

8.9. (1*R*,5*S*,9*R*), (1*S*,5*R*,9*S*)-*cis*-Dekalindiol-(1,5), Racemat (XII+XIII). Die Verbindung aus dem *Umsetzungsprodukt* mit *Rhizopus nigricans* wurde aus Aceton umkristallisiert und schmolz dann bei 181°, $[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 0,89$ und $0,63$), $k^* = 4,2$. IR.-Absorptionsspektrum: Fig. 5, Kurve 10.

$C_{10}H_{18}O_2$ Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,44 H 10,71%

6 mg des Diols wurden mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin 28 Min. oxydiert. Das Reaktionsprodukt zeigte im Papierchromatogramm neben etwas Ausgangsmaterial zwei ungefähr gleich starke Flecken mit den Rf-Werten 0,62 und 0,56. Da das Diol optisch inaktiv war, müssen sie dem Racemat aus IX und dessen Enantiomeren und dem Racemat aus VIII und dessen Enantiomeren zugeschrieben werden.

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

Zusammenfassung

Verschiedene Mikroorganismen reduzieren *trans*- und *cis*-Dekalindion-(1,5) zu 5-Hydroxy-dekalonen-(1) und zu Dekalindiolen-(1,5).

Von den im präparativen Maßstab angewandten Mikroorganismen zeigt *Curvularia falcata* (TEHON) BOEDIJN eine einfache Produkt-Stereospezifität, die auf eine sterische Kontrolle des Reduktionsvorganges durch die Substituenten in der nächsten Umgebung der zu reduzierenden Carbonyl-Gruppe hinweist.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

252. Reaktionen mit Mikroorganismen

7. Mitteilung¹⁾

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von (+)-*trans*, *trans*-Dekalol-(1)²⁾ durch asymmetrische Synthese

von W. R. Feldman und V. Prelog

(11. X. 58)

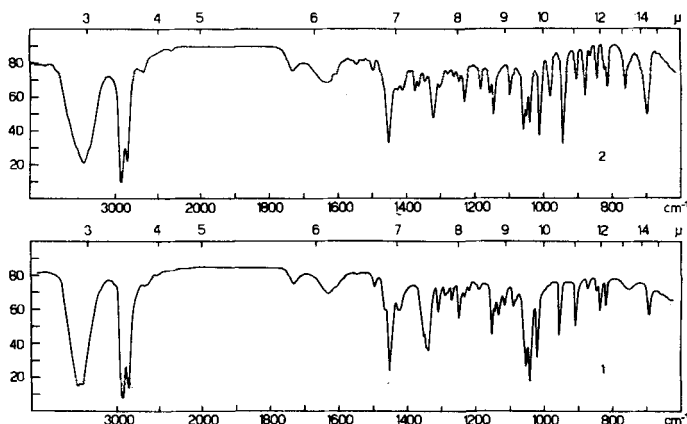
Für die Interpretation des sterischen Verlaufes der in unserem Laboratorium untersuchten mikrobiologischen und enzymatischen Reduktionen ist die Kenntnis der absoluten Konfiguration der Reaktionsprodukte besonders wichtig. Die absolute Konfiguration der in den vorhergehenden Mitteilungen beschriebenen Verbindungen wurde auf Grund des Vergleiches ihrer Rotationsdispersionskurven mit denjenigen von analogen Verbindungen bestimmt, deren absolute Konfiguration bekannt ist, da sie mit Terpenen und Steroiden direkt konfiguratativ verknüpft wurden. Um einen von der Rotationsdispersion unabhängigen Beweis für die absolute Konfiguration der in den Mitteilungen

¹⁾ 6. Mitt. P. BAUMANN & V. PRELOG, *Helv.* **41**, 2379 (1958).

²⁾ Die konfigurative Bezeichnung bezieht sich auf die relative Lage der Wasserstoffatome am C-9, C-10 bzw. C-9, C-1.

5.³⁾ und 6.¹⁾ beschriebenen Hydroxydekalone zu erbringen, haben wir die in unserem Laboratorium entwickelte Methode der asymmetrischen Synthese von Atrolactinsäure⁴⁾ verwendet.

Zuerst wurden die beiden durch mikrobiologische Reduktion aus Dekalindion-(1,4) bzw. -(1,5) erhaltenen Hydroxydekalone I und II nach WOLFF-KISHNER in dasselbe (+)-*trans,trans*-Dekalol-(1) (III) (IR.-Absorptionsspektrum in KBr, Fig., Kurve 1) übergeführt, dessen relative Konfiguration



durch Vergleich des IR.-Absorptionsspektrums in Chloroformlösung mit demjenigen eines authentischen racemischen *trans,trans*-Dekalols-(1)⁵⁾ bestätigt wurde. Durch Umsetzung des Phenylglyoxylsäureesters des rechtsdrehenden Alkohols mit Methylmagnesiumjodid erhielt man eine Atrolactinsäure, die das rechtsdrehende (S)⁶⁾-Enantiomere IV im Überschuss enthielt. Dadurch konnte die auf Grund der Rotationsdispersion früher getroffene Konfigurationszuteilung III bewiesen werden.

Das 4-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1), dem nach der Rotationsdispersion die Konfiguration V zukommt, wurde ebenfalls nach WOLFF-KISHNER reduziert und der Phenylglyoxylsäureester des erhaltenen (+)-*trans,cis*-Dekalols-(1) (VI) (IR.-Absorptionsspektrum in KBr, Fig., Kurve 2) mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Man erhielt zwar erwartungsgemäss wieder die rechtsdrehende Atrolactinsäure im Überschuss, die optische Ausbeute war jedoch so klein (2%), dass diesem Ergebnis kein zu grosses Gewicht beigelegt werden kann.

Es scheint eine allgemeine Erscheinung zu sein, dass die Phenylglyoxylsäureester der axialen Cyclohexanole bei der asymmetrischen Synthese eine

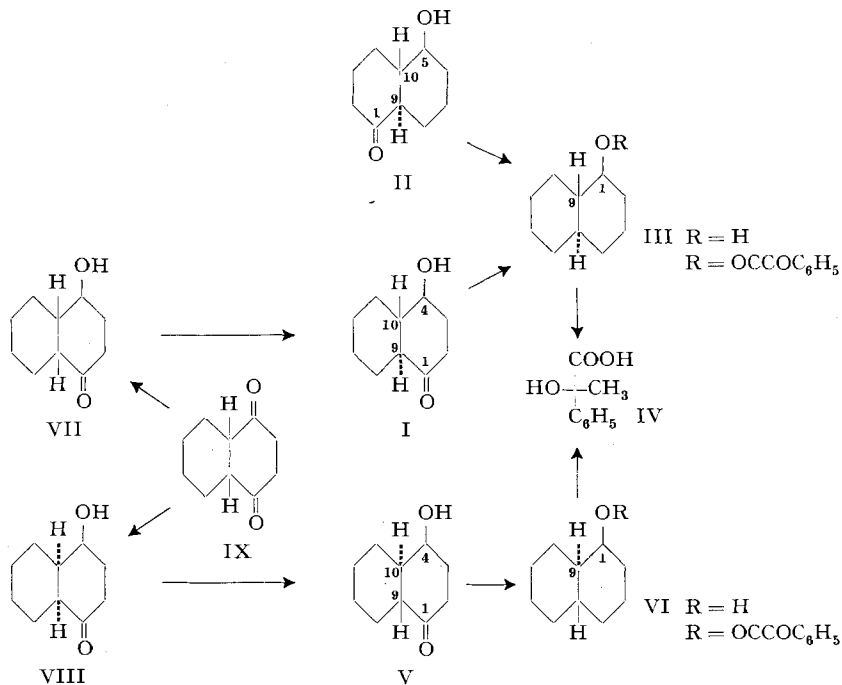
³⁾ P. BAUMANN & V. PRELOG, *Helv.* **41**, 2362 (1958).

⁴⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung: V. PRELOG, *Bull. Soc. chim. France* **1956**, 987.

⁵⁾ Wir danken Professor W. G. DAUBEN, Berkeley, California, für die freundliche Überlassung des Vergleichspräparates. Über die relative intramolekulare Konfiguration der stereoisomeren Dekalole-(1) vgl. W. G. DAUBEN, R. C. TWEIT & CH. MANNERSKANTZ, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4420 (1954).

⁶⁾ Konfigurative Bezeichnung nach R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* **12**, 81 (1956).

viel geringere optische Ausbeute liefern als die entsprechenden Epimeren mit dem äquatorialen Hydroxyl [Menthol (25%): Neomenthol (12%)⁷⁾; 7 α -Hydroxycholestan (69%): 7 β -Hydroxycholestan (13%)⁸⁾; Epicatechin-tetramethyläther (43%) Catechin-tetramethyläther (3%)⁹⁾]. Dies steht in gutem Einklang mit den Vorstellungen über die sterische Kontrolle solcher asymmetrischen Synthesen durch abstossende Wechselwirkungen der nichtgebundenen Atome⁴⁾. Diese sind bei äquatorialen Cyclohexanol-Derivaten meistens grösser als bei axialen.



Wir danken der *National Paraplegia Foundation of the U.S.A.* für das postdoctoral fellowship, welches dem einen von uns (W. R. F.) die Ausführung dieser Arbeit ermöglichte.

Experimenteller Teil¹⁰⁾

Herstellung von (4S,9R)-4-Hydroxy-trans-dekalon-(1) (I) und (4S,9R)-4-Hydroxy-trans-dekalon-(7) (V). — a. *Mikrobiologische Reduktion von cis-Dekalindion-(1,4) (IX) mit «ruhenden» Zellen von Curvularia falcata (TEHON) BOEDIJN.* 170 g abzentrifugierte feuchte Zellen von *Curvularia falcata*¹¹⁾, 250 ml Phosphat-Pufferlösung (118 g Dikaliumphosphat und 44,1 g Monokaliumphosphat verdünnt mit Wasser auf 1 l), 25 g Saccharose und 0,953 g *cis*-Dekalindion-(1,4)¹²⁾ wurden mit 2,25 l Leitungswasser verdünnt und 10 Std. mit Luft

⁷⁾ V. PRELOG & H. L. MEIER, *Helv.* **36**, 320 (1953).

⁸⁾ W. G. DAUBEN, D. F. DICKEL, O. JEGER & V. PRELOG, *Helv.* **36**, 325 (1953).

⁹⁾ A. J. BIRCH, J. W. CLARK-LEWIS & A. V. ROBERTSON, *J. chem. Soc.* **1957**, 3586.

¹⁰⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

¹¹⁾ Vgl. W. ACKLIN, V. PRELOG & A. P. PRIETO, *Helv.* **41**, 1416 (1958).

¹²⁾ Wir danken Prof. W. S. JOHNSON, Madison, Wisconsin, für die freundliche Überlassung von *cis*-Dekalindion-(1,4).

geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf abgenutscht, die Zellen mit Wasser gewaschen, das Filtrat und die Waschwasser mit Kochsalz gesättigt und mit Methylchlorid und Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge engte man zuerst im Vakuum auf 100 ml ein, worauf man sie mit Magnesiumsulfat trocknete und schliesslich im Vakuum zur Trockne eindampfte. Im Rückstand (0,929 g) wurden papierchromatographisch (BUSH-C-Lösungsmittel-System¹³⁾) neben dem nichtreduzierten Diketon zwei Hydroxy-ketone nachgewiesen.

Durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt. III) wurden in Petroläther- und den ersten Benzol-Eluaten kleinere Mengen eines Diketons vom Smp. 106–111° (wahrscheinlich unreines *trans*-Dekalindion-(1,4)) erhalten. Die Elution mit Benzol und Benzol-Äther ergab die rohen Hydroxy-ketone (0,585 g), die jedoch weder an der Aluminiumoxyd- noch an der Cellulosepulver-Säule sauber getrennt werden konnten.

b. *Umlagerung der 4-Hydroxy-cis-dekalone-(1) in die 4-Hydroxy-trans-dekalone-(1)*. 0,517 g eines durch Chromatographie an Cellulosepulver-Säule vorgereinigten flüssigen Gemisches von 4-Hydroxy-*cis*-dekalonen-(1) wurden mit einer Lösung von 64 mg Natrium in 1,5 ml Methanol überschichtet. Beim Stehen über Nacht erstarrte die untere Schicht; zur Vervollständigung der Reaktion wurde das Gemisch 3 Std. geschüttelt, dann mit verd. Salzsäure angesäuert und bei Zimmertemperatur zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit Methylchlorid gründlich extrahiert, die Extrakte mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei die umgelagerten Hydroxyketone zurückblieben. Die papierchromatographische Untersuchung zeigte, dass die Umlagerungsreaktion fast quantitativ verlief.

Die beiden entstandenen 4-Hydroxy-*trans*-dekalone-(1) wurden an einer Cellulosepulver-Säule mit BUSH-B₃-Lösungsmittel-System getrennt. Eine papierchromatographische Kontrolle mit demselben Lösungsmittel-System zeigte, dass die Fraktionen 1–8 (141 mg) nur das (4*S*,9*S*)-Stereoisomere (V) und die Fraktionen 13–26 (218 mg) nur das (4*S*,9*R*)-Stereoisomere (I) enthielten; die Zwischenfraktionen 9–12 (102 mg) stellten ein Gemisch der beiden Stereoisomeren dar.

Die Isolierung der beiden 4-Hydroxy-*trans*-dekalone-(1) bildet einen zusätzlichen Beweis für den in der 5. Mitt.³⁾ angenommenen, jedoch nicht genau bewiesenen sterischen Verlauf der Reduktion von *cis*-Dekalindion-(1,4) mit *Curvularia falcata*.

*Reduktion des (4*S*,9*S*)-4-Hydroxy-trans-dekalons-(1) (I) zum (1*S*,9*S*)-trans-Dekalol-(1) (III)*. 216 mg des 4-Hydroxy-dekalons-(1) aus den Fraktionen 13–26, 409 mg Hydrazinhydrat und eine Lösung von 359 mg Natrium in 10 ml Methanol wurden in einem eingeschmolzenen Rohr 2 Std. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsgemisch dampfte man bei Zimmertemperatur im Vakuum zur Trockne ein, säuerte den Rückstand mit verd. Salzsäure an und schüttelte das Reaktionsprodukt mit Methylchlorid aus. Nach dem Verdampfen der mit Magnesiumsulfat getrockneten Auszüge blieben 121 mg eines festen Rückstandes vom Smp. 57–58° zurück, der in allen Lösungsmitteln sehr leicht löslich war; $[\alpha]_D = +35^\circ$ ($c = 1,083$, Alkohol). Nach dem Eindampfen der alkoholischen Lösung schmolz die Verbindung bei 79,5–80°; es handelt sich anscheinend um eine Polymorphie. Das IR.-Absorptionsspektrum der optisch aktiven Verbindung in Chloroform war identisch mit demjenigen eines authentischen racemischen *trans,trans*-Dekalols-(1) vom Smp. 57–58°.

*Asymmetrische Atrolactinsäure-Synthese, ausgehend vom (1*S*,9*S*)-trans-Dekalyl-(1)-phenylglyoxylsäure-ester. – a. Herstellung des Phenylglyoxylsäure-esters*. 112 mg (1*S*,9*S*)-*trans*-Dekalol-(1) in 1 ml abs. Pyridin und 3 ml abs. Benzol wurden mit 135 mg Phenylglyoxylsäurechlorid in 3 ml abs. Benzol versetzt. Man liess das Reaktionsgemisch über Nacht stehen, dekantierte dann die benzolische Lösung vom ausgeschiedenen Pyridinhydrochlorid, welches mit etwas Benzol nachgewaschen wurde. Die benzolische Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Pentan aufgenommen, in dem der grösste Teil leicht löslich war. Nach dem Verdampfen des Pentans blieb eine feste Verbindung vom Smp. 70–73°, $[\alpha]_D = +23^\circ$ ($c = 1,029$, Alkohol) zurück, welche nach Umlösen aus Pentan und Sublimation im Hochvakuum bei 88–90° schmolz; $[\alpha]_D = +23^\circ$ ($c = 1,077$, Alkohol); $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 5,78, 5,90, 6,23, 6,30 und 6,86 μ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$ Ber. C 75,49 H 7,74% Gef. C 75,31 H 7,79%

¹³⁾ I. E. BUSH, Biochem. J. 50, 370 (1952).

b. *Asymmetrische Synthese*. 168 mg Phenylglyoxylsäure-ester in 15 ml abs. Äther wurden langsam in eine auf -10° abgekühlte Lösung von 73 mg Magnesium in 430 mg Methyljodid und etwa 10 ml abs. Äther zugetropft, das Reaktionsgemisch 1 Std. bei -10° gerührt und dann auf Zimmertemperatur gebracht. Nach 4 Std. zersetzte man mit Eis, säuerte mit verd. Salzsäure an und schüttelte mit Äther aus. Der Rückstand nach dem Eindampfen des Äthers (156 mg) wurde durch Kochen unter Rückfluss mit 13 ml 1-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Die übliche Aufarbeitung ergab 80 mg Atrolactinsäure (82% d. Th.) vom Smp. $70-80^{\circ}$ und $[\alpha]_D = +4,5^{\circ}$ ($c = 2,66$, Alkohol). Nach Sublimation im Hochvakuum und Umlösen aus Benzol schmolz die Atrolactinsäure bei $92-94^{\circ}$ und zeigte ein $[\alpha]_D = +5,5^{\circ}$ ($c = 4,87$, Alkohol); die optische Ausbeute betrug demnach etwa 15%.

Reduktion des (4S, 9R)-4-Hydroxy-trans-dekalons-(1) (V) zum (1S, 9R)-trans-Dekalol-(1) (VI). 100 mg 4-Hydroxy-trans-dekalon-(1) vom Smp. $97-98^{\circ}$, $[\alpha]_D = +47^{\circ}$, welche aus einem früheren Versuch stammten, wurden mit 191 mg Hydrazinhydrat, 100 mg Kaliumhydroxyd und 2 ml Diäthylenglykol 3 Std. auf 210° erhitzt. Nach dem Erkalten fügte man 20 ml Wasser zu und kühlte auf 0° . Der ausgeschiedene farblose Niederschlag wurde auf einer Glasfritte gesammelt, in Methylenchlorid gelöst und die Lösung mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels blieben 84 mg farblose Kristalle vom Smp. $71-72,5^{\circ}$ und $[\alpha]_D = +34^{\circ}$ ($c = 1,054$, Alkohol) zurück.

Asymmetrische Atrolactinsäure-Synthese, ausgehend vom (1S, 9R)-trans-Dekalyl-(1)-phenylglyoxylsäure-ester. Der Ester wurde aus 64 mg (1S, 9R)-trans-Dekalol-(1) auf gleiche Weise wie sein Diastereomeres hergestellt. Das Rohprodukt bildete ein nichtkristallisierbares Öl, aus dem durch Sublimation im Hochvakuum zuerst der nichtumgesetzte Alkohol entfernt wurde. Der ölige Ester, der darauf destillierte, zeigte ein $[\alpha]_D = +50^{\circ}$ ($c = 1,102$, Alkohol) und ein für Phenylglyoxylsäure-ester typisches IR.-Absorptionsspektrum mit $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ bei 5,78, 5,90, 6,23, 6,30 und 6,86 μ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$ Ber. C 75,49 H 7,74% Gef. C 75,19 H 7,65%

Die mit 43 mg Phenylglyoxylsäure-ester durchgeführte asymmetrische Synthese ergab 26 mg rohe Atrolactinsäure, welche nach Sublimation im Hochvakuum bei $73-84^{\circ}$ schmolz und ein $[\alpha]_D = +0,7^{\circ}$ ($c = 1,962$, Alkohol) aufwies.

Reduktion des (5S, 9R)-5-Hydroxy-trans-dekalons-(1) (II) zum (1S, 9S)-trans-Dekalol-(1) (III). 100 mg des Keto-alkohols, welcher aus früheren Untersuchungen¹⁾ stammte, wurden mit 191 mg Hydrazinhydrat, 100 mg Kaliumhydroxyd und 2 ml Diäthylenglykol 3 Std. auf 210° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ergab 78 mg (85% d. Th.) farbloser Kristalle, welche nach Sublimation im Hochvakuum bei $80-81^{\circ}$ schmolzen; $[\alpha]_D = +44^{\circ}$ ($c = 1,035$, Alkohol). Die IR.-Absorptionsspektren in KBr und CHCl_3 waren identisch mit denjenigen des aus dem isomeren 4-Hydroxy-trans-dekalon-(1) (I) hergestellten (1S, 9S)-trans-Dekalols-(1).

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

Zusammenfassung

Ein 4-Hydroxy-trans-dekalon-(1) und ein 5-Hydroxy-trans-dekalon-(1), welche durch mikrobiologische Reduktion erhalten worden sind, wurden durch Reduktion nach WOLFF-KISHNER in das (+)-trans,trans-Dekalol-(1) übergeführt. Die absolute Konfiguration III des letzteren wurde durch asymmetrische Synthese der Atrolactinsäure aus seinem Phenylglyoxylsäure-ester bestimmt, wodurch die früher auf Grund von Rotationsdispersion abgeleiteten absoluten Konfigurationen I bzw. II für die Hydroxydekalone bestätigt wurden.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich