

- [5] J. HOIGNÉ, K. SCHAFFNER & R. WENGER, *Helv.* **48**, 527 (1965).  
[6] G. K. OSTER & H. KALLMANN, *J. Chim. physique* **64**, 28 (1967).  
[7] T. GÄUMANN, *Helv.* **46**, 2873 (1963).  
[8] T. GÄUMANN, *Helv.* **44**, 1337 (1961).  
[9] B. ZIMMERLI, *Angew. Chem.* **78**, 781 (1966).  
[10] B. ZIMMERLI & T. GÄUMANN, in Vorbereitung.  
[11] W. N. PATRICK & M. BURTON, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 2626 (1954).  
[12] J. HOIGNÉ & T. GÄUMANN, *Helv.* **46**, 365 (1963).  
[13] W. HÜCKEL & R. SCHWEN, *Chem. Ber.* **89**, 154 (1956).  
[14] J. HOIGNÉ, in «Aspects of Hydrocarbon Radiolysis», T. GÄUMANN & J. HOIGNÉ, Eds., S. 61, Academic Press, London und New York 1968.  
[15] D. F. EVANS, *J. Chem. Soc.* **1959**, 2753.  
[16] R. SIEGRIST & T. GÄUMANN, in Vorbereitung.  
[17] M. LEVY & M. SZWARC, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1949 (1955).  
[18] R. SIEGRIST & T. GÄUMANN, *Chimia* **22**, 480 (1968).  
[19] D. SCHULTE-FROHLINDE, C. V. SONNTAG & G. LANG, *Z. physik. Chem. (Frankfurt)* **45**, 257 (1965).  
[20] C. WALLING & M. J. GIBIAN, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 3361 (1965).  
[21] H.-D. KLOTZ, H. DROST & W. SCHULZ, *Z. physik. Chem. (Leipzig)* **237**, 305 (1968).  
[22] S. LIPSKY, W. P. HELMAN & J. F. MERKLIN, in «Luminescence of Organic and Inorganic Materials», H. P. Kallmann & G. M. Spruch, Eds., S. 83, Int. Conference N. Y. University, Wiley (1962).  
[23] R. B. CUNDALL & P. A. GRIFFITHS, *Chem. Commun.* **1966**, 194.  
[24] A. BECKETT & G. PORTER, *Trans. Faraday Soc.* **59**, 2038, 2051 (1963).  
[25] J. A. BELL & H. LINSCHITZ, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 528 (1963).  
[26] W. SIEBRAND, *J. chem. Physics* **44**, 4055 (1966).

### 163. BIRCH-Reduktion von [2.2]Metacyclophan

von J. Reiner und W. Jenny

Institut für Organische Chemie der Universität Bern  
Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Farbstoffabteilung

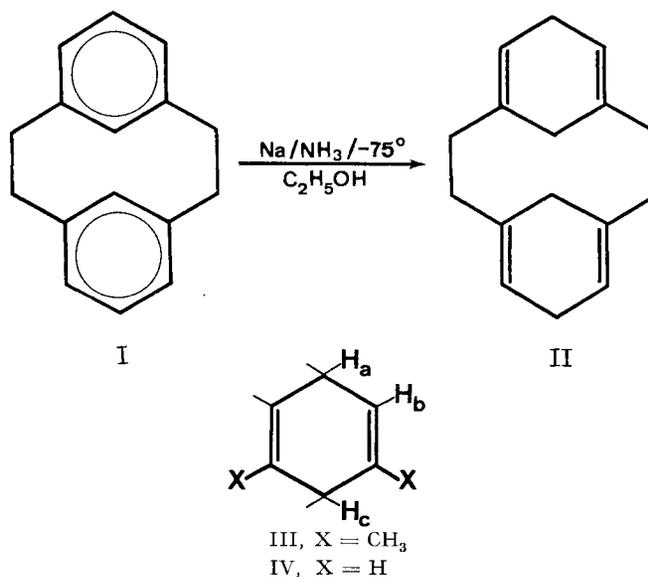
(26. VI. 69)

*Summary.* Metal-ammonia-reduction of [2.2]metacyclophan led to 5,8,13,16-tetrahydro-[2.2]metacyclophan (II). The structure of this new ring system was confirmed by UV-, NMR- and mass spectra analyses. The NMR.-spectrum of II in solution shows an  $AA'BB'$ -system for the  $-CH_2CH_2-$  groups. This part of the spectrum is temperature dependant. It collapses and coalesces to a broad singlet at approximately 145°C. A chair-like conformation and conformational changes of II are discussed.

[2.2]Metacyclophan (I) bildet heute ein mit guter Ausbeute darstellbares, leicht zugängliches Ringsystem (zur Darstellung vgl. [1]). Für die Gewinnung von Substitutionsprodukten durch elektrophile Reaktionen eignet sich [2.2]Metacyclophan aber nicht, da bei diesem Reaktionstyp, durch transannulare Verknüpfung der zwei Benzolringe, substituierte 4,5,9,10-Tetrahydropyrene entstehen [2]. Zu einer ähnlichen, transannularen Reaktion führen auch radikalische Umsetzungen, z. B. die Einwirkung von N-Bromsuccinimid [2b] [3]. Die Ursache dieser anomalen Reaktionsweise ist in dem besonderen, charakteristischen räumlichen Aufbau (starre, treppenförmige Konformation) dieser Molekel zu suchen. Als einzige Reaktion am unsubstituierten [2.2]-

Metacyclophan, bei welcher das ursprüngliche  $\sigma$ -Skelett erhalten bleibt, ist bis heute nur die katalytische Hydrierung [2a] bekannt geworden. Diese führt zur Bildung von Perhydro- und 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-[2.2]metacyclophan. Ein interessantes Zwischenprodukt für die Darstellung substituierter [2.2]Metacyclophane müsste in 5,8,13,16-Tetrahydro[2.2]metacyclophan (II) vorliegen. Da sich *m*-Xylol durch BIRCH-Reduktion (vgl. Zusammenfassung in [4]) in 2,4-Dimethyl-1,4-cyclohexadien (III) [5] überführen lässt, versuchten wir diese Reaktion auf die [2.2 ...]Metacyclophane [6] zu übertragen. Dabei zeigte sich, dass solche Ringsysteme mit Natrium in flüssigem Ammoniak glatt zu Makrocyclen mit überbrückten 1,4-Dihydrobenzoleinheiten reduziert werden können. Hier soll über die Synthese und Eigenschaften des Tetrahydro-[2.2]metacyclophans berichtet werden.

Die BIRCH-Reduktion wurde in Gegenwart von Tetrahydrofuran und abs. Äthanol bei  $-75^\circ$  durchgeführt. Das nach der üblichen Aufarbeitungsmethode gewonnene Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Methanol und fraktionierte Vakuumsublimation gereinigt. Dabei erhielt man eine vorzüglich kristallisierte, farblose, dünn-schichtchromatographisch einheitliche Verbindung, welche bei  $107,5$ – $108,5^\circ$  schmilzt.



Die vermutete Struktur des neuen Ringsystems wird durch die Elementaranalyse, Massen-, NMR.- (s. Tabelle 1 und Fig. 1) und UV.-Spektren sichergestellt. Das Molekulargewicht ergibt sich eindeutig aus dem Massenspektrum, in welchem ein intensiver Molekel-Ionenpeak bei der berechneten Massenzahl  $m/e$  212 erscheint. Im oberen Massenbereich können drei metastabile Ionen beobachtet werden, welche den Übergängen  $197 = M - \cdot\text{CH}_3$  ( $m^* 183,5$ ),  $184 = M - \text{C}_2\text{H}_4$  ( $m^* 159,5$ ) und  $169 = 184 - \cdot\text{CH}_3$  ( $m^* 155$ ) entsprechen. Die Molekel zeigt also überraschenderweise ein ähnliches Fragmentierungsbild wie [2.2]Metacyclophan [6].

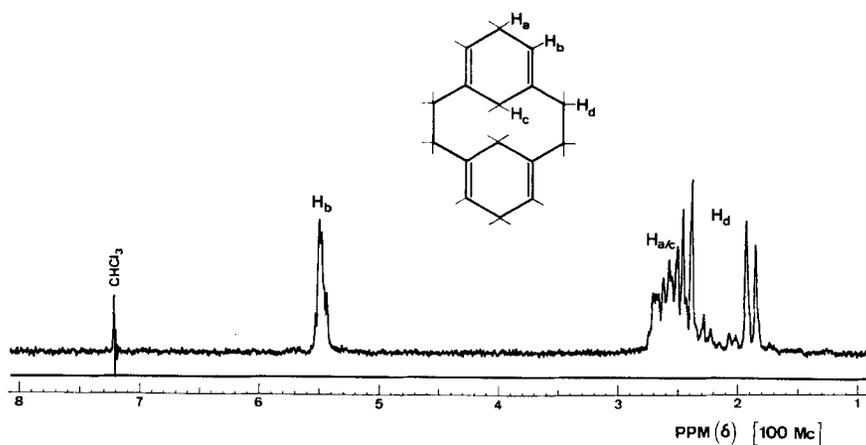
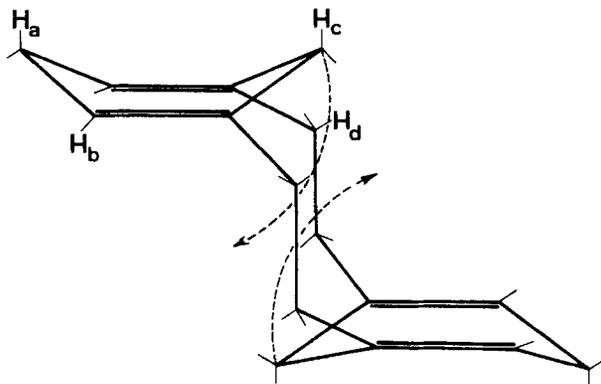
Im UV.-Spektrum (Äthanol) erscheinen oberhalb 200 nm keine Absorptionsmaxima, so dass konjugierte Doppelbindungen ausgeschlossen werden können.

Tabelle 1. *Chemische Verschiebungen*<sup>a)</sup> *der Protonen in 1,4-Cyclohexadienen*Spektren aufgenommen in Deuteriochloroform bei 100 MHz mit Tetramethylsilan als interne Referenzsubstanz ( $\delta$  in ppm)

	H <sub>b</sub>	H <sub>a</sub>	H <sub>c</sub>	H <sub>d</sub> AA'BB' <sup>b)</sup> eq. H    ax. H		CH <sub>3</sub>	Integra- tion
IV	5,66	2,64					1:1
III	5,39		2,55			1,68 (s)	1:2:3
II	5,52		2,52	2,42	1,87		1:2:2
I	7,03	7,26	4,25	3,05	2,05		2:1:1:4

a) Schwerpunkte der Multiplette.

b) Schwerpunkte der zwei Signalgruppen.

Fig. 1. *NMR-Spektrum von 5,8,13,16-Tetrahydro-[2.2]metacyclophan*  
Aufgenommen in CDCl<sub>3</sub> mit Tetramethylsilan als interne Referenzsubstanz.Fig. 2. *Sterischer Aufbau von 5,8,13,16-Tetrahydro-[2.2]metacyclophan*

Ganz besonderes Interesse verdient das NMR.-Spektrum (Fig. 1) dieses Ringsystems. Während die vier vinylischen Protonen ( $H_b$ ) mit Schwerpunkt um  $\delta$  5,5 ppm ein Quartett bilden, erscheinen die  $CH_2$ -Protonen ( $H_a$ ,  $H_c$ ) der Dihydrobenzolringe in einem um  $\delta$  2,52 ppm zentrierten Multipllett. Ein sehr ähnliches Aufspaltungsmuster erhält man für die Resonanzsignale der  $H_a$ - und  $H_c$ -Protonen in 2,4-Dimethyl-1,4-cyclohexadien (III). In Tabelle 1 sind neben den chemischen Verschiebungen der Pro-

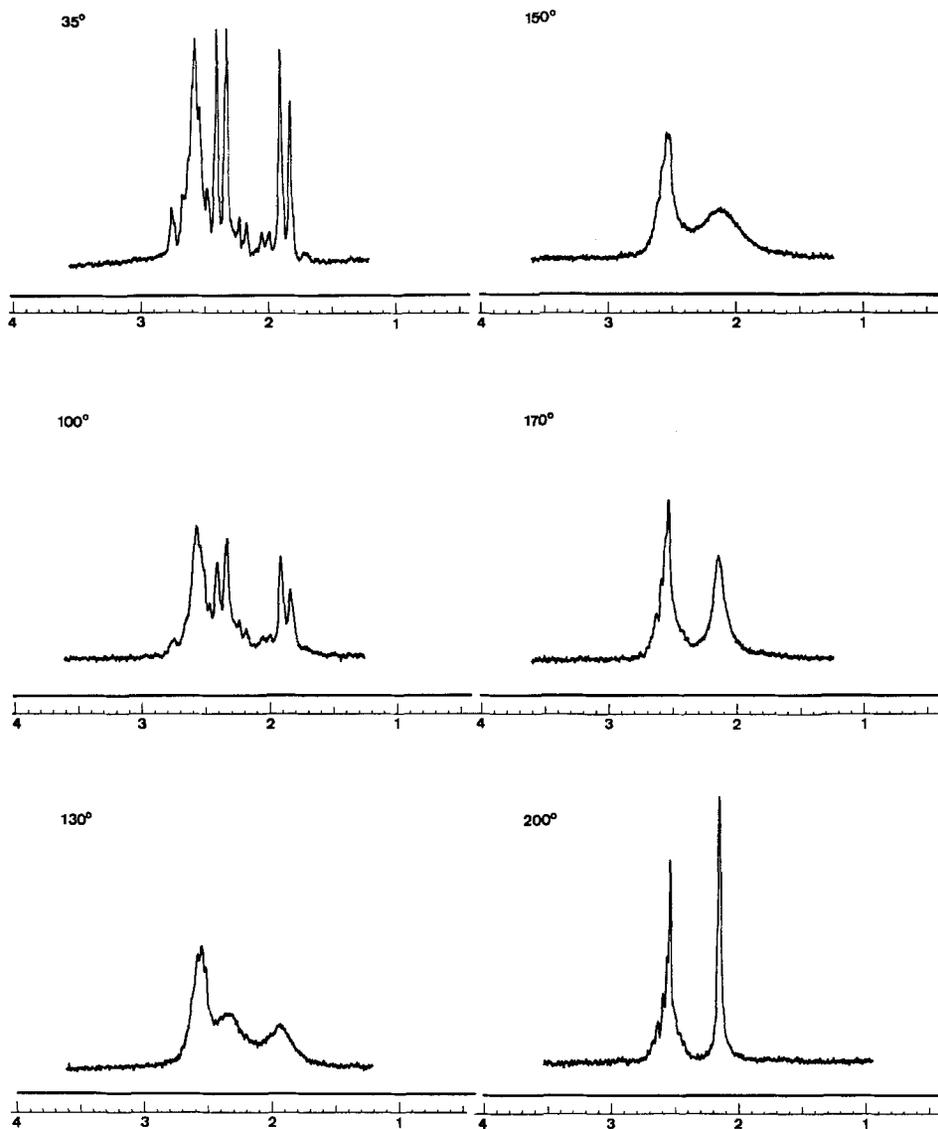


Fig. 3. NMR.-Spektren von 5,8,13,16-Tetrahydro[2.2]metacyclophan in Diphenyläther bei 35 bis 200°C

Abszisse:  $\delta$  in ppm

tonen in II vergleichsweise auch diejenigen von I, III und 1,4-Dihydrobenzol (IV) aufgeführt. Überraschenderweise bilden nun die  $H_a$ -Protonen der die zwei Sechsringe verbindenden  $-CH_2CH_2-$ Brücken ein  $AA'BB'$ -Spektrum. Die Annahme ist darum naheliegend, dass das neue Ringsystem – ähnlich wie [2.2]Metacyclophan – in einer starren, treppenförmigen Konformation fixiert ist. Erwartungsgemäss liegen die Resonanzsignale der  $H_a$ -Protonen in II bei tieferem Feld als in I.

Figur 2 zeigt in perspektivischer Darstellung den vermutlichen sterischen Aufbau von II. Nach Betrachtungen an DREIDING-Modellen sollte die Fixierung in der treppenförmigen Konformation bei II nicht so perfekt sein wie in [2.2]Metacyclophan. Das NMR.-Spektrum von [2.2]Metacyclophan ist bekanntlich bis 200°C temperaturunabhängig [7]. Im Gegensatz hierzu findet man beim Tetrahydroderivat II eine auffallende Temperaturabhängigkeit der Protonenresonanz. Figur 3 zeigt die Veränderung der Resonanzsignale im Bereich  $\delta$  1 bis 3,5 ppm bei Temperaturerhöhung. Die bei 35°C deutlich hervortretenden, zum  $AA'BB'$ -System gehörenden zwei Dublette gehen bei ca. 130°C in zwei breite Signale über. Diese verwandeln sich oberhalb 140°C in ein breites Einzelsignal, welches bei 200°C als scharfes Singulett bei  $\delta$  2,15 ppm erscheint.

Der beschriebene Vorgang erinnert an den Übergang von [2.2]Metacyclophan in die höheren [2.2... ]Metacyclophane [6]. Bei den grösseren Ringen findet man für die (frei drehbaren)  $-CH_2CH_2-$ Brücken scharfe Singulette (äquivalente Protonen). Die Temperaturabhängigkeit der Protonenresonanz von II muss im Sinne einer Ringinversion gedeutet werden. Der vermutliche Umklappvorgang ist in Figur 2 durch gebogene

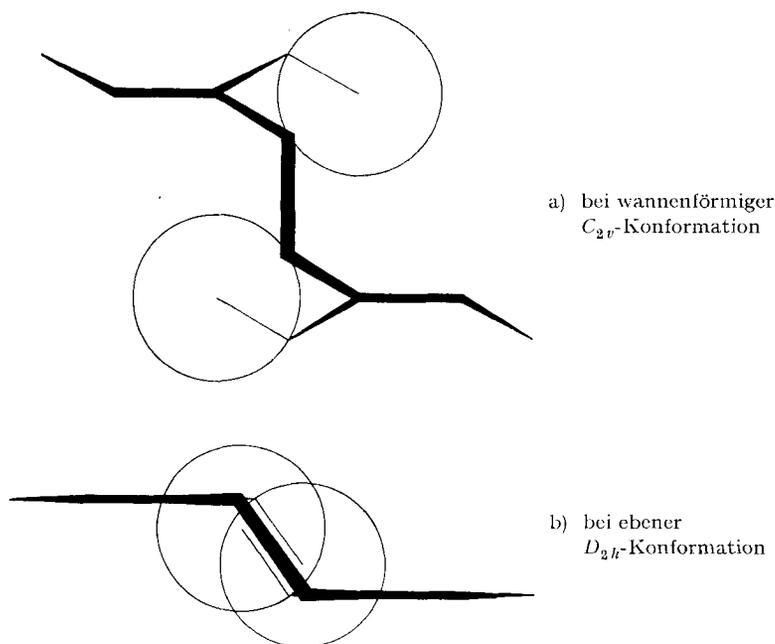


Fig. 4. Raumerfüllung der inneren  $H_c$ -Protonen in II bei verschiedenen Konformationen der Cyclohexadienringe

Pfeile angedeutet. Die Koaleszenztemperatur ( $T_c$ ) liegt bei ca. 145°C. Daraus errechnet sich unter Berücksichtigung der spektroskopischen Daten für die Ringinversion eine freie Enthalpie  $\Delta G_c$  der Aktivierung von ungefähr 20 kcal/Mol. Beim Umklappprozess muss also eine relativ hohe Energiebarriere überwunden werden.

Die Konformation des 1,4-Cyclohexadienringsystems ist bis heute nicht vollständig sichergestellt. Nach Berechnungen von HERBSTEIN [8] sollte die Wannenform um ca. 1,5 kcal/Mol stabiler sein als die ebene Form. Neuere Untersuchungen [9] über die Protonenresonanz von 1,4-Cyclohexadien-Derivaten sprechen aber eher dafür, dass dieses Ringsystem in Lösung in einer ebenen oder nahezu ebenen Konformation vorliegt. Im Ringsystem II scheint eine ebene Konformation der Cyclohexadienringe nach Betrachtungen am DREIDING-Modell sehr unwahrscheinlich. Figur 4 zeigt die Raumerfüllung der in das Innere des Zehnrings ragenden  $H_c$ -Protonen bei a) wannenförmiger und b) ebener Konformation der Cyclohexadienringe. Unter Berücksichtigung der starken sterischen Wechselwirkungen im Zehnringsinnern bei Fall b) und der bekannten Stereochemie des [2.2]Metacyclophans (Deformation der Benzolringe in Richtung einer wannenförmigen Konstellation), muss im Ringsystem II mit grosser Wahrscheinlichkeit eine wannenförmige Konformation der Cyclohexadienringe angenommen werden.

Herrn Prof. R. SIGNER (Universität Bern) sowie den Herren PD Dr. R. F. ZÜRCHER (NMR.), Dr. H. FUHRER, A. BORER (NMR.) und Dr. H. HÜRZELER (Massenspektren) in den physikalischen Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir für ihr stetes Interesse an dieser Arbeit, und der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel für die grosszügige Unterstützung.

**Experimentelles** – Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind unkorrigiert. Zur Aufnahme der Spektren wurden nachfolgende Apparaturen eingesetzt. NMR.: VARIAN-HA-100; Massenspektren: ATLAS-Massenspektrometer CH4 mit Ofenionenquelle und SEV-Ionenauffänger. Die Proben wurden direkt in der Ionenquelle verdampft.

*1,4-Cyclohexadien (IV)*. Für die Aufnahme des NMR.-Spektrums wurde 1,4-Cyclohexadien *purum* 99% (GC) «FLUKA» eingesetzt.

*2,4-Dimethyl-1,4-cyclohexadien (III)*. Dargestellt nach BIRCH [5] aus *m*-Xylol. Reinigung: gas-chromatographisch.

*5,8,13,16-Tetrahydro-[2.2]metacyclophan (II)*. Eine Lösung von 832 mg ( $4 \cdot 10^{-3}$  Mol) [2.2]-Metacyclophan in 20 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Äthanol abs. wird bei  $-70$  bis  $-80^\circ\text{C}$  in 200 ml flüssiges Ammoniak getropft. In die milchige Suspension werden, unter Einhaltung der gleichen Temperatur, langsam und in kleinen Portionen 3 g ( $1,3 \cdot 10^{-1}$  Mol) Natrium eingetragen. Nach 2 Std. wird  $\text{NH}_3$  durch Erwärmenlassen auf Zimmertemperatur abdestilliert. Versetzen mit 50 ml Wasser und Ausschütteln mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase neutralgewaschen, getrocknet ( $\text{CaCl}_2$ ) und abdestilliert. Rohprodukt: 720 mg (85% d.Th.) weisses Pulver. Kristallisation aus 50 ml Methanol liefert 420 mg (50%) praktisch reines II. Ein dünn-schichtchromatographisch einheitliches Präparat erhält man daraus durch Sublimation im Vakuum ( $10^{-2}$  Torr,  $50$ – $60^\circ$ ). Smp.  $107,5$ – $108,5^\circ$ . Molekulargewicht (massenspektrometrisch): 212. UV-, NMR.- und Massenspektrum vgl. theoret. Teil.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}$  Ber. C 90,50 H 9,50% Gef. C 90,30 H 9,60%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. MÜLLER & G. RÖSCHEISEN, Chem. Ber. 90, 543 (1957); W. S. LINDSAY, P. STOKES, L. G. HUMBER & V. BOEKELHEIDE, J. Amer. chem. Soc. 83, 943 (1961); T. SATO, E. YAMADA, Y. OKAMURA, T. AMADA & K. HATA, Bull. chem. Soc. Japan 38, 1225 (1965); M. FUJIMOTO, T. SATO & K. HATA, *ibid.* 40, 600 (1967); K. BURRI & W. JENNY, Helv. 50, 1989 (1967).  
 [2] a) N. L. ALLINGER, M. A. DAROUGE & R. B. HERMANN, J. Amer. chem. Soc. 83, 1974 (1961);  
 b) N. L. ALLINGER, B. J. GORDEN, SHIH-EN-HU & R. A. FORD, J. org. Chemistry 32, 2272 (1967)

- [3] R. W. GRIFFIN, JR., Chem. Rev. **63**, 45 (1963).  
[4] W. HÜCKEL, «Reduktion von Kohlenwasserstoffen durch Metalle in flüssigem Ammoniak» in Fortschr. chem. Forsch. **6** (2), 197–250 (1966).  
[5] A. J. BIRCH, J. chem. Soc. **1944**, 435.  
[6] K. BURRI & W. JENNY, Helv. **50**, 1978 (1967).  
[7] T. SATO, S. AKABORI, M. KAINOSHO & K. HATA, Bull. chem. Soc. Japan **39**, 856 (1966).  
[8] F. H. HERBSTEIN, J. chem. Soc. **1959**, 2292.  
[9] B. A. SHOULDERS, R. M. GIPSON, R. J. JANDACEK, S. H. SIMONSEN & W. SHIVE, J. Amer. chem. Soc. **90**, 2992 (1968); L. J. DURHAM & J. STUDEBAKER, Chem. Commun. **1965**, 456.

## 164. Mikrobiologische Umwandlung von bicyclischen Monoterpenen durch *Absidia orchidis* (VUILL.) HAGEM.

### 1. Teil: Reduktion von Campherchinon und Isofenchonchinon<sup>1)</sup>

17. Mitteilung über Reaktionen mit Mikroorganismen [1]

von **B. Pfrunder** und **Ch. Tamm**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(26. VI. 69)

*Summary.* (–)-Camphorquinone (**1a**) was transformed to a mixture consisting of 3-endo-hydroxy-camphor (**2a**) (40%), 3-exo-hydroxy-camphor (**3a**) (30%) and 2-endo-hydroxy-epi-camphor (**4a**) (30%) by an aqueous suspension of the mycelium of *Absidia orchidis* (VUILL.) HAGEM. The composition of the reduction products was determined by the NMR. spectra. Incubation of the enantiomeric (+)-camphorquinone (**1b**) under the same condition yielded 3-exo-hydroxy-camphor (**3b**) as single product. Since both substrates form their products immediately and in the same ratio the possibility of a posterior isomerization of **3a** yielding the ketols **2a** and **4a** can be ruled out. For comparison the course of the chemical reduction of camphorquinone (**1**) to the ketols (Zn in acetic acid, hydrogenation with RANEY-Ni as catalyst, NaBH<sub>4</sub>) was investigated. Camphor was not transformed by *Absidia orchidis*. (–)-Isofenchonequinone (**6a**) yielded upon incubation with an aqueous suspension of the mycelium of *Absidia orchidis* exclusively 2-endo-hydroxy-epi-isofenchone (**7a**). The enantiomer diketone **6b** gave the same result, *i.e.* the ketol **7b** as the only transformation product. Also with isofenchonequinone the chemical reduction to the ketols by Zn in acetic acid, hydrogenation with RANEY-Ni as catalyst and NaBH<sub>4</sub> was studied.

**1. Einleitung.** – Die Umwandlung von Steroiden mit Hilfe von Mikroorganismen ist in den vergangenen Jahren eingehend untersucht worden [2]. Einige dieser Reaktionen haben sogar technische Bedeutung erlangt. Demgegenüber finden sich in der Literatur nur sehr wenige Berichte über das Verhalten von Vertretern der anderen Klassen von isoprenoiden Verbindungen gegenüber mikrobiellen Enzymsystemen. In der Monoterpenreihe stammt die erste derartige Untersuchung von NEUBERG [3]. Er inkubierte (+)-Campherchinon mit Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) und isolierte ein Gemisch von  $\alpha$ -Ketolen, das er aber nicht weiter analysierte. 10 Jahre später berichtete eine indische Arbeitsgruppe [4] über die Umwandlung von  $\alpha$ -Pinen durch *Aspergillus niger*. Es bildeten sich *cis*-Verbenol als Hauptprodukt, sowie Verbenon

<sup>1)</sup> Über einen Teil dieser Ergebnisse wurde am 151st National Meeting der American Chemical Society, Pittsburgh, Pa., USA, 22.–31. März 1966, im Rahmen des «Symposium on Novel Microbiological Transformations of Medicinal Interest» vorgetragen.