

## RÉSUMÉ.

L'ibolutéine  $C_{20}H_{26}O_2N_2$ , alcaloïde jaune et fluorescent de *Tabernanthe Iboga Baillon*, est obtenue à partir de l'ibogaïne (I) par l'intermédiaire de l'hydroperoxy-indolénine II et de l'hydroxy-indolénine III. Ceci permet de confirmer la structure partielle de pseudo-indoxyle IV attribuée à l'ibolutéine sur la base de ses propriétés physiques.

De la même façon, on peut obtenir un pseudo-indoxyle analogue,  $C_{19}H_{24}ON_2$ , à partir de l'ibogamine.

Laboratoire de Pharmacie Galénique  
de la Faculté de Pharmacie de Paris  
und Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

---

## 90. Reaktionen mit Mikroorganismen.

1. Mitteilung<sup>1</sup>).

### Die stereospezifische Reduktion von ( $\pm$ )-4<sup>4</sup>-9-Methyl- octalindion-(3,8)

von V. Prelog und W. Acklin.

(8. III. 56.)

Die praktische Bedeutung der mikrobiologischen Reaktionen für die Gewinnung gewisser Steroid-Hormone führte zu zahlreichen Untersuchungen dieser Reaktionen in der Steroid-Reihe. Wie man aus einer vor kurzem erschienenen zusammenfassenden Darstellung von A. Wettstein<sup>2</sup>) ersehen kann, wurden sowohl der angewandte Mikroorganismus als auch das Steroid-Substrat eingehend variiert. Das bekannte Tatsachenmaterial zeigt sehr eindrucksvoll die Einzigartigkeit dieser Reaktionen in bezug auf die Struktur- und Stereospezifität des Ausgangsstoffes und der Reaktionsprodukte. Besonders eigenartig bei den mikrobiologischen Reaktionen der Steroide ist die Reaktionsfähigkeit gewisser Teile der Molekel, die vom Standpunkt der Chemie *in vitro* nicht besonders ausgezeichnet sind.

Um die Struktur- und Stereospezifität der mikrobiologischen Reaktionen besser kennenzulernen, haben wir uns entschlossen, einfachere organische Verbindungen, die bisher nur sehr wenig untersucht wurden, mit solchen Mikroorganismen umzusetzen, von welchen

---

<sup>1</sup>) Die vorliegende Mitteilung stellt den ersten Bericht über die Ergebnisse eines umfangreicheren Forschungsprojektes dar. Wir möchten auch an diese Stelle Herrn Dr. K. Miescher, Basel, für seine Anregung zu diesem Forschungsprojekt herzlichst danken.

<sup>2</sup>) *Experientia* 11, 465 (1955).

bekannt ist, dass sie Steroide struktur- und stereospezifisch umwandeln. Wir verwenden dabei die in der Steroid-Reihe entwickelte bewährte Methode: Zuerst wird in Vorversuchen mit kleinen Mengen mit Hilfe von Papierchromatographie festgestellt, ob der Mikroorganismus das Substrat auf interessante Weise verändert, und wenn dies der Fall ist, so werden die Versuche in präparativem Maßstab durchgeführt.

In der vorliegenden Mitteilung wollen wir über die Umsetzung von ( $\pm$ )- $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8)<sup>3</sup>) mit *Curvularia falcata* (Tehon) Boedijn, *Ophiobolus herpotrichus* (Fr.) Sacc., *Rhizopus nigricans* Ehrenb. und *Streptomyces coelicolor* (Müller) Waksman & Henrici berichten. *Curvularia falcata* führt bei Steroiden eine Hydroxy-Gruppe in 7 $\alpha$ -Stellung ein<sup>4</sup>); von *Ophiobolus herpotrichus* ist bekannt, dass er die Methyl-Gruppe in Stellung 21 hydroxyliert<sup>5</sup>); *Rhizopus nigricans* ist der klassische Mikroorganismus, mit dem man die Hydroxy-Gruppe in die 11 $\alpha$ - bzw. 6 $\beta$ -Stellung des Steroid-Gerüsts einführt<sup>6</sup>), während *Streptomyces coelicolor* die Carbonyl-Gruppen stereospezifisch reduziert<sup>7</sup>).

Die Vorversuche haben gezeigt, dass alle diese vier Mikroorganismen ein und dasselbe  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigte Keton-Gemisch liefern, das papierchromatographisch einheitlich zu sein schien und stärker polar als das Ausgangsmaterial ist. Dieses Reaktionsgemisch wurde dann mit *Curvularia falcata* in präparativem Maßstab hergestellt und eingehender untersucht. Durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gelang es, daraus in ungefähr gleichen Mengen zwei diastereomere Verbindungen der Zusammensetzung C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> zu isolieren, die papierchromatographisch mit 6 verschiedenen Lösungsmittel-Systemen ((*Bush* A<sup>8</sup>); *Bush* B<sub>3</sub><sup>8</sup>); *Bush* C<sup>8</sup>); Propylenglykol-Toluol<sup>9</sup>); Formamid-Cyclohexan<sup>9</sup>); Formamid-Benzol<sup>9</sup>)) nicht unterscheidbar waren. Das eine der Diastereomeren war rechtsdrehend und ölig, das andere linksdrehend und kristallin. Dem UV.- und dem IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 1, Kurven 3 und 4) zufolge handelt es sich um Alkohole mit einer  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Keto-Gruppe. Beide Alkohole gaben kristalline p-Nitrobenzoyl-Derivate, von denen dasjenige des

<sup>3</sup>) P. Wieland & K. Miescher, Helv. **33**, 2215 (1950); N. L. Wendler, H. L. Stiles & M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3816 (1951). Für die Überlassung einer grösseren Menge des  $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindions-(3,8) danken wir Herrn Dr. G. Anner von der CIBA Aktiengesellschaft in Basel.

<sup>4</sup>) Ch. Meystre, E. Vischer & A. Wettstein, Helv. **38**, 381 (1955).

<sup>5</sup>) Ch. Meystre, E. Vischer & A. Wettstein, Helv. **37**, 1548 (1954).

<sup>6</sup>) Vgl. D. H. Peterson, H. C. Murray, S. H. Eppstein, L. M. Reineke, A. Weintraub, P. D. Meister & H. M. Leigh, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5933 (1952).

<sup>7</sup>) E. Vischer, Ch. Meystre & A. Wettstein, unveröffentlichte Versuche<sup>1</sup>).

<sup>8</sup>) I. E. Bush, Biochem. J. **50**, 370 (1952).

<sup>9</sup>) R. B. Burton, A. Zaffaroni & E. H. Keutmann, J. biol. Chemistry **188**, 763 (1951).

ölichen Diastereomeren zur Herstellung der reinen Verbindung diente, welche daraus durch alkalische Umesterung erhalten werden konnte. Es handelt sich bei den beiden Reaktionsprodukten offenbar um diastereomere  $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalone-(3), welche durch mikrobiologische Reduktion der Carbonyl-Gruppe in Stellung 8 entstanden sind.

Es liess sich zuerst zeigen, dass die erhaltenen Diastereomeren die gleiche Konfiguration am C-8 und demnach verschiedene Konfiguration am C-9 besitzen. Falls die Konfiguration am C-9 die gleiche wäre, so würden die beiden Diastereomeren sehr wahrscheinlich nur aus einem der beiden enantiomeren  $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindione-(3,8) entstehen, und ihre Gesamtausbeute würde 50% nicht übersteigen. In der Tat wurden jedoch insgesamt etwa 80% d. Th. erhalten. Die Verschiedenheit der Konfiguration am C-9 und somit die Gleichheit der Konfiguration am C-8 konnte eindeutig durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin-Komplex<sup>10)</sup> bewiesen werden. Der rechtsdrehende diastereomere Alkohol gab dabei das rechtsdrehende, der linksdrehende diastereomere Alkohol das linksdrehende Enantiomere des  $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindions-(3,8). Diese stimmten in allen ihren Eigenschaften bis auf den Drehungssinn überein, und insbesondere waren auch die IR.-Absorptionsspektren der beiden Enantiomeren identisch (das IR.-Absorptionsspektrum des (-)-Enantiomeren ist in Fig. 1, Kurve 2, abgebildet). Das IR.-Absorptionsspektrum des festen Racemates war dagegen von denjenigen der festen Enantiomeren etwas verschieden<sup>11)</sup> (Fig. 1, Kurve 1). Es handelt sich also um ein echtes Racemat, worauf auch die Tatsache hinweist, dass es mit den Enantiomeren eine Smp.-Erniedrigung gibt.

Die biologische Reduktion des racemischen  $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindions-(3,8) zu diastereomeren  $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalonen-(3), deren chromatographische Trennung und Rückoxydation zu den enantiomeren  $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindionen-(3,8), stellt eine Trennung dieses Diketons, welches ein potentiellies Ausgangsmaterial für Steroid-Synthesen ist<sup>3)</sup>, in optische Antipoden dar.

Es sei noch auf den Unterschied zwischen der in der vorliegenden Mitteilung beschriebenen Reduktion und den auf mikrobiologischem Wege ausgeführten stereospezifischen Reaktionen mit racemischen Steroid-Verbindungen<sup>12)</sup> hingewiesen. Bei den mikrobiologischen Reaktionen der racemischen Steroide wurde nur das „natürliche“ Enantiomere von den Mikroorganismen angegriffen und dabei im Endeffekt ebenfalls Racematspaltung erzielt, während vom  $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8) die beiden Enantiomeren reduziert wurden.

<sup>10)</sup> G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

<sup>11)</sup> Vgl. dazu z. B. E. L. Eliel & J. T. Kofron, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4585 (1953).

<sup>12)</sup> E. Vischer, J. Schmidlin & A. Wettstein, Experientia **12**, 50 (1956).

Aus den bisherigen Ausführungen folgt, dass den durch mikrobiologische Reduktion erhaltenen diastereomeren Alkoholen entweder das Formelpaar III, IV oder das Formelpaar V, VI entspricht. Die Entscheidung in dieser Alternative lässt sich auf Grund des Vergleich-

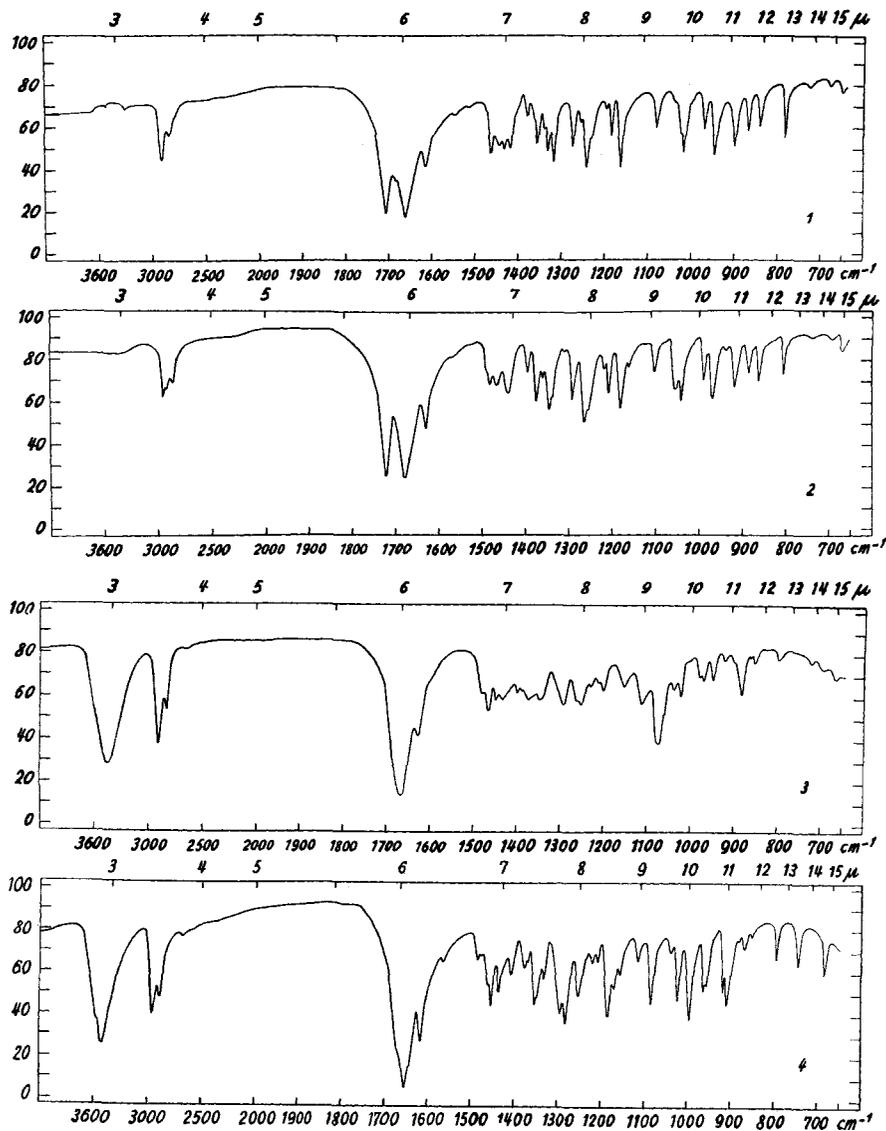
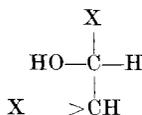
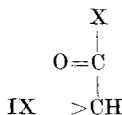
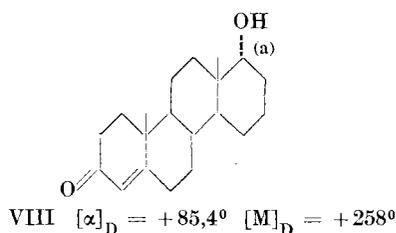
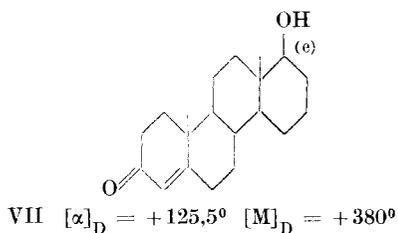
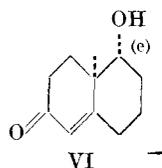
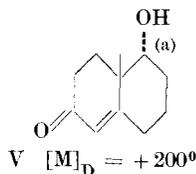
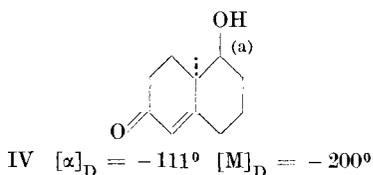
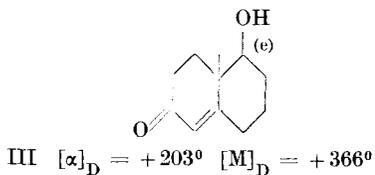
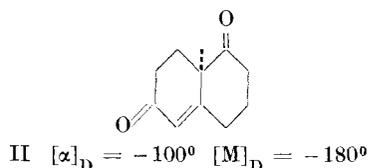
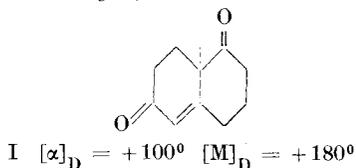


Fig. 1.

IR.-Absorptionsspektren in KBr: 1.  $(\pm)$ - $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8); 2.  $(-)$ - $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8); 3.  $(+)$ - $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) (III); 4.  $(-)$ - $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) (IV).

ches der molekularen Drehungen mit denjenigen der analog gebauten D-Homo-steroiden wie z. B. VII und VIII<sup>13)</sup> treffen. Man findet z. B. dass  $[M]_D VII - [M]_D VIII = +122^\circ$  ist. Wenn man den diastereomeren  $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalonen-(3) die Formeln III und IV zuteilt, so ist die analoge Differenz der molekularen Drehungen  $[M]_D III - [M]_D V = +166^\circ$ , in guter Übereinstimmung mit dem bei 17 $\alpha$ -Hydroxy-D-homo-steroiden gefundenen Wert. Unter der Annahme, dass die Formeln V und VI die richtigen seien, bekommt man dagegen für die gleiche Differenz  $-166^\circ$ . Die erhaltenen diastereomeren Alkohole besitzen somit sehr wahrscheinlich die (3*S*)-Konfiguration nach *Cahn-Ingold-Prelog*<sup>14)</sup>.



<sup>13)</sup> M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert & Pl. A. Plattner, *Helv.* **30**, 1441 (1947). Zu einem ähnlichen Wert ( $+124^\circ$ ) kommt man beim Vergleichen von molekularen Drehungen der daselbst beschriebenen epimeren 3 $\beta$ -Acetoxy-5,17 $\alpha$ -dihydroxy-D-homo-androstane.

<sup>14)</sup> R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog, *Experientia* **12**, 81 (1956).

Um die Konfiguration am C-9 zu bestimmen, kann man von der Tatsache ausgehen, dass im Diastereomeren III die Hydroxy-Gruppe bevorzugt in äquatorialer und im Diastereomeren IV in axialer Lage sitzt. Nach einer von *D. H. R. Barton*<sup>15)</sup> aufgestellten Regel wird von zwei epimeren sekundären Cyclanolen dasjenige mit der Hydroxy-Gruppe in axialer Lage mit Chrom(VI)-oxyd leichter oxydiert als sein Epimeres. *J. Schreiber & A. Eschenmoser*<sup>16)</sup> haben diese Regel anhand eines umfangreichen Tatsachenmaterials bestätigt und theoretisch reinterpretiert.

Herr Dr. *J. Schreiber* hat auf unsere Bitte die relativen Oxydationsgeschwindigkeiten  $k^*$  (bezogen auf die Oxydationsgeschwindigkeit von Cholestanol-(3 $\beta$ ) = 1) der in Tab. 1 angegebenen Verbindungen nach dem von ihm ausgearbeiteten Standard-Verfahren gemessen. Aus den gefundenen Werten lässt sich mit Vorbehalt schliessen, dass dem langsamer reagierenden rechtsdrehenden  $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) die Konfiguration III und seinem rascher reagierenden linksdrehenden Diastereomeren die Konfiguration IV zukommt. Es sei noch erwähnt, dass die gefundene Reihenfolge der Oxydationsgeschwindigkeiten in Einklang mit den von *J. Schreiber & A. Eschenmoser* entwickelten Anschauungen steht, nach welchen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Oxydation sekundärer Alkohole mit Chrom(VI)-oxyd um so rascher abläuft, je grösser der damit verbundene Abbau der nichtklassischen Spannung ist.

Tabelle 1.

Verbindung	$k^*$
(+)- $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) (III) . . . . .	2,6
(-)- $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) (IV) . . . . .	3,0
(+)-9-Methyl-8-hydroxy-decalon-(3) aus III <sup>a</sup> ) . . . . .	4,0
(-)-9-Methyl-8-hydroxy-decalon-(3) aus IV <sup>a</sup> ) . . . . .	5,2
D-Homo-testosteron-(17a $\beta$ ) (VII) . . . . .	5,0
D-Homo-testosteron-(17a $\alpha$ ) (VIII) . . . . .	10,3

<sup>a</sup>) Hergestellt durch Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Feinsprit und Destillation des Hydrierungsproduktes im Hochvakuum. Es handelt sich hier wahrscheinlich um Gemische von Stereoisomeren mit cis- bzw. trans-Verknüpfung der Ringe.

Schliesslich möchten wir noch auf gewisse biochemische Aspekte der beschriebenen mikrobiologischen Reaktion hinweisen. Obwohl der Umsatz des Substrates mit dem Mikroorganismus unter starker Durchlüftung ausgeführt wurde, fand keine Oxydation, sondern eine Reduktion statt. Es ist plausibel, anzunehmen, dass eine solche

<sup>15)</sup> J. chem. Soc. **1953**, 1027.

<sup>16)</sup> Helv. **38**, 1529 (1955).

stereospezifische Reduktion mit einer Oxydation des im Substrat vorhandenen Kohlenhydrates gekoppelt ist, wobei ein Phosphopyridin-nucleotid als Wasserstoffüberträger dient<sup>17)</sup>. Im Zusammenhang damit ist es interessant, dass der sterische Verlauf der bisher eingehender untersuchten Reaktionen von diesem Typus: Acetaldehyd  $\rightleftharpoons$  Äthylalkohol<sup>18)</sup>, Brenztraubensäure  $\rightleftharpoons$  L-Milchsäure<sup>19)</sup>, Oxalessigsäure  $\rightleftharpoons$  L-Äpfelsäure<sup>20)</sup>,  $\Delta^4$ -Androstendion-(3,17)  $\rightleftharpoons$  Testosteron<sup>21)</sup>, soweit bekannt, ebenso wie der sterische Verlauf der in dieser Abhandlung beschriebenen Reduktion des  $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindions-(3,8) durch das Schema IX  $\rightleftharpoons$  X dargestellt werden kann. Ein solcher einheitlicher sterischer Verlauf regt zu folgenden Annahmen an: 1. Alle erwähnten Reaktionen finden durch direkte Wasserstoffübertragung von einem Phosphopyridinnucleotid statt; und 2. das Dreipunkt-System, welches für den stereospezifischen Ablauf notwendig ist<sup>22)</sup>, ist im H-C-C=O-Anteil der Substrat-Molekel lokalisiert. Wir wollen durch weitere Versuche die Berechtigung dieser Annahmen prüfen.

Wir danken den HH. Dr. A. Wettstein und Dr. E. Vischer von der CIBA Aktiengesellschaft in Basel für die Überlassung der verwendeten Mikroorganismen und für die Mitteilug vieler technischer Einzelheiten über mikrobiologische Reaktionen. Den HH. Dr. L. Etlinger und Dr. H. Zähler vom Institut für spezielle Botanik der ETH, Zürich, danken wir für ihre ständige Hilfe bei der Züchtung von Mikroorganismen.

### Experimenteller Teil<sup>23)</sup>.

In Vorversuchen wurde ( $\pm$ )- $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8) den Schüttelkulturen von *Curvularia falcata*, *Ophiobolus herpotrichus*, *Rhizopus nigricans* und *Streptomyces coelicolor* zugegeben. Die papierchromatographische Untersuchung der nach 2–7 Tagen gebildeten, mit Äthylacetat extrahierbaren neutralen Verbindungen zeigte, dass in allen vier Fällen ein und dasselbe Reaktionsgemisch gebildet wurde, welches stärker polar als das Ausgangsmaterial ist. Für weitere Versuche im präparativen Maßstab wurden dann die sehr glatt reagierenden Kulturen von *Curvularia falcata* verwendet.

Die Umsetzung von ( $\pm$ )- $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8) mit Kulturen von *Curvularia falcata* und die Isolierung der Reaktionsprodukte. Die verwendete Nährlösung hatte folgende Zusammensetzung: 10 g Saccharose, 10 g Difco Trypton Casein Hydrolysat, 2,5 g Calciumcarbonat, 2,0 g Natriumnitrat, 1,0 g Dikaliumhydrogenphosphat, 0,5 g Magnesiumsulfat, 0,5 g Kaliumchlorid, 0,01 g Eisen(II)-sulfat mit Leitungswasser auf 1 l aufgefüllt.

3 Erlenmeyer-Kolben à 300 cm<sup>3</sup> wurden mit je 100 cm<sup>3</sup> Nährlösung beschickt, bei 120° und 1 atü sterilisiert (pH 7,27) und mit einer Sporenaufschwemmung von *Curvularia*

<sup>17)</sup> Vgl. z. B. die zusammenfassende Darstellung von A. Gottschalk, Rev. pure applied Chemistry **3**, 179 (1953).

<sup>18)</sup> H. F. Fisher, E. E. Conn, B. Vennesland & F. H. Westheimer, J. biol. Chemistry **202**, 687 (1953).

<sup>19)</sup> F. A. Loewus, P. Ofner, H. F. Fisher, F. H. Westheimer & B. Vennesland, J. biol. Chemistry **202**, 699 (1953).

<sup>20)</sup> F. A. Loewus, T. T. Tchen & B. Vennesland, J. biol. Chemistry **212**, 787 (1955).

<sup>21)</sup> P. Talalay, F. A. Loewus & B. Vennesland, J. biol. Chemistry **212**, 801 (1955).

<sup>22)</sup> A. G. Ogston, Nature **162**, 963 (1948).

<sup>23)</sup> Alle Smp. sind korrigiert.

*jalcata* geimpft. Nach 4tägigem Schütteln auf einer rotierenden Schüttelmaschine bei 27° wurden die gut entwickelten Kulturen auf 4 l der sterilen Nährlösung (pH 7,07), die sich in grösseren Schüttelgefässen befand, überimpft. Nach 3tägigem Schütteln bei 25° gab man unter sterilen Bedingungen 1,0 g ( $\pm$ )- $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8) in 15 cm<sup>3</sup> Aceton zu. Die papierchromatographische Untersuchung einer Probe, die nach 24 Std. entnommen wurde, zeigte, dass etwa 80% des Ausgangsproduktes umgesetzt worden waren. Man liess noch 2 Tage schütteln und filtrierte dann die Kulturflüssigkeit (pH 8,4) vom Mycel durch eine Nutsche ab. Das letztere wurde mit 1 l Wasser, 0,5 l Aceton und 2 l Äthylacetat gewaschen. Die Waschflüssigkeiten wurden mit dem Kulturfiltrat vereinigt und mit insgesamt 7 l Äthylacetat ausgeschüttelt. Die Äthylacetat-Auszüge, die mit 200 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Salzsäure, 200 cm<sup>3</sup> gesätt. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 200 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen wurden, hinterliessen nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum bei 20–30° 1,64 g Rückstand. Diesen chromatographierte man in 6 cm<sup>3</sup> Benzol an 80 g Aluminiumoxyd (Akt. III–IV), wobei Fraktionen von je 80 cm<sup>3</sup> getrennt aufgefangen wurden.

Fraktion	Eluierungsmittel	Eluat mg		$\alpha_D^*$	R <sub>r</sub> **)
1–3	Benzol . . . . .	93	Öl		0,75
4	Benzol . . . . .	5	Krist.		0,75
5–6	Benzol . . . . .	36	Öl	–	0,35
7–23	Benzol . . . . .	363	Öl	+	0,15
24–26	Benzol-Äther 19:1 . . . . .	33	Öl		0,15
27–33	Benzol-Äther 19:1 bis 4:1 . . . . .	191	Krist.	–	0,15
34–47	Äther . . . . .	260	Krist.	–	0,15
48–51	Äther-Äthylacetat 19:1 bis 9:1 . . . . .	11	Krist.	–	0,15
52–55	Äther-Äthylacetat 4:1 bis 1:1 . . . . .	13	Öl		0,05–0,10
56–59	Äthylacetat, Methanol . . . . .	136	Harz		0,05–0,10

\*) In Feinsprit. \*\*) Propylenglykol-Toluol-System<sup>21</sup>).

Die Fraktion 4 bestand hauptsächlich aus unveränderten  $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8). Die Fraktionen 5–6 enthielten nach papierchromatographischer Untersuchung eine neue Verbindung, die keine  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Keto-Gruppe aufwies. Es liess sich daraus mit p-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin ein p-Nitrobenzoyl-Derivat C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>N vom Smp. 106,5–107,5 und  $[\alpha]_D = -26^\circ$  (Benzol) isolieren, das einem Alkohol C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> entspricht. Wegen der kleinen zur Verfügung stehenden Mengen konnte dieses Reaktionsprodukt bisher nicht eingehender untersucht werden.

Die stark positiv drehenden Fraktionen 7–23 (Fraktion 11:  $[\alpha]_D = +160^\circ$ , Fraktion 13:  $[\alpha]_D = +197^\circ$ , Fraktion 21:  $[\alpha]_D = +151^\circ$  in Feinsprit) waren papierchromatographisch einheitlich. Mit p-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin konnte daraus in Form seines p-Nitrobenzoyl-Derivates das (8*S*, 9*S*)-(+)- $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) (III) isoliert werden.

Die stark negativ drehenden kristallinen Fraktionen 27–51 bestanden hauptsächlich aus fast reinem (8*S*, 9*R*)-(–)- $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) (IV).

Die letzten harzigen Fraktionen 52–59 enthielten hauptsächlich amorphe, stärker polare Verbindungen, die nicht weiter untersucht wurden.

In der Kolonne verblieb ein roter Farbstoff, der bei der Adsorption eine blaue Zone bildete. Er konnte nach Behandlung der Kolonne mit 2-n. Schwefelsäure mit Äther-Äthylacetat extrahiert werden, wurde jedoch nicht weiter untersucht.

(8*S*, 9*R*)-(–)- $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) (IV). Die in den Fraktionen 27–51 vorliegende kristalline Verbindung wurde dreimal aus Äther-Petroläther

umkristallisiert, worauf sie bei 94–95° schmolz,  $[\alpha]_D = -129^{\circ}$  ( $c = 1,240$ , Feinsprit);  $-111^{\circ}$  ( $c = 1,300$  Benzol). Zur Analyse wurde bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{11}H_{16}O_2$  Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,00 H 9,06%

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit  $\lambda_{\max}$  240  $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,15$ ). IR.-Absorptionsspektrum in KBr: Fig. 1, Kurve 4.

p-Nitrobenzoyl-Derivat. 100 mg der Substanz wurden in 1  $cm^3$  Benzol und 1  $cm^3$  Pyridin gelöst. Dazu tropfte man eine Lösung von 0,2 g p-Nitrobenzoylchlorid in 1  $cm^3$  Benzol, liess das Gemisch 2 Std. bei Zimmertemperatur stehen und erwärmte es dann  $\frac{1}{2}$  Std. auf 90°. Nach dem Abkühlen wurde mit 10  $cm^3$  gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und 20  $cm^3$  Wasser versetzt und kurz erwärmt. Der Ester wurde darauf mit Benzol-Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen einen kristallinen, gelben Rückstand, der zur Analyse mehrmals aus Äther umkristallisiert und im Hochvakuum bei 40° getrocknet wurde. Smp. 122,5°,  $[\alpha]_D = +87^{\circ}$  ( $c = 1,002$ , Benzol).

$C_{18}H_{19}O_5N$  Ber. C 65,64 H 5,82% Gef. C 65,52 H 5,97%

(9R)-(-)- $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8) (II). 250 mg (8S,9R)-(-)- $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) wurden in 4  $cm^3$  Pyridin mit 4  $cm^3$  einer Pyridin-Chrom-(VI)-oxyd-Komplex-Suspension entsprechend 340 mg  $CrO_3$  versetzt. Nach 2-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden 20  $cm^3$  Wasser zugegeben und das Pyridin im Vakuum abgesaugt. Das Reaktionsprodukt wurde in Benzol-Äther aufgenommen, wie üblich gewaschen und eingedampft. Den öligen Rückstand chromatographierte man in 2  $cm^3$  Benzol-Petroläther 1 : 1 gelöst an 8 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III). Die Benzol-Petroläther und Benzol-Eluate gaben 195 mg kristallines (-)- $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8); mit Benzol-Äther und Äther liessen sich weiter etwa 45 mg des nicht oxydierten kristallinen Ausgangsmaterials zurückgewinnen.

Das linksdrehende Diketon schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 50,5°, also gleich wie das racemische Produkt, gab jedoch mit diesem eine Smp.-Erniedrigung von 5–10°.  $[\alpha]_D = -130^{\circ}$  ( $c = 0,711$ , Feinsprit);  $-100^{\circ}$  ( $c = 1,148$ , Benzol).

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{11}H_{14}O_2$  Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 74,03 H 8,02%

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit  $\lambda_{\max}$  244  $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,10$ ). IR.-Absorptionsspektrum in KBr: Fig. 1, Kurve 2.

(8S,9S)-(+)- $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) (III). p-Nitrobenzoyl-Derivat. Die rechtsdrehenden öligen Fraktionen 7–23 wurden mit p-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin in das kristalline p-Nitrobenzoyl-Derivat übergeführt. Aus 250 mg öligem Ausgangsmaterial wurden 243 mg roher Ester erhalten, der nach Umkristallisieren aus Benzol und wässrigem Dioxan bei 195° schmolz.  $[\alpha]_D = +159^{\circ}$  ( $c = 1,160$ , Benzol). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

$C_{18}H_{19}O_5N$  Ber. C 65,64 H 5,82% Gef. C 65,47 H 5,87%

Zur Herstellung des freien Alkohols wurden 500 mg reines p-Nitrobenzoyl-Derivat in 10  $cm^3$  Dioxan mit 1,2  $cm^3$  n. methanolischer Kalilauge in 9  $cm^3$  Methanol in Stickstoffatmosphäre 7 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit Eis versetzt, mit n. Salzsäure neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Die Reaktionsprodukte wurden in 5  $cm^3$  Petroläther-Benzol 4 : 1 an 16 g Aluminiumoxyd (Akt. III–IV) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol wurden 138 mg des p-Nitrobenzoesäure-methylesters vom Smp. 96–97° gewonnen, der durch Umesterung entstanden ist. Mit Benzol-Äther 1 : 1 liessen sich 234 mg des optisch reinen (+)- $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalons-(3) gewinnen, das zur Analyse im Hochvakuum destilliert wurde.  $[\alpha]_D = +203^{\circ}$  ( $c = 1,545$ , Benzol).

$C_{11}H_{16}O_2$  Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,11 H 8,97%

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit  $\lambda_{\max}$  240  $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,15$ ). IR.-Absorptionsspektrum in KBr: Fig. 1, Kurve 3.

(9*S*)-(+)- $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8) (I). Auf analoge Weise wie beim linksdrehenden Antipoden beschrieben, wurde aus dem über das p-Nitrobenzoyl-Derivat gereinigten öligen (+)- $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) mit Pyridin-Chrom(VI)-oxyd-Komplex das rechtsdrehende Diketon hergestellt. Smp. 50°,  $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$  (c = 0,901, Benzol).

$C_{11}H_{14}O_2$  Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 74,17 H 7,94%

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit  $\lambda_{\max}$  244 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,10). IR.-Absorptionsspektrum in KBr: identisch mit demjenigen der enantiomeren Verbindung.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung W. Manser) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Fr. E. Aeberli aufgenommen.

### Zusammenfassung.

( $\pm$ )- $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindion-(3,8) gab beim Schütteln mit Kulturen von *Curvularia falcata* (Tehon) Boedijn in Gegenwart von Luft mit guter Ausbeute ein Gemisch von diastereomeren  $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalonen-(3). Diese gaben bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin-Komplex die enantiomeren  $\Delta^4$ -9-Methyl-octalindione-(3,8). Auf Grund der Vergleiche der Drehungen und der Oxydationsgeschwindigkeiten mit Chrom(VI)-oxyd mit denjenigen der analogen D-Homo-steroiden konnte dem erhaltenen rechtsdrehenden  $\Delta^4$ -9-Methyl-8-hydroxy-octalon-(3) die Konfiguration III und dem linksdrehenden die Konfiguration IV zugeteilt werden.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 91. Das Propanol-(2)/Aceton-Gleichgewicht bei höheren Drucken und Temperaturen

von W. Vogler und G. Trümpler.

(I. III. 56.)

### 1. Einleitung.

Bei Gleichgewichtsberechnungen chemischer Reaktionen im Gebiet höherer Drucke spielen die Fugazitäten, beziehungsweise die Fugazitätskoeffizienten der Komponenten eine wichtige Rolle. Als besonders wertvoll erweist sich dabei die Regel von Lewis & Randall<sup>1)</sup>, welche aussagt, dass die Fugazität eines Stoffes in einer Gasmischung gleich dem Produkt aus seinem Molenbruch und seiner Fugazität im reinen Zustand beim totalen Druck der Mischung ist. Sie setzt Gültigkeit des Gesetzes von Amagat voraus, d. h. die Volumina der einzelnen Stoffe sollen sich additiv verhalten.

Es ist nun interessant, festzustellen, wie weit bei einer speziellen Reaktion die Regel von Lewis & Randall für die Fugazitäten gilt. Als gut geeignet für diesen Zweck erweist sich die Dehydrierungsreaktion eines sekundären Alkohols. Einerseits tritt Wasserstoff,

<sup>1)</sup> G. N. Lewis & M. Randall, Thermodynamics and the Free Energy of Chemical Substances, New York 1923, S. 225.