

Die Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. WALDMANN) der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel, ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden in der physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) von Dr. L. H. CHOPARD-DIT-JEAN aufgenommen.

SUMMARY

An ubiquinone compound isolated from baker's yeast has been identified as 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-all-*trans*-farnesylfarnesyl-1,4-benzoquinone by its total synthesis starting from 2,3-dimethoxy-5-methyl-hydroquinone and all-*trans*-farnesylnerolidol. The name ubiquinone(30) is proposed for this compound.

Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel
und Department of Biochemistry, University of Liverpool

250. Reaktionen mit Mikroorganismen

5. Mitteilung¹⁾

Die stereospezifische Reduktion von stereoisomeren Dekalindionen-(1,4)

von P. Baumann und V. Prelog

(11. X. 58)

7. In der 1.²⁾, 3.³⁾ und 4.¹⁾ Mitteilung dieser Reihe haben wir über den sterischen Verlauf der mikrobiologischen Reduktionen von gewissen 9-Methyldekalon-(1)-Derivaten berichtet. In dieser und in den folgenden Mitteilungen möchten wir analoge Versuche mit einigen einfachen, am C-9 nichtmethylierten Dekalon-(1)-Derivaten behandeln. Diese Versuche wurden in der Absicht ausgeführt, weitere Erfahrungen über die Edukt-Selektivität und die Produkt-Stereospezifität bei mikrobiologischen Reaktionen zu sammeln und die Grundlagen für enzymatische Arbeiten auf diesem Gebiete zu schaffen.

Methodisch gingen wir nach dem bei den mikrobiologischen Reaktionen von Steroiden üblichen Verfahren vor, welches wir auch bei früheren analogen Arbeiten verwendeten. Die wachsenden oder «ruhenden» Kulturen⁴⁾ von Mikroorganismen werden zuerst mit kleinen Mengen des Eduktes versetzt, die Kulturfiltrate nach verschiedenen Inkubationszeiten extrahiert und die Extrakte papierchromatographisch untersucht. Wenn die Ergebnisse der papierchromatographischen Untersuchung auf interessante Reaktionsprodukte hinweisen, so wird der Versuch im präparativen Maßstab wiederholt, die Reaktionsprodukte isoliert und ihre Konstitution und Konfiguration (relative und absolute) bestimmt.

¹⁾ 4. Mitt. W. ACKLIN, V. PRELOG & D. ZÄCH, *Helv.* **41**, 1428 (1958).

²⁾ V. PRELOG & W. ACKLIN, *Helv.* **39**, 748 (1956).

³⁾ W. ACKLIN, D. DÜTTING & V. PRELOG, *Helv.* **41**, 1424 (1958).

⁴⁾ W. ACKLIN, V. PRELOG & A. P. PRIETO, *Helv.* **41**, 1416 (1958).

In der vorliegenden Arbeit verwendeten wir als Edukt die beiden diastereomeren Dekalindione-(1,4)⁵⁾. Beim *trans*-Isomeren handelt es sich um ein racemisches Enantiomeren-Paar (I, II), das *cis*-Isomere (X) besitzt eine Symmetrieebene und stellt eine meso-Verbindung dar.

2. *Versuche mit trans-Dekalindion-(1,4)*. In den Papierchromatogrammen der Umsetzungsprodukte von *trans*-Dekalindion-(1,4) mit einer Anzahl von Mikroorganismen (vgl. den experimentellen Teil), liessen sich mit Lösungsmittelsystem BUSH C⁶⁾ fünf typische Flecken beobachten, mit folgenden durchschnittlichen Rf-Werten: 0,76, 0,68, 0,49, 0,36 und 0,27. Die Anzahl und die Intensität der Flecken waren sowohl von der Art des Mikroorganismus als auch von der Inkubationszeit stark abhängig. Im allgemeinen nahmen die weniger polaren, rascher wandernden Flecken (den Hydroxy-ketonen entsprechend) mit der Zeit ab und die stärker polaren, langsamer wandernden (den Diolen entsprechend) zu.

Auf Grund des günstigen Verlaufes der Vorversuche wurden mit zwei Mikroorganismen – *Curvularia falcata* (TEHON) BOEDIJN und *Rhizopus nigricans* EHRENB. – die Versuche im präparativen Maßstab bei verschiedenen Inkubationszeiten ausgeführt.

Aus den Umsetzungsprodukten mit *Curvularia falcata* liessen sich vier Verbindungen isolieren:

a) (4*S*,9*R*)⁷⁾-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1) III, Rf = 0,76, Smp. 97,5–98,5°, $[\alpha]_D = +47^\circ$,

b) (4*S*,9*S*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1) IV, Rf = 0,68, Smp. 121–122°, $[\alpha]_D = +33^\circ$,

c) (1*S*,4*S*,9*R*)-*trans*-Dekalindiol-(1,4) V, Rf = 0,49, Smp. 163,5–164°, $[\alpha]_D = +68^\circ$ und

d) (1*S*,4*S*,9*S*)-*trans*-Dekalindiol-(1,4) VI, Rf = 0,27, Smp. 191–192°, $[\alpha]_D = +81^\circ$.

Die analogen Versuche mit *Rhizopus nigricans* ergaben neben etwas optisch unreinem, linksdrehendem Edukt drei Produkte:

a) (4*S*,9*R*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1) III, Rf = 0,76, Smp. 95–96°, das seinem $[\alpha]_D = +38^\circ$ nach nicht so rein war wie die gleiche Verbindung aus dem Umsetzungsprodukt mit *Curvularia falcata* und offenbar das (4*R*,9*S*)-Enantiomere IX enthielt.

b) Das Racemat, bestehend aus (4*S*,9*S*)- und (4*R*,9*R*)-4-Hydroxy-dekalon-(1) IV und VII, Rf = 0,68, Smp. 93°, $[\alpha]_D = 0^\circ$ und

⁵⁾ K. ALDER & G. STEIN, Liebigs Ann. Chem. **501**, 247 (1933), stellten zum ersten Mal die Dekalindione-(1,4) aus dem Anlagerungsprodukt von Butadien an p-Benzochinon her, vgl. P. A. ROBINS & J. WALKER, J. chem. Soc. **1958**, 409. Die von uns verwendeten Dekalindione-(1,4), die uns Professor W. S. JOHNSON, Madison, Wisconsin, zur Verfügung gestellt hat, wurden dagegen durch katalytische Hydrierung des Naphtochinons-(1,4) bereitet: R. HINDERSINN, Ph. D. Thesis, University of Wisconsin, 1954.

⁶⁾ I. E. BUSH, Biochem. J. **50**, 370 (1952).

⁷⁾ Konfigurative Bezeichnungen (*R*) und (*S*) nach R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, Experientia **12**, 81 (1956).

c) (1*R*,4*S*,9*S*)-*trans*-Dekalindiol-(1,4) VIII, $R_f = 0,36$, Smp. 185–186°, $[\alpha]_D = +11^\circ$.

Die angegebenen Konstitutionen und Konfigurationen der isolierten Verbindungen wurden auf Grund folgender Tatsachen abgeleitet:

Die Verbindungen III und V gaben bei der Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin⁸⁾ das *linksdrehende trans*-Dekalindion-(1,4), während die Verbindungen IV, VI und VIII das *rechtsdrehende* Enantiomere derselben Verbindung lieferten.

Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der enantiomeren *trans*-Dekalindione-(1,4) und der beiden 4-Hydroxy-*trans*-dekalone-(1) waren die Rotationsdispersionskurven wichtig, die wir Herrn Prof. C. DJERASSI verdanken⁹⁾. Das linksdrehende Diketon und das Hydroxyketon III zeigen einen stark negativen COTTON-Effekt, während das rechtsdrehende Diketon und das Hydroxyketon IV einen stark positiven COTTON-Effekt aufweisen (vgl. Fig. 1). Aus dem Vergleich mit den analog gebauten Dekalon-Derivaten XVI¹⁰⁾ und

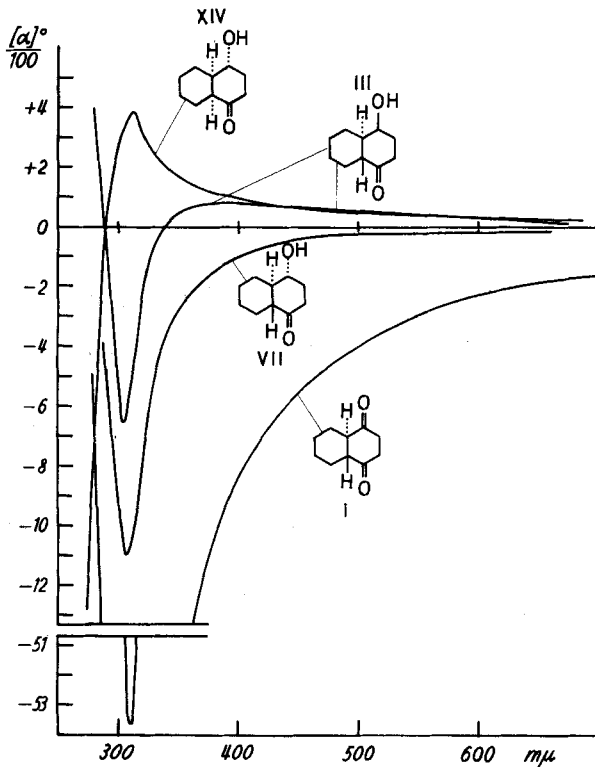


Fig. 1

⁸⁾ G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER & L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

⁹⁾ Vgl. Bull. Soc. chim. France **1957**, 741.

¹⁰⁾ C. DJERASSI & D. MARSHALL, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3986 (1958).

XVII¹¹⁾ (vgl. Fig. 2), deren absolute Konfiguration auf einem eindeutigen Wege bestimmt wurde, lässt sich schliessen, dass das linksdrehende Diketon die (9*R*)-Konfiguration I besitzt; dem rechtsdrehenden Diketon muss demnach die (9*S*)-Konfiguration II zukommen.

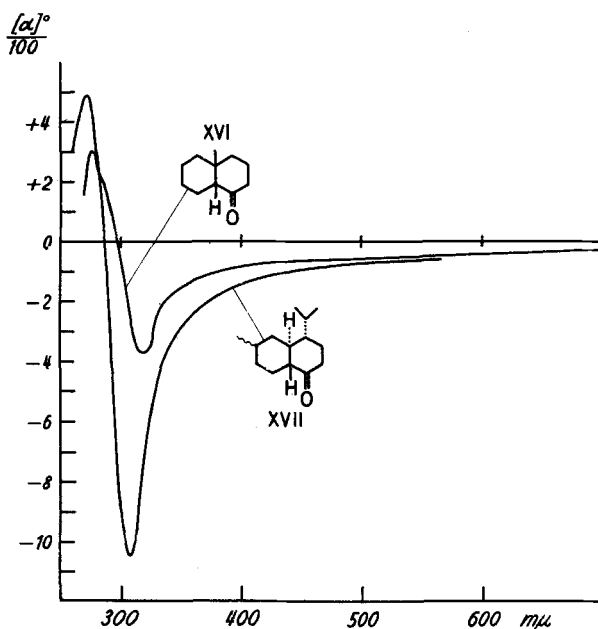


Fig. 2

Die absolute Konfiguration am C-9 der beiden Hydroxyketone III und IV folgt somit aus den COTTON-Effekten dieser Verbindungen (vgl. Fig. 1) als auch aus ihrem Verhältnis zu den Diketonen. Die relative Konfiguration der Hydroxyle am C-4 in den Hydroxyketonen gegenüber C-10 liess sich aus den Oxydationsgeschwindigkeiten mit Chrom(VI)-oxyd in Essigsäure nach SCHREIBER & ESCHENMOSER¹²⁾ ableiten. Da bei *trans*-Dekalin-Derivaten die Konstellation an den beiden Ringverknüpfungsstellen C-9 und C-10 «eingefroren» ist, so ist auch die Konstellation der benachbarten Hydroxyle am C-4 fixiert. Die Verbindung III, die rascher oxydiert wird ($k^* = 0,5$), weist somit ein *axiales* Hydroxyl und somit die (4*S*,9*R*)-Konfiguration auf, und die langsamere reagierende Verbindung IV ($k^* = 0,25$) besitzt die (4*S*,9*S*)-Konfiguration mit dem *äquatorialen* Hydroxyl.

Auf einem weiteren, unabhängigen Wege wurde die absolute Konfiguration der Hydroxyle am C-4 in den Verbindungen III und IV durch *asymmetrische Atrolactinsäure-Synthesen* bestimmt, worüber in der 7. Mitteilung dieser Reihe¹³⁾ berichtet wird. Es sei

¹¹⁾ Nach Privatmitteilungen von Professor C. DJERASSI, Detroit, und Professor F. ŠORM, Prag.

¹²⁾ Helv. **38**, 1529 (1955).

¹³⁾ W. R. FELDMAN & V. PRELOG, Helv. **41**, 2396 (1958).

hier vorweggenommen, dass das Ergebnis der asymmetrischen Synthese die aus den Rotationsdispersionskurven und Oxydationsgeschwindigkeiten abgeleiteten Konfigurationen voll bestätigt hat, so dass man sie als gut begründet ansehen kann.

Die absolute Konfiguration der drei Diole V, VI und VIII am C-9 folgt aus der Konfiguration des Diketons, welches daraus durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin entsteht. Das erste der Diole besitzt die (9*R*)-, die beiden andern die (9*S*)-Konfiguration. Zur Bestimmung der Konfiguration der Hydroxyle am C-1 und C-4 wurden die Diole partiell mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin oxydiert. Die Verbindung V lieferte dabei ausschliesslich das Hydroxyketon III und die Verbindung VI ausschliesslich das Hydroxyketon IV, woraus man für die beiden Diole die (1*S*,4*S*)-Konfiguration ableiten kann. Das Diol VIII gab bei der partiellen Oxydation dagegen zwei Hydroxyketone mit Rf-Werten 0,76 und 0,68, offenbar IV und IX und weist demnach die (1*R*,4*S*)-Konfiguration auf. Mit einer solchen Konfigurationszuteilung stehen die Oxydationsgeschwindigkeiten mit Chrom(VI)-oxyd in Essigsäure in bestem Einklang. Das Diol V mit *zwei axialen* Hydroxylen wird am raschesten ($k^* = 6,0$), das Diol VI mit *zwei äquatorialen* Hydroxylen am langsamsten ($k^* = 1,1$) oxydiert; das Diol VIII mit *einem axialen* und *einem äquatorialen Hydroxyl* nimmt dabei eine Mittelstellung ein ($k^* = 3,5$).

Es sei noch hervorgehoben, dass die bisher erwähnten Konfigurationszuteilungen das *papierchromatographische Verhalten* der untersuchten Verbindungen gut erklärt. Bekanntlich sind die Verbindungen mit äquatorialen Hydroxylen stärker polar und wandern langsamer als diejenigen mit axialen¹⁴⁾, was zur Reihenfolge VI (0,27) < VIII (0,36) < V (0,49) < IV (0,68) < III (0,76) führt.

3. *Versuche mit cis-Dekalindion-(1,4)*. Das *cis*-Dekalindion-(1,4) ist eine unbeständige Verbindung, die schon beim Stehen langsam in das *trans*-Isomere übergeht, und ebenso lassen sich seine Umsetzungsprodukte, welche eine *cis*-Dekalon-(1)-Gruppierung enthalten, leicht in die entsprechenden *trans*-Dekalon-(1)-Derivate isomerisieren. Man findet deshalb bei der Umsetzung von *cis*-Dekalindion-(1,4) mit Mikroorganismen oft kleinere Mengen von *trans*-Dekalin-Derivaten, die entweder aus dem im Ausgangsmaterial vorhandenen *trans*-Dekalindion-(1,4) (schätzungsweise bei dem von uns verwendeten Produkt etwa 5%) stammen, oder durch Umlagerung unter den Bedingungen der mikrobiologischen Reaktion oder bei der Isolierung entstehen können.

Bei Vorversuchen mit verschiedenen Mikroorganismen konnten wir papierchromatographisch mit dem BUSH-C-Lösungsmittelsystem⁶⁾ vier Flecken beobachten, die sich Hydroxy-*cis*-dekalin-Derivaten zuschreiben liessen. Ihre durchschnittlichen Rf-Werte waren: 0,73, 0,68, 0,31 und 0,24.

Bei Versuchen im präparativen Maßstab konnten aus den Umsetzungsprodukten mit *Curvularia falcata* zwei reine Verbindungen isoliert werden:

a. (4*S*,9*S*)-4-Hydroxy-*cis*-dekalon-(1) XI, Rf = 0,68, Smp. 119–120°, $[\alpha]_D = +5^\circ$ und

¹⁴⁾ D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. **1953**, 1027; K. SAVARD, J. biol. Chemistry **202**, 457 (1953).

b. ein *cis*-Dekalindiol-(1,4), $R_f = 0,24$, Smp. 164–165°, $[\alpha]_D = +15^\circ$, das wahrscheinlich die (1*S*,4*S*,9*R*)-*cis*-Konfiguration XIII besitzt.

Daneben konnte in Umsetzungsprodukten mit *Curvularia falcata* die Anwesenheit von öligem (4*S*,9*R*)-4-Hydroxy-*cis*-dekalon-(1) XII, $R_f = 0,73$, wahrscheinlich gemacht werden, das im Cellulosesäulen-Chromatogramm im Gemisch mit seinem Umlagerungsprodukt, dem (4*S*,9*S*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1), $R_f = 0,68$, anfällt und deshalb nicht rein isoliert werden konnte. Das Vorliegen dieser Verbindung im Reaktionsgemisch geht besonders auch aus den in der 7. Mitteilung¹³⁾ dieser Reihe beschriebenen Versuchen hervor.

Die präparativen Versuche mit *Rhizopus nigricans* ergaben folgende zwei Verbindungen:

a. (4*R*,9*S*)-4-Hydroxy-*cis*-dekalon-(1) XIV, $R_f = 0,73$, flüssig, $[\alpha]_D = +33^\circ$.

b. Ein optisch inaktives *cis*-Dekalindiol-(1,4), $R_f = 0,31$, Smp. 123°, dem wir mit Vorbehalt die Konfiguration XV zuschreiben.

Die leichte Überführbarkeit der *cis*-Dekalone-(1) in die entsprechenden *trans*-Isomeren diente uns zur Bestimmung der Konfiguration der erhaltenen *cis*-Dekalon-(1)-Derivate. So geht das *cis*-Hydroxyketon XI durch Behandlung mit Natriummethoxyd in das *trans*-Isomere III über (vgl. ¹³⁾) und besitzt demnach die (4*S*,9*S*)-Konfiguration. Das *cis*-Hydroxyketon XIV gab bei der analogen Behandlung ein bisher unbekanntes 4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1), welches den gleichen R_f -Wert = 0,68 und den gleichen Smp. 121–122°, aufweist, wie sein (4*S*,9*S*)-Enantiomeres IV, welches durch Reduktion des *trans*-Dekalindions-(1,4) mit *Curvularia falcata* entsteht, aber ein umgekehrtes Drehungsvorzeichen besitzt. Dem Produkt der Umsetzung mit *Rhizopus nigricans* muss somit die (4*R*,9*S*)-Konfiguration zugeschrieben werden.

Dem *cis*-Dekalindiol-(1,4), $R_f = 0,24$, Smp. 164–165°, welches in den Umsetzungsprodukten von *Curvularia falcata* gefunden wurde, schreiben wir die (1*S*,4*S*,9*R*)-Konfiguration XIII auf Grund der Ergebnisse der partiellen Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin zu. Diese lieferte zwei Hydroxyketone mit R_f 0,68 und 0,73; es handelt sich also entweder um die Verbindungen XI und XII oder ihre Enantiomeren. Im letzteren Falle würde ein Diol mit der (1*R*,4*R*,9*S*)-Konfiguration vorliegen, was uns auf Grund des sterischen Verlaufes aller anderen Reduktionen mit *Curvularia falcata* wenig wahrscheinlich scheint.

Das optisch inaktive *cis*-Dekalindiol-(1,4), $R_f = 0,31$, Smp. 123°, welches mit *Rhizopus nigricans* entsteht, gibt bei der partiellen Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin nur ein Hydroxyketon mit $R_f = 0,73$; man kann ihm also mit Vorbehalt die Konfiguration XV zuschreiben.

Wie wir schon einmal früher¹⁾ hervorgehoben haben, sind bei *cis*-Dekalin-Derivaten zwei Konstellationen möglich, die oft energetisch nicht stark verschieden sind. Die dadurch bedingte konstellative Zweideutigkeit erschwert die Interpretation sowohl der k^* -Werte (Oxydationsgeschwindigkeit mit Chrom(VI)-oxyd) als auch der R_f -Werte. Diese lassen sich deshalb bei *cis*-Dekalin-Derivaten nicht in gleicher Weise für die Konfigurationsbestimmung verwerten wie bei analogen *trans*-Derivaten.

Zur Identifizierung und Charakterisierung haben wir im Laufe der vorliegenden Untersuchungen viel von den *IR.-Absorptionsspektren* Gebrauch gemacht, die in Fig. 3-7 dargestellt sind. Von identischen Spektren der gleichen

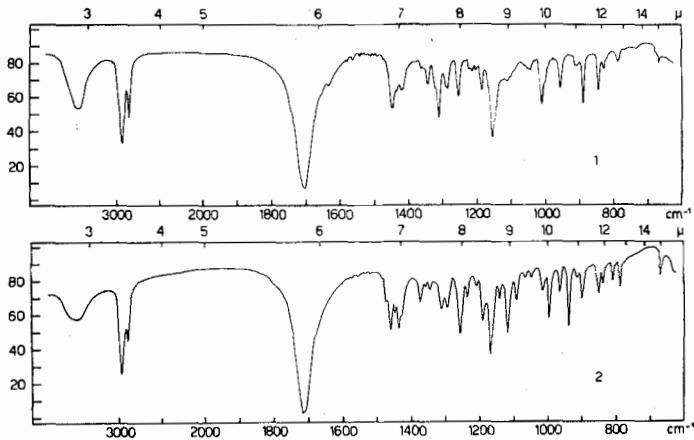


Fig. 3

Kurve 1: (–)-(9*R*)-*trans*-Dekalindion-(1,4) (I)

Kurve 2: meso-*cis*-Dekalindion-(1,4) (X)

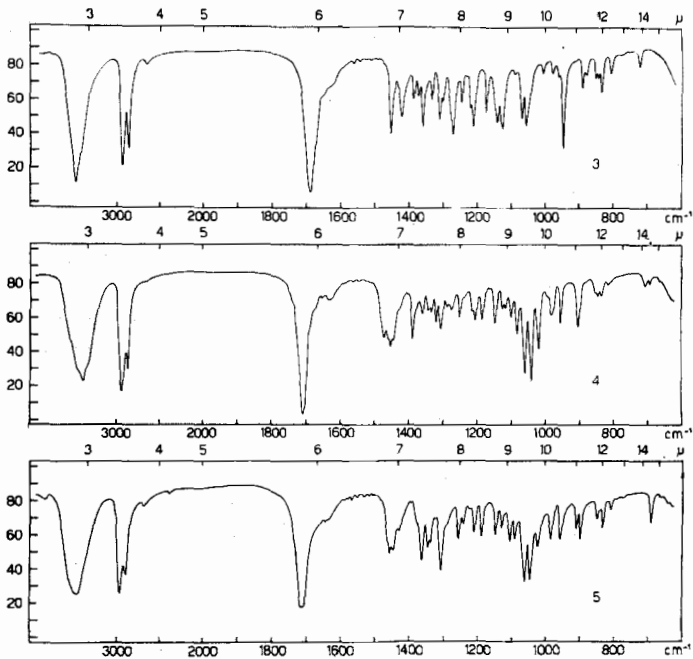


Fig. 4

Kurve 3: (4*S*,9*R*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1) (III)

Kurve 4: Racemisches (4*R*,9*R*), (4*S*,9*S*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1) (IV + VII)

Kurve 5: (4*R*,9*R*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1) (VII)

Verbindung verschiedenen Ursprungs sowie von Enantiomeren (z. B. I und II, IV und VII) ist immer nur das eine wiedergegeben. Das Spektrum des festen Racemates aus den Verbindungen I und II ist praktisch identisch mit dem-

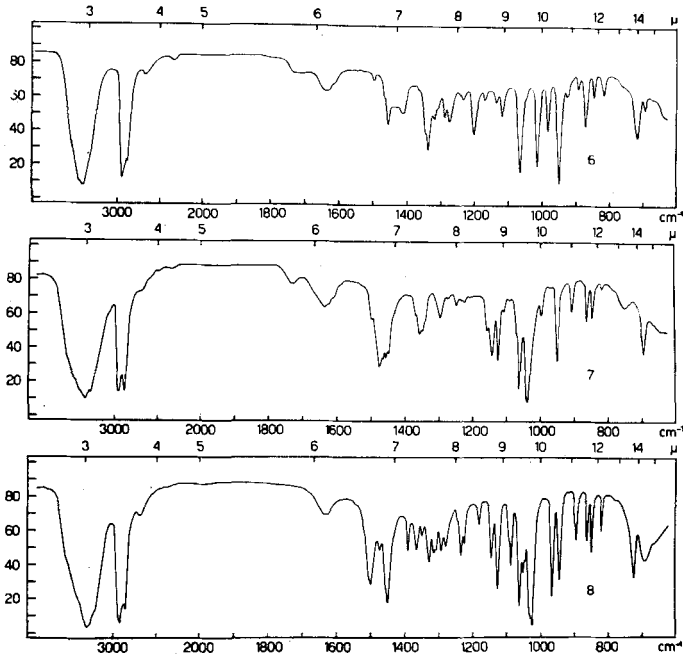


Fig. 5

Kurve 6: (1*S*,4*S*,9*R*)-*trans*-Dekalindiol-(1,4) (V)

Kurve 7: (1*S*,4*S*,9*S*)-*trans*-Dekalindiol-(1,4) (VI)

Kurve 8: (1*R*,4*S*,9*S*)-*trans*-Dekalindiol-(1,4) (VIII)

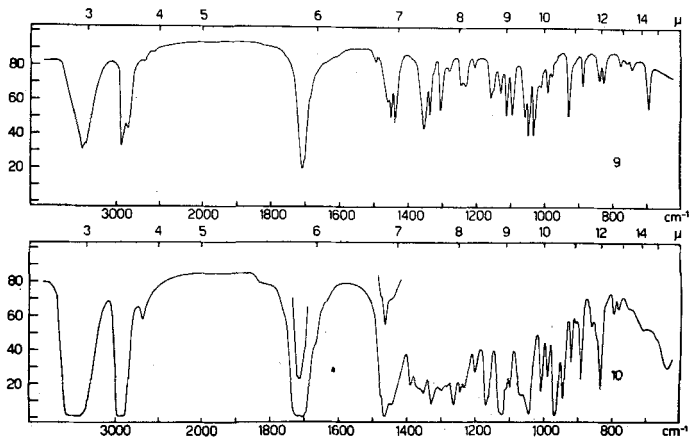


Fig. 6

Kurve 9: (4*S*,9*S*)-4-Hydroxy-*cis*-dekalon-(1) (XI)

Kurve 10: (4*R*,9*S*)-4-Hydroxy-*cis*-dekalon-(1) (XIV)

jenigen der beiden optisch aktiven Komponenten (vgl. Fig. 3, Kurve 1), das Spektrum des festen Racemates aus den Verbindungen IV und VII ist dagegen stark verschieden von demjenigen der einzelnen Enantiomeren (vgl. Fig. 4, Kurve 5) und wurde deshalb reproduziert (vgl. Fig. 4, Kurve 4).

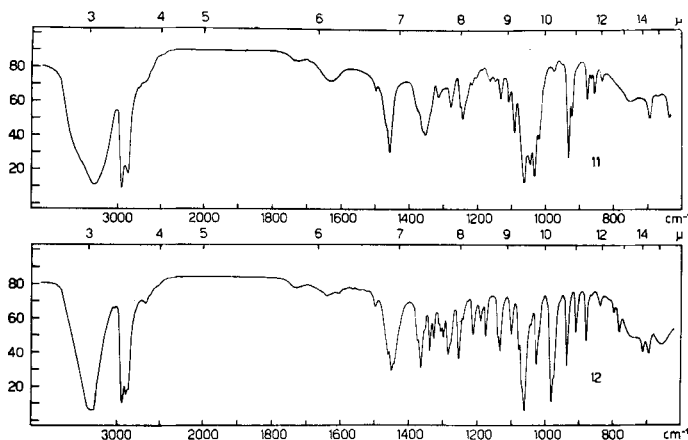


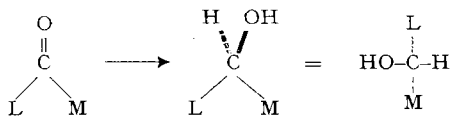
Fig. 7

Kurve 11: (1*S*,4*S*,9*R*)-*cis*-Dekalindiol-(1,4) (XIII)

Kurve 12: *meso-cis*-Dekalindiol-(1,4) (XV)

4. *Diskussion der Ergebnisse.* Bei der Betrachtung der Formelübersichten A und B, in welchen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zusammengefasst sind, fällt es auf, dass die beiden näher untersuchten Mikroorganismen eine *geringe Edukt-Selektivität* aufweisen, sowohl in bezug auf die *cis-trans*-Isomerie als auch in bezug auf die Enantiomerie. Sie zeigen dagegen eine *hohe Produkt-Stereospezifizität*, wobei sich *Curvularia falcata* (Formelübersicht A) durch einen besonders einfachen sterischen Verlauf der Reduktion auszeichnet.

Der sterische Verlauf aller bisher untersuchten mikrobiologischen Reduktionen von Carbonyl-Verbindungen mit *Curvularia falcata* lässt sich auf das folgende Schema zurückführen:



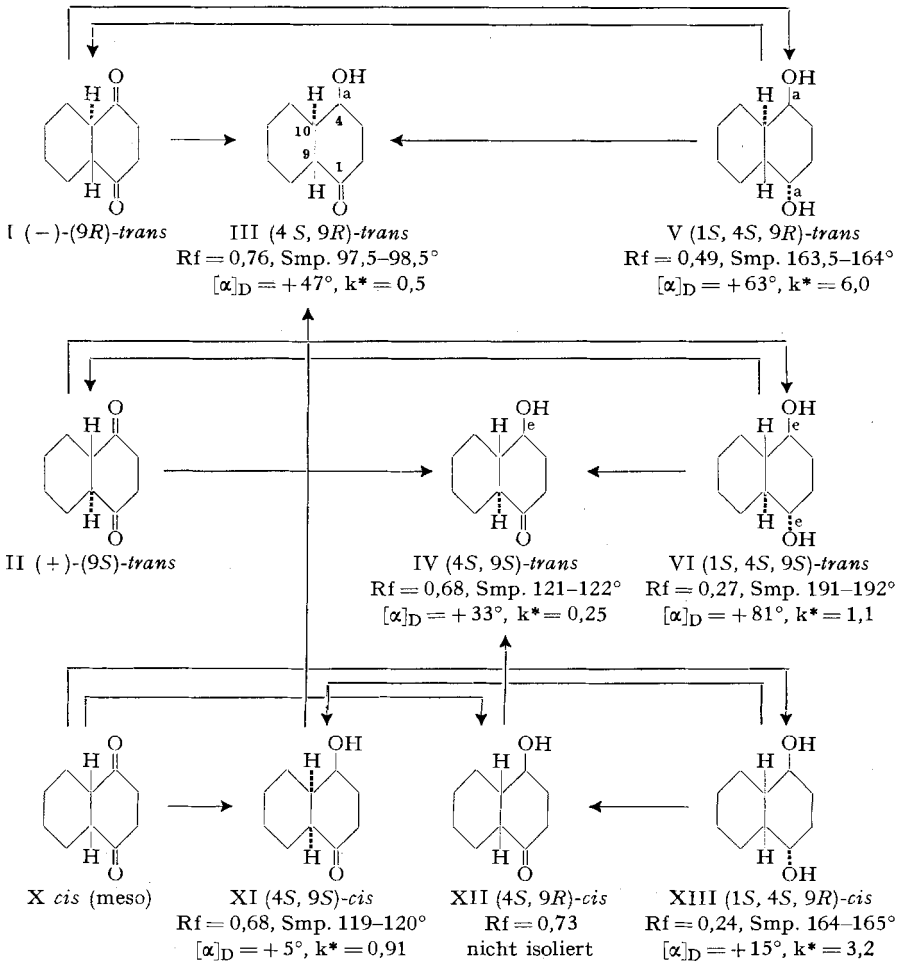
Die Symbole L (large, gross) und M (medium, mittel) haben dabei dieselbe Bedeutung wie bei der asymmetrischen Synthese *in vitro*, d. h. sie geben die relative Raumbeanspruchung in unmittelbarer Nachbarschaft der Reaktionsstelle¹⁵⁾ an. Wir haben daraus folgende Schlussfolgerungen gezogen:

¹⁵⁾ D. J. CRAM & F. A. A. ELHAFEZ, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5828 (1952), vgl. dazu auch V. PRELOG, Bull. Soc. chim. France **1956**, 987.

a) Bei den von uns verwendeten Edukten spielt die *Raumbeanspruchung, d. h. die abstossenden Kräfte der Atome in der nächsten Umgebung des Carbonyls*, eine wesentliche Rolle für den sterischen Verlauf der Reduktion, ebenso wie bei gewissen asymmetrischen Reduktionen *in vitro*, z. B. bei der MEERWEIN-PONNDORF-Reduktion¹⁶⁾ oder bei Reduktionen mit GRIGNARD'schen Verbindungen¹⁷⁾.

b) *Curvularia falcata* weist ein besonders einfaches Enzym-System zur Reduktion von Carbonyl-Verbindungen auf.

Formelübersicht A
Umsetzungen mit *Curvularia falcata*

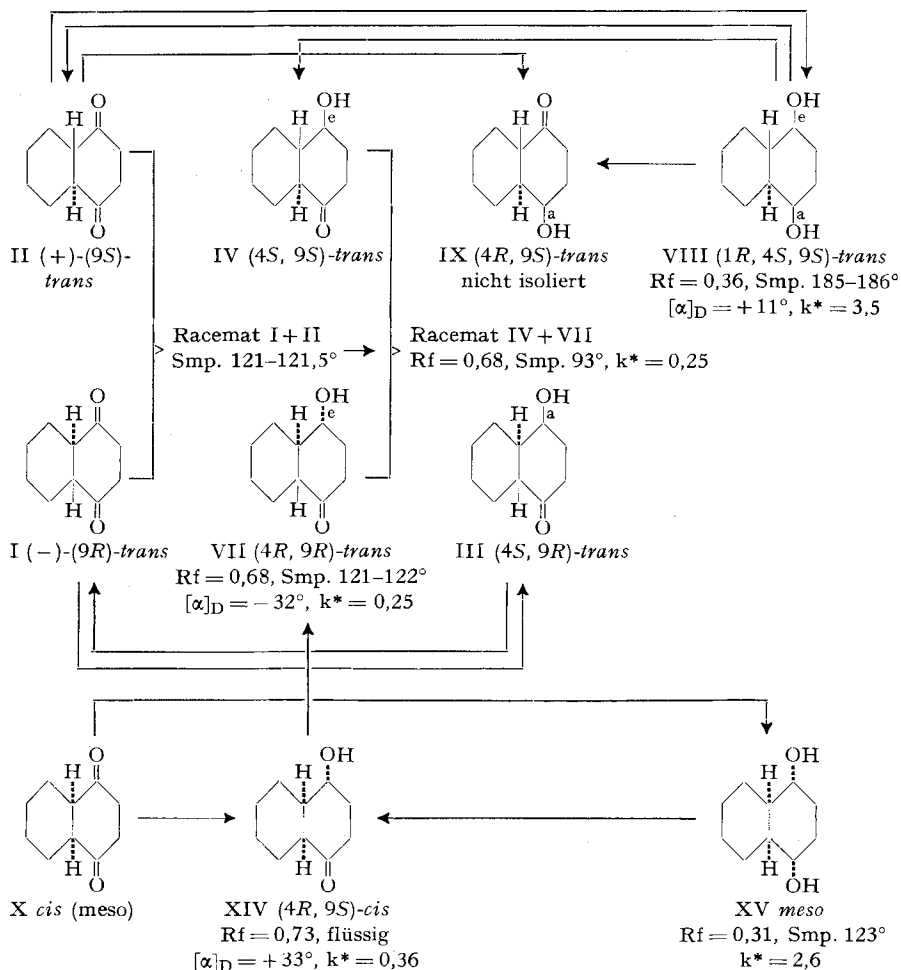


¹⁶⁾ W. v. E. DOERING & R. W. YOUNG, J. Amer. chem. Soc. **72**, 631 (1950).

¹⁷⁾ H. S. MOSHER & E. LA COMBE, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3994, 4991 (1950).

Diese Schlussfolgerungen bilden einen wesentlichen Fortschritt bei unseren Versuchen, die Stereospezifität der mikrobiologischen bzw. der enzymatischen Reaktionen rationell zu deuten. Den andersartigen sterischen Verlauf der Reduktionen mit *Rhizopus nigricans* (Formelübersicht B) führen wir auf kompliziertere enzymatische Verhältnisse bei diesem Mikroorganismus zurück, die wir später, in einem anderen Zusammenhang, diskutieren möchten.

Formelübersicht B

Umsetzungen mit *Rhizopus nigricans*

Herrn Prof. W. S. JOHNSON, University of Wisconsin, Madison, danken wir herzlich für die Überlassung des Ausgangsmaterials.

Zur Durchführung dieser Untersuchung standen uns Mittel aus dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung wissenschaftlicher Forschung zur Verfügung.

Experimenteller Teil¹⁸⁾

5. Das als Edukt verwendete racemische *trans*-Dekalindion-(1,4)⁵⁾ kristallisierte in Nadeln vom Smp. 121–121,5°, das *cis*-Dekalindion-(1,4)⁵⁾ bildete Plättchen vom Smp. 46–48°.

Die Ergebnisse der mit kleinen Mengen dieser Edukte ausgeführten Vorversuche sind in Tab. 1 zusammengestellt. Zum Nachweis der Produkte bei diesen Vorversuchen wurden die Papierchromatogramme durch eine 7-proz. alkoholische Phosphomolybdänsäure-Lösung durchgezogen und bei 95–100° im Ofen getrocknet¹⁹⁾.

Tabelle 1
Vorversuche mit wachsenden Kulturen

Mikroorganismus	Zeit Tage	<i>trans</i> -Dekalindion-(1,4)					<i>cis</i> -Dekalindion-(1,4)			
		Rf ^{a)} 0,76	0,68	0,49	0,36	0,27	0,73	0,68	0,31	0,24
<i>Aspergillus niger</i> ^{b)}	2	+	+	–	+	–	+	+	–	+
	8	+	+	–	++	–	+	+	++	++
<i>Curvularia falcata</i> ^{d)}	2	+	+	±	–	–	+	++	–	+
	8	±	±	++	±	+	±	+	–	++
<i>Fusarium solani</i> ^{b)}	2	++	+	+	+	–	++	++	–	+
	8	+	+	+	++	–	+	+	+	++
<i>Giberella baccata</i> ^{c)}	2	++	+	–	–	–	+	++	–	+
	8	+	+	+	++	–	+	+	–	++
<i>Rhizopus nigricans</i> ^{b)}	2	+	+	–	+	±	+	–	±	–
	8	+	+	–	+	±	+	±	++	±
<i>Streptomyces</i> Stamm ETH ^{e)} A 7747	2	+	+	+	+	±	+	++	+	+
	8	+	+	++	++	–	+	+	+	+

Vorversuche mit «ruhenden» Kulturen⁴⁾

Mikroorganismus	Zeit Std.	<i>trans</i> -Dekalindion-(1,4)					<i>cis</i> -Dekalindion-(1,4)			
		Rf ^{a)} 0,76	0,68	0,49	0,36	0,27	0,73	0,68	0,31	0,24
<i>Curvularia falcata</i>	4	+	+	–	–	–	+	+	–	–
	24	+	+	+	±	±	±	++	–	+
	67	–	–	+	±	+	–	+	–	++
<i>Rhizopus nigricans</i>	30	+	+	–	+	–	+	–	+	–

++ sehr starker, + starker, ± schwacher, – kein Flecken

a) BUSH-C-Lösungsmittelsystem⁶⁾, b) PETERSON-Nährlösung²⁰⁾

c) Nährlösung: auf 1 l Leitungswasser 10 g Pepton, 3,5 g Fleischextrakt, 40 g Glucose, 7,5 g Kochsalz, pH auf 5,5 einstellen

d) Nährlösung: auf 1 l Leitungswasser 10 g Difco Trypton, 10 g Rohrzucker, 2 g NaNO₃, 1 g K₂HPO₄, 0,5 g MgSO₄, 0,5 g KCl, 10 mg FeSO₄, pH auf 7 einstellen

e) Nährlösung: auf 1 l Leitungswasser 5 g Pepton, 3 g Oxo LAB Lemco, 10 g Glucose, 5 g Kochsalz, 10 g Calciumcarbonat, pH auf 7,5 einstellen

¹⁸⁾ Alle Smp. sind korrigiert. Die $[\alpha]_D$ wurden im 1-dm-Rohr in Feinsprit bei 20° bestimmt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden, wenn nicht anders vermerkt, in KBr mit einem PERKIN-ELMER-Double-Beam-Spectrometer, Modell 21, aufgenommen. Die relativen Oxydationsgeschwindigkeitskonstanten k^{*12} (k^* von Cholestanol-(3 β) = 1) verdanken wir Herrn Dr. J. SCHREIBER.

¹⁹⁾ D. KRITCHEVSKY & M. R. KIRK, Arch. Biochemistry Biophys. **35**, 346 (1952).

²⁰⁾ 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).

6.1. Umsetzung von *trans*-Dekalindion-(1,4) mit *Curvularia falcata* und Isolierung der Produkte. Je 2,5 l Phosphat-Pufferlösung pH = 7, 25 g Saccharose und 100 g feuchtes abzentrifugiertes Mycel von *Curvularia falcata*⁴⁾ wurden mit 1 g festem *trans*-Dekalindion-(1,4) versetzt und bei 26° beim ersten Ansatz 10 Std. und beim zweiten 50 Std. geschüttelt. Nach Inkubation wurde das Reaktionsgemisch filtriert, der Filterkuchen mit Wasser und Äther gewaschen und das gesamte Filtrat in einem Extraktionsapparat nach KURSCHER-STEUDEL 30 Std. mit Äther extrahiert. Man erhielt aus dem ersten Ansatz 0,952 g und aus dem zweiten 0,932 g Extrakt. Beide Extrakte wurden zuerst gesondert an Aluminiumoxyd²¹⁾ chromatographiert.

Erster Ansatz (Inkubationszeit 10 Std.): 45 g Aluminiumoxyd (Akt. III).

Fraktion	Eluierungsmittel	Eluat mg	
4-5	Petroläther-Benzol (9:1)	170	Edukt
6-8	Petroläther-Benzol (1:1)	160	Rf: 0,76; (0,68)
9-15	Benzol	272	Rf: 0,76; 0,68
16-18	Benzol	130	Rf: 0,76; 0,68, (0,49)
19-20	Benzol	59	Rf: (0,76); 0,68; (0,49)
21-24	Benzol	87	Rf: 0,68; (0,27)

Zweiter Ansatz (Inkubationszeit 50 Std.): 43 g Aluminiumoxyd (Akt. II-III)

Fraktion	Eluierungsmittel	Eluat mg	
4-6	Benzol	178	Rf: 0,76, Smp. 84-87°
7-16	Benzol	389	Rf: 0,76; 0,68; 0,49
17-18	Benzol, Benzol-Äther . .	37	Rf: 0,49, Smp. 161-163°
19	Benzol-Äther (1:1) . . .	3	Rf: 0,49; 0,27
20-24	Äther	155	Rf: 0,27, Smp. 186-188°

Die Fraktionen 5-24 des ersten und 7-16 des zweiten Ansatzes wurden vereinigt und an einer Cellulosepulversäule mit dem Lösungsmittelsystem BUSH B₃ chromatographiert. Säulendimensionen: d = 4 cm, l = 52 cm. Mit einem automatischen Fraktionensammler wurden 475 Fraktionen à 7 ml aufgefangen.

Fraktion	Eluat mg	
81-146	202	Rf: 0,76, Smp. 86-89°
177-186	146	Rf: 0,76; 0,68
187-280	572	Rf: 0,68, Smp. 117-119°
301-375	144	Rf: 0,49, Smp. 147-150°

Aus den papierchromatographisch einheitlichen Fraktionen wurden Verbindungen III (Rf = 0,76), IV (Rf = 0,68), V (Rf = 0,49) und VI (Rf = 0,27) isoliert.

²¹⁾ Bei Aluminiumoxyd-Chromatogrammen wurde in der Regel mit folgenden Lösungsmitteln eluiert: Petroläther Sdp. 40-70°, Petroläther-Benzol (9:1), (4:1) und (1:1), Benzol, Benzol-Äther (95:5), (9:1), (4:1) und (1:1), abs. Äther, Äther-Chloroform (4:1) und (1:1), abs. Chloroform, abs. Methanol. - Die Aktivitäten des Aluminiumoxyds wählte man möglichst so, dass die wichtigen Verbindungen mit Lösungsmitteln, die zwischen Petroläther-Benzol (4:1) und Äther liegen, eluiert wurden.

6.2. Umsetzung von *trans*-Dekalindion-(1,4) mit *Rhizopus nigricans* und Isolierung der Produkte. Zwei Schüttelenten, die mit je 4 l PETERSON-Nährlösung²¹⁾ beschickt waren, wurden mit dem Inhalt von je zwei 500-ml-ERLENMEYER-Kolben geimpft, welche je 150 ml anderthalb Tage alte, kräftig gewachsene Kulturen des Mikroorganismus enthielten. Nach 24 Std. gab man in jede Schüttelente 1 g des Eduktes in 10 ml Aceton. Nach 30 Std. Inkubation bei 26° wurden die Kulturen abgenutscht und die Mycele mit Wasser gewaschen. Die Filtrate wurden im Extraktionsapparat nach KUTSCHER-STEUDEL zwei Tage mit Äther extrahiert und lieferten 3,71 g Rohprodukt. Dieses wurde an 110 g Aluminiumoxyd (Akt. IV) chromatographiert.

Fraktion	Eluierungsmittel	Eluat mg	
1-3	Petroläther-Benzol (4:1) . . .	740	keine Dekalin-Derivate
4-5	Petroläther-Benzol (1:1) . . .	71	Edukt
6	Benzol	222	Rf: 0,76
7-8	Benzol	644	Rf: 0,76; 0,68
9-11	Benzol, Benzol-Äther (4:1) . .	289	Rf: 0,68
12-13	Äther	483	Rf: 0,36

Durch Umkristallisieren der Fraktionen 4-5 aus Heptan erhielt man ein linksdrehendes *trans*-Dekalindion-(1,4) vom Smp. 113-114°, $[\alpha]_D = -74^\circ$ ($c = 0,83$), dessen IR.-Absorptionsspektrum mit demjenigen des Racemates identisch war.

Die Fraktionen 7 und 8 wurden nochmals an 30 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert.

Fraktion	Eluierungsmittel	Eluat mg	
2-4	Petroläther-Benzol (1:1) . . .	226	Rf: 0,76
5-10	Benzol	220	Rf: 0,76; 0,68
11-14	Benzol-Äther (4:1)	165	Rf: 0,68

Die papierchromatographisch einheitlichen Fraktionen lieferten die optisch nicht ganz reine Verbindung III (Rf = 0,76), das Racemat IV + VII (Rf = 0,68) und die Verbindung VIII (Rf = 0,36).

7.1. Umsetzung von *cis*-Dekalindion-(1,4) mit *Curvularia falcata* und Isolierung der Produkte. 8 ERLENMEYER-Kolben à 500 ml wurden mit je 165 ml Phosphat-Pufferlösung pH = 7, 1,6 g Saccharose, 7,5 g feuchtes abzentrifugiertes Mycel und 65 mg Edukt beschickt und 70 Std. geschüttelt. Die Mycele wurden dann abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen und die Filtrate mit Äther extrahiert. Den erhaltenen Extrakt, 0,581 g, chromatographierte man an einer Cellulosepulver-Säule ($d = 4$ cm, $l = 52$ cm) mit dem Lösungsmittelsystem BUSH B₃. Es wurden dabei 560 Fraktionen à 8,5 ml aufgefangen.

Aus den Fraktionen 51-63 kristallisierte eine Verbindung vom Smp. 97-98°, $[\alpha]_D = +48^\circ$, deren IR.-Absorptionsspektrum zeigte, dass es sich um das (4*S*,9*R*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1) (III) handelt. Die Verbindung mit dem Rf-Wert 0,49 aus den Fraktionen 181-216, Smp. 162-163°, erwies sich auf Grund ihres IR.-Absorptionsspektrums als identisch mit dem (1*S*,4*S*,9*R*)-*trans*-Dekalindiol-(1,4) (V). Diese beiden *trans*-Dekalin-Derivate sind offenbar durch Reduktion des im Edukt enthaltenen oder während der Inkubationszeit daraus gebildeten *trans*-Dekalindions-(1,4) entstanden.

Die Fraktionen 91-130 bzw. 461-530 lieferten die beiden *cis*-Dekalin-Derivate XI (Rf = 0,68) bzw. XIII (Rf = 0,24).

Fraktion	Eluat mg	
51-63	27	Rf: 0,73
64-90	88	Rf: 0,73; 0,68
91-130	205	Rf: 0,68
131-180	10	Gemisch
181-216	19	Rf: 0,49
217-460	76	Gemisch
461-530	108	Rf: 0,24
531-560	14	Rf: (0,24)

7.2. *Umsetzung von cis-Dekalindion-(1,4) mit Rhizopus nigricans und Isolierung der Produkte.* Die Umsetzung und die Aufarbeitung geschahen unter genau gleichen Bedingungen wie bei dem *trans*-Stereoisomeren beschrieben wurde (vgl. 6.2.). 2 g *cis*-Dekalindion-(1,4) lieferten 3,785 g Extrakt, welche an 100 g Aluminiumoxyd (Akt. IV) chromatographiert wurden.

Fraktion	Eluierungsmittel	Eluat mg	
1-3	Petroläther-Benzol (1:4) . . .	1054	Pilzmetabolite + Edukt
4-6	Benzol, Benzol-Äther (9:1) . . .	1349	Rf: 0,73; 0,68
7-8	Benzol-Äther (1:1), Äther . . .	475	Rf: 0,31

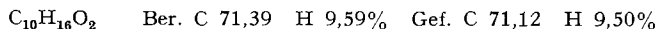
Aus den Fraktionen 7-8 wurde die Verbindung XV (Rf = 0,31) isoliert. Die Fraktionen 4-6 chromatographierte man nochmals mit Lösungsmittelsystem BUSH B₃ an einer Cellulosepulver-Säule (d = 4 cm, l = 42 cm). Es wurden dabei 270 Fraktionen zu 15 ml aufzufangen.

Fraktion	Eluat mg	
1-39	90	Pilzmetabolite
40-79	883	Rf: 0,73
80-89	107	Rf: 0,73; 0,68
90-109	86	Rf: 0,68
110-270	17	Gemische

Aus den Fraktionen 40-79 wurde durch Destillation im Hochvakuum die flüssige Verbindung XIV (Rf = 0,73) erhalten.

8. *Einzelne Verbindungen.* - 8.1. (4S,9R)-4-Hydroxy-trans-dekalon-(1) (III). - 8.1.1. *Aus dem Umsetzungsprodukt mit Curvularia falcata.* Durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther wurden Kristalle vom Smp. 97,5-98,0°, $[\alpha]_D = +47^\circ$ (c = 0,69) gewonnen, deren IR.-Absorptionsspektrum praktisch identisch war mit demjenigen der Verbindung aus dem Umsetzungsprodukt mit *Rhizopus nigricans*.

8.1.2. *Aus dem Umsetzungsprodukt mit Rhizopus nigricans.* Beim Umkristallisieren der entsprechenden Chromatogramm-Fraktionen aus Äther-Petroläther wurde eine papierchromatographisch einheitliche Verbindung vom Smp. 95-96°, $[\alpha]_D = +38^\circ$ (c = 1,09), $k^* = 0,5$, erhalten. IR.-Absorptionsspektrum siehe Fig. 4, Kurve 3. R.D. (c = 0,065, Methanol): negativer Cotton-Effekt (s. Fig. 1).



Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin. 62 mg III wurden in 0,65 ml Pyridin gelöst und zu einem doppelten Überschuss an frisch vorbereitetem, eiskaltem Chrom(VI)-oxyd-Pyridin-Komplex gegeben. Nach 15stündigem Schütteln bei Zimmertemperatur wurde das überschüssige Chromoxyd mit einem Tropfen Methanol zerstört. Den grössten Teil des Pyridins dampfte man im Wasserstrahlvakuum unter Zusatz von etwas Toluol ab. Den Rückstand zog man mit 30 ml Äther aus, filtrierte die Lösung durch Celite und wusch den Filterkuchen mit 10 ml warmem Äther. Der vereinigte Ätherteil wurde zweimal mit je 4 ml gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung, zweimal mit je 2 ml 2-n. Salzsäure und zweimal mit je 4 ml kochsalzgesättigtem Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es blieben 51 mg farblose Kristalle, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Heptan bei 116–117° schmolzen, $[\alpha]_D = -190^\circ$ ($c = 0,5$). Chrom(VI)-oxyd-Pyridin-Komplex: 74 mg CrO_3 wurden in kleinen Portionen zu 0,74 ml eiskaltem Pyridin gegeben und mit einem Glasstab fein zerrieben, so dass eine viskose gelbe Paste entstand.

Das IR.-Absorptionsspektrum des entstandenen Dekalindions in KBr war identisch mit demjenigen des racemischen *trans*-Dekalindions-(1,4). Das niedrige Drehungsvermögen des Hydroxyketons und des daraus hergestellten Diketons sprechen dafür, dass die Verbindungen nicht optisch rein sind und ihre Enantiomeren enthalten.

8.2. (4*S*,9*S*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1) (IV). Die Verbindung, welche aus dem Umsetzungsprodukt mit *Curvularia falcata* erhalten wurde, schmolz nach Umkristallisieren aus Äther bei 121–122°, $[\alpha]_D = +33^\circ$ ($c = 1,1$), $k^* = 0,25$. Das IR.-Absorptionsspektrum war identisch mit demjenigen des (4*R*,9*R*)-Enantiomeren VII (vgl. Fig. 4, Kurve 5). R.D. ($c = 0,0515$, Methanol): positiver Corron-Effekt. Gipfel bei $+1420^\circ$.

8.3. Racemisches (4*R*,9*R*), (4*S*,9*S*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1). Die Verbindung, die aus dem Umsetzungsprodukt mit *Rhizopus nigricans* isoliert wurde, schmolz nach Umkristallisieren aus Äther und Sublimation im Hochvakuum bei 93°, $[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 1,52$), $k^* = 0,25$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,53 H 9,71%

Das IR.-Absorptionsspektrum in KBr, Fig. 4, Kurve 4, war verschieden von demjenigen der beiden Enantiomeren, die Spektren in CHCl_3 waren dagegen identisch.

Die Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin lieferte das racemische *trans*-Dekalindion-(1,4).

8.4. (4*S*,9*S*)-4-Hydroxy-*cis*-dekalon-(1) (XI). Die Verbindung, welche aus dem Umsetzungsprodukt von *cis*-Dekalindion-(1,4) mit *Curvularia falcata* isoliert wurde, schmolz nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 119–120°, $[\alpha]_D = +5^\circ$ ($c = 1,02$), $k^* = 0,91$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,24 H 9,63%

IR.-Absorptionsspektrum in KBr, Fig. 6, Kurve 9. Das IR.-Absorptionsspektrum in CHCl_3 war identisch mit dem Spektrum eines racemischen *cis*-4-Hydroxy-*cis*-dekalons-(1), das wir Prof. W. S. JOHNSON, Madison, Wisconsin, verdanken.

R.D. ($c = 0,061$, Methanol): positiver Corron-Effekt. Da die Verbindung einen positiven Corron-Effekt aufweist, besitzt sie eine (9*S*)-Konfiguration. Über die Umlagerung eines Gemisches von (4*S*,9*S*)- und (4*S*,9*R*)-4-Hydroxy-*cis*-dekalon-(1) (XI und XII), welches durch 10stündige Umsetzung von *cis*-Dekalindion-(1,4) (X) mit *Curvularia falcata* erhalten wurde, in die entsprechenden (4*S*,9*R*)- und (4*S*,9*S*)-*trans*-Stereoisomeren III und IV, vgl. 7. Mitteilung¹³).

8.5. (4*R*,9*S*)-4-Hydroxy-*cis*-dekalon-(1) (XIV). Die papierchromatographisch einheitlichen Chromatogramm-Fractionen wurden im Hochvakuum bei 43° destilliert. Das erhaltene farblose viskose Öl zeigte ein $[\alpha]_D = +33^\circ$ ($c = 1,02$) und verhielt sich einheitlich im Gas-Chromatogramm, $k^* = 0,36$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,05 H 9,39%

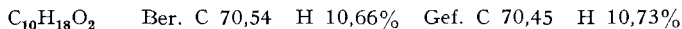
IR.-Absorptionsspektrum der flüssigen Verbindung, Fig. 6, Kurve 10. R.D. ($c = 0,026$, Methanol): positiver Corron-Effekt (s. Fig. 1). $n_D^{20} = 1,5069$.

Die Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin ergab racemisches *trans*-Dekalindion-(1,4), Smp. 119°.

8.6. *Umlagerung von XIV in das (4R,9R)-4-Hydroxy-trans-dekalon-(1) (VII)*. 50 mg der Verbindung XIV wurden mit 3 Tropfen einer Natriummethylat-Lösung in wenig Methanol überschichtet und im Wasserbad auf 35° erwärmt. Bald setzte von der Grenzschicht her die Kristallisation ein, die nach 15 Min. vollendet war. Durch Neutralisieren mit HCl, Aufnehmen in Äther und Umkristallisieren aus Äther-Heptan, erhielt man Kristalle vom Smp. 120–121°, $[\alpha]_D = -32^\circ$ ($c = 0,97$), $k^* = 0,25$. Das IR.-Absorptionsspektrum in KBr, Fig. 4, Kurve 5, war identisch mit dem Spektrum des (4*S*,9*S*)-Enantiomeren; die beiden Verbindungen verhielten sich auch papierchromatographisch gleich. R.D. ($c = 0,062$, Methanol): negativer Cotton-Effekt (s. Fig. 1).

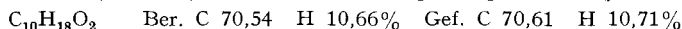
Die Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin lieferte das (9*R*)-*trans*-Dekalindion-(1,4), Smp. 113°, $[\alpha]_D = -272^\circ$ ($c = 0,71$), IR.-Absorptionsspektrum Fig. 3, Kurve 1. R.D. ($c = 0,090$, Methanol): negativer Cotton-Effekt (s. Fig. 1).

8.7. *(1S,4S,9R)-trans-Dekalindiol-(1,4) (V)*. Das rohe Produkt aus der Umsetzung mit *Curvularia falcata* wurde aus Äther-Heptan umkristallisiert, Smp. 163,5–164°, $[\alpha]_D = +68^\circ$ ($c = 0,91$), $k^* = 6,0$. IR.-Absorptionsspektrum s. Fig. 5, Kurve 6.



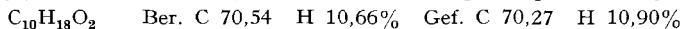
Die auf übliche Weise mit 13 mg des Diols ausgeführte Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin wurde nach 2 Std. unterbrochen. Die Aufarbeitung ergab 11 mg eines allmählich kristallisierenden Öls. Durch chromatographische Trennung an 0,66 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III) wurde daraus das rohe linksdrehende (9*R*)-*trans*-Dekalindion-(1,4) (I), $[\alpha]_D = -134^\circ$, und das rohe papierchromatographisch identifizierte (4*S*,9*R*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1) (III), $[\alpha]_D = +34^\circ$, erhalten. Eine vollständige Oxydation von 60 mg des Diols ergab ein reines Diketon von $[\alpha]_D = -270^\circ$ ($c = 0,82$).

8.8. *(1S,4S,9S)-trans-Dekalindiol-(1,4) (VI)*. Die ebenfalls durch Umsetzung mit *Curvularia falcata* entstandene Verbindung kristallisierte aus Aceton-Äther, Smp. 191–192°, $[\alpha]_D = +81^\circ$ ($c = 1,03$), $k^* = 1,1$. IR.-Absorptionsspektrum Fig. 5, Kurve 7.



60 mg des Diols lieferten mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin nach 3 Std. 48 mg eines Oxydationsproduktes, das an 2,9 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III) chromatographiert wurde. Man erhielt so 24 mg des (9*S*)-*trans*-Dekalindions-(1,4), $[\alpha]_D = +239^\circ$ ($c = 0,86$) und 17 mg (4*S*,9*S*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalons-(1) (IV), $[\alpha]_D = +34^\circ$ ($c = 0,70$). Das letztere wurde sowohl durch sein IR.-Absorptionsspektrum als auch papierchromatographisch eindeutig identifiziert.

8.9. *(1R,4S,9S)-trans-Dekalindiol-(1,4) (VIII)*. Die mit *Rhizopus nigricans* erhaltene und aus Aceton umkristallisierte Verbindung wurde im Hochvakuum sublimiert, Smp. 185–186°, $[\alpha]_D = +11^\circ$ ($c = 0,93$), $k^* = 3,5$. IR.-Absorptionsspektrum Fig. 5, Kurve 8.



Die Oxydation des Diols mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin lieferte ein rohes rechtsdrehendes (9*S*)-*trans*-Dekalindion-(1,4) (II), $[\alpha]_D = +218^\circ$ ($c = 0,4$). Bei einem zweiten Oxydationsversuch, der nach 25 Min. abgebrochen wurde, konnten im Reaktionsprodukt zwei Hydroxyketone mit Rf-Werten 0,76 und 0,68 papierchromatographisch nachgewiesen werden. Es handelt sich offenbar um das (4*S*,9*S*)- und um das (4*R*,9*S*)-4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1) (IV und IX).

8.10. *(1S,4S,9R)-cis-Dekalindiol-(1,4) (XIII)*. Die durch Verdunsten einer acetonischen Lösung von den entsprechenden Fraktionen des Umsetzungsproduktes mit *Curvularia falcata* erhaltenen spitzen Nadeln wurden aus Äther umkristallisiert, Smp. 164–165°, $[\alpha]_D = +15^\circ$ ($c = 0,37$), $k^* = 3,2$. IR.-Absorptionsspektrum Fig. 7, Kurve 11.

Die Oxydation von 2,4 mg des Diols mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin ergab nach 26 Min. Reaktionszeit neben der kleinen Menge des nicht umgesetzten Diols zwei Flecken mit Rf-Werten 0,73 bzw. 0,68, welche auf die Anwesenheit von (4*S*,9*S*)- und (4*S*,9*R*)-4-Hydroxy-*cis*-dekalon-(1) (XI und XII) hinweisen.

8.11. meso-*cis*-Dekalindiol-(1,4) (XV). Die Chromatogramm-Fractionen des Umsetzungsproduktes mit *Rhizopus nigricans*, in welchen die Verbindung papierchromatographisch nachgewiesen wurde, entfärbte man mit Aktivkohle und destillierte im Hochvakuum. Das Destillat erstarrte nach einiger Zeit und bildete Kristalle vom Smp. 123°, $[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 0,87$), $k^* = 2,58$. IR.-Absorptionsspektrum Fig. 7, Kurve 12.

$C_{10}H_{18}O_2$ Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,53 H 10,63%

0,4 mg des Diols wurden mit Chrom(VI)-oxyd 26 Min. oxydiert und das Reaktionsprodukt papierchromatographisch untersucht. Neben wenig nicht umgesetztem Ausgangsmaterial konnte nur ein Flecken mit Rf-Wert 0,73 beobachtet werden, den wir einem racemischen 4-Hydroxy-*cis*-dekalon-(1) mit der relativen Konfiguration XIV zuschreiben.

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

Zusammenfassung

cis- und *trans*-Dekalindion-(1,4) werden von verschiedenen Mikroorganismen zu 4-Hydroxy-dekalonen-(1) und zu Dekalindiolen-(1,4) reduziert.

Die im präparativen Maßstab durchgeführten Versuche mit *Curvularia falcata* (TEHON) BOEDIJN und *Rhizopus nigricans* EHRENB. zeigten, ebenso wie die früheren Versuche mit andern Edukten, dass sich der ersterwähnte Mikroorganismus im Gegensatz zum zweiten durch eine hohe Produkt-Stereospezifität auszeichnet.

Die Konfiguration der mit *Curvularia falcata* erhaltenen Reduktionsprodukte weist darauf hin, dass die Raumbeanspruchung der Substituenten in der nächsten Umgebung der zu reduzierenden Carbonyl-Gruppe den sterischen Verlauf der Reduktion bestimmt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

251. Reaktionen mit Mikroorganismen

6. Mitteilung¹⁾

Die stereospezifische Reduktion von stereoisomeren Dekalindionen-(1,5)

von P. Baumann und V. Prelog

(13. X. 58)

7. Die stereoisomeren Dekalindione-(1,4) werden, wie wir in der vorhergehenden Mitteilung dieser Reihe berichteten, durch *Curvularia falcata* (TEHON) BOEDIJN und *Rhizopus nigricans* EHRENB. stereospezifisch reduziert. Die Edukt-Selektivität ist dabei gering, dagegen zeichnet sich besonders *Curvularia falcata* durch eine sehr hohe Produkt-Stereospezi-

¹⁾ 5. Mitt. P. BAUMANN & V. PRELOG, Helv. 41, 2362 (1958).