

SUMMARY

1. Diazo couplings of 4-chlorodiazobenzene with [2:4-di-D]-1-naphtol-3-sulphonic acid show an isotope effect ($k_H/k_D = 3.1$) which is smaller than the isotope effect of the analogous reaction with 2-naphtol-6:8-disulphonic acid. These differences are explained as a function of k_{-1} , *i. e.* the rate of the reverse reaction of the first step. This constant is influenced by the different steric conditions in the intermediates of the reactions.

2. In the coupling of [2:4-di-D]-1-naphtol-3-sulphonic acid an «orientation isotope effect» is found: The *o/p*-ratio has a larger value, because the para coupling is more strongly base catalysed than the ortho-reaction; therefore the kinetic isotope effect of the para coupling is larger, too.

Institut für Farbenchemie, Universität Basel

243. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene

126. Mitteilung¹⁾

Über die Inhaltsstoffe der *Asa foetida* I. Farnesiferol A

von L. Caglioti, H. Naef, D. Arigoni und O. Jeger

(10. X. 58)

1. Einleitung. Als *Asa foetida* wird ein Harz bezeichnet, welches aus verschiedenen *Foerula*-Arten gewonnen wird²⁾. Wegen seines typischen, an Knoblauch erinnernden Geruchs wird es in den Ursprungsländern, insbesondere in dem afghanisch-persischen Gebiet als Gewürz geschätzt³⁾. Andererseits werden dem Harz sedative und vermifuge Eigenschaften zugesprochen, so dass es heute noch in den meisten Pharmakopöen als offizinell gilt⁴⁾.

Die chemische Bearbeitung der Inhaltsstoffe der *Asa foetida* setzte bereits Ende des 18. Jahrhunderts ein und befasste sich hauptsächlich mit den leichtflüchtigen Bestandteilen des Harzes⁵⁾. Aus den schwerflüchtigen Anteilen, welche erst von CASPARIS & BAUMANN⁶⁾ eingehender untersucht wurden, gelang es Ferulasäure in freier und veresterter Form sowie eine als Asaresen A bezeichnete, neutrale Verbindung $C_{24}H_{32}O_4$ vom Smp. 172°, $[\alpha]_D = -48^\circ$ (in Alkohol) zu isolieren.

Durch die Feststellung von CASPARIS & BAUMANN, dass die schwerflüchtigen, neutralen Harzanteile bei der Pyrolyse reichliche Mengen von Umbelliferon ($C_9H_6O_3$) freisetzen, und durch die Tatsache, dass Sesquiterpenverbindungen

¹⁾ 125. Mitt. Helv. **41**, 1717 (1958).

²⁾ Vgl. A. TSCHIRCH & E. STOCK, Die Harze, Bd. II, S. 159, Berlin 1935.

³⁾ F. N. HOWES, Econ. Botany **4**, 307 (1950); Chem. Abstr. **45**, 3559 (1951).

⁴⁾ a) Kommentar zur Pharmacopoea Helv. V, 1. Auflage, S. 192, Zürich 1947; b) The British Pharm. Codex, S. 119, 2nd Ed., London 1950.

⁵⁾ Vgl. E. GUENTHER, The Essential Oils, Bd. IV, S. 570 ff., New York 1950.

⁶⁾ P. CASPARIS & M. BAUMANN, Pharmac. Acta Helv. **3**, 163 (1928).

im ätherischen Teil des Harzes nachgewiesen worden sind, erhielt die Bruttoformel des Asaresens A eine spezielle Bedeutung und man konnte erwarten, dass es sich bei diesem Naturstoff um eine Kombination der beiden Komponenten ($C_9 + C_{15}$) handeln könnte. Wir haben daher die Bearbeitung der Inhaltsstoffe der *Asa foetida* aufgenommen und berichten nachfolgend über die ersten Resultate dieser Untersuchungen.

2. Isolierung der Farnesiferole A, B und C. Als Ausgangsmaterial benützten wir ein käufliches Präparat von *Asa foetida*, welches von der Firma SIEGFRIED in Zofingen bezogen wurde. Die Provenienz der Droge konnte nicht genau ermittelt werden, fest steht jedoch, dass es sich um ein aus Iran importiertes Pflanzenmaterial handelt.

Der neutrale, nicht flüchtige Anteil des Harzes wurde in Anlehnung an die Vorschriften von CASPARIS & BAUMANN⁶⁾ isoliert und betrug im Mittel $\frac{1}{3}$ des Gesamtharzes. Chromatographische Reinigung des Rohproduktes an neutralem Aluminiumoxyd und fraktionierte Kristallisation der Eluate führte bisher zur Isolierung von 3 isomeren, kristallinen Verbindungen der Zusammensetzung $C_{24}H_{30}O_4$, die wir als Farnesiferole A, B bzw. C bezeichnen. Die physikalischen Konstanten dieser 3 Verbindungen sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

Verbindung	Bruttoformel	Smp.	$[\alpha]_D$
Farnesiferol A	$C_{24}H_{30}O_4$	155–155,5°	– 55 ^{a)} , – 63 ^{ob)}
Farnesiferol B	$C_{24}H_{30}O_4$	113,5–114°	+ 10 ^{a)}
Farnesiferol C	$C_{24}H_{30}O_4$	84–85°	– 29 ^{a)}
Asaresen A	$C_{24}H_{32}O_4$	172°	– 48 ^{ob)}
Neutralkörper I (aus <i>Galbanum</i>) .	$C_{24}H_{30}O_4$	175–176°	–
Neutralkörper II (aus <i>Galbanum</i>) .	$C_{24}H_{30}O_4$	155–156°	–

^{a)} Gemessen in Chloroform; ^{b)} gemessen in Feinsprit

Vergleichshalber sind in der Tab. 1 die Konstanten der Verbindung von CASPARIS & BAUMANN sowie diejenigen von zwei weiteren Isomeren $C_{24}H_{30}O_4$ eingetragen, welche von KUNZ & WÖLDICKE⁷⁾ aus dem mit der *Asa foetida* botanisch verwandten *Galbanum* isoliert worden sind.

In dieser Arbeit berichten wir über die Konstitutionsaufklärung des Farnesiferols A. Auf die Struktur der beiden anderen Farnesiferole soll in einer späteren Abhandlung eingegangen werden.

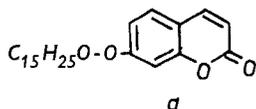
3. Konstitution des Farnesiferols A. Bereits das UV.-Absorptionsspektrum des Farnesiferols A (I), welches in alkoholischer Lösung Maxima bei 324, 298, 250 und 242 μ , $\log \epsilon = 4,20, 3,94, 3,34,$ und 3,60 aufweist, liess vermuten, dass hier ein Cumarin-Derivat vorliegt⁸⁾⁹⁾. Dafür spricht auch das Auf-

⁷⁾ K. KUNZ & E. WÖLDICKE, Ber. deutsch. chem. Ges. **70**, 359 (1937).

⁸⁾ Vgl. a) C. R. JACOBSON, K. R. BROWER & E. D. AMSTUTZ, J. org. Chemistry **18**, 1117 (1953); b) R. H. GOODWIN & B. M. POLLOCK, Arch. Biochemistry Biophys. **49**, 1 (1954); c) A. MANGINI & R. PASSERINI, Gazz. chim. ital. **87**, 243 (1957).

⁹⁾ Vgl. O. HALPERN, P. WASER & H. SCHMID, Helv. **40**, 758 (1957).

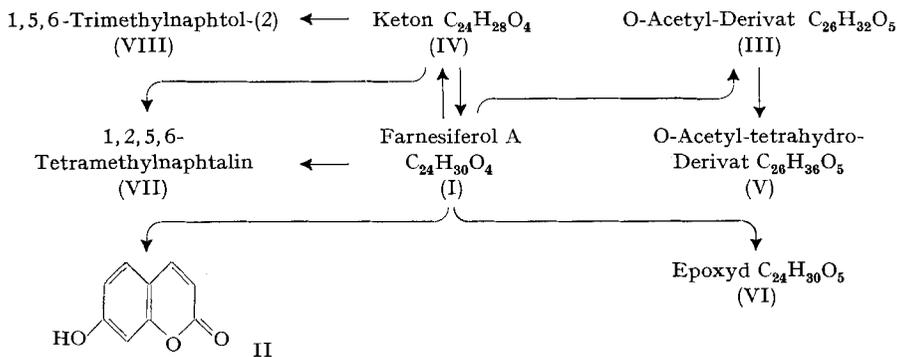
treten von Banden bei 1725 und 1615 cm^{-1} im IR.-Absorptionsspektrum⁹⁾ sowie die charakteristische Fluoreszenz, die beim Auflösen von I in Alkali beobachtet wird¹⁰⁾. In der Tat gelang es, aus den Produkten der energischen sauren Hydrolyse von Farnesiferol A das Umbelliferon (II) zu isolieren. Demnach lässt sich die Struktur von I durch die Partialformel a ausdrücken, in welcher die Lage und der Charakter von drei der vier Sauerstofffunktionen festgelegt ist.



Die vierte Sauerstofffunktion, die im nichtaromatischen Teil der Molekel enthalten ist, liegt als eine ungehinderte Hydroxylgruppe vor, welche durch Behandlung mit Acetanhydrid-Pyridin unter Bildung des O-Acetyl-Derivates $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (III) verestert werden kann. Der sekundäre Charakter dieser Hydroxylgruppe ergibt sich aus der Oxydation des Farnesiferols A nach OPPENAUER zu einem Keton $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (IV), dessen Ketogruppe an Hand der spektroskopischen Daten in einem sechs- oder höhergliedrigen Ring bzw. in einer aliphatischen Kette in isolierter Lage vorliegt.

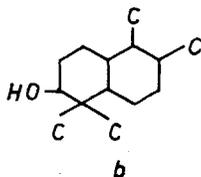
Bei der katalytischen Hydrierung des O-Acetyl-Derivates III mit Palladium-Kohle-Katalysator in Eisessig-Lösung werden 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen, unter Ausbildung eines O-Acetyl-tetrahydro-Derivates $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (V). Da in diesem Vorgang 1 Mol. Wasserstoff für die Hydrierung des ungesättigten Lactons verbraucht wird, muss demnach in dem nicht aromatischen Teil der Molekel lediglich eine hydrierbare Doppelbindung vorliegen. Diese Schlussfolgerung wird gestützt durch die Bildung eines kristallinen Epoxyds $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (VI) bei der Oxydation des Farnesiferols A mittels Benzopersäure in Chloroform unter Bedingungen, bei welchen der Methyläther des Umbelliferons nicht angegriffen wird. Diese Resultate liessen erwarten, dass der bisher nicht erfasste C_{15} -Rest der Molekel zwei carbocyclische Ringe enthält.

Reaktionsschema A



¹⁰⁾ Vgl. R. H. GOODWIN & F. CAVANAGH, Arch. Biochemistry Biophys. **27**, 152 (1950); **36**, 442 (1952).

Ein erster Einblick in die Natur dieses bicyclischen Systems wurde durch Dehydrierungsversuche gewonnen. Bei der Selendehydrierung des Farnesiferols A entstand in guter Ausbeute das 1,2,5,6-Tetramethylnaphtalin (VII)¹¹⁾. Das gleichzeitige Auftreten dieses Kohlenwasserstoffs neben kleinen Mengen des bekannten 1,5,6-Trimethylnaphtols-(2) (VIII)¹²⁾ bei der Dehydrierung des Ketons IV spricht dafür, dass die Bildung von VII auf eine Retropinakolinumlagerung zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse gestatten für den alicyclischen Teil der Molekel die Teilformel b zur Diskussion zu stellen, welche die Lage von 14 der insgesamt 15 Kohlenstoffatome sowie die Lage des sekundären Hydroxyls vermittelt.



Zwecks Festlegung der Haftstelle des fünfzehnten, im Laufe der Dehydrierung abgespaltenen Kohlenstoffatoms sowie der genauen Haftstelle der ätherischen Sauerstofffunktion schien es ratsam, den Sesquiterpenanteil vom Cumarinrest abzutrennen. Pyrolyseversuche¹³⁾ sowie saure Hydrolyse des Farnesiferols A waren dafür unbrauchbar, da im ersten Falle keine Spaltung eintrat, während im zweiten Falle eine weitgehende Verharzung des Reaktionsproduktes nicht vermieden werden konnte.

Eine präparativ ergiebige Spaltung der Molekel gelang schliesslich durch Hydrogenolyse. Bei der katalytischen Hydrierung des Farnesiferols A in Eisessig-Lösung in Gegenwart eines Platindioxyd-Katalysators erfolgte die Aufnahme von 6 Mol. Wasserstoff. Verseifung des rohen Hydrierungsproduktes gab einen Neutralteil, aus welchem durch chromatographische Reinigung an Aluminiumoxyd ein gegen Tetranitromethan gesättigtes Diol $C_{15}H_{28}O_2$ (IX) erhalten werden konnte. Das gleiche Diol ist auch durch analoge Behandlung des O-Acetyl-tetrahydro-Derivates V zugänglich und muss somit seine Entstehung der Hydrogenolyse eines im Laufe der Absättigung des Benzolkernes intermediär auftretenden Allyläthers verdanken.

Oxydation des Diols IX mit KILIANI-Mischung ergab eine gesättigte Keto-säure $C_{15}H_{24}O_3$ (X). Da die Ketogruppe der letzteren dem ursprünglichen sekundären Hydroxyl des Farnesiferols A entspricht, folgt daraus, dass die Ätherfunktion in der Gruppierung $R-CH_2-O-Cumaryl$ enthalten ist. Die Stabilität der Keto-säure schliesst ferner als Haftstellen der Ätherfunktion die geminalen Methylgruppen am C-4 aus.

¹¹⁾ L. RUZICKA, L. EHMANN & E. MÖRGELI, *Helv.* **16**, 314 (1933).

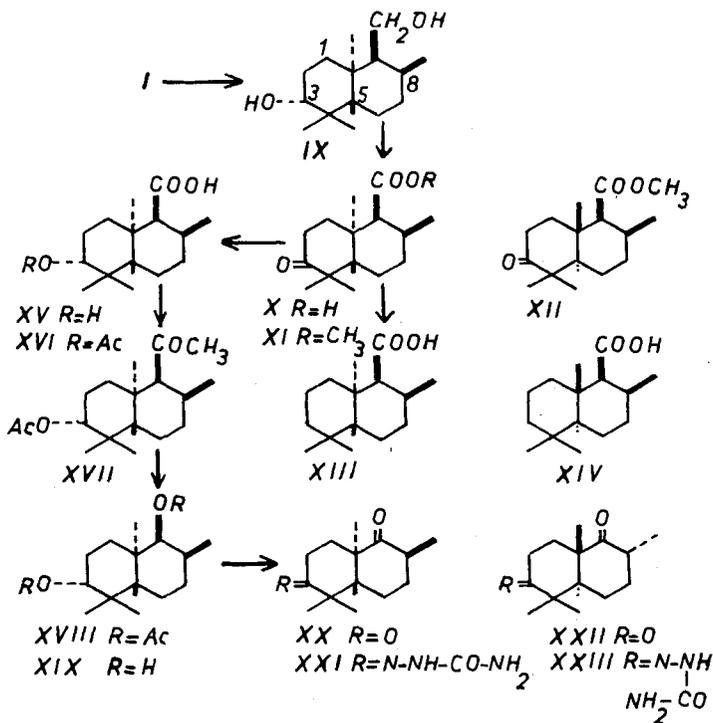
¹²⁾ L. RUZICKA, K. HOFMANN & H. SCHELLENBERG, *Helv.* **19**, 1391 (1936).

¹³⁾ Zur pyrolytischen Spaltung von phenolischen Allyläthern vgl. z. B. E. SPÄTH & P. KAINRATH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **70**, 2272 (1937); J. W. CORNFORTH, G. K. HUGES & F. LIONS, *J. Proc. Royal Soc. New South Wales* **71**, 323 (1938); W. M. LAUER & O. MOE, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 289 (1943), sowie H. NAEF, Dissertation ETH Zürich, 1958.

Der aus der Keto-säure X zugängliche Methylester $C_{18}H_{26}O_3$ (XI) ist weder identisch noch enantiomer mit der Verbindung XII, die vor mehreren Jahren durch Abbau der Oleanolsäure bereitet wurde¹⁴). Der Grund für diesen Unterschied kann weder in der Lage der Ketogruppe noch in der relativen Stereochemie der Carbomethoxygruppe *alleine* liegen, da die aus dem Keto-ester XI durch Reduktion nach WOLFF-KISHNER *oder* nach CLEMMENSEN zugängliche Desoxo-säure $C_{15}H_{26}O_2$ (XIII), ebenfalls von der bekannten Desoxo-säure XIV (aus Oleanolsäure)¹⁴) verschieden ist, obwohl in beiden Fällen der Carboxylgruppe von XIII eine Möglichkeit der Äquilibration geboten wurde.

Dass die zwei Keto-säuren $C_{15}H_{24}O_3$ (XIII bzw. XIV) dennoch diastereomere Verbindungen darstellen, gelang es schliesslich folgendermassen zu beweisen: Reduktion des Isomeren XI mit Natriumborhydrid ergab die Hydroxy-säure $C_{15}H_{26}O_3$ (XV), deren O-Acetyl-Derivat XVI in ein in reiner Form nicht isoliertes Säurechlorid und das letztere mittels Dimethylcadmium in das O-Acetyl-methylketon $C_{18}H_{30}O_4$ (XVII) umgewandelt wurde. Bei der Oxydation von XVII mit Benzopersäure entstand das Di-O-acetyl-Derivat XVIII, welches mit verd. methylalkoholischer Kalilauge direkt zum Nor-diol $C_{14}H_{26}O_2$ (XIX) hydrolysiert wurde. Oxydation des letzteren mit KILIANI-Mischung

Reaktionsschema B



¹⁴) L. RUZICKA, H. GUTMANN, O. JEGER & E. LEDERER, *Helv.* **31**, 1746 (1948); zur Stereochemie vgl. ²⁰⁾ ²⁶b).

und anschliessende Äquibrierung des rohen Oxydationsproduktes mit Base führte zum Diketon $C_{14}H_{22}O_2$ (XX) vom Smp. 42–44°, $[\alpha]_D = +64^\circ$ (in Chloroform). Sowohl dieses Diketon wie auch sein 3-Monosemicarbazon-Derivat XXI erwiesen sich als Antipoden der Verbindungen XXII und XXIII, die aus den Ringen A und B der pentacyclischen Triterpene vom Typus des α - und β -Amyrins zugänglich sind¹⁵⁾ und deren Konstitution auf synthetischem Wege neuerdings bestätigt werden konnte¹⁶⁾.

In der Fig. A sind die IR.-Absorptionsspektren der beiden Diketone XX bzw. XXII, in der Fig. B ihre Rotationsdispersionspektren abgebildet.

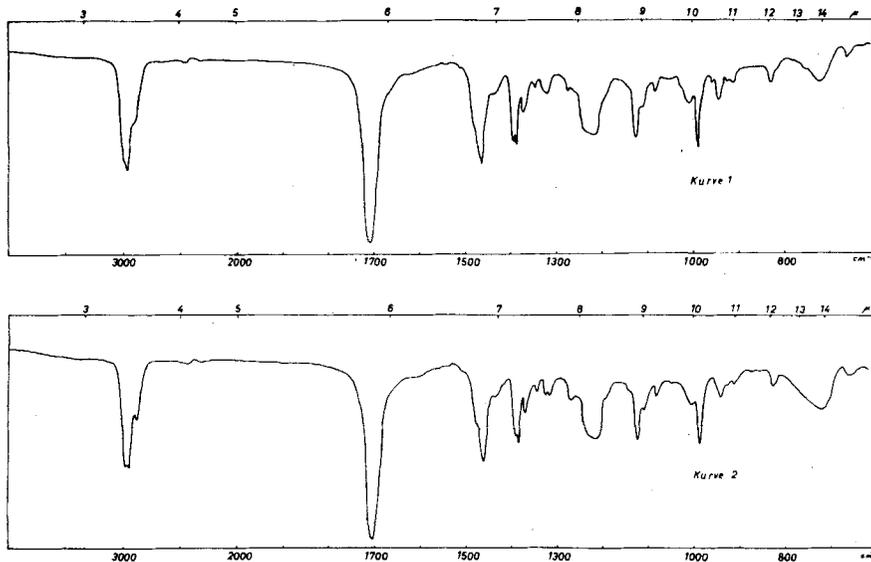


Fig. A¹⁷⁾

Kurve 1: (+)-Diketon $C_{14}H_{22}O_2$ (XX) aus Farnesiferol A

Kurve 2: (-)-Diketon $C_{14}H_{22}O_2$ (XXII) aus α -Amyrin

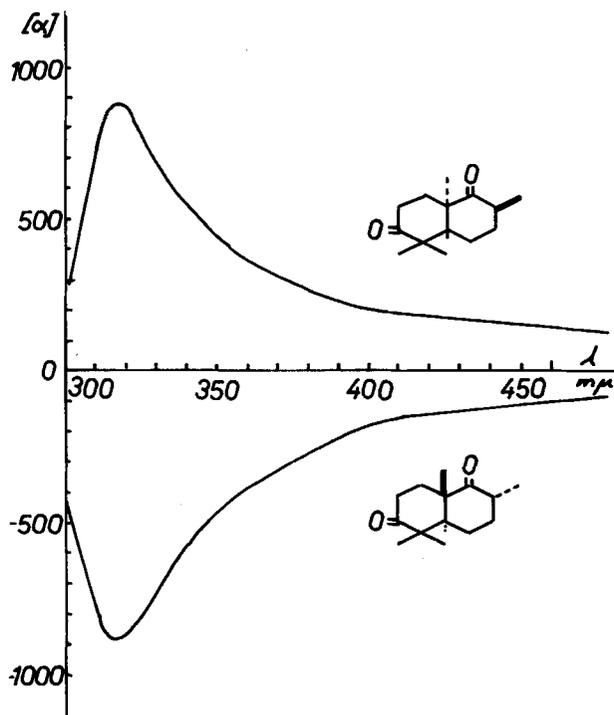
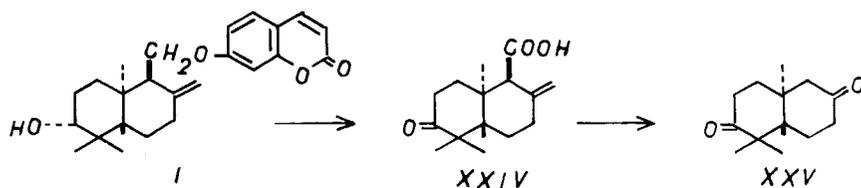
Zur Vervollständigung des Strukturbildes des Farnesiferols A musste man nun die Lage der Doppelbindung im Bicyclofarnesyl-Gerüst festlegen. Auf das Vorliegen einer endständigen Methylengruppe in dieser Verbindung weist bereits das IR.-Absorptionsspektrum, in welchem Banden bei 1645 und 890 cm^{-1} auftreten, die bei dem Tetrahydro-Derivat V bzw. dem Epoxyd VI fehlen. Ein direkter chemischer Beweis liess sich unter Benützung einer in mässiger Ausbeute aus Farnesiferol A durch drastische Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig erhältlichen Keto-säure $C_{15}H_{22}O_3$ (XXIV) erbringen, welche noch die Doppelbindung in der exocyclischen Lage besitzt.

¹⁵⁾ a) R. RÜEGG, J. DREIDING, O. JEGER & L. RUZICKA, *Helv.* **33**, 889 (1950); b) D. ARIGONI, H. BOSSHARD, J. DREIDING & O. JEGER, *Helv.* **37**, 2173 (1954).

¹⁶⁾ a) J. KALVODA & H. LÖFFEL, *Helv.* **40**, 2340 (1957); b) F. SONDHEIMER & DOV ELAD, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1967 (1958).

¹⁷⁾ Die IR.-Absorptionsspektren wurden in Chloroform aufgenommen.

Ozonisation von XXIV führte nämlich unter Verlust von zwei Kohlenstoffatomen zu einem gesättigten Bisnor-diketon $C_{13}H_{20}O_4$, dem auf Grund der früheren Resultate die Struktur XXV erteilt werden muss. Dadurch wird die Struktur des Farnesiferols A im Sinne der Formel I festgelegt.

Fig. B¹⁸⁾Kurve 1: (+)-Diketon $C_{14}H_{22}O_2$ (XX)Kurve 2: (-)-Diketon $C_{14}H_{22}O_2$ (XXII)

Was die Stereochemie des Farnesiferols A anbelangt, so ist die Konfiguration der Kohlenstoffatome 5 und 10 durch den Abbau zum Diketon XX bewiesen. Die äquatoriale, α -Lage des Hydroxyls am C-3 kann aus der Rückbildung von Farnesiferol A bei der Reduktion des entsprechenden Ketons IV abgeleitet werden. Damit in Übereinstimmung sind die in der Tab. 2 verzeich-

¹⁸⁾ Die zwei Kurven wurden freundlicherweise von Dr. R. ROMETSCH, CIBA A.G., Basel, gemessen, dem wir auch hier bestens danken.

neten, mit verschiedenen Umwandlungen am C-3 verbundenen molaren Drehungsverschiebungen, deren Vorzeichen erwartungsgemäss denjenigen entgegengesetzt sind, welche für analoge Übergänge in der Onocerin-Reihe¹⁹⁾ gefunden wurden. Zur Diskussion verbleibt somit lediglich die Orientierung des Substituenten am C-9.

Tabelle 2

Verbindungsreihe	M _{D1} Alkohol	M _{D2} Acetat	M _{D3} Keton	M _{D2} ⁻ M _{D1}	M _{D3} ⁻ M _{D1}
Farnesiferol A . .	- 206°	- 234°	- 164°	- 28°	+ 42°
α-Onocerin . . .	+ 80°	+ 147°	- 9°	+ 34°*)	- 45°*)
*) pro Hydroxylgruppe					

Da einerseits die aus Farnesiferol A gewonnene Desoxo-säure XIII auch unter Bedingungen, welche zur Äquilibrierung der Carboxylgruppe führen müssten, nicht in den Antipoden der Desoxo-säure XIV übergeht, andererseits die beiden Diketone XX und XXII, bei deren Bildung die Äquilibrierung der Methylgruppe am C-8 gewährleistet wurde, antipode Verbindungen darstellen, muss sich die *relative* Konfiguration der 2 Desoxo-säuren zumindest durch die Lage der Methylgruppen am C-8 unterscheiden. Aus der *cis*-Lage der beiden Methylgruppen an C-8 und C-10 in der Säure XIV²⁰⁾ (aus α-Amyrin) folgt die *trans*-Lage derselben Methylgruppen in der Säure XIII (aus Farnesiferol A). Falls nun im Farnesiferol A der C-9-Substituent die äquatoriale α-Lage besitzen sollte, so wäre kaum zu verstehen, warum die Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung hier einheitlich zur Ausbildung einer äquatorialen Methylgruppe führen sollte, während bei anderen in bezug auf die Umgebung dieser Doppelbindung analog gebauten Verbindungen, wie z. B. dem Manool (XXVI), ausschliesslich oder überwiegend die Ausbildung des axialen Methyls stattfindet (vgl. XXVII)²⁰⁾. Solange keine anderen experimentellen Unterlagen vorliegen, möchten wir daher dem C-9-Substituenten von I vorläufig die axiale β-Konfiguration zuschreiben²¹⁾.

4. Abschliessende Betrachtungen. Der Alkohol, welcher der Sesquiterpenkomponente des Farnesiferols A zugrunde liegt, stellt einen weiteren Vertreter einer neuen Gruppe von Sesquiterpenen mit Bicyclofarnesyl-Gerüst dar, die bisher nur 2 Verbindungen, das Dihydroxy-lacton Iresin (XXVIII)²²⁾ und den primären Alkohol Drimenol (XXIX)²³⁾, zählte. Auch in weiterer Hin-

¹⁹⁾ D. H. R. BARTON & K. H. OVERTON, J. chem. Soc. **1955**, 2639, sowie K. SCHAFFNER, R. VITERBO, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. **39**, 173 (1956).

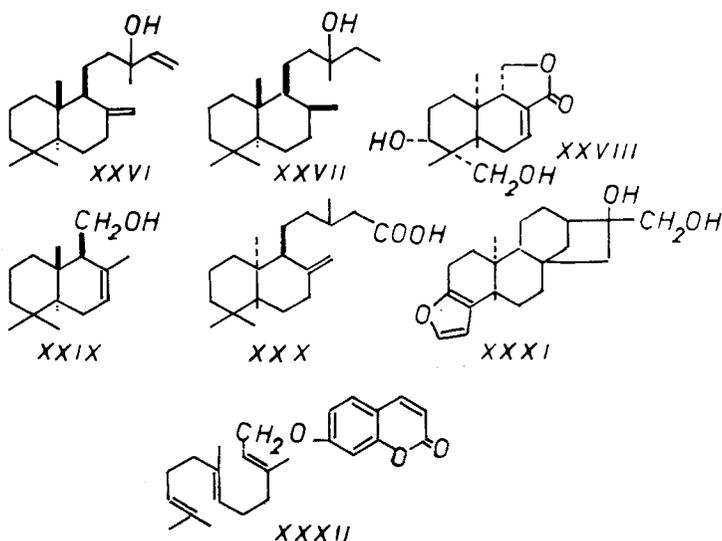
²⁰⁾ Für eine Diskussion der Stereochemie der neugebildeten Methylgruppe vgl. z. B. ²⁵⁾ b) sowie G. BÜCHI & K. BIEMANN, Croat. chim. Acta **29**, 163 (1957).

²¹⁾ Dies gilt *a fortiori*, falls die zwei Desoxo-säuren XIII und XIV gleiche relative Lage der Methylgruppen am C-8 und C-10 besitzen.

²²⁾ a) C. DJERASSI & S. BURSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2593 (1958); b) M. G. ROSSMANN & W. N. LIPSCOMB, *ibid.* **80**, 2592 (1958).

²³⁾ C. J. W. BROOKS & K. H. OVERTON, Proc. chem. Soc. **1957**, 322.

sicht ist das Farnesiferol A bemerkenswert. Es vergrößert die kleine Gruppe von Verbindungen, die durch eine «unnatürliche» Konfiguration²⁴⁾ der Ringverknüpfungsstellen gekennzeichnet sind und seit einigen Jahren immer häufiger aufgefunden werden. In diese konnten bisher durch direkte Verknüpfung die Diterpensäure Eperusäure (XXX)²⁵⁾ sowie, auf Grund der Messungen der Rotationsdispersion, das bereits erwähnte Sesquiterpenlacton Iresin (XXVIII) und wohl auch das Diterpen Cafestol (XXXI)²⁶⁾ eingereiht werden. Auch muss man erwarten, dass eines der noch nicht aufgeklärten, enantiomeren Kaurene²⁷⁾ zu dieser Gruppe stossen wird.



Eine Gegenüberstellung von Farnesiferol A (I) und Umbelliprenin, einem weiteren Umbelliferonäther der Struktur XXXII²⁸⁾, lässt die Meinung aufkommen, dass zwischen diesen beiden Naturstoffen biogenetische Beziehungen bestehen, indem Umbelliprenin einen aliphatischen Vorläufer von I darstellen und zu diesem oxydativ cyclisiert werden könnte²⁹⁾.

Für die Durchführung der vorliegenden Arbeit standen Mittel aus dem *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* zur Verfügung. Der eine von uns (L. C.) dankt dem BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE in Genf für ein Stipendium, das ihm die Beteiligung an der vorliegenden Arbeit ermöglichte.

²⁴⁾ Unter unnatürlicher Konfiguration verstehen wir eine solche, die derjenigen der Ringe A und B der pentacyclischen Triterpene vom Typus des β -Amyrins entgegengesetzt ist.

²⁵⁾ a) F. E. KING & G. JONES, *J. chem. Soc.* **1955**, 658; b) J. O. COCKER & T. G. HALSALL, *ibid.* **1956**, 4262; c) C. DJERASSI & D. MARSHALL, *Tetrahedron* **1**, 238 (1957).

²⁶⁾ C. DJERASSI, M. CAIS & L. A. MITSCHER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 247 (1958).

²⁷⁾ L. H. BRIGGS, R. W. CAWLEY, J. A. LOE & W. J. TAYLOR, *J. chem. Soc.* **1950**, 955.

²⁸⁾ E. SPÄTH & F. VIERHAPPER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **71**, 1667 (1938).

²⁹⁾ Vgl. A. ESCHENMOSER, L. RUZICKA, O. JEGER & D. ARIGONI, *Helv.* **38**, 1890 (1955); T. T. TCHEN & K. BLOCH, *J. biol. Chemistry* **226**, 931 (1957).

Experimenteller Teil³⁰⁾

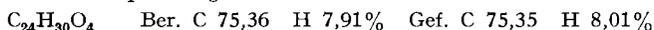
Isolierung der Farnesiferole A, B und C aus Asa foetida. Je 100 g *Asa foetida* pulv. wurden in einem Rundkolben mit 1300 ml peroxydfreiem, frisch destilliertem Äther übergossen und unter öfterem Umschütteln 24 Std. im Dunkeln stehengelassen. Anschliessend wurde die Lösung durch ein Faltenfilter vom braunen Rückstand abgetrennt. Die gleiche Behandlung wurde noch zweimal wiederholt, wonach der letzte Auszug nur noch leicht gefärbt war. Die einzelnen Ätherauszüge wurden fünfmal mit je 200 ml kalter wässriger 2-proz. Natronlauge und dann mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und auf dem Wasserbade eingedampft, wobei ein gelb-roter Rückstand anfiel, der noch im Wasserstrahlvakuum vollständig vom Lösungsmittel befreit wurde.

Der erhaltene Neutralteil (32,7 g), der noch die ätherischen Öle enthielt und einen intensiven Knoblauchgeruch zeigte, wurde in 200 ml Aceton gelöst und 12 Std. mit Wasserdampf destilliert, wonach 31 g eines nicht flüchtigen, rötlichen Rohproduktes resultierten, welches nur noch schwach nach Knoblauch roch.

Zur weiteren Reinigung wurden 150 g dieses Rohproduktes in 600 ml Benzol gelöst, die Lösung mit 300 ml Petroläther verdünnt und auf eine Säule von 3 kg Aluminiumoxyd der Aktivität II aufgezogen. Elution der Säule mit Lösungsmitteln steigender Polarität gab folgendes Chromatogramm:

Frakt.	Lösungsmittel	ml	Eluat	Bemerkungen
1-3	PAe-Bz 1:2	1500	Spuren	gelbes Öl
4-15	PAe-Bz 1:2	6000	17,801	gelbes Öl
16-18	PAe-Bz 1:2	1500	4,316	gelbliches Harz
19-25	Benzol	3500	12,684	Öl mit Kristallen
26-35	Benzol-Äther 9:1	5000	20,423	Öl mit Kristallen
36-48	Bz-Äther 9:1	6500	12,837	gelbliches Harz
49-64	Bz-Äther 3:1	8000	18,993	Kristalle mit Öl
65-75	Bz-Äther 1:1	5500	10,587	Kristalle mit Öl
76-83	Äther	4000	5,445	Kristalle mit Öl
84-91	Äther-Essigester 9:1	4000	5,592	gelber Schaum
92-98	Methanol	3500	19,271	brauner Schaum

Die vereinigten *Fractionen 4-15* (17,8 g) wurden in der Wärme $\frac{1}{2}$ Std. mit 200 ml einer 3-proz. Lösung von Kaliumhydroxyd in Methanol-Wasser (3:1) behandelt. Die erhaltene dunkelbraune Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, die wässrige Phase abgetrennt und mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert; erneutes Ausäthern, Waschen der organischen Phase mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung, Trocknung über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels gaben 3,52 g eines viskosen Öls, welches an einer Säule neutralen Aluminiumoxyds der Aktivität I-II chromatographiert wurde; die Benzoleluate (1,25 g) kristallisierten aus Äther-Hexan in farblosen, zu Drüsen zusammengeschlossenen Nadeln vom konstanten Smp. 83,5–84,5°; $[\alpha]_D = -29,6^\circ$ ($c = 0,78$); Ausbeute 650 mg. Zur Analyse gelangte ein viermal umkristallisiertes Präparat, welches 3 Tage im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet wurde.



Es liegt *Farnesiferol C* vor. IR.-Absorptionsspektrum (CHCl_3): Banden bei 1726, 1645 (Schulter), 1610 und 890 cm^{-1} . UV.-Absorptionsspektrum (Feinsprit): Maxima bei $327 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,24$) und $254 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,42$); Schultern bei $298 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,97$) und $243 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,58$).

³⁰⁾ Die Smp. sind *nicht korrigiert* und wurden in einer im Vakuum zugeschmolzenen Kapillare bestimmt; die spezifischen Drehungen wurden in einem Rohr von 1 dm Länge in *Chloroformlösung* gemessen.

Die *Fractionen 19–35* (33,1 g) wurden in 300 ml Benzol gelöst und an der 20fachen Menge neutralen Aluminiumoxyds der Aktivität I–II chromatographiert; die mit Benzol-Äther (1:1)- bzw. (1:2)-Gemischen erhaltenen Eluate (12,2 g) kristallisierten aus verdünntem Äthanol in derben Prismen, deren Smp. nach wiederholtem Umkristallisieren konstant bei 112,5–113,5 liegt; $[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c = 1,20$). Ausbeute 6,5 g. Zur Analyse wurde eine Probe 10 Tage im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$C_{24}H_{30}O_4$ Ber. C 75,36 H 7,91% Gef. C 75,40 H 8,07%

Es liegt *Farnesiferol B* vor. IR.-Absorptionsspektrum ($CHCl_3$): Banden bei 3590, 1726, 1645, 1605, 1100 und 890 cm^{-1} . UV.-Absorptionsspektrum (Feinsprit): Maximum bei $326\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,18$), Schultern bei $298\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,93$), $252\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,48$) und $242\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,60$).

Die *Fractionen 49–83* (35 g) lieferten beim Umkristallisieren aus verd. Äthanol prismatische Nadeln vom konstanten Smp. $155\text{--}155,5^\circ$; $[\alpha]_D = -55^\circ$ ($c = 0,71$). Ausbeute 18,3 g. Das Analysenpräparat wurde 5 Tage bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{24}H_{30}O_4$ Ber. C 75,36 H 7,91% Gef. C 75,43 H 8,00%

Es liegt *Farnesiferol A (I)* vor. IR.-Absorptionsspektrum ($CHCl_3$): Banden bei 3590, 1725, 1645, 1615, 1090, 890, 860 und 840 cm^{-1} . UV.-Absorptionsspektrum (Feinsprit): Maximum bei $324\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,2$), Schultern bei $298\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,94$), $250\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,34$) und $242\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,50$).

Saure Hydrolyse von Farnesiferol A (I). 1 g Substanz wurde in 20 ml Eisessig gelöst, die Lösung mit 20 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 45 Min. unter Rückfluss gekocht, wobei rasche Verfärbung eintrat. Nach dem Abkühlen wurden 50 ml Wasser zugeetzt und das Gemisch mit Essigester ausgeschüttelt. Die neutral gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete organische Phase hinterliess beim Abdampfen einen braunen Rückstand (872 mg), welcher mit Benzol digeriert wurde. Dabei schieden sich dunkelgefärbte Kristalle ab, die nach zweimaliger Sublimation im Hochvakuum bei 175° konstant bei $228\text{--}230^\circ$ schmolzen; Misch-Smp. mit authentischem Umbelliferon (II) ohne Erniedrigung. IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden bei 1708, 1610 und 905 cm^{-1} . UV.-Absorptionsspektrum (Feinsprit): Maximum bei $326\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,27$), Schultern bei $320\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,24$), $256\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,44$) und $244\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,57$). UV.-Absorptionsspektrum (0,01-n. KOH in Feinsprit): Maxima bei $387\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,31$) und $233\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,94$), Schultern bei $312\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,41$), $300\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,35$), $270\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,35$) und $242\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,86$).

O-Acetyl-farnesiferol-A (III). 200 mg Farnesiferol A (I) wurden 45 Min. mit 2 ml einer (1:1)-Mischung von Acetanhydrid und Pyridin auf dem Wasserbad behandelt. Das Lösungsmittel wurde dann im Wasserstrahlvakuum abgesogen und der Rückstand wiederholt aus verd. Äthanol umkristallisiert: Kurze, derbe Nadeln vom Smp. $142\text{--}144^\circ$, $[\alpha]_D = -55^\circ$ ($c = 1,00$), welche zur Analyse 4 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet wurden. IR.-Absorptionsspektrum ($CHCl_3$): Banden bei 1725, 1645, 1615, 900, 865 und 840 cm^{-1} ; IR.-Spektrum (KBr): Banden bei 1740, 1720, 1650, 1615, 910, 895 und 850 cm^{-1} .

$C_{26}H_{32}O_5$ Ber. C 73,56 H 7,60% Gef. C 73,22 H 7,52%

Verseifung dieses Produktes mit 3-proz. methanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung und übliche Aufarbeitung gab nahezu quantitativ Farnesiferol A vom Smp. $153\text{--}155^\circ$.

Oxydation von Farnesiferol A (I) zum Keton IV. – a) Nach OPPENAUER: Zu einer Mischung von 2 g Farnesiferol A, 20 ml frisch destilliertem Cyclohexanon und 250 ml abs. Toluol wurde bei 130° eine Lösung von 2 g Aluminiumisopropylat in 75 ml abs. Toluol innerhalb von 20 Min. getropft, wobei gleichzeitig aus dem Reaktionsgemisch ca. 150 ml Toluol abdestilliert wurden. Anschliessend wurde die Lösung 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten versetzte man das Gemisch mit 20 ml einer ges. wässrigen Lösung von SEIGNETTE-Salz und destillierte es mit Wasserdampf. Nachdem 1,5 l Destillat gesammelt worden waren, schüttelte man die zurückbleibende wässrige Lösung mit Chloroform aus. Neutralwaschen der organischen Phase, Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels lieferten 2,4 g eines immer noch nach Cyclohexanon

riechenden Öls, welches zur weiteren Reinigung an neutralem Aluminiumoxyd der Aktivität II chromatographiert wurde. Mit Benzol liessen sich insgesamt 1,67 g Substanz eluieren, die aus Methylenchlorid-Hexan in farblosen Plättchen vom Smp. 134–135° kristallisierte; $[\alpha]_D = -43^\circ$ ($c = 0,98$). Zur Analyse wurde eine Probe 4 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{24}H_{28}O_4$ Ber. C 75,76 H 7,42% Gef. C 75,58 H 7,59%

IR.-Absorptionsspektrum ($CHCl_3$): Banden bei 1730, 1712, 1615, 900 und 835 cm^{-1} . UV.-Absorptionsspektrum (Feinsprit): Maxima bei 324 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,17$) und 252 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,33$); Schultern bei 293 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,89$) und 242 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,49$).

b) *Mit Chrom(VI)-oxyd*: 160 mg Farnesiferol A wurden in 20 ml Aceton gelöst und mit 2 ml einer 8-n. nach KILIANI bereiteten Oxydationsmischung 4 Min. bei Zimmertemperatur behandelt. Die normale Aufarbeitung lieferte 127 mg eines kristallinen Produktes vom Smp. 131–133°, welches sich mit dem unter a) beschriebenen Präparat als identisch erwies.

Reduktion des Ketons IV mit Natriumborhydrid. Eine Lösung von 300 mg Substanz in 90-proz. wässrigem Methanol wurde 14 Std. mit 300 mg Natriumborhydrid stehen gelassen. Darauf wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, vorsichtig mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und in üblicher Weise aufgearbeitet. Es resultierten 220 mg Nadeln vom Smp. 151–153°, $[\alpha]_D = -51^\circ$ ($c = 0,80$); Misch-Smp. mit Farnesiferol A ohne Depression.

Selendehydrierung von Farnesiferol A (I). 300 mg Substanz wurden mit 240 mg pulverisiertem grauem Selen innig vermischt und in einen kleinen Rundkolben eingefüllt, an dem ein langes, mit einem Siphon versehenes Steigrohr angeschmolzen wurde. Das Gemisch erhitzte man 20 Std. im Metallbad auf 300°. Die abgekühlte Schmelze wurde fünfmal mit je 20 ml Hexan extrahiert. Die Aufarbeitung zwei solcher Ansätze ergab 189 mg gelbliches Öl, welches in Pentanlösung auf die 100fache Menge neutralen Aluminiumoxyds der Aktivität I aufgezogen wurde. Die mittleren Pentaneluate bildeten farblose Plättchen vom Smp. 111–112°, welche zur Analyse im Wasserstrahlvakuum bei 90–100° sublimiert wurden.

$C_{14}H_{16}$ Ber. C 91,25 H 8,75% Gef. C 91,24 H 8,81%

UV.-Absorptionsspektrum (Pentan): Banden bei 330 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,44$), 324 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,13$), 316 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,29$), 298 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,79$), 291 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,84$), 287 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,84$), 282 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,87$), 235 $m\mu$ ($\log \epsilon = 5,1$) und 228 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,90$).

Es liegt das 1,2,5,6-Tetramethylnaphthalin (VII) vor; Misch-Smp. mit authentischem Material vom Smp. 111–112° ohne Depression. Das daraus hergestellte 1,3,5-Trinitrobenzolat schmilzt bei 177–178°; Misch-Smp. mit authentischem Material ebenfalls ohne Depression.

Dehydrierung des Ketons IV mit Selen. 600 mg Substanz wurden in Anlehnung an die oben angegebene Vorschrift mit Selen dehydriert. Kontinuierliche Extraktion der Schmelze mit Äther im SOXHLET-Apparat lieferte 57 mg Substanz, welche an 4 g Silicagel chromatographiert wurden. Die Petroläther-Eluate (21 mg) zeigten den Smp. 112–113° und wurden auf Grund der Mischprobe als 1,2,5,6-Tetramethylnaphthalin identifiziert. Mit Petroläther-Benzol (1:2)-Gemisch liessen sich aus der Säule 4 mg Substanz eluieren, welche nach Sublimation im Hochvakuum bei 110° Kristalle vom Smp. 147° lieferte. Auf Grund des Smp., der positiven Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung und des typischen UV.-Absorptionsspektrums – in Feinsprit Banden bei 338 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,35$), 292 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,51$), 280 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,62$), 270 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,52$) und 240 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,13$) – liegt das bekannte 1,5,6-Trimethylnaphthalol-(2) (VIII) vor.

Oxydation von Farnesiferol A (I) mit Benzopersäure zum Epoxyd $C_{24}H_{30}O_5$ (VI). 300 mg Substanz wurden mit 10 ml einer Lösung von Benzopersäure in Chloroform versetzt, welche 58,3 mg Persäure/ml enthielt. Nach dreitägigem Stehen des Reaktionsgemisches konnte titrimetrisch ein Verbrauch von 1 Atom aktiven Sauerstoffs festgestellt werden. Die übliche Aufarbeitung des Oxydationsgemisches lieferte eine Substanz, die

aus Methanol umkristallisiert werden konnte. Zur Analyse wurde eine Probe vom konstanten Smp. 144–147°, $[\alpha]_D = -45^\circ$ ($c = 1,1$), 5 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{24}H_{30}O_5$ Ber. C 72,33 H 7,59% Gef. C 72,07 H 7,61%

IR.-Absorptionsspektrum ($CHCl_3$): Banden bei 3580, 1725, 1615, 880 und 835 cm^{-1} . UV.-Absorptionsspektrum (Feinsprit): Maxima bei 325 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,21$), 254 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,70$) und 244 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,63$), Schulter bei 296 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,04$).

Katalytische Hydrierung von O-Acetyl-farnesiferol-A (III) zum Tetrahydro-Derivat $C_{26}H_{36}O_5$ (V). 600 mg der Verbindung III, gelöst in 25 ml Eisessig, wurden in Gegenwart von 350 mg 10-proz. Palladiumkohle-Katalysator hydriert; die Wasserstoffaufnahme kam nach 7 Std. zum Stillstand und betrug 2,05 Mol. Die Lösung wurde durch Filtration über eine kleine Celtsäule vom Katalysator befreit, im Wasserstrahlvakuum eingeeengt und der Rückstand aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Zur Analyse wurde ein viermal umgelöstes Präparat vom Smp. 120–121°, $[\alpha]_D = +14^\circ$ ($c = 0,78$) 4 Tage im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{26}H_{36}O_5$ Ber. C 72,86 H 8,47% Gef. C 72,12 H 8,43%

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden bei 1775, 1725, 1625, 880 und 840 cm^{-1} .

Katalytische Hydrierung des Farnesiferols A (I) mit Platindioxyd-Katalysator in Eisessig. 300 mg Substanz, gelöst in 25 ml Eisessig, wurden mit 150 mg vorhydriertem Platindioxyd-Katalysator in Wasserstoffatmosphäre 8 Std. geschüttelt, wonach die Wasserstoffaufnahme 6,2 Mol. H_2 betrug und die Reaktion zum Stillstand kam. Das nach der üblichen Aufarbeitung gewonnene rohe Hydrierungsprodukt kochte man zwecks Isolierung der unverseifbaren Anteile mit 20 ml 3-proz. methanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung 20 Min. unter Rückfluss. Man erhielt so 130 mg eines neutralen Produktes, welches beim Stehen spontan kristallisierte. Nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther resultierten 85 mg Kristalle vom Smp. 183–185°, $[\alpha]_D = +29^\circ$ ($c = 0,82$). Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 140° Blocktemperatur sublimiert.

$C_{15}H_{28}O_2$ Ber. C 74,95 H 11,74% Gef. C 74,87 H 11,86%

Es liegt das *Diol IX* vor, welches auch in guter Ausbeute bei einer analogen Behandlung des Reduktionsproduktes V anfällt.

Das *Di-O-acetyl-Derivat* von IX schmilzt nach Kristallisation aus verd. Methanol bei 117–119°, $[\alpha]_D = +11,6^\circ$ ($c = 1,30$). Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 100° Blocktemperatur sublimiert.

$C_{19}H_{32}O_4$ Ber. C 70,33 H 9,94% Gef. C 70,35 H 9,96%

Keto-säure $C_{15}H_{24}O_3$ (X). 52 mg des Diols IX, gelöst in wenig Aceton, wurden 10 Min. mit 0,5 ml 8-n. KILIANI-Lösung behandelt. Die übliche Aufarbeitung gab 46 mg saurer Anteile, die nach wiederholtem Umlösen aus Äther-Petroläther konstant bei 94–95° schmolzen; $[\alpha]_D = +11,8^\circ$ ($c = 1,2$). Zur Analyse wurde eine Probe 4 Tage im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{15}H_{24}O_3$ Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,28 H 9,65%

Der daraus mit ätherischer Diazomethanlösung hergestellte *Methylester XI* schmolz bei 80–81° und wurde zur Analyse im Hochvakuum sublimiert. $[\alpha]_D = +19^\circ$ ($c = 0,9$).

$C_{16}H_{26}O_3$ Ber. C 72,14 H 9,84% Gef. C 72,08 H 9,89%

Überführung der Keto-säure $C_{15}H_{24}O_3$ (X) in die Desoxo-säure $C_{15}H_{26}O_2$ (XIII). – a) Nach CLEMMENSEN. 100 mg Substanz, gelöst in 0,7 ml Toluol und 4 ml Eisessig, wurden mit 1,65 g amalgamiertem Zink versetzt. Nach Zugabe von 2,5 ml konz. Salzsäure wurde das Gemisch 24 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei portionenweise noch weitere 2,5 ml konz. Salzsäure zugefügt wurden. Nach der Aufarbeitung erhielt man 103 mg Substanz, die nach viermaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol konstant bei 122–125° schmolzen; $[\alpha]_D = +42^\circ$ ($c = 1,10$). Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 100° sublimiert.

$C_{15}H_{26}O_2$ Ber. C 75,58 H 11,00% Gef. C 75,15 H 11,05%

b) *Nach* WOLFF-KISHNER: Die Lösung von 60 mg der Keto-säure X in 5 ml Äthanol und 15 ml Diäthylenglykol wurde mit 5 g Hydrazinhydrat versetzt und 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde mit 1,5 g Kaliumhydroxyd versetzt, das Gemisch vom Äthanol befreit und 3 Std. auf 190° erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte 60 mg Öl, welches durch Chromatographie an 6,5 g Silicagel gereinigt wurde. Die Benzolelate (41 mg) kristallisierten aus verd. Methanol: Smp. 121–123°, $[\alpha]_D = +42^\circ$ ($c = 1,10$); Misch-Smp. mit der unter a) beschriebenen Desoxo-säure XIII ohne Erniedrigung.

Hydroxy-säure $C_{15}H_{26}O_3$ (XV). Eine Lösung von 70 mg der Keto-säure X in 15 ml Dioxan wurde mit 200 mg Natriumborhydrid versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Umkristallisation des Rohproduktes aus Äther-Hexan lieferte 41 mg Kristalle vom Smp. 170–173°, $[\alpha]_D = +47^\circ$ ($c = 0,83$), welche zur Analyse im Hochvakuum bei 150° sublimiert wurden.

$C_{15}H_{26}O_3$ Ber. C 70,83 H 10,30% Gef. C 70,84 H 10,36%

Der entsprechende, mit Diazomethan bereitete *Methylester* kristallisierte aus verd. Methanol; Smp. 146–147°, $[\alpha]_D = +53^\circ$ ($c = 1,10$). Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 100° sublimiert.

$C_{16}H_{28}O_3$ Ber. C 71,60 H 10,52% Gef. C 71,48 H 10,43%

Abbau der Hydroxy-säure XV zum Diketon XX. 200 mg Hydroxy-säure XV wurden durch einstündiges Erwärmen in einem Acetanhydrid-Pyridin (1:1)-Gemisch auf dem Wasserbade acetyliert. Anschliessend saugte man das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum ab und verkochte den Rückstand zwecks Spaltung des eventuell vorhandenen gemischten Anhydrids mit 90-proz. Methanol. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 192 mg saure Reaktionsprodukte, die nach dreimaliger Kristallisation aus verd. Methanol bei 142–143° konstant schmolzen; $[\alpha]_D = +23^\circ$ ($c = 1,41$). Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum 5 Tage bei 40° getrocknet.

$C_{17}H_{28}O_4$ Ber. C 68,89 H 9,52% Gef. C 68,78 H 9,43%

Es liegt die *Acetoxy-säure XVI* vor. 900 mg davon wurden nun mit 2 ml Thionylchlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsabschluss auf dem Wasserbade 10 Min. unter Rückfluss erwärmt. Der Überschuss an Thionylchlorid wurde anschliessend im Vakuum abgesaugt, das rohe Säurechlorid mehrmals unter Zugabe von Benzol zur Trockne eingedampft, dann in einigen ml abs. Benzol gelöst und diese Lösung unter Rühren zu einer Benzollösung von Dimethylcadmium getropft, welche einen ca. zehnfachen Überschuss des Reagens enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht, anschliessend mit Eis versetzt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhielt so 850 mg Rohprodukt, das in einem Benzol-Äther (9:1)-Gemisch gelöst und durch eine kleine Säule neutralen Aluminiumoxyds der Aktivität II filtriert wurde. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Äther-Hexan schmolz das Präparat bei 154–155°; $[\alpha]_D = -1,1^\circ$ ($c = 0,70$). Zur Analyse wurde eine Probe bei 130° im Hochvakuum sublimiert.

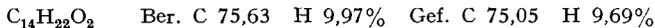
$C_{18}H_{30}O_3$ Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,33 H 10,35%

Es liegt das *O-Acetyl-methylketon XVII* vor. Zwecks Überführung in das Diol IX wurden 100 mg der Verbindung XVII 10 Tage bei 20° mit einer Lösung von 15 mg Benzopersäure in 1 ml Chloroform in Gegenwart von 15 mg p-Toluolsulfosäure oxydiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 82 mg eines rohen Diacetates, welches ohne weitere Reinigung mit einer 5-proz. methanolischen Lösung von Kaliumhydroxyd auf dem Wasserbade verseift wurde. Durch Chromatographie des Reaktionsproduktes an neutralem Aluminiumoxyd der Aktivität II erhielt man 33 mg Kristalle, deren Smp. nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 76–77° lag; $[\alpha]_D = -11^\circ$ ($c = 0,47$). Das Analysenpräparat wurde vor der Verbrennung im Hochvakuum geschmolzen.

$C_{14}H_{26}O_2$ Ber. C 74,28 H 11,58% Gef. C 74,10 H 11,68%

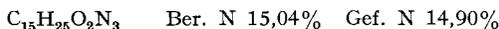
Es liegt das *Diol XIX* vor. 100 mg dieses Diols, gelöst in 15 ml Aceton, wurden nun 5 Min. bei Zimmertemperatur mit 0,8 ml einer 8-n. KILIANI-Lösung oxydiert. Nach der

Aufarbeitung erhielt man 85 mg eines Öls, welches noch mit 5-proz. methanolisch-wässriger Kalilauge 90 Min. auf dem Wasserbade erwärmt wurde. Das in üblicher Weise isolierte Reaktionsprodukt kristallisierte nach der Destillation im Hochvakuum und zeigte den Smp. 42–43°, $[\alpha]_D = +64^\circ$ ($c = 1,0$).

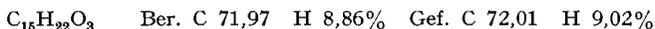


Es liegt das *Diketon XX* vor.

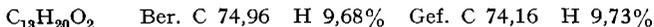
Das aus dem *Diketon XX* mit Semicarbazidacetat-Lösung bei Zimmertemperatur bereitete *3-Monosemicarbazon XXI* kristallisierte aus verdünntem Methanol. Smp. 204–206°; $[\alpha]_D = +53^\circ$ ($c = 0,78$). (Für das enantiomere Monosemicarbazon XXIII^{15a}) fanden wir $[\alpha]_D = -54^\circ$ ($c = 0,90$).)



Ungesättigte Keto-säure C₁₅H₂₂O₃ (XXIV). Zur Lösung von 2 g Farnesiferol A (I) in 25 ml Eisessig wurden bei 50° 6 ml einer Lösung von 10 g Chrom(VI)-oxyd in 20 ml Wasser langsam getropft, wobei man die Temperatur des Gemisches allmählich bis zum Siedepunkt erhöhte. Darauf wurde das Oxydationsgemisch weitere 4 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, auf Wasser gegossen und aufgearbeitet. Die in verd. Sodalösung löslichen Anteile, 530 mg, chromatographierte man an einer Säule von 25 g Silicagel. Mit Äther liessen sich 130 mg Kristalle eluieren, deren Smp. nach dreimaliger Kristallisation aus Äther-Hexan bei 179–180° lag; $[\alpha]_D = -60^\circ$ ($c = 1,00$). Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 100° sublimiert. IR.-Absorptionsspektrum (CHCl₃): Banden bei 1700, 1645 und 905 cm⁻¹.



Diketon C₁₃H₂₀O₂ (XXV). Durch eine Lösung von 47 mg der Verbindung XXIV in 5 ml Methylenchlorid wurde bei –50° ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom bis zum Bestehen einer blauen Färbung geleitet. Das Lösungsmittel wurde darauf vorsichtig im Wasserstrahlvakuum abgesogen und der Rückstand kurze Zeit mit wenig Wasser verkocht. Man erhielt 30 mg Neutralteile, welche in Benzollösung durch eine kurze Säule von neutralem Aluminiumoxyd der Aktivität II filtriert wurden. Nach wiederholter Kristallisation aus Äther-Hexan und Sublimation im Hochvakuum bei 100° schmolz das Präparat bei 119–120°; $[\alpha]_D = +142^\circ$ ($c = 0,42$).



Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSE) sowie im mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AG., Basel (Leitung Dr. H. GYSEL) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Frl. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen. Herr H. GROSSMANN hat eine grössere Menge des *Asa-foetida*-Harzes aufgearbeitet.

SUMMARY

From the non-volatile, neutral fraction of *Asa foetida* (*Umbelliferae*) 3 isomeric compounds C₂₄H₃₀O₄, designated farnesiferol A, B, and C, have been isolated. Farnesiferol A (I) is a mixed ether of umbelliferone with a sesquiterpene moiety of the bicycloprenylic type. It might arise biogenetically by oxidative cyclisation of the known umbelliprenine (XXXII).

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich