

80. Reaktionen mit Mikroorganismen

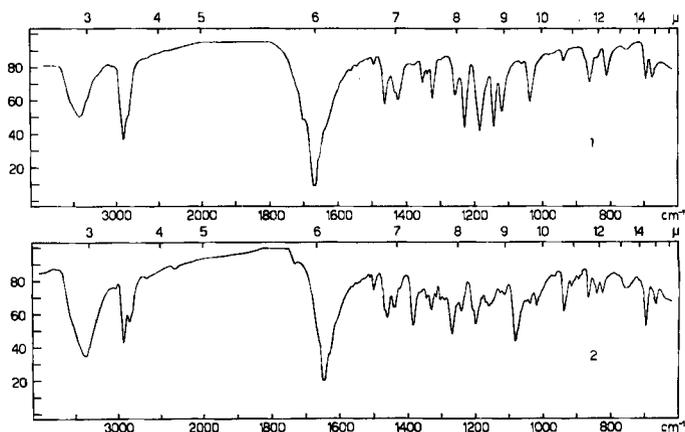
8. Mitteilung¹⁾Die stereospezifische Reduktion von Δ^9 -Octalindion-(1,5)

von P. Baumann und V. Prelog

(12. III. 59)

Es schien uns im Rahmen unserer Untersuchungen über den sterischen Verlauf mikrobiologischer Reaktionen interessant, ein Edukt zu verwenden, das kein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält. Ein solches Edukt stellt das Δ^9 -Octalindion-(1,5) (I) dar, welches in unserem Laboratorium von J. DALE durch Oxydation von stereoisomeren Dekalindionen-(1,5) mit Chloranil hergestellt²⁾ und uns zur Verfügung gestellt wurde.

Die Vorversuche mit *Curvularia falcata* (TEHON) BOEDIJN und *Rhizopus nigricans* EHRENB. zeigten, dass aus Δ^9 -Octalindion-(1,5) mit diesen beiden Mikroorganismen rasch ein α, β -ungesättigtes Hydroxy-keton entsteht, was durch Versuche in präparativem Maßstab bestätigt werden konnte. Es handelt sich, wie aus der weiteren Untersuchung folgte, um das (5S)³⁾- Δ^9 -5-Hydroxy-octalon-(1) (II). Die Verbindung zeigte die für die Konstitution II typischen Absorptionsspektren im UV. [λ_{\max} 245 m μ (log ϵ = 4,01)] und im IR. (Fig., Kurve 2). Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde sie mit Lithium und Ammoniumchlorid in flüssigem Ammoniak reduziert, wodurch zwei Produkte entstanden: a) (5S, 9R)-5-Hydroxy-trans-dekalon-(1) (III) und b) meso-trans-Dekalindiol-(1,5) (IV). Beide Verbindungen waren bereits bekannt, da sie durch mikrobiologische Reduktion von trans-Dekalin-



¹⁾ 7. Mitt. Helv. 41, 2396 (1958).

²⁾ Δ^9 -Octalindion-(1,5) wurde erstmals von W. P. CAMPBELL & G. C. HARRIS, J. Amer. chem. Soc. 63, 2721 (1941), durch Oxydation von Δ^9 -Octalin mit Selendioxyd hergestellt. Wir danken Herrn Dr. J. DALE für die Überlassung des Ausgangsmaterials.

³⁾ Konfigurative Bezeichnung nach R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, Experientia 12, 81 (1956).

dion-(1,5) gebildet werden⁴⁾. Die Identifizierung erfolgte auf Grund von Smp., Misch-Smp., optischem Drehungsvermögen und IR.-Absorptionsspektren.

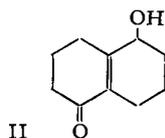
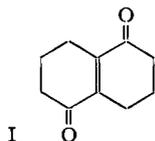
Durch die Verknüpfung mit (5*S*, 9*R*)-5-Hydroxy-*trans*-dekalon-(1) (III), dessen absolute Konfiguration auf zwei unabhängigen Wegen früher⁴⁾¹⁾ bestimmt worden war, ist die Konfiguration von (5*S*)- Δ^9 -5-Hydroxy-octalon-(1) eindeutig festgelegt. Das letztere zeigt einen stark negativen COTTON-Effekt, welcher jedoch wegen Mangel an geeignetem Vergleichsmaterial nicht für eine Konfigurationsbestimmung verwertet werden konnte⁵⁾.

Von den zwei α,β -ungesättigten Carbonylen in Δ^9 -Octalindion-(1,5) wird mikrobiologisch auch bei verlängerter Inkubationszeit nur eines reduziert. Das zweite wird wie bei anderen bisher untersuchten α,β -ungesättigten Ketonen⁶⁾ von den verwendeten Mikroorganismen nicht angegriffen.

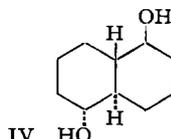
Der sterische Verlauf der Reduktion entspricht dem früher⁷⁾ für Reduktionen mit *Curvularia falcata* festgestellten Schema



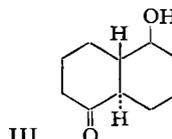
Auch in diesem einfachen Falle wird demnach der sterische Verlauf allem Anschein nach durch die Raumbeanspruchung der Substituenten in der nächsten Umgebung des Carbonyls bestimmt.



Smp. 93–94°, $[\alpha]_D = -55^\circ$
Rf (BUSH C⁸⁾) = 0,59, $k^* = 5,6^8)$



Smp. 198°, $[\alpha]_D = 0^\circ$
Rf (BUSH C) = 0,22, $k^* = 1,6$



Smp. 150°, $[\alpha]_D = +31^\circ$
Rf (BUSH C) = 0,61, $k^* = 0,6$

Experimentelles¹⁰⁾. – Das von uns verwendete Δ^9 -Octalindion-(1,5) kristallisierte aus Heptan in schwach gelblichen Plättchen vom Smp. 110–111°. Die Schulter im IR.-Absorptions-

⁴⁾ P. BAUMANN & V. PRELOG, Helv. **41**, 2379 (1958).

⁵⁾ Vgl. C. DJERASSI, Bull. Soc. chim. France **1957**, 741.

⁶⁾ Vgl. z. B. Helv. **39**, 748 (1956); **41**, 1416, 1424 (1958).

⁷⁾ P. BAUMANN & V. PRELOG, Helv. **41**, 2362 (1958).

⁸⁾ I. E. BUSH, Biochem. J. **50**, 370 (1952).

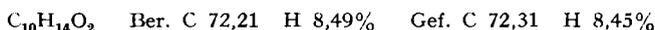
⁹⁾ J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, Helv. **38**, 1529 (1955).

¹⁰⁾ Alle Smp. sind korrigiert. Die $[\alpha]_D$ wurden im 1-dm-Rohr in Feinsprit bei 20° bestimmt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden in KBr mit einem PERKIN-ELMER-Double-Beam-Spectrophotometer, Modell 21, aufgenommen. Die relativen Oxydationsgeschwindigkeiten mit Chrom(VI)-oxyd, k^* ⁹⁾, verdanken wir Herrn Dr. J. SCHREIBER; die Rotationsdispersionskurve Herrn Professor C. DJERASSI, Detroit.

spektrum (Fig., Kurve 1) bei 1705 cm^{-1} weist darauf hin, dass es noch eine kleine Menge Dekalindion-(1,5) enthielt, aus dem es hergestellt worden war.

Die mit *Curvularia falcata* und *Rhizopus nigricans* ausgeführten Vorversuche zeigten, dass die Umsetzung in 24 Std. vollständig war. Im Papierchromatogramm konnte nach dieser Zeit nur ein im UV. absorbierender Flecken mit $R_f = 0,59$ (BUSH C⁸) festgestellt werden, und dieses Bild änderte sich selbst nach 180 Std. Inkubationszeit nicht.

In einem präparativen Versuch wurden 154 mg Edukt in 440 ml Phosphatpuffer-Lösung $\text{pH} = 7$ und 4 g Saccharose mit 20 g feuchtem, abzentrifugiertem Mycel von *Curvularia falcata* 20 Std. in einem rotierenden 2-l-Rundkolben umgesetzt. Durch Extraktion des Kulturfiltrates mit Äther und Eindampfen des Auszuges erhielt man 194 mg eines dunkelroten Harzes, welches an 11,6 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert wurde. Mit Benzol wurden zuerst 5 mg eines Gemisches eluiert, in dem zwei Verbindungen mit R_f (BUSH C) = 0,61 und 0,59 nachgewiesen werden konnten. Die erste davon, welche nicht im UV. absorbierte, konnte als (5*S*, 9*R*)-5-Hydroxy-trans-dekalon-(1) (III) identifiziert werden. Mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1) wurden dann 120 mg (5*S*)- Δ^9 -5-Hydroxy-octalon-(1) (II) R_f (BUSH C) = 0,59 erhalten, das nach Umlösen aus Äther-Heptan in farblosen Nadeln vom Smp. $93\text{--}94^\circ$ kristallisierte; $[\alpha]_D = -55^\circ$ ($c = 0,76$, 1,05); R.D. ($c = 0,060$ und $0,020$, Dioxan): negativer COTTON-Effekt, $[\alpha]_{315} = -1340^\circ$; $k^* = 5,6^9$). UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Feinspritz}} = 245\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4,01). IR.-Absorptionsspektrum in KBr: siehe Fig., Kurve 2.



Jc 11 mg Δ^9 -Octalindion-(1,5) wurden zu drei gut gewachsenen, eintägigen Kulturen von *Rhizopus nigricans* in 45 ml PETERSON-Nährlösung¹¹) zugegeben und 25, 50 bzw. 100 Std. geschüttelt. Die Ätherauszüge aus allen drei Kulturen zusammen chromatographierte man an 1,5 g Aluminiumoxyd (Akt. II-III). Aus Benzol-Eluaten wurden 25 mg rohes Δ^9 -5-Hydroxy-octalon-(1) erhalten, das nach Umkristallisieren aus Benzol-Heptan bei $95\text{--}96^\circ$ schmolz, $[\alpha]_D = -60^\circ$ ($c = 0,68$).

86 mg Δ^9 -5-Hydroxy-octalon-(1) in 5 ml Äther wurden zu einer Lösung von 25 ml Lithium in 40 ml flüssigem Ammoniak zugegeben. Nach Zufügen von 140 mg Ammoniumchlorid rührte man 10 Min. bei -79° und liess dann das Ammoniak bei 0° verdampfen. Nachdem alles Ammoniak verdampft war, wurde mit wenig Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen und mit Magnesiumsulfat getrockneten ätherischen Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 53 mg eines farblosen Öls. Durch kontinuierliches Extrahieren der vereinigten wässrigen Anteile und Waschwasser mit Äther konnten weitere 38 mg eines teilweise kristallinen Gemisches erhalten werden. Beide Produkte chromatographierte man getrennt an Aluminiumoxyd (Akt. II-III), wobei folgende Verbindungen isoliert werden konnten: 14 mg unverändertes Ausgangsmaterial; 16 mg (5*S*, 9*R*)-5-Hydroxy-trans-dekalon-(1) (III), Smp. $149\text{--}150^\circ$, $[\alpha]_D = +31^\circ$ ($c = 0,4$), $k^* = 0,6$, IR.-Absorptionsspektrum in KBr identisch mit demjenigen des authentischen Vergleichspräparates; 8 mg meso-trans-Dekalindiol-(1,5) (IV), Smp. $197\text{--}198^\circ$, $k^* = 1,6$, welches ebenfalls durch sein IR.-Absorptionsspektrum in KBr mit einem authentischen Vergleichspräparat identifiziert wurde.

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

Zusammenfassung

Δ^9 -Octalindion-(1,5) (I) wird von *Curvularia falcata* (TEHON) BOEDIJN und *Rhizopus nigricans* EHRENB. stereospezifisch zu (5*S*)- Δ^9 -5-Hydroxy-octalon-(1) (II) reduziert, dessen absolute Konfiguration durch Reduktion mit Lithium und Ammoniumchlorid in flüssigem Ammoniak zu (5*S*, 9*R*)-5-Hydroxy-trans-dekalon-(1) (III) bewiesen wurde.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

¹¹) D. H. PETERSON und Mitarbeiter, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5933 (1952).