VII). Nach Subl bei 60° und 2 UK aus Pn Smp. 70–71°, $[\alpha]_{\text{D}} = -21^\circ$ ($c = 0,63$, Fsp), $k^* = 2,7$, $I_{210}^{\text{A}} = 1421$, $I_{210}^{\text{P}} = 1786$, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,48, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,56, Rf(Est-Chf 1:4) = 0,46, IR. in Chf identisch mit jenem von *rac-cis*, *cis*-Dekalol-(1), IR. in KBr [4].

p-Nitrobenzoyl-Derivat: Nach UK aus Pn Smp. 105–106°, $[\alpha]_{\text{D}} = +7,5^\circ$ ($c = 0,94$, Chf).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ Ber. C 67,31 H 6,98% Gef. C 67,32 H 6,90%

2.3.6 (-)-(9*R*)-cis-*Dekalon*-(1) (V). 17 mg VII wie üblich oxydiert ergaben nach Dest bei 40°/0,02 Torr 13 mg V, $[\alpha]_{\text{D}} = -71^\circ$ ($c = 0,52$, Fsp), RD ($c = 0,0668$, Me): neg. COTTON-Effekt, $[\Phi]_{308} = -1688^\circ$ (vgl. [11] [25]), Dchr wie I, IR. in Chf [4] identisch mit jenem von *rac-cis*-Dekalon-(1).

Umlagerung zum (-)-(9*S*)-trans-*Dekalon*-(1) (II). V in Pe 2 Std. auf einer Säule N-II stehengelassen und dann mit Pe eluiert. Nach 2 UK aus Pn in jeder Hinsicht identisch mit authentischem II (vgl. 2.3.4).

2.3.7 (+)-(1*S*,9*S*)-cis-*Dekalol*-(1) (VIII). Nach Subl bei 50° und mehrfacher UK aus Pn Smp. 61°, $[\alpha]_{\text{D}} = +31^\circ$ ($c = 0,64$, Fsp), $k^* = 2,2$, $I_{210}^{\text{A}} = 1403$, $I_{210}^{\text{P}} = 1758$, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,50, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,58, Rf(Est-Chf 1:4) = 0,49, IR. in KBr [4].

p-Nitrobenzoyl-Derivat: Nach UK aus Pn Smp. 89°, $[\alpha]_{\text{D}} = +58^\circ$ ($c = 0,99$, Chf).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ Ber. C 67,31 H 6,98% Gef. C 67,31 H 7,05%

2.3.8 (+)-(9*S*)-cis-*Dekalon*-(1) (VI). 20 mg VIII wie üblich oxydiert. Nach Dest im Kugelrohr bei 40°/0,02 Torr $[\alpha]_{\text{D}} = +70^\circ$ ($c = 1,05$, Fsp), RD ($c = 0,0254$, Me): pos. COTTON-Effekt, $[\Phi]_{308} = +1670^\circ$, IR. in Chf identisch mit dem des Antipoden und des Racemates.

2.4 *Racemat-Spaltung von trans-Dekalon*-(1) über (2*R*)-Menthhydrzone. (2*R*)-Menthyl-N-aminocarbamat («(2*R*)-Menthhydrzid») hergestellt nach [12], Smp. 98–99°, $[\alpha]_{\text{D}} = -78^\circ$ ($c = 2,2$, Fsp). 5 g (2*R*)-Menthhydrzid, 3,57 g *rac-trans*-Dekalon-(1), 1,4 g Na-Acetat und 0,7 ml AcOH in 70 ml Fsp während 17 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Zugabe von W 7,63 g Gemisch der diastereomeren Menthydrzone isoliert. Fraktionierte UK aus Alk-W gab 500 mg des schwerer löslichen Diastereomeren, Smp. 182°, $[\alpha]_{\text{D}} = -33^\circ$ ($c = 0,77$, Fsp). Zur Analyse 24 Std. bei 80°/0,01 Torr getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. C 72,37 H 10,41% Gef. C 72,32 H 10,38%

312 mg hydrolysiert durch Kchr in Be-Pe 1:1 an 1,5 g S-II (Kontaktzeit 1 Std.). Eluiert 135 mg (+)-(9*R*)-*trans*-Dekalon-(1) (I), nach 2 UK aus Pn Smp. 43°, $[\alpha]_{\text{D}} = +9,5^\circ$ ($c = 1,26$, Fsp).

44 mg I mit 76 mg NaBH₄ in 1 ml Me und 1,2 ml W 1 Std. bei Zimmertemperatur belassen. Zugabe von 2,5 ml verd. NaOH, nach 1 Std. Aufarbeitung mit Pn und ges. NaCl-Lsg. Kchr des RE an 1,5 g N-II. Pe-Be 9:1 eluierte nacheinander 5 mg (+)-(1*S*,9*R*)-*trans*-Dekalol-(1) (III) [nach Subl Smp. 72°, $[\alpha]_{\text{D}} = +34^\circ$ ($c = 0,54$, Fsp), IR. in KBr identisch mit dem des durch mikrobiologische Reduktion erhaltenen III (vgl. 2.3.1)], 4 mg Gemisch und 19 mg (-)-(1*R*,9*R*)-*trans*-Dekalol-(1) [Antipode von IV, nach Subl Smp. 81°, $[\alpha]_{\text{D}} = -48^\circ$ ($c = 1,135$, Fsp), IR. in KBr identisch mit dem von IV (vgl. 2.3.3)].

3. *rac-9-Methyl-trans-dekalindion*-(1,5) (bearbeitet von P. WALTER [4])

3.1 *Ausgangsmaterial* hergestellt nach [15], Smp. 68–69°, Rf(B₃) = 0,78, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,44, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,58, IR. in KBr, NMR. [4].

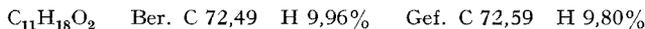
3.2 *Mikrobiologische Umsetzung*: Inkubation von 2 g *rac-9-Methyl-trans-dekalindion*-(1,5) mit 5 l «ruhender Kultur» (130 g zentrifugiertes Mycel) während 17 Std. Auftrennung des RE durch Kchr an 77 g N-II-III. Eluiert mit Pe 155 mg Fettstoffe, mit Pe-Be 9:1 660 mg IX, mit Pe-Be 1:1 85 mg XIII, 563 mg XI, XII+XIII, mit Be 641 mg XII, mit Be-Ae und Ae 46 mg Diole (nicht näher untersucht). 563 mg Gemisch durch wiederholte Kchr an CP (Säule $d = 4$ cm, $h = 35$ cm) mit oberer Phase B₃ aufgetrennt. Weitere Reinigung durch UK gab an reinen Verbindungen 150 mg XI, 450 mg XII und 130 mg XIII.

3.3 *Einzelne Verbindungen*

3.3.1 (+)-(9*R*)-9-*Methyl-trans-dekalindion*-(1,5) (IX). Unumgesetztes öliges Ausgangsmaterial zeigte nach Dest bei 60°/0,02 Torr $[\alpha]_{\text{D}} = +16^\circ$ ($c = 1,07$, Fsp), erstarrte langsam bei -20°.

Nach mehreren UK aus Pn reines (9*R*)-Enantiomeres, Smp. 67°, $[\alpha]_D = +64^\circ$ ($c = 1,29$, Fsp), IR. in Chf identisch mit dem des Racemates (vgl. 3.1).

3.3.2 (+)-(5*S*,10*R*)-5-Hydroxy-10-methyl-trans-dekalon (I) (XI). Nach UK aus Pn-Hp Smp. 86–87°, $[\alpha]_D = +29^\circ$ ($c = 0,95$, Fsp), RD: pos. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{305} = +3600^\circ$, $[\Phi]_{265} = -4530^\circ$ [25], $k^* = 1,8$, Rf(B₃) = 0,33, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,29, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,42, IR. in KBr [4].

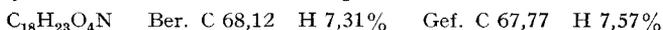


Übliche Oxydation gab IX, nach Subl bei 60° Smp. 66–67°, $[\alpha]_D = +62^\circ$ ($c = 0,725$, Fsp), IR. in Chf identisch mit dem des Racemates (vgl. 3.1).

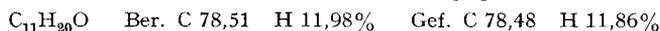
Übliche WK-Reduktion von XI gab ein 1:1-Gemisch von XIV und XVI, getrennt durch Kchr an 50fach N-II mit Pe und Pe-Be.

3.3.3 (+)-(1*S*,9*R*)-9-Methyl-trans-dekalol-(I) (XIV). Nach UK aus Pn bei 0° Smp. 77–78°, $[\alpha]_D = +45^\circ$ ($c = 0,415$, Fsp), $k^* = 4,0$, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,58, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,64, IR. in KBr [4].

p-Nitrobenzoyl-Derivat: Nach UK aus Pn Smp. 108–109°.

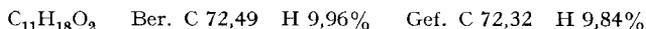


3.3.4 (+)-(1*S*,9*R*)-9-Methyl-cis-dekalol-(I) (XIV). Nach UK aus Pn bei 0° Smp. 73–74°, $[\alpha]_D = +25^\circ$ ($c = 0,945$, Fsp), $k^* = 3,6$, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,53, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,58, IR. in KBr identisch mit dem von authentischem Material [17].



3.3.5 (+)-(9*R*)-9-Methyl-trans-dekalon-(I) (XV). Übliche Oxydation von XIV gab flüssiges XV, nach Dest bei 50°/0,02 Torr $[\alpha]_D = +86^\circ$ ($c = 0,495$, Fsp), IR. in Chf identisch mit denen des Racemates [37] und des Antipoden (vgl. 3.3.9).

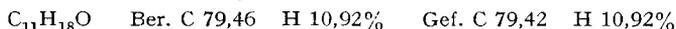
3.3.6 (-)-(5*S*,10*S*)-5-Hydroxy-10-methyl-trans-dekalon-(I) (XII). Nach UK aus Hp Smp. 107–108°, $[\alpha]_D = -7,2^\circ$ ($c = 0,9$ Fsp), RD: neg. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{310} = -2790^\circ$, $[\Phi]_{270} = +4320^\circ$ [25], $k^* = 0,81$, Rf(B₃) = 0,22, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,22, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,36, IR. in KBr [4].



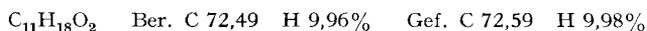
3.3.7 (-)-(9*S*)-9-Methyl-trans-dekalindion-(1,5) (X). Übliche Oxydation von 50 mg XII gab nach Subl bei 55°/0,02 Torr 42 mg XXI, Smp. 66–67°, $[\alpha]_D = -63^\circ$ ($c = 0,97$, Fsp), RD ($c = 0,0394$, Me): neg. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{306} = -3350^\circ$, IR. in Chf identisch mit denen des Racemates und des Antipoden (vgl. 3.3.1).

3.3.8 (+)-(1*S*,9*S*)-9-Methyl-trans-dekalol-(I) (XVII). Übliche WK-Reduktion von 100 mg XII gab nach Dest bei 65°/0,02 Torr 87 mg öliges XVII, $[\alpha]_D = +11,5^\circ$ ($c = 0,96$, Fsp), $k^* = 1,85$, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,53, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,58, IR. in Chf [4].

3.3.9 (-)-(9*S*)-9-Methyl-trans-dekalon-(I) (XVIII). Übliche Oxydation von 27 mg XVII gab 24 mg flüssiges XVIII, nach Dest bei 50°/0,02 Torr $[\alpha]_D = -82^\circ$ ($c = 0,765$, Fsp), RD ($c = 0,045$, Me): neg. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{312} = -1923^\circ$ (vgl. [16] [25]), IR. in Chf identisch mit dem von *rac*-9-Methyl-trans-dekalon-(1) [37] (vgl. 3.3.5).



3.3.10 (-)-(5*S*,9*S*)-5-Hydroxy-9-methyl-trans-dekalon-(I) (XIII). Nach UK aus Hp Smp. 120–121°, $[\alpha]_D = -50^\circ$ ($c = 0,84$, Fsp), RD: neg. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{312} = -730^\circ$, $[\Phi]_{282} = 0^\circ$ [25], $k^* = 5,9$, Rf(B₃) = 0,40, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,34, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,46, IR. in KBr [4].



Übliche Oxydation gab X, Smp. 67°, $[\alpha]_D = -63^\circ$ ($c = 0,95$, Fsp).

3.3.11 (+)-(1*S*,10*S*)-10-Methyl-trans-dekalol-(I) (XIX). Übliche WK-Reduktion von 75 mg XIII gab 70 mg XIX, nach Dest bei 60°/0,02 Torr $[\alpha]_D = +29^\circ$ ($c = 1,03$, Fsp), $k^* = 23$, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,58, Rf(Est-Chf 1:1) = 0,64, IR. in Chf [4].

4. Δ^6 -Octalindione-(1,4) (bearbeitet von B. SERDAREVIĆ [6])

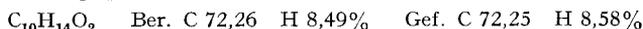
4.1 Ausgangsmaterial: Δ^6 -cis-Octalindion-(1,4) Smp. 103–104°, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,31, IR. in KBr, NMR. [6] und *rac*- Δ^6 -trans-Octalindion-(1,4), Smp. 93–94°, Dchr: Rf(Est-Hp 1:1) = 0,39, IR. in KBr, NMR. [6], hergestellt nach [18].

4.2 *Mikrobiologische Umsetzung*: Inkubation von 6 g *rac*- Δ^6 -*trans*-Octalindion-(1,4) mit 12 l wachsender Kultur während 30 Std. Auftrennung des RE durch Kchr an 400 g N-III. Eluiert mit Pe-Be 4:1 812 mg Fettstoffe, mit Be 1718 mg XXII und 929 mg XXII + XXIII + XXIV, mit Be und Be-Ae 9:1 642 mg XXIV (+ XXIII), mit Be-Ae 4:1 und Ae 2150 mg XXV + XXVI. Aus 929 mg Gemisch 205 mg reines XXIII isoliert durch Kchr an 800 g CP mit oberer Phase B₃. Anreicherung von XXV und von XXVI durch Kchr an 1700 g CP mit oberer Phase B₃ und B₅.

Inkubation von 6 g Δ^6 -*cis*-Octalindion-(1,4) wie oben. Auftrennung des RE durch Kchr an 5000 g CP mit oberer Phase B₃. Eluiert nacheinander 507 mg Fettstoffe, 945 mg XXII, 2300 mg XXXII + XXXIII, 300 mg XXXIII, 268 mg XXXIII + XXIV und 270 mg XXIV. Auswaschen der Kolonne mit Me lieferte 2285 mg öliges Gemisch hochpolarer Verbindungen, enthaltend ca. 10% XXXIV; kristallisierte beim Anreiben mit An-Ae. Die durch Umlagerung entstandenen Verbindungen der *trans*-Reihe (XXII und XXIV) liessen sich leicht isolieren und identifizieren. Aus 2300 mg Gemisch durch Kchr an 2800 g CP mit oberer Phase B₃ 344 mg pchr einheitliches, flüssiges XXXII erhalten.

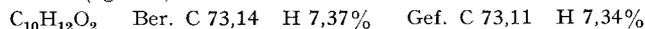
4.3 Einzelne Verbindungen

4.3.1 (-)-(4*S*,9*R*)- Δ^6 -4-Hydroxy-*trans*-octalon-(1) (XXII). Nach UK aus Ae-Pe 1424 mg, nach Subl bei 50° Smp. 67–68°, $[\alpha]_D = -41^\circ$ ($c = 0,96$, Fsp), RD: neg. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{320} = -600^\circ$, $[\Phi]_{278} = -30^\circ$ [25], $k^* = 0,73$, Rf(C) = 0,73, IR. in KBr, NMR. [6].

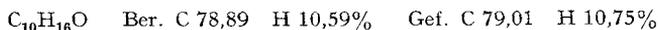


Übliche Hydrierung gab nach 1 UK reines (+)-(4*S*,9*R*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1), Smp. 96–97°, $[\alpha]_D = +48^\circ$ ($c = 0,87$, Fsp), IR. in KBr identisch mit dem von authentischem Material [2c], NMR. [6].

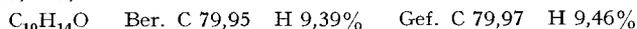
4.3.2 (-)-(9*R*)- Δ^6 -*trans*-Octalindion-(1,4) (XX). 150 mg XXII wie üblich oxydiert. Nach mehrmaligem UK aus Ae-Pe und Subl bei 50° Smp. 90–91°, $[\alpha]_D = -396^\circ$ ($c = 0,58$, Fsp), RD: neg. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{310} = -9550^\circ$, $[\Phi]_{270} = +5580^\circ$ [25], IR. in KBr identisch mit dem des *rac*. Ausgangsmaterials (vgl. 4.1).



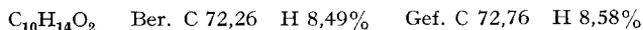
4.3.3 (-)-(1*S*, 9*R*)-*trans*- Δ^6 -Octalol-(1) (XXVII) (bearbeitet von A. KAISER). Übliche WK-Reduktion von 440 mg XXII gab nach Subl und Kchr an 30 g «Kieselsäure zur Chromatographie» [100 mesh (BENDER & HOBEIN), mit HCl-W 1:1 gewaschen, dekantiert, luftgetrocknet und 24 Std. bei 60° aktiviert] (Elution mit CH₂Cl₂), Subl bei 50°/13 Torr 270 mg XXVII, Smp. 59°, $[\alpha]_D = -40^\circ$ ($c = 1,29$, Fsp), Dchr: Rf(Est-Hp 4:1) = 0,66, IR.: ν_{max}^{KBr} 3020, 2910, 1665, 1625, 1450, 1440, (1410), 1375, 1363, 1315, (1300), (1250), 1230, 1165, 1106, 1100, 1090, 1073, 1035, 1005, (995), 936, 900, 880, 855, 832, 740, 680, 657 cm⁻¹.



4.3.4 (-)-(9*R*)-*trans*- Δ^6 -Octalon-(1) (XXVIII) (bearbeitet von J. RÉTEY). Übliche Oxydation von XXVII gab nach Kchr an N-III, UK aus Pn und Subl XXVIII, Smp. 57°, $[\alpha]_D = -88^\circ$ ($c = 1,112$, Fsp), RD ($c = 0,148$, Cy): neg. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{317} = -1180^\circ$, $[\Phi]_{285} = -320^\circ$ (nach [26]); $[\Phi]_{312} = -1140^\circ$, $[\Phi]_{278} = -320^\circ$ (nach [25]), IR.: ν_{max}^{KBr} 3005, 2900, 1705, 1650, 1450, 1437, 1370, 1343, 1315, 1295, 1280, 1247, 1235, 1209, 1173, 1158, 1110, 1094, 1050, 1020, 995, 920, 855, 835, 745, 670 cm⁻¹.



4.3.5 (+)-(4*S*,9*S*)- Δ^6 -4-Hydroxy-*trans*-octalon-(1) (XXIII). Nach UK aus Ae-Pe und Subl bei 50° 152 mg, Smp. 82–83°, $[\alpha]_D = +130^\circ$ ($c = 0,68$, Fsp), RD: pos. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{305} = +1590^\circ$, $[\Phi]_{282} = +1010^\circ$ [25], $k^* = 0,56$, Rf(C) = 0,64, IR. in KBr, NMR. [6].



p-Nitrobenzoyl-Derivat: vgl. 4.3.12.

Übliche Hydrierung gab nach 1 UK aus Ae-Pe reines (+)-(4*S*,9*S*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1), Smp. 120–121°, $[\alpha]_D = +32^\circ$ ($c = 0,62$, Fsp), IR. in KBr identisch mit dem von authentischem Material [2c], NMR [6].

4.3.6 (+)-(9*S*)- Δ^6 -*trans*-Octalindion-(1,4) (XXI). 29 mg XXIII wie üblich oxydiert. Nach 3 UK aus Ae-Pe und Subl bei 50° 19 mg, Smp. 90–91°, $[\alpha]_D = +400^\circ$ ($c = 0,65$, Fsp), RD ($c =$

0,0409, Di): pos. Corron-Effekt, $[\Phi]_{318} = +10500^\circ$, IR. in KBr identisch mit jenen des Antipoden und des Racemates (vgl. 4.3.2 und 4.1).

$C_{10}H_{12}O_2$ Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,19 H 7,39%

4.3.7 (+)-(1*S*,9*S*)-*trans*- Δ^6 -Octalol-(1) (XXIX) (bearbeitet von J. RÉTEY). Übliche WK-Reduktion von 367 mg XXIII gab nach Subl und Kchr an 8 g N-II in Be 225 mg XXIX. Nach Subl und UK aus Pn bei -20° Smp. 78° , $[\alpha]_D = +143^\circ$ ($c = 0,938$, Fsp), IR.: ν_{max}^{KBr} 3005, 2940, 1653, 1630, 1455, 1435, 1355, 1335, 1310, 1257, 1205, 1187, 1165, 1150, 1128, 1106, 1098, 1045, 1018, 988, 973, 923, 880, 855, 842, 760, 660 cm^{-1} .

$C_{10}H_{16}O$ Ber. C 78,89 H 10,59% Gef. C 78,93 H 10,52%

4.3.8 (+)-(9*S*)-*trans*- Δ^6 -Octalon-(1) (XXX) (bearbeitet von J. RÉTEY). Übliche Oxydation von XXIX gab nach Kchr an N-III in Hx und Subl XXX, Smp. $57-58^\circ$, $[\alpha]_D = +88^\circ$ ($c = 0,693$, Fsp), RD ($c = 0,191$, Cy): pos. Corron-Effekt, $[\Phi]_{317} = +1200^\circ$, $[\Phi]_{285} = +380^\circ$ (nach [26]); $[\Phi]_{313} = +1020^\circ$, $[\Phi]_{278} = +370^\circ$ (nach [25]), IR. in KBr identisch mit dem des Antipoden (vgl. 4.3.4).

$C_{10}H_{14}O$ Ber. C 79,95 H 9,39% Gef. C 79,44 H 9,54%

4.3.9 (-)-(1*S*,4*S*,9*R*)- Δ^6 -*trans*-Octalindiol-(1,4) (XXIV). Alle entsprechenden Fr zusammen- genommen (763 mg), nach 4 UK aus Ae-Pn 651 mg pchr einheitliche Substanz. Nach Subl bei 60° Smp. $170-171^\circ$, $[\alpha]_D = -4,7^\circ$ ($c = 1,18$, Fsp), $k^* = 5,0$, Rf(C) = 0,41, IR. in KBr [6].

$C_{10}H_{16}O_2$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,41 H 9,69%

Übliche Hydrierung gab (+)-(1*S*,4*S*,9*R*)-*trans*-Dekalindiol-(1,4), Smp. $164-165^\circ$, $[\alpha]_D = +65^\circ$ ($c = 0,96$, Fsp), IR. in KBr identisch mit dem von authentischem Material [2c].

Übliche Oxydation und Kchr an N-III ergab das (-)-(9*R*)- Δ^6 -*trans*-Octalindion-(1,4) (XX), Smp. $90-91^\circ$, $[\alpha]_D = -401^\circ$ ($c = 0,67$, Fsp).

4.3.10 (+)-(1*S*,4*S*,9*S*)- Δ^6 -*trans*-Octalindiol-(1,4) (XXV). Aus den an XXV reichsten Fr der Kchr an CP (enthalten noch rel. viel XXVI) das leichter lösliche XXV isoliert durch Auskochen mit Ae, 3 UK aus Ae und 2 Subl bei 70° . Smp. $171-172^\circ$, $[\alpha]_D = +171^\circ$ ($c = 0,72$), $k^* = 0,96$, Rf(C) = 0,17, IR. in KBr [6].

$C_{10}H_{16}O_2$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,38 H 9,51%

Übliche Hydrierung gab (+)-(1*S*,4*S*,9*S*)-*trans*-Dekalindiol, Smp. $191-192^\circ$, $[\alpha]_D = +82^\circ$ ($c = 0,77$), IR. in KBr identisch mit dem von authentischem Material [2c].

Übliche Oxydation und Kchr an N-III ergab das (+)-Diketon XXI, Smp. $90-91^\circ$, $[\alpha]_D = +404^\circ$ ($c = 0,58$, Fsp).

4.3.11 (+)-(1*R*,4*S*,9*S*)- Δ^6 -*trans*-Octalindiol-(1,4) (XXVI). Aus den angereicherten Fr (vgl. 4.3.10) XXVI von XXV abgetrennt und rein isoliert durch mehrmalige fraktionierte Subl bei $70^\circ/0,02$ Torr. Das schneller subl XXVI nochmals subl bei 100° , Smp. $190-191^\circ$, $[\alpha]_D = +80^\circ$ ($c = 0,88$, Fsp), $k^* = 2,3$, Rf(C) = 0,23, IR. in KBr [6].

$C_{10}H_{16}O_2$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,20 H 9,56%

Übliche Hydrierung gab (+)-(1*R*,4*S*,9*S*)-*trans*-Dekalindiol-(1,4), Smp. $187-188^\circ$, $[\alpha]_D = +13^\circ$ ($c = 1,06$, Fsp), IR. in KBr identisch mit dem von authentischem Material [2c].

Übliche Oxydation gab das (+)-Diketon XXI, Smp. $90-91^\circ$, $[\alpha]_D = +403^\circ$ ($c = 0,68$, Fsp).

4.3.12 (+)-(4*S*,9*R*)- Δ^6 -4-Hydroxy-*cis*-octalon-(1) (XXXII). Nach Subl bei 50° farbloses Öl, $[\alpha]_D = +75^\circ$ ($c = 0,92$, Fsp), $k^* = 0,38$, Rf(C) = 0,62, IR. (flüssig), NMR. [6].

p-Nitrobenzoyl-Derivat: ölig, nach Kchr an N-IV Smp. $120-121^\circ$, $[\alpha]_D = +88^\circ$ ($c = 0,96$, Be).

$C_{17}H_{17}O_5N$ Ber. C 64,75 H 5,43% Gef. C 64,79 H 5,61%

Stellt wahrscheinlich durch Umlagerung entstandenes Derivat von XXIII dar, denn Hydrolyse mit 1*N* KOH in Me gibt XXIII. Ebenso entsteht XXIII bei Kchr von XXXII an B-III.

Übliche Hydrierung von XXXII gab flüssiges (-)-(4*S*,9*R*)-4-Hydroxy-*cis*-dekalon-(1), $[\alpha]_D = -28^\circ$ ($c = 0,96$, Fsp), IR. (flüssig) identisch mit dem des Antipoden [2c], NMR. [6].

Übliche Oxydation gab *meso*- Δ^6 -*cis*-Octalindion-(1,4), Smp. $105-106^\circ$, IR. in KBr identisch mit dem von XXXI (vgl. 3.1).

4.3.13 (–)-(4S,9S)- Δ^8 -4-Hydroxy-cis-octalon-(1) (XXXIII). Nach 2 UK aus Ae-Pe und Subl bei 50° Smp. 76–77°, $[\alpha]_D = -138^\circ$ ($c = 0,78$, Fsp), $k^* = 0,73$, Rf(C) = 0,53, IR. in KBr, NMR. [6].

$C_{10}H_{14}O_2$ Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. C 72,43 H 8,38%

Übliche Hydrierung gab (+)-(4S,9S)-4-Hydroxy-cis-dekalon, Smp. 118–119°, $[\alpha]_D = +4,5^\circ$ ($c = 1,35$, Fsp), IR. in KBr identisch mit dem von authentischem Material [2c], NMR. [6].

Übliche Oxydation gab XXXI, Smp. 102–103°.

Behandlung mit Na-Methylat in Me gab nach Pchr momentane und fast völlige Umlagerung in XXII.

4.3.14 (–)-(1S,4S,9R)- Δ^8 -cis-Octalindiol-(1,4) (XXXIV). Nach 2 UK aus An-Ae und Subl bei 80°, Smp. 167–168°, $[\alpha]_D = -31^\circ$ ($c = 0,98$, Fsp), $k^* = 8,9$, Rf(C) = 0,19, IR. in KBr [6].

$C_{10}H_{16}O_2$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,45 H 9,43%

Übliche Hydrierung gab (+)-(1S,4S,9R)-cis-Dekalindiol-(1,4), Smp. 163–164°, $[\alpha]_D = +14^\circ$ ($c = 1,06$, Fsp), IR. in KBr identisch mit dem von authentischem Material [2c].

Übliche Oxydation gab XXXI, Smp. 103–104°.

5. rac-4a,4b-trans-4a,10a-trans- Δ^8 -1,7-Dioxo-8,10a-dimethyl-dodecahydrophenanthren (bearbeitet von F. SCHENKER [5])

5.1 Ausgangsmaterial [20] nach UK aus An-Hp Smp. 137–138°, UV.: $\lambda_{max} = 250$ nm ($\log \epsilon = 4,15$), IR. in Chf [5], Rf(B₃) = 0,76, Rf(Z₁) = 0,86.

5.2 Mikrobiologische Umsetzung: Inkubation von 2 g Ausgangsmaterial mit 8 l «ruhender Kultur» (350 g abgenutztes, feuchtes Mycel) während 18 Std. Vorreinigung des RE durch Kchr an 75 g N-IV. Eluiert mit Be und Ae 1,94 g Umsetzungsprodukte, davon 1,3 g weiter aufgetrennt durch Kchr an 41 g N-II. Eluiert mit Be bis Be-Ae 30:1 286 mg XXXVIII, mit Be-Ae 30:1 bis 20:1 122 mg XXXVII + XXXVIII, mit Be-Ae 20:1 bis Ae 308 mg XXXVII, und mit Ae-Me 1:1 311 mg Hydroxylierungsprodukte, auf welche hier nicht eingegangen wird.

5.3 Einzelne Verbindungen

5.3.1 (+)-(1S,10aR)-4a,4b-trans-4a,10a-trans- Δ^8 -1-Hydroxy-7-oxo-8,10a-dimethyl-dodecahydrophenanthren (XXXVII). Nach UK aus An-Hp Smp. 139–140°, $[\alpha]_D = +37^\circ$ ($c = 0,94$, Chf), RD ($c = 0,0966$, Chf): neg. Corron-Effekt, $[\Phi]_{340} = -1400^\circ$, $k^* = 3,7$, Rf(B₃) = 0,51, Rf(Z₁) = 0,65, Rf(Rs) = 0,73, UV.: $\lambda_{max} = 250$ nm ($\log \epsilon = 4,16$), IR. in Chf [5].

$C_{16}H_{24}O_2$ Ber. C 77,37 H 9,74% Gef. C 77,24 H 9,59%

5.3.2 (+)-(10aR)-4a,4b-trans-4a,10a-trans- Δ^8 -1,7-Dioxo-8,10a-dimethyl-dodecahydrophenanthren (XXXV). Übliche Oxydation von 80 mg XXXVII gab nach Kchr an 2 g N-II 66 mg XXXV, nach UK aus An-Hp Smp. 104–106°, $[\alpha]_D = +80^\circ$ ($c = 0,88$, Chf), RD ($c = 0,083$, Chf): neg. Corron-Effekt, $[\Phi]_{345} = -960^\circ$, UV. und IR. identisch mit jenen des rac. Ausgangsmaterials (vgl. 5.1).

5.3.3 (–)-(1S,10aS)-4a,4b-trans- Δ^8 -1-Hydroxy-7-oxo-8,10a-dimethyl-dodecahydrophenanthren (XXXVIII). Nach UK aus An-Hp Smp. 172–173°, $[\alpha]_D = -11^\circ$ ($c = 0,71$, Chf), RD ($c = 0,101$, Chf): pos. Corron-Effekt, $[\Phi]_{345} = +1600^\circ$, $k^* = 1,3$, Rf(B₃) = 0,41, Rf(Z₁) = 0,48, Rf(Rs) = 0,73, UV.: $\lambda_{max} = 252$ nm ($\log \epsilon = 4,16$), IR. in Chf [5].

$C_{16}H_{24}O_2$ Ber. C 77,37 H 9,74% Gef. C 77,46 H 9,77%

Pchr, UV. und IR. der ML machen die Anwesenheit einer Verbindung mit hydrierter Δ^8 -Doppelbindung wahrscheinlich; nicht isoliert.

5.3.4 (–)-(10aS)-4a,4b-trans-4a,10a-trans- Δ^8 -1,7-Dioxo-8,10a-dimethyl-dodecahydrophenanthren (XXXVI). Übliche Oxydation von 80 mg XXXVIII gab nach Kchr an 2 g N-II 59 mg XXXVI, nach 2 UK aus An-Hp Smp. 105–106°, $[\alpha]_D = -70^\circ$ ($c = 0,89$, Chf), RD ($c = 0,110$, Chf): pos. Corron-Effekt, $[\Phi]_{345} = +780^\circ$, UV. und IR. identisch mit jenen von XXXV und von rac. Ausgangsmaterial (vgl. 5.3.2 und 5.1).

6. rac-4a,4b-trans-4a,10a-trans-4,4a-cis- Δ^8 -1,7-Dioxo-4-hydroxy-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (bearbeitet von F. SCHENKER [5])

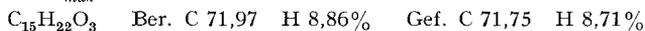
6.1 Ausgangsmaterial: Hergestellt durch Hydrolyse in AcOH-W 1:1 von SARETT-Keton [22] (vgl. 7.1) und Kchr an N-III. Nach UK aus An-Hp Smp. 201–202°, Rf(Z₂) = 0,70, UV.: $\lambda_{max} = 240$ nm ($\log \epsilon = 4,19$), IR. in Chf [5].

6.2 *Mikrobiologische Umsetzung*: Inkubation von 4 g Ausgangsmaterial mit 16 l wachsender Kultur während 3 Tagen. Auftrennung des RE durch Kchr an 125 g N-III. Eluiert mit Be 2140 mg Fettstoffe + XXXIX, mit Be bis Be-Ae 1:1 720 mg XLI + XLII, mit Be-Ae 1:1 bis Me 1340 mg XLII. Misch-Fr aufgetrennt durch nochmalige Kchr an je der 30fachen Menge N-II. Insgesamt isoliert an pchr einheitlichen Verbindungen 1,6 g XXXIX, 500 mg XLI und 1,5 g XLII.

6.3 Einzelne Verbindungen

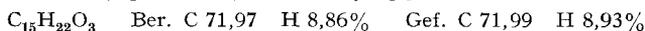
6.3.1 (+)-(10aR)-4a,4b-trans-4a,10a-trans-4,4a-cis- Δ^8 -1,7-Dioxo-4-hydroxy-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (XXXIX). Nach 2 UK aus An-Hp Smp. 161–162°, $[\alpha]_D = +164^\circ$ ($c = 0,985$) (vgl. [23]), RD ($c = 0,0491$, Chf): pos. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{410} = +665^\circ$, $[\Phi]_{347} = -352^\circ$, UV.: $\lambda_{max} = 240$ nm ($\log \epsilon = 4,12$), IR. in Chf identisch mit dem des rac. Ausgangsmaterials (vgl. 6.1).

6.3.2 (+)-(1S,10aR)-4a,4b-trans-4a,10a-trans-4,4a-cis- Δ^8 -1,4-Dihydroxy-7-oxo-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (XLI). Nach UK aus An-Hp Smp. 185–186°, $[\alpha]_D = +175^\circ$ ($c = 0,758$, Chf), RD ($c = 0,0560$, Chf): pos. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{393} = +1290^\circ$, $[\Phi]_{353} = -452^\circ$, $k^* = 10,6$, Rf(Z_2) = 0,41, UV.: $\lambda_{max} = 241$ nm ($\log \epsilon = 4,21$), IR. in Nujol [5].



6.3.3 (+)-(10aR)-4a,4b-trans-4a,10a-trans- Δ^8 -1,4,7-Trioxo-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (XLIII). Übliche Oxydation von 83 mg XLI gab nach Kchr an 2,4 g N-III 67 mg XLIII, nach 2 UK aus An-Hp Smp. 122–124°, $[\alpha]_D = +7^\circ$ ($c = 0,865$, Chf) (vgl. [23]), RD ($c = 0,0857$, Chf): neg. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{318} = -8520^\circ$, Rf(Z_1) = 0,60, UV.: $\lambda_{max} = 237$ nm ($\log \epsilon = 4,21$), IR. in Chf [5].

6.3.4 (-)-(1S,10aS)-4a,4b-trans-4a,10a-trans-4,4a-cis- Δ^8 -1,4-Dihydroxy-7-oxo-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (XLII). Nach UK aus An-Hp Smp. 199–201°, $[\alpha]_D = -143^\circ$ ($c = 0,847$, Chf), RD ($c = 0,0498$, Chf): neg. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{400} = -713^\circ$, $[\Phi]_{350} = +433^\circ$, $k^* = 8,4$, Rf(Z_2) = 0,31, UV.: $\lambda_{max} = 237$ nm ($\log \epsilon = 4,24$), IR. in Nujol [5].



XLII auch erhalten durch Hydrolyse von 50 mg XLVIII (vgl. 7.3.4) in 20 ml AcOH-W 1:1 über Nacht nach Eindampfen im Vakuum und UK aus An-Hp. Identität bewiesen durch Smp., Misch-Smp., Drehung und IR. in Nujol.

6.3.5 (-)-(10aS)-4a,4b-trans-4a,10a-trans- Δ^8 -1,4,7-Trioxo-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (XLIV). Übliche Oxydation von 125 mg XLII gab nach Kchr an 4 g N-III 107 mg XLIV, nach sofortigem UK aus An-Hp Smp. 123–124°, $[\alpha]_D = -7^\circ$ ($c = 0,975$, Chf), RD ($c = 0,1031$, Chf): pos. Cotton-Effekt, $[\Phi]_{318} = +8055^\circ$, UV.: $\lambda_{max} = 237$ nm ($\log \epsilon = 4,10$), IR. in Chf identisch mit dem des Antipoden (vgl. 6.3.3).

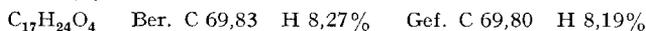
7. rac-4a,4b-trans-4a,10a-trans-4,4a-cis- Δ^{8a} -1-Oxo-4-hydroxy-7-äthylendioxy-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (SARETT-Keton; bearbeitet von W. ACKLIN [3])

7.1 *Ausgangsmaterial* [22]: nach UK aus Chf-Me und Subl bei 180° Smp. 220°, Rf(B_3) = 0,23, Rf(Z_1) = 0,48, Rf(Rs) = 0,72, Rf(C) = 0,83, Rf(Z_2) = 0,95, IR. in Chf [3].

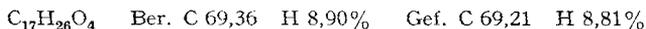
7.2 *Mikrobiologische Umsetzung*: Inkubation von 2 g SARETT-Keton mit 8 l wachsender Kultur während 3 Tagen. Auftrennung des RE durch Entfärben mit Aktivkohle in An-Ae, 7stufige fraktionierte UK aus An-Ae-Pe und Kchr der ML an 40fach B-III. Isoliert an pchr einheitlichen Verbindungen: 400 mg rac-SARETT-Keton, 150 mg (-)-SARETT-Keton XLV, 400 mg XLVII und 550 mg XLVIII.

7.3 Einzelne Verbindungen

7.3.1 (-)-(10aR)-4a,4b-trans-4a,10a-trans-4,4a-cis- Δ^{8a} -1-Oxo-4-hydroxy-7-äthylendioxy-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (XLV). Nach 2 UK aus An-Ae und 2 Subl Smp. 166–167°, $[\alpha]_D = -93^\circ$ ($c = 1,080$, Chf) (vgl. [23]), IR. in Chf identisch mit dem von rac-SARETT-Keton (vgl. 7.1).



7.3.2 (-)-(1S,10aR)-4a,4b-trans-4a,10a-trans-4,4a-cis- Δ^{8a} -1,4-Dihydroxy-7-äthylendioxy-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (XLVII). Nach UK aus An-Ae und Subl Smp. 180°, $[\alpha]_D = -7,5^\circ$ ($c = 0,90$, Chf), $k^* = 46$, Rf(Z_1) = 0,16, Rf(Rs) = 0,48, Rf(C) = 0,52, Rf(Z_2) = 0,85, IR. in Chf [3].



7.3.3 (-)-(10aR)-4a,4b-trans-4a,10a-trans- Δ^{8a} -1,4-Dioxo-7-äthylendioxy-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (1L). Übliche Oxydation von XLVII gab 1L, nach Kchr an B-III in Be und 4 UK aus iPrä Smp. 98°, $[\alpha]_D = -280^\circ$ ($c = 0,854$, Chf), Rf(Z₁) = 0,90, IR. in Chf identisch mit dem des Antipoden (vgl. 7.3.5) und dem eines durch Oxydation von *rac*-SARETT-Keton erhaltenen *rac*-Diketons.

7.3.4 (+)-(1S,10aS)-4a,4b-trans-4a,10a-trans-4,4a-cis- Δ^{8a} -1,4-Dihydroxy-7-äthylendioxy-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (XLVIII). Nach UK aus An und Subl Smp. 190°, $[\alpha]_D = +73^\circ$ ($c = 0,798$, Chf), $k^* = 20$, Rf(Z₁) = 0,10, Rf(Rs) = 0,40, Rf(C) = 0,38, Rf(Z₂) = 0,80, IR. in Chf [3].

$C_{17}H_{26}O_4$ Ber. C 69,36 H 8,90% Gef. C 69,26 H 8,77%

7.3.5 (+)-(10aS)-4a,4b-trans-4a,10a-trans- Δ^{8a} -1,4-Dioxo-7-äthylendioxy-4b-methyl-dodecahydrophenanthren (L). Übliche Oxydation von XLVIII gab L, nach Kchr an B-III in Be und 2 UK aus iPrä Smp. 98°, $[\alpha]_D = +287^\circ$ ($c = 0,483$, Chf), IR. in Chf [3].

$C_{17}H_{22}O_4$ Ber. C 70,32 H 7,64% Gef. C 70,14 H 7,77%

SUMMARY

Racemic, stereoisomeric decal-1-ones and several related bicyclic and tricyclic ketones have been reduced microbiologically with high stereospecificity by *Curvularia falcata* (ГЕХОН) БОЕДИЈН. The constitution, and the relative and absolute configuration, of the products have been determined.

All but one of the 25 asymmetric carbon atoms introduced in the products possess the (S)-configuration, thus supporting the scheme proposed earlier for the steric course of such microbiological reductions [2].

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 13. Mitteilung: W. ACKLIN, V. PRELOG & Z. KIS, Croat. chem. Acta 37, 11 (1965).
- [2] a) V. PRELOG & W. ACKLIN, Helv. 39, 748 (1956); b) W. ACKLIN, V. PRELOG & A. P. PRIETO, Helv. 41, 1416 (1958); c) P. BAUMANN & V. PRELOG, Helv. 41, 2362 (1958); d) *idem*, Helv. 41, 2379 (1958); e) *idem*, Helv. 42, 736 (1959); f) V. PRELOG & D. ZÄCH, Helv. 42, 1862 (1959); g) V. PRELOG & H. E. SMITH, Helv. 42, 2624 (1959); h) W. ACKLIN, V. PRELOG & B. SERDAREVIĆ, Helv. 46, 2440 (1963).
- [3] W. ACKLIN, Diss. ETH, Zürich, Prom. Nr. 2840 (1958).
- [4] P. WALTER, Diss. ETH, Zürich, Prom. Nr. 3084 (1960).
- [5] F. SCHENKER, Diss. ETH, Zürich, Prom. Nr. 3106 (1960).
- [6] B. SERDAREVIĆ, Diss. ETH, Zürich, Prom. Nr. 3145 (1961).
- [7] H. E. ZIMMERMANN & A. MAIS, J. Amer. chem. Soc. 81, 3644 (1959), daselbst weitere Literatur.
- [8] W. R. FELDMAN & V. PRELOG, Helv. 41, 2396 (1958).
- [9] J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, Helv. 38, 1529 (1955).
- [10] W. MOFFIT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 83, 4013 (1961).
- [11] C. DJERASSI & J. STAUNTON, J. Amer. chem. Soc. 83, 736 (1961).
- [12] R. B. WOODWARD, T. P. KOHMAN & G. C. HARRIS, J. Amer. chem. Soc. 63, 120 (1941).
- [13] J. S. ROBERTSON & T. H. ELLIOTT, Biochem. J. 96, 3P (1965).
- [14] U. KERB, Diss. TH. Braunschweig (1957).
- [15] J. MUSER & R. E. RICHARDS, Proc. chem. Soc. 1958, 230.
- [16] C. DJERASSI, R. RINIKER & B. RINIKER, J. Amer. chem. Soc. 78, 6362 (1956).
- [17] W. ACKLIN, V. PRELOG & D. ZÄCH, Helv. 41, 1428 (1958).
- [18] P. A. ROBINS & J. WALKER, J. chem. Soc. 1958, 409; vgl. auch W. HÜCKEL & W. KRAUS, Chem. Ber. 92, 1158 (1959).

- [19] H. FELTKAMP, N. C. FRANKLIN, W. KRAUS & W. BRÜGEL, *Ann.* **683**, 75 (1965); daselbst weitere Literatur.
- [20] P. WIELAND, H. UEBERWASSER, G. ANNER & K. MIESCHER, *Helv.* **36**, 376, 646, 1231 (1953).
- [21] G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER & L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 422 (1953).
- [22] R. M. LUKES & L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 1178 (1954).
- [23] N. W. ATWATER, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5315 (1957).
- [24] G. R. DUNCAN, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 649 (1965); H. KAUFMANN, *Helv.* **48**, 769 (1965); E. ISELI, M. KOTAKE, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 1093 (1965).
- [25] W. KLYNE & W. ROBERTSON, *Experientia* **18**, 413 (1962).
- [26] TH. BÜRER, M. KOHLER & HS. H. GÜNTARD, *Helv.* **41**, 2216 (1958).
- [27] I. E. BUSH, *Biochem. J.* **50**, 370 (1952).
- [28] A. ZAFFARONI, R. B. BURTON & E. H. KEUTMANN, *Science* **111**, 6 (1950); A. ZAFFARONI & R. B. BURTON, *J. biol. Chemistry* **188**, 763 (1951).
- [29] H. R. URSCHELER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 883 (1955).
- [30] W. ACKLIN & V. PRELOG, *Helv.* **42**, 1239 (1959).
- [31] O. L. BRADY, *J. chem. Soc.* **1931**, 756.
- [32] H. J. SHINE, *J. org. Chemistry* **24**, 252 (1959).
- [33] E. HEILBRONNER, E. KOVÁTS & W. SIMON, *Helv.* **40**, 2410 (1957), *Helv.* **41**, 275 (1958).
- [34] E. KOVÁTS, *Helv.* **41**, 1915 (1958).
- [35] P. TOH, E. KUGLER & E. KOVÁTS, *Helv.* **42**, 2519 (1959).
- [36] A. L. WILDS & N. A. NELSON, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5360 (1953).
- [37] F. GAUTSCHI, O. JEGER, V. PRELOG & R. B. WOODWARD, *Helv.* **37**, 2280 (1954).

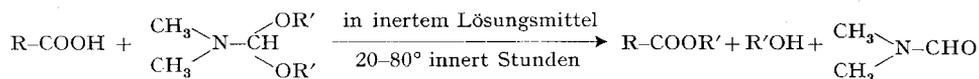
187. Die Reaktion von Carbonsäuren mit Acetalen des N,N-Dimethylformamids: eine Veresterungsmethode

von H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber und A. Eschenmoser

(4. IX. 65)

Diese Arbeit fasst unsere Erfahrungen über die Reaktion von Carbonsäuren mit MEERWEIN'schen Acetalen des N,N-Dimethylformamids zusammen, einer neuen Methode zur Veresterung von Carbonsäuren, über die seinerzeit unsere Arbeitsgruppe [1] sowie VORBRÜGGEN [2] in Kurzmitteilungen berichtet haben¹⁾. Die durch das allgemeine Schema 1 umschriebene Reaktion verläuft unter milden Reaktionsbedin-

Schema 1



gungen, benötigt weder saure noch basische Katalysatoren und liefert in der Regel hohe Ausbeuten an reinen Estern. Sowohl die weiteren Reaktionsprodukte (N,N-Dimethylformamid (DMF) und Alkohol R'OH) als auch die in geringem Überschuss einzusetzenden DMF-Acetale stellen im allgemeinen keine Aufarbeitungsprobleme; letztere zerfallen beim Kontakt mit Wasser in DMF und R'OH. Als Carboxylat-Alky-

¹⁾ Wie uns Dr. Z. ARNOLD (Institut für organische Chemie und Biochemie, Tschechoslowische Akademie der Wissenschaften, Prag) mitteilte, hat unabhängig auch Dr. J. ZEMLIČKA die Veresterung von Carbonsäuren mit Dimethylformamid-acetalen beobachtet.