

131. Reaktionen mit Mikroorganismen

9. Mitteilung¹⁾

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von 8-Methyl-hydrindan-Derivaten durch asymmetrische Synthese. Eine intramolekulare 1,5-Hydrid-Verschiebung in der *cis*-Hydrindan-Reihe.

von W. Acklin und V. Prelog

(24. IV. 59)

In der 2. Mitteilung dieser Reihe²⁾ haben wir über die stereospezifische mikrobiologische Reduktion von (\pm) - $\Delta^{4,9}$ -8-Methyl-hexahydro-indendion-(1,5) berichtet. Den Reduktionsprodukten wurden damals die absoluten Konfigurationen auf Grund von molekularen Drehungsverschiebungen zugeteilt. Diese Konfigurationszuteilungen konnten nun auf einem unabhängigen Wege durch asymmetrische Atrolactinsäure-Synthese³⁾ bestätigt werden.

Die katalytische Hydrierung des auf mikrobiologischem Wege erhaltenen (1*S*, 8*S*)- $\Delta^{4,9}$ -1-Hydroxy-8-methyl-hexahydro-indenon-(5)⁴⁾ (I) mit Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator in Feinsprit lieferte das (1*S*, 8*S*)-1-Hydroxy-8-methyl-*cis*-hydrindanon-(5) (II), welches nach WOLFF-KISHNER zum (1*S*, 8*S*)-8-Methyl-*cis*-hydrindanol-(1) (III) reduziert wurde. Der Phenylglyoxylsäure-ester IV der letzteren Verbindung gab nach der Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid und Verseifung des Umsetzungsproduktes eine Atrolactinsäure, in der das (+)-(*S*)-Enantiomere V im Überschuss vorhanden war. Nach einer früher abgeleiteten Regel³⁾ über den sterischen Verlauf solcher asymmetrischen Synthesen folgt daraus für den Alkohol die (*S*)-Konfiguration am C-1.

Die *cis*-Konfiguration der Verbindungen II bis IV, die auf Grund ihrer Entstehung durch katalytische Hydrierung wahrscheinlich war, konnte durch Oxydation des Alkohols III zum (8*S*)-8-Methyl-*cis*-hydrindanon-(1) (VI) bewiesen werden, dessen IR.-Absorptionsspektrum in Chloroform-Lösung mit demjenigen eines authentischen racemischen Vergleichspräparates identisch ist⁵⁾.

Die gleiche Reaktionsfolge wurde dann mit dem ebenfalls durch mikrobiologische Reduktion hergestellten (1*S*, 8*R*)- $\Delta^{4,9}$ -1-Hydroxy-8-methyl-hexahydro-indenon-(5) (VII) ausgeführt. Es wurde dabei über das (1*S*, 8*R*)-1-Hydroxy-8-methyl-*cis*-hydrindanon-(5) (VIII), das (1*S*, 8*R*)-8-Methyl-*cis*-hydrindanol-(1) (IX) bereitet, dessen Phenylglyoxylsäure-ester X bei der asymmetrischen Synthese erwartungsgemäss die

¹⁾ 8. Mitt. Helv. **42**, 736 (1959).

²⁾ W. ACKLIN, V. PRELOG & A. P. PRIETO, Helv. **41**, 1416 (1958).

³⁾ V. PRELOG, Helv. **36**, 308 (1953) und die zusammenfassende Darstellung, Bull. Soc. chim. France **1956**, 987.

⁴⁾ Konfigurative Bezeichnung nach R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* **12**, 81 (1956).

⁵⁾ Hrn. Prof. W. S. JOHNSON, Madison, Wisconsin, danken wir für die authentischen Vergleichspräparate von *cis*- und *trans*-8-Methyl-hydrindanon-(1).

danol-(5) (XIII) und Oxydation des letzteren mit Chrom-(VI)-oxyd zum bekannten 8-Methyl-*cis*-hydrindanon-(5) (XV)⁶⁾ bestätigt werden. Die in den Formeln XII bis XV angenommene (5*S*)-Konfiguration konnte durch eine asymmetrische Atrolactinsäure-Synthese gestützt werden. Der Phenylglyoxylsäure-ester XIV des 8-Methyl-*cis*-hydrindanols-(5) lieferte erwartungsgemäss die (+)-(*S*)-Atrolactinsäure im Überschuss.

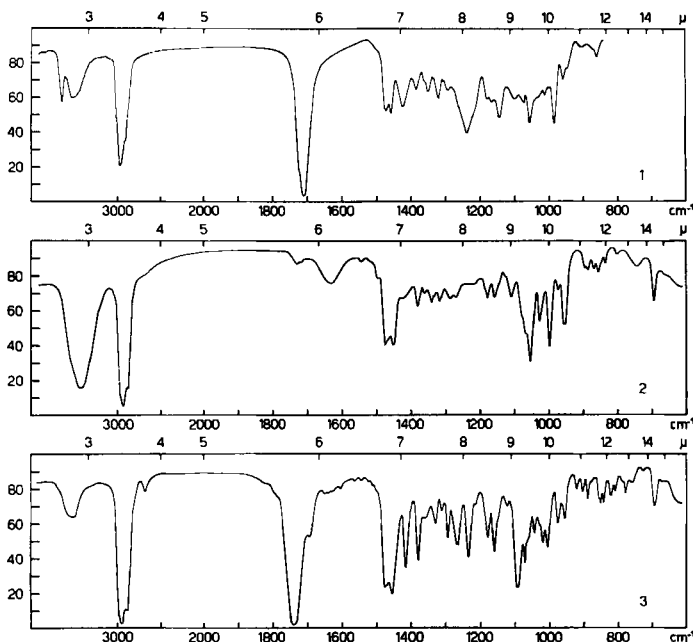


Fig. 1. Kurve 1: (+)-(1*S*, 8*S*)-1-Hydroxy-8-methyl-*cis*-hydrindanon-(5) (II) in CHCl_3 , Kurve 2: (+)-(1*S*, 8*S*)-8-Methyl-*cis*-hydrindanol-(1) (III) in KBr, Kurve 3: (+)-(8*S*)-8-Methyl-*cis*-hydrindanon-(1) (VI) geschmolzen

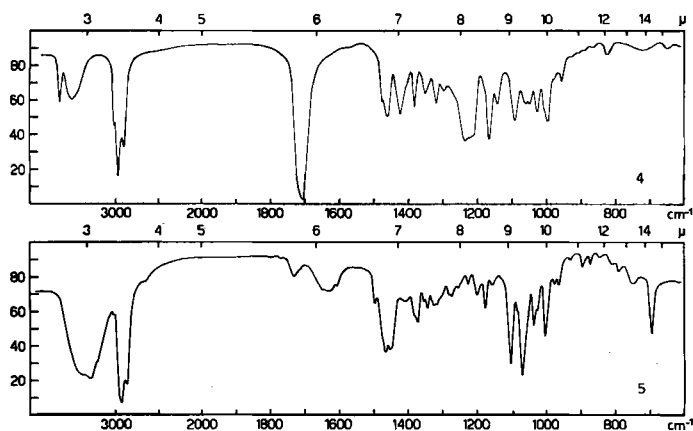


Fig. 2. Kurve 4: (-)-(1*S*, 8*R*)-1-Hydroxy-8-methyl-*cis*-hydrindanon-(5) (VIII) in CHCl_3 , Kurve 5: (+)-(1*S*, 8*R*)-8-Methyl-*cis*-hydrindanol-(1) (IX) in KBr

Die Tatsache, dass das diastereomere (1*S*,8*R*)-1-Hydroxy-8-methyl-*cis*-hydrindanon-(5) (VIII) bei einer analogen Behandlung mit Aluminiumoxyd nicht umgelagert wird, weist darauf hin, dass es sich bei der Umlagerungsreaktion um eine intramolekulare 1,5-Hydrid-Verschiebung handelt. Diese ist – wie die schematische Darstellung in Fig. 4 zeigt – durch die Konfiguration der Verbindung II begünstigt, besonders wenn man annimmt, dass der 6-Ring durch die Chemisorption an Aluminiumoxyd in Wannenform gebracht wird. Die treibende Kraft der Umlagerung ist im relativen Stabilitätsunterschied zwischen den 5- und 6-gliedrigen Ringketonen einerseits und den entsprechenden sekundären Alkoholen andererseits zu suchen. Wie besonders BROWN und Mitarbeiter⁷⁾ hervorgehoben haben, ist in einem 5-glie-

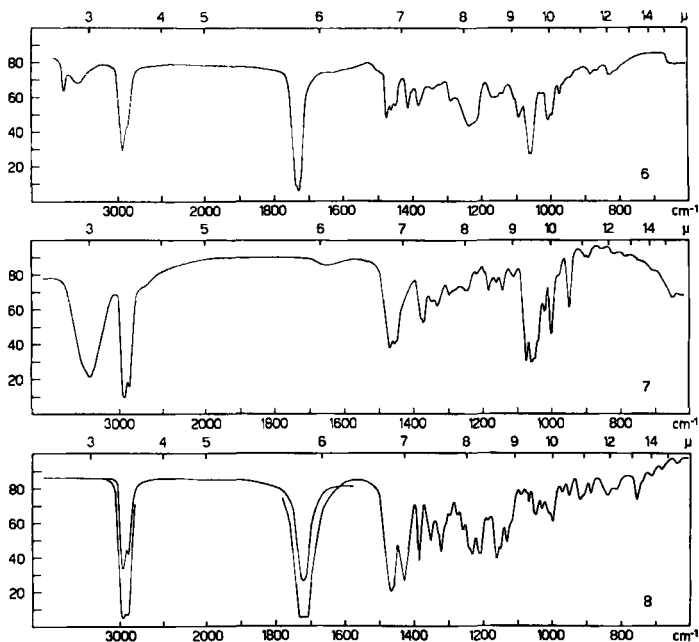


Fig. 3. Kurve 6: (+)-(5*S*, 8*S*)-5-Hydroxy-8-methyl-*cis*-hydrindanon-(1) (XII) in CHCl_3 , Kurve 7: (-)-(5*S*, 8*S*)-8-Methyl-*cis*-hydrindanol-(5) (XIII) flüssig, Kurve 8: (+)-(8*S*)-8-Methyl-*cis*-hydrindanon-(5) (XV) geschmolzen

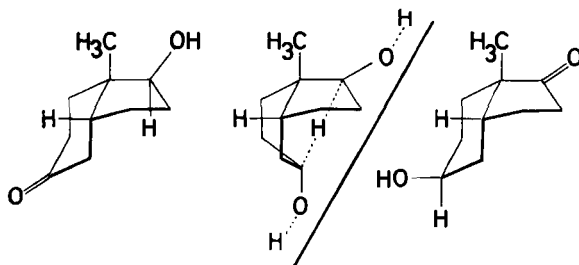


Fig. 4

⁷⁾ Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen von H. C. BROWN, Record chem. Progr. 14, 83 (1953) und J. chem. Soc. 1956, 1248.

drigen Ring ein trigonales Ringglied bevorzugt, gegenüber einem tetrahedralen, und umgekehrt ist in einem 6-gliedrigen Ring ein tetrahedrales Ringglied energetisch günstiger als ein trigonales. Dementsprechend wird das Carbonyl am C-5 reduziert und das sekundäre Hydroxyl am C-1 oxydiert. Intramolekulare, transannulare 1,5-Hydrid-Verschiebungen sind mehrmals bei mittleren Ringverbindungen beobachtet worden⁸⁾. Die Leichtigkeit, mit welcher eine solche Verschiebung bei einem geeigneten Hydrindan-Derivat stattfinden kann, ist dagegen überraschend und bemerkenswert. Es sei noch erwähnt, dass unlängst von BHARUCHA⁹⁾ gezeigt wurde, dass intermolekulare Hydrid-Verschiebungen vom MEERWEIN-PONNDORF-OPPENAUER-Typus durch Schütteln mit Aluminiumoxyd in siedendem Toluol ausgeführt werden können.

Die Rotationsdispersionskurven (R.-D.) stehen im Einklang mit den getroffenen Konfigurationszuteilungen, wenn man die plausible Annahme macht, dass die 8-Methyl-cis-hydrindan-Derivate die «steroidähnliche» Konstellation bevorzugen, bei der die Methyl-Gruppe axial ist¹⁰⁾. So zeigen die Cyclohexanon-Derivate II und XV und das Cyclopentanon-Derivat XI erwartungsgemäss negative COTTON-Effekte, die Cyclopentanon-Derivate VI und XII weisen dagegen positive COTTON-Effekte auf.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹¹⁾

(+)-(1*S*,8*S*)-1-Hydroxy-8-methyl-cis-hydrindanon-(5) (II). 967 mg des auf mikrobiologischem Wege erhaltenen (1*S*,8*S*)-A^{4,9}-1-Hydroxy-8-methyl-hexahydro-indenon-(5) (I)⁸⁾ wurden mit 521 mg Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator (5% Pd) in 50 ml Feinsprit hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff wurde der Katalysator abzentrifugiert und die Feinsprit-Lösung im Vakuum eingedampft. Den festen farblosen Rückstand (960 mg) chromatographierte man in 2 ml Benzol an 30 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt. I–II). 600 ml Benzol eluierten 950 mg einer Verbindung, die nicht umkristallisiert werden konnte. Eine Probe davon wurde dreimal im Hochvakuum sublimiert, Smp. 102°, $[\alpha]_D = +34^\circ$ ($c = 1,37$). R.-D. ($c = 0,1008$, CHCl₃): negativer COTTON-Effekt. $[M]_{314} = -750^\circ$. IR.-Absorptionsspektrum in CHCl₃: Fig. 1, Kurve 1.

C₁₀H₁₆O₂ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 70,36 H 9,40%

p-Nitrobenzoyl-Derivat von II. Aus 54 mg Hydroxyketon erhielt man mit *p*-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin in Benzol auf übliche Weise 100 mg des kristallinen Esters, welche man in 1 ml Benzol an 3,5 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt. II–III) chromatographierte. 30 ml Benzol eluierten 82 mg Kristalle, welche nach zweimaligem Umlösen aus Benzol-Heptan bei 128° schmolzen, $[\alpha]_D = +46^\circ$ ($c = 0,775$). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 125° sublimiert.

C₁₇H₁₉O₅N Ber. C 64,34 H 6,04% Gef. C 64,35 H 6,06%

(+)-(1*S*,8*S*)-8-Methyl-cis-hydrindanol-(1) (III). 700 mg des rohen Hydrierungsproduktes II wurden in 10 ml Diäthylenglykol gelöst, mit 1,4 g 85-proz. Hydrazinhydrat versetzt und einige Zeit geschüttelt. Dann gab man 600 mg Kaliumhydroxyd zu und erhitzte während 2 Std. unter

⁸⁾ Vgl. V. PRELOG in: A. R. TODD, Perspectives in Organic Chemistry, Interscience, New York & London, 1956 S. 123.

⁹⁾ Experientia **14**, 7 (1958).

¹⁰⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung C. DJERASSI, Bull. Soc. chim. France **1957**, 741, sowie besonders C. DJERASSI, D. MARSHALL & T. NAKANO, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4853 (1958). Wir verdanken die Rotationsdispersionskurven in dieser Mitteilung Prof. H. H. GÜNTARD und Dr. TH. BÜRER. Sie wurden mit der Apparatur nach TH. BÜRER, M. KOHLER & H. H. GÜNTARD, Helv. **41**, 2216 (1958) aufgenommen.

¹¹⁾ Alle Smp. sind korrigiert. Die $[\alpha]_D$ wurden in 1 dm Rohr und, wo nichts anderes vermerkt, bei 20° in Benzol gemessen. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Double-Beam-Spectrophotometer, Modell 21, aufgenommen.

zeitweiligem Umschütteln auf 110°. Der Rückflusskühler wurde nun durch einen HICKMAN-Aufsatz ersetzt und das Reaktionsgemisch 4 Std. auf 200° erhitzt. Das Destillat und der Rückstand wurden mit wenig Wasser und Pentan zusammengespült und mit Pentan extrahiert. Die Pentan-Auszüge wurden mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Pentan durch eine Kolonne abdestilliert. Ausbeute 627 mg einer farblosen kristallinen Verbindung, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pentan bei -20° schöne Prismen bildete. Diese wurden zur Analyse im Hochvakuum zweimal bei 50° sublimiert: Smp. 71-72°, $[\alpha]_D = +20,5^\circ$ ($c = 1,275$). IR.-Absorptionsspektrum in KBr: Fig. 1, Kurve 2.

$C_{10}H_{18}O$ Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,69 H 11,83%

p-Nitrobenzoyl-Derivat von III. Das aus 95 mg Alkohol mit *p*-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin in Benzol hergestellte Derivat zeigte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther einen scharfen ersten Smp. bei 70°, erstarrte wieder und schmolz dann scharf bei 97°. Bei sehr langsamem Aufheizen vollzieht sich die Umwandlung bei 70° ohne Schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° sublimiert, wobei man direkt die höher schmelzende Form erhielt, $[\alpha]_D = +66^\circ$ ($c = 0,726$).

$C_{17}H_{21}O_4N$ Ber. C 67,31 H 6,98% Gef. C 67,28 H 7,05%

Asymmetrische Atrolactinsäure-Synthese, ausgehend vom (1S,8S)-8-Methyl-cis-hydrindanyl-(1)-phenylglyoxylsäure-ester (IV)¹². - a) *Herstellung des Phenylglyoxylsäure-esters*. Der auf übliche Weise aus 312 mg (1S,8S)-8-Methyl-cis-hydrindanol-(1) mit Phenylglyoxylsäurechlorid und Pyridin in Benzol erhaltene rohe Ester (627 mg) wurde in 2 ml Petroläther an 19 g Aluminiumoxyd (sauer, Akt. II) chromatographiert. 675 ml Petroläther eluierten 368 mg farbloses Öl, von dem 5 Fraktionen eine konstante Brechung $n_D^{20} = 1,532$ aufwiesen. Nach zweimaliger Destillation im Hochvakuum zeigte der Ester ein $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 10,88$).

$C_{18}H_{22}O_3$ Ber. C 75,49 H 7,74 Gef. C 75,36 H 7,78%

b) *Asymmetrische Synthese*. Die auf übliche Weise aus 163 mg Ester durch Reaktion mit Methylmagnesiumjodid bei -15° und anschließende Verseifung des Esters erhaltenen 71 mg rohe Atrolactinsäure schmolzen bei 87-91°; nach Sublimation im Hochvakuum Smp. 90-92°, $[\alpha]_D = +6,5^\circ$ ($c = 5,78$, Feinsprit).

Aus einem zweiten Ansatz wurden, ausgehend von 167 mg Phenylglyoxylsäure-ester, 85 mg rohe Atrolactinsäure, Smp. 88-90°, $[\alpha]_D = +5^\circ$ ($c = 2,23$, Feinsprit) erhalten. Nach Sublimation im Hochvakuum schmolz sie bei 92-93° und zeigte $[\alpha]_D = +6^\circ$ ($c = 1,99$, Feinsprit). Die durchschnittliche optische Ausbeute beträgt also 16,5%.

(+)-(8S)-8-Methyl-cis-hydrindanon-(I) (VI). 298 mg (+)-8-Methyl-cis-hydrindanol-(1) (III) wurden auf übliche Weise mit Chrom(VI)-oxyd in Aceton oxydiert¹³ und aufgearbeitet. Man erhielt 276 mg (92% d. Th.) eines farblosen Öls, welches nach Destillation bei 90-100°/11 Torr spontan kristallisierte, Smp. 35-38°, $[\alpha]_D = +58^\circ$ ($c = 4,655$). Zur Analyse wurde noch einmal im geschlossenen Rohr im Hochvakuum sublimiert. Das IR.-Absorptionsspektrum, am geschmolzenen Präparat zwischen Kochsalzplättchen aufgenommen (Fig. 1, Kurve 3), ist in jeder Beziehung identisch mit dem unter gleichen Bedingungen aufgenommenen Spektrum eines authentischen, racemischen 8-Methyl-cis-hydrindanons-(1)⁶. R.-D. ($c = 0,1186$, $CHCl_3$): positiver COTTON-Effekt. $[M]_{314} = +1040^\circ$.

$C_{10}H_{16}O$ Ber. C 78,89 H 10,59% Gef. C 78,78 H 10,61%

2,4-Dinitrophenylhydrizon von VI. Das aus 60 mg Keton hergestellte und dreimal aus Benzol-Feinsprit umkristallisierte Derivat bildete feine orange Nadelchen, die bei 153-154° schmolzen, $[\alpha]_D = +31,5^\circ$ ($c = 1,19$). Zur Analyse wurde 24 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{18}H_{20}O_4N_4$ Ber. C 57,82 H 6,07% Gef. C 57,94 H 6,12%

(+)-(5S,8S)-5-Hydroxy-8-methyl-cis-hydrindanon-(I) (XII). 936 mg des einmal an Aluminiumoxyd (Akt. I-II) chromatographierten Hydrierungsproduktes II wurden in 1 ml Benzol an 45 g Aluminiumoxyd (WOELM, neutral, Akt. I) chromatographiert. 2,6 l Äther eluierten 873 mg kristalline Fraktionen, Smp. 81-83°. Durch Umlösen aus Diisopropyläther erhielt man 750 mg eines Produktes vom Smp. 88-89°. Eine Probe wurde zur Analyse aus Heptan umkristal-

¹²) Vgl. W. R. FELDMAN & V. PRELOG, Helv. **41**, 2396 (1958).

¹³) Vgl. P. BAUMANN & V. PRELOG, Helv. **41**, 2395 (1958).

liert und im Hochvakuum sublimiert. Smp. 89°, $[\alpha]_D = +40^\circ$ ($c = 1,30$). R.-D. ($c = 0,1004$, CHCl_3): positiver Cotton-Effekt. $[M]_{310} = +1450^\circ$. IR.-Absorptionsspektrum in CHCl_3 : Fig. 3, Kurve 6.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,32 H 9,62%

p-Nitrobenzoyl-Derivat von XII. Aus 50 mg Hydroxyketon wurden mit *p*-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin in Benzol 110 mg des kristallinen Esters erhalten, welche man in 1 ml Benzol an 3,5 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt. II–III) chromatographierte. 75 ml Benzol eluierten 88 mg kristalline Fraktionen, die aus Äther-Petroläther und Benzol-Heptan umgelöst und im Hochvakuum sublimiert wurden, Smp. 131–132°, $[\alpha]_D = +20^\circ$ ($c = 0,835$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$ Ber. C 64,35 H 6,04% Gef. C 64,39 H 6,07%

(–)-(5*S*,8*S*)-8-Methyl-cis-hydrindanol-(5) (XIII). 58 mg des kristallinen Hydroxyketons XII wurden in 2 ml Diäthylenglykol mit 130 mg 100-proz. Hydrazinhydrat 2 Std. unter zeitweiligem Umschütteln auf 110° erhitzt. Nach dem Abkühlen gab man 50 mg Kaliumhydroxyd zu, ersetzte den Rückflusskühler durch einen HICKMAN-Aufsatz und heizte langsam auf 210°. Nachdem das schwache Sieden aufgehört hatte, wurden noch 100 mg Hydrazinhydrat zugegeben und die Temperatur auf 240–250° gesteigert. Sobald langsame Destillation eintrat, regulierte man das Ölbad auf 225–230° und beließ das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur während 5 Std. Nun kühlte man rasch ab und neutralisierte nach Zugabe von 30 ml Wasser das Destillat und den Rückstand mit ca. 6 ml 2-n. Salzsäure. Extraktion mit Pentan, Waschen der Auszüge mit 0,1-n. Salzsäure, Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Pentans durch eine Kolonne ergab 50 mg farbloses Öl, das papierchromatographisch einheitlich war. Zur Analyse wurde zweimal im Hochvakuum bei 40–45° destilliert, $[\alpha]_D = -4,5^\circ$ ($c = 2,30$). IR.-Absorptionsspektrum, flüssig zwischen Kochsalzplättchen: Fig. 3, Kurve 7.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,91 H 11,76%

p-Nitrobenzoyl-Derivat von XIII. Der auf übliche Weise aus 59 mg Alkohol hergestellte und gereinigte Ester (90 mg) wurde dreimal aus Pentan umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Smp. 57°, $[\alpha]_D = +17,5^\circ$ ($c = 0,688$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ Ber. C 67,31 H 6,98% Gef. C 67,18 H 7,21%

*Asymmetrische Atrolactinsäure-Synthese, ausgehend vom (5*S*,8*S*)-8-Methyl-cis-hydrindanyl-(5)-phenylglyoxylsäure-ester (XIV).* – a) *Herstellung des Phenylglyoxylsäure-esters.* Der aus 100 mg (5*S*,8*S*)-8-Methyl-cis-hydrindanol-(5) (XIII) hergestellte rohe Ester (178 mg) wurde in 1 ml Petroläther an 5,5 g Silicagel (MALLINCKRODT, 20% flüchtige Bestandteile) chromatographiert. 300 ml Petroläther-Benzol 9:1 eluierten 150 mg farbloses Öl, von dem 4 Fraktionen eine konstante Drehung zeigten. Eine Probe wurde zur Analyse zweimal im Hochvakuum destilliert. $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 1,675$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$ Ber. C 75,49 H 7,74% Gef. C 75,39 H 7,84%

b) *Asymmetrische Synthese.* Aus 107 mg Phenylglyoxylsäure-ester erhielt man 289 mg des öligen Atrolactinsäure-esters, der nach Verseifung und Aufarbeitung neben 59 mg Alkohol XIII 64 mg rohe Säure, Smp. 80–83° lieferte. Nach Sublimation im Hochvakuum schmolz die Atrolactinsäure bei 92–93° und zeigte $[\alpha]_D = +2,4^\circ$ ($c = 3,58$, Feinsprit).

Die bei einem zweiten Ansatz aus 284 mg Phenylglyoxylsäure-ester erhaltene Atrolactinsäure hatte folgende Eigenschaften: roh Smp. 75–80°, $[\alpha]_D = +2,3^\circ$ ($c = 4,97$, Feinsprit), sublimiert Smp. 92–94°, $[\alpha]_D = +2,4^\circ$ ($c = 3,46$, Feinsprit). Die optische Ausbeute ist demnach 6,3%.

(+)-(8*S*)-8-Methyl-cis-hydrindanon-(5) (XV). 200 mg (–)-8-Methyl-cis-hydrindanol-(5) (XIII) wurden mit Chrom(VI)-oxyd in Aceton oxydiert und aufgearbeitet. Das nach Destillation der Pentan-Auszüge durch eine Kolonne anfallende Öl wurde in 1 ml Pentan an 7 g Aluminiumoxyd (sauer, Akt. II) chromatographiert. 1000 ml Pentan eluierten 170 mg farbloses Öl in 10 Fraktionen mit konstanter Brechung ($n_D^{20} = 1,481$) und $[\alpha]_D$ von +17° bis +22° (Petroläther). Destillation der Mittelfraktion von 150 mg bei 110°/11 Torr lieferte ein spontan kristallisierendes Öl, Smp. 34–38°, $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 2,04$)¹⁴. Zur Analyse wurde die Mittelfraktion (100 mg) einer nochmaligen Destillation bei 11 Torr und anschliessend einer solchen im Hochvakuum im abgeschmolzenen Rohr unterworfen, worauf ein Smp. von 36–38° beobachtet wurde. R.-D. ($c = 0,0874$, CHCl_3): negativer Cotton-Effekt. $[M]_{314} = -1300^\circ$. Das IR.-Absorptionsspektrum am ge-

schmolzenen Präparat zwischen Kochsalzplättchen war, soweit vergleichbar, identisch mit einem in verdünnter Chloroform-Lösung aufgenommenen Spektrum eines authentischen racemischen Produktes¹⁴⁾ (Fig. 3, Kurve 8).

$C_{10}H_{16}O$ Ber. C 78,89 H 10,59% Gef. C 78,64 H 10,46%

2,4-Dinitrophenylhydrazon von XV. Das aus 60 mg Keton hergestellte Derivat schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol-Feinsprit 1:10 scharf bei 129–130°¹⁵⁾, $[\alpha]_D = +34,5^\circ$ ($c = 0,436$, Chloroform). Zur Analyse wurde 2 Tage bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{16}H_{20}O_4N_4$ Ber. C 57,82 H 6,07% Gef. C 57,57 H 6,06%

(-)-(1*S*,8*R*)-1-Hydroxy-8-methyl-*cis*-hydrindanon-(5) (VIII). 610 mg des mikrobiologisch erhaltenen (1*S*,8*R*)-1-Hydroxy-8-methyl-hexahydro-indenons-(5) (VII)²⁾ wurden mit 300 mg Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator (5% Pd) in 50 ml Feinsprit hydriert. Nach 40 Min. war die Wasserstoff-Aufnahme beendet. Der Katalysator wurde grob abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen und zentrifugiert. Den Niederschlag wusch man mit Äther nach, verdampfte die vereinigten Äther-Lösungen und erhielt 596 mg festen Rückstand, Smp. 83–87°. Alle Versuche, das Produkt durch Umkristallisation zu reinigen, schlugen fehl. Die papierchromatographische Untersuchung zeigte, dass neben dem gewünschten Hydrierungsprodukt eine kleine Menge eines Diols entstanden war. 350 mg des rohen Hydrierungsproduktes wurden darauf in 2 ml Benzol an 10,5 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt. II) chromatographiert. Benzol und Benzol-Äther 19:1 eluierten 254 mg eines Produktes, welches wieder nicht umkristallisiert werden konnte. Eine Probe wurde im Hochvakuum sublimiert, Smp. 89–90°, $[\alpha]_D = -12^\circ$ ($c = 1,59$). IR.-Absorptionsspektrum in $CHCl_3$: Fig. 2, Kurve 4. R.-D. ($c = 0,0862$, $CHCl_3$): positiver COTTON-Effekt. $[M]_{317} + 1350^\circ$, $[M]_{275} - 2050^\circ$.

$C_{10}H_{16}O_2$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 70,88 H 9,50%

p-Nitrobenzoyl-Derivat von VIII. Der auf übliche Weise aus 42 mg Alkohol bereitete Ester schmolz nach viermaligem Umkristallisieren aus Benzol-Heptan, aus Aceton-Äther und aus Feinsprit und nach Sublimation im Hochvakuum bei 129–130°, $[\alpha]_D = -16,5^\circ$ ($c = 0,896$).

$C_{17}H_{19}O_5N$ Ber. C 64,34 H 6,04% Gef. C 64,16 H 5,93%

Versuch der Umlagerung. 200 mg des rohen Hydrierungsproduktes VIII wurden in 2 ml Benzol an 9,6 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt. I) chromatographiert. Benzol-Äther-Gemische eluierten 187 mg des nicht umkristallisierbaren Produktes, Smp. 84–86°, die anschliessend in 1 ml Benzol an 5,4 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt. II) chromatographiert wurden. 450 ml Benzol eluierten 166 mg des unveränderten Produktes, von dem 15 Fraktionen getrennt aufgefangen wurden. Die Fraktionen 1, 3, 6 und die vereinigten Fraktionen 7–15 wurden sublimiert und zeigten übereinstimmend Smp. 89–90°, $[\alpha]_D = -12^\circ$. Auch die IR.-Absorptionsspektren aller vier Proben in Chloroform waren untereinander und mit dem in Fig. 2, Kurve 4, reproduzierten Spektrum des authentischen (1*S*,8*R*)-1-Hydroxy-8-methyl-*cis*-hydrindanons-(5) (VIII) identisch.

(+)-(1*S*,8*R*)-8-Methyl-*cis*-hydrindanol-(7) (IX). Die auf analoge Weise wie beim Diastereomeren durchgeführte Reduktion von 327 mg Hydroxy-*keton* VIII lieferte als Rohprodukt 282 mg (95%) kristallinen Rückstand, Smp. 66–68°, der zur Analyse aus Pentan umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert wurde, Smp. 69–70°, $[\alpha]_D = +32^\circ$ ($c = 2,235$). IR.-Absorptionsspektrum in KBr: Fig. 2, Kurve 5.

$C_{10}H_{18}O$ Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,66 H 11,72%

p-Nitrobenzoyl-Derivat von IX. Der auf übliche Weise hergestellte Ester aus 25 mg Alkohol schmolz nach Chromatographie an Aluminiumoxyd (neutral, Akt. II–III) und zweimaligem Umkristallisieren aus Pentan bei 106°, $[\alpha]_D = +40^\circ$ ($c = 1,58$). Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

$C_{17}H_{21}O_4N$ Ber. C 67,31 H 6,98% Gef. C 67,13 H 6,77%

¹⁴⁾ CONROY & COHEN⁶⁾ beschreiben das (+)-8-Methyl-*cis*-hydrindanon-(5) als Öl, $[\alpha]_D = +15,2^\circ$. Hrn. Prof. H. CONROY, YALE University, verdanken wir das IR.-Absorptionsspektrum des racem. Ketons.

¹⁵⁾ H. CONROY, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3046 (1952), gibt für das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des racem. Ketons Smp. 126–128° an.

Asymmetrische Atrolactinsäure-Synthese, ausgehend vom (1S,8R)-8-Methyl-cis-hydrindanyl-(1)-phenylglyoxylsäure-ester (X). – a) *Herstellung des Phenylglyoxylsäure-esters X.* Der aus 142 mg (1S,8R)-8-Methyl-cis-hydrindanol-(1) hergestellte und durch Chromatographie an Silicagel gereinigte Ester bildete nach der Sublimation im Hochvakuum ein farbloses Öl, $[\alpha]_D = +22^\circ$ ($c = 1,262$).

$C_{18}H_{22}O_3$ Ber. C 75,49 H 7,74% Gef. C 75,52 H 7,75%

b) *Asymmetrische Synthese.* Die auf übliche Weise mit 180 mg Phenylglyoxylsäure-ester durchgeführte Atrolactinsäure-Synthese ergab 59 mg rohe Säure, die nach Sublimation im Hochvakuum bei $90-92^\circ$ schmolz und $[\alpha]_D = +4,7^\circ$ ($c = 3,12$, Feinsprit) aufwies. Die optische Ausbeute beträgt demnach 12,5%.

(-)-(8R)-8-Methyl-cis-hydrindanon-(1) (XI). 45 mg (+)-(1S,8R)-8-Methyl-cis-hydrindanol-(1) (IX) wurden mit Chrom(VI)-oxyd in Aceton oxydiert. Man erhielt 40 mg fast farbloses Öl, $[\alpha]_D = -55^\circ$ ($c = 4,00$), das in 1 ml Pentan an 1,2 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt. I) chromatographiert wurde. 50 ml Pentan eluierten 27 mg spontan kristallisierendes Öl, das zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurde. Smp. $34-36^\circ$, $[\alpha]_D = -58^\circ$ ($c = 0,609$). Das IR.-Absorptionsspektrum am geschmolzenen Präparat zwischen Kochsalzplättchen war identisch mit dem in Fig. 1, Kurve 3, reproduzierten IR.-Absorptionsspektrum des Enantiomeren. Auch die IR.-Absorptionsspektren der Enantiomeren und des Racemates waren untereinander völlig identisch.

$C_{10}H_{16}O$ Ber. C 78,89 H 10,59% Gef. C 78,88; 78,72 H 10,32; 10,57%

2,4-Dinitrophenylhydrazon von XI. Das aus 22 mg Keton hergestellte Derivat kristallisierte in feinen orangen Nadelchen und schmolz nach Umlösen aus Benzol-Feinsprit bei $153-154^\circ$, $[\alpha]_D = -30,5^\circ$ ($c = 1,12$). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$C_{16}H_{20}O_4N_4$ Ber. C 67,82 H 6,07% Gef. C 67,69 H 6,20%

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

Zusammenfassung

Die beiden durch mikrobiologische Reduktion erhaltenen diastereomeren $\Delta^{4,9}$ -1-Hydroxy-8-methyl-hexahydro-indenone-(5) (I und VII) wurden durch Hydrierung mit Palladium-Bariumcarbonat-Katalysator und Reduktion nach WOLFF-KISHNER in die diastereomeren 8-Methyl-cis-hydrindanole-(1) (III und IX) übergeführt.

Die früher auf Grund des Vergleiches von Drehungsbeiträgen abgeleitete (1S)-Konfiguration der durch mikrobiologische Reduktion erhaltenen 8-Methyl-hydrindan-Derivate konnte durch asymmetrische Atrolactinsäure-Synthese aus den Phenylglyoxylsäure-estern IV und X der Alkohole III bzw. IX bestätigt werden.

Das (1S,8S)-1-Hydroxy-8-methyl-cis-hydrindanon-(5) (II) wird beim Chromatographieren an aktivem Aluminiumoxyd im Gegensatz zu seinem (1S,8R)-Diastereomeren zum (5S,8S)-5-Hydroxy-8-methyl-cis-hydrindanon-(1) (XII) umgelagert. Es handelt sich hier offenbar um eine aus sterischen Gründen mit bemerkenswerter Leichtigkeit stattfindende intramolekulare 1,5-Hydrid-Verschiebung.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule,
Zürich