

SUMMARY

Reduction of the 11-keto to the 11 β -hydroxyl group in the 16 α -methylated allo-pregnanes II and VIIIb has been accomplished. In the case of the 20-enol acetate II, sodium borohydride was used, whereas in the case of the 11,20-diketone VIIIb, prepared in a conventional manner from II, selective catalytic hydrogenation was employed.

The 11 β -hydroxyl group was eliminated in compounds IVb and XI by treatment with perchloric acid in tetrahydro-furan. In the 11 α -series the 9,11-double bond was introduced in nearly quantitative yield by treatment of the 11 α -mesylate XIIId or 11 α -tosylate XIIe (prepared from VI by bromination, acetoxylation, dehydrogenation with N-bromo-acetamide and esterification of the 11 α -hydroxyl group) with lithium chloride in dimethylformamide.

Selenium dehydrogenation of XIV gave the $\Delta^{1:4;9,11}$ -triene XIII.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel,
Pharmazeutische Abteilung

274. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene

127. Mitteilung¹⁾

Über die Inhaltsstoffe der *Asa foetida* II. Farnesiferol B und C

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

(10. X. 59)

In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe wurde die Isolierung der isomeren Farnesiferole A, B und C, C₂₄H₃₀O₄, aus den schwerflüchtigen Bestandteilen des *Asa-foetida*-Harzes beschrieben und für das Farnesiferol A die Strukturformel I gesichert¹⁾. Nachfolgend berichten wir über Versuche, die zur Konstitutionsaufklärung der Isomeren B und C führten.

1. Konstitution und Konfiguration des Farnesiferols B

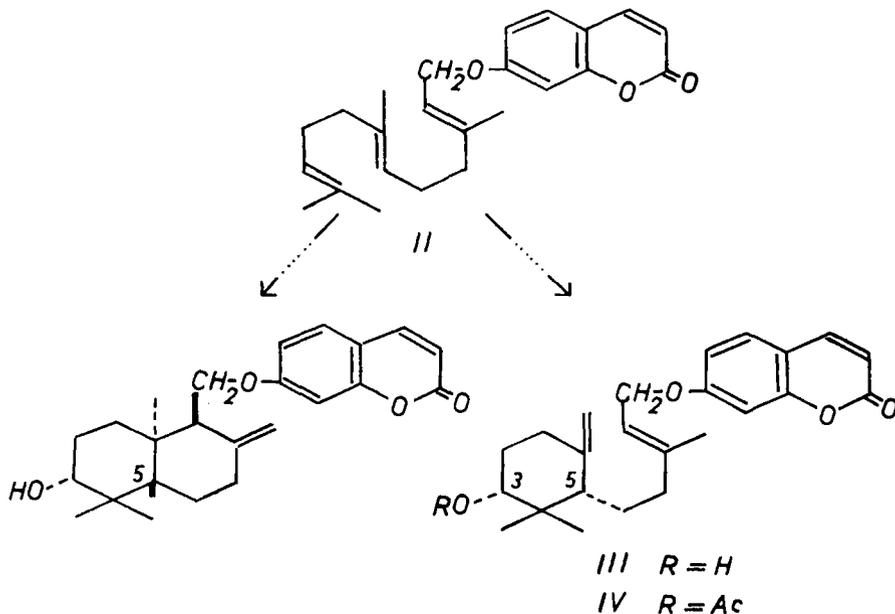
Die UV.-Absorptionskurve des Farnesiferols B weist Maxima bei 326, 298, 252 und 242 m μ , log ϵ = 4,18, 3,93, 3,48 bzw. 3,60 auf, deren Lagen mit denjenigen des Isomeren A praktisch übereinstimmen. Auch das charakteristische IR.-Spektrum des Isomeren B, in welchem eine für nicht assoziierte Hydroxylgruppen (3590 cm⁻¹) sowie mehrere für Cumarinderivate typische Banden (1726, 1605 und 1100 cm⁻¹) (Chloroform) auftreten, liess nahe strukturelle Beziehungen zwischen den beiden Isomeren vermuten. Diese spektroskopischen Befunde führten zur Arbeitshypothese, dass im Farnesiferol B ein weiterer Äther des Umbelliferons mit einer neuen C₁₅-Komponente vorliege. In der Tat gelang es auch, bei der säurekatalysierten Hydrolyse das Umbelliferon zu isolieren; dagegen waren alle Versuche, aus dem Hydrolysenprodukt die nicht aromatische Komponente des Äthers zu fassen, erfolglos.

Eine erste Auskunft über die Struktur dieses Teils der Molekel lieferten die folgenden einfachen Versuche: die vierte, bei der Hydrolyse nicht erfasste Sauerstoff-

¹⁾ 126. Mitt.: Helv. **41**, 2278 (1958).

funktion liegt hier in Form einer nicht gehinderten Hydroxylgruppe vor, da die Behandlung des Farnesiferols B mit Acetanhydrid-Pyridin bei 20° zur Bildung eines O-Acetyl-Derivates $C_{26}H_{32}O_5$ führte. Ferner konnte aus dem Verbrauch von zwei Sauerstoffatomen bei der Oxydation mittels Benzoeperensäure in Chloroform sowie aus der Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff bei der katalytischen Hydrierung mit einem 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator in Eisessiglösung geschlossen werden, dass die C_{15} -Komponente einen carbocyclischen Ring sowie 2 Doppelbindungen enthält²⁾. Die bei 1645 und 890 cm^{-1} im IR.-Spektrum des Farnesiferols B auftretenden Banden liessen vermuten, dass mindestens eine dieser beiden Doppelbindungen in der Gruppierung $>C=CH_2$ vorliegt.

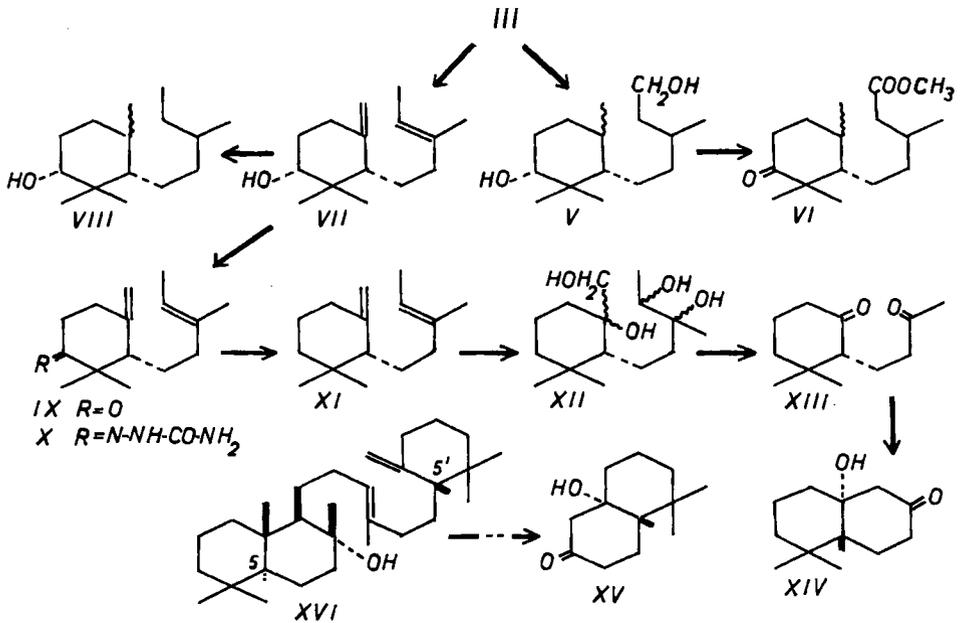
Bereits in diesem Stadium der Untersuchung konnte man auf Grund biogenetischer Betrachtungen eine arbeitshypothetische Formel für das Farnesiferol B entwickeln, welche für die Strukturaufklärung wegweisend war. Nimmt man an, dass diese Verbindung wie auch das Isomere A durch oxydative Cyclisation des Umbelliprenins (II) gebildet wird, und dass die Cyclisation nach der Ausbildung eines Cyclohexanringes durch Abspaltung eines Protons abgeschlossen wird, so lässt sich für das Farnesiferol B die Formel III ableiten, welche alle Eigenschaften dieser Verbindung zufriedenstellend erklärt. Es gelang uns, die Richtigkeit dieser Formel durch die folgenden Versuche zu beweisen:



Die katalytische Hydrierung des Farnesiferols B mit Platindioxyd-Katalysator in Eisessiglösung führte nach Verbrauch von 7 Mol. Wasserstoff, unter Hydrogenolyse der Äthergruppierung, zu einem in reiner Form nicht gefassten, gesättigten Diol V, welches durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxyd in Anwesenheit von Schwefelsäure

²⁾ Bei der katalytischen Hydrierung wird auch die 3,4-Doppelbindung des Umbelliferonanteils abgesättigt, was den Verbrauch von 3 Mol. Wasserstoff erklärt.

und anschliessende Veresterung der anfallenden Säuren mit Diazomethan in den öligen Ketoester VI, $C_{16}H_{28}O_3$, übergeführt wurde. Daraus folgt, dass das eine Hydroxyl des Diols V primär und das andere sekundär ist; letzteres dürfte mit dem Hydroxyl des Ausgangsmaterials identisch sein.

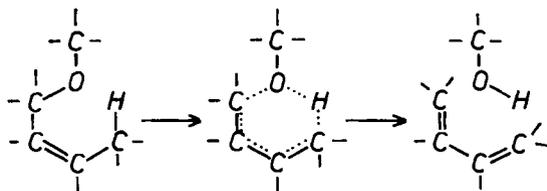


Es gelang ferner, die Äthergruppierung von III auf zwei weiteren Wegen zu spalten. Erhitzte man das Farnesiferol B im Hochvakuum auf 200°, so liess sich aus dem leichtflüchtigen Teil der Pyrolysenprodukte das Umbelliferon mühelos isolieren. Diesen glatten Zerfall von III kann man durch die spezielle gegenseitige Lage der dreifach substituierten Doppelbindung und des aromatischen Ringes erklären³⁾. Die nach dem Schema *a* verlaufende Pyrolyse von III ist dagegen aus strukturellen Gründen beim Farnesiferol A (I) nicht möglich, so dass unter Bedingungen, die zum vollständigen Zerfall von III führen, dieses Isomere völlig stabil ist⁴⁾.

³⁾ Pyrolytische Spaltung von phenolischen Allyl-äthern unter Bedingungen einer CLAISEN-Umlagerung sind wiederholt in der Literatur beschrieben worden; vgl. z. B. D. S. TARBELL, *Organic Reactions*, Vol. II, S. 1, New York, 1944. Substituenten in γ -Stellung zum Äthersauerstoff scheinen die Spaltung gegenüber der normalen Umlagerungsreaktion zu fördern. So konnten wir beobachten, dass Umbelliferon- γ,γ -dimethylallyl-äther und Umbelliferon-geranyl-äther beim Erhitzen auf 200° Umbelliferon in 70- bzw. 80-proz. Ausbeute abspalten, und dass Geranoxybenzol bei dieser Temperatur 80% Phenol freisetzt. Unter den gleichen Bedingungen erleidet Umbelliferon-allyl-äther in 67-proz. Ausbeute die normale CLAISEN-Umlagerung (vgl. auch B. KRISHNASWAMY & T. R. SESHADRI, *Proc. Ind. Acad. Sci.* **13** A, 43 (1941)).

⁴⁾ Auf Grund des in *a* skizzierten Reaktionsmechanismus scheint es prinzipiell möglich, aus der Struktur der bei der Pyrolyse frei werdenden Dienkomponente auf die Geometrie der ursprünglichen Doppelbindung Schlüsse zu ziehen. Unter den im experimentellen Teil beschriebenen Bedingungen konnte jedoch in unserem Falle die Dienkomponente in reiner Form nicht isoliert werden, wohl infolge sekundärer Umwandlungen, die sie im Laufe der Reaktion erleidet.

Für präparative Zwecke bedeutsamer war dagegen die glatte reduktive Spaltung der Äthergruppierung des Farnesiferols B mit Natrium in flüssigem Ammoniak, die ebenfalls durch die allylische Doppelbindung ermöglicht wird⁵⁾. Es entstand dabei in hoher Ausbeute der zweifach ungesättigte Alkohol VII, $C_{15}H_{28}O$, der bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Kohle-Katalysator in Eisessig-Lösung das gesättigte Tetrahydroderivat VIII, $C_{15}H_{30}O$, lieferte. Oxydation des Alkohols VII mit Chrom(VI)-oxyd-Pyridin ergab das zweifach ungesättigte Keton IX, $C_{15}H_{24}O$, dessen Ketogruppe mit den beiden Doppelbindungen nicht konjugiert ist (im UV.-Absorptionsspektrum fehlt eine für einfach bzw. zweifach ungesättigte, konjugierte



a)

Ketone charakteristische Bande; IR.-Bande: 1710 cm^{-1} , Chloroform). Dieses flüssige Keton wurde über das kristalline Semicarbazon X gereinigt und das letztere nach WOLFF-KISHNER zum Kohlenwasserstoff XI, $C_{15}H_{26}$, reduziert. Oxydation von XI mit Osmium(VIII)-oxyd zum Tetrol XII, $C_{15}H_{30}O_4$, und Spaltung des letzteren mit Blei(IV)-acetat lieferte Formaldehyd, Acetaldehyd sowie schwerflüchtige Spaltprodukte, die hauptsächlich aus dem Diketon XIII bestanden und zur Reinigung an einer Säule aus Aluminiumoxyd chromatographiert wurden. Auf diese Weise liess sich allerdings das Abbauprodukt XIII nicht als solches isolieren, da es infolge einer durch Aluminiumoxyd bewirkten Cyclisation in ein kristallines Hydroxyketon $C_{12}H_{20}O_2$ (XIV) überging, das sich als ein teilweise racemisiertes optisches Antipode der Verbindung XV erwies, die vor mehreren Jahren in unserem Laboratorium beim Abbau des tricyclischen Triterpenalkohols Ambrein (XVI) erhalten worden war⁶⁾.

Die Konstitution der enantiomeren Hydroxyketone XIV und XV verdient eine Erläuterung, da es denkbar ist, dass die Cyclisation der Diketone, welche als ihre Vorstufe dienen, auch einen anderen Weg einschlagen kann, unter Ausbildung des Isomeren *b*⁷⁾. Die Zuteilung der Konstitutionsformeln XIV bzw. XV für das Cyclisationsprodukt wird jedoch in unserem Falle durch das Protonenresonanzspektrum

⁵⁾ Vgl. A. J. BIRCH & H. SMITH, *Quarterly Review* **12**, 32 (1958).

⁶⁾ L. RUZICKA & F. LARDON, *Helv.* **29**, 912 (1946). – In dieser Arbeit wurde die spez. Drehung des Hydroxyketons XV nicht angegeben. Durch Wiederholung dieser Versuche haben wir uns vergewissert, dass das Produkt der Cyclisation stets in optisch aktiver Form anfällt.

⁷⁾ Ein solcher Cyclisationsmodus ist bei analog gebauten Diketonen der Steroidreihe beobachtet worden, vgl. z. B. S. A. JULIA, A. ESCHENMOSER, H. HEUSSER & N. TARKÖY, *Helv.* **36**, 1885 (1953), sowie W. S. JOHNSON & Mitarb., zitiert in J. D. ROBERTS, *Nuclear Magnetic Resonance*, S. 36ff., McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, Toronto, London 1959.

dieser Verbindung (Fig. 1) gestützt⁸⁾. In Deuteriochloroformlösung tritt ein Signal bei 6,29 p.p.m. auf, welches von der geminalen Dimethylgruppe verursacht wird. Die zwei Signale bei 5,74 p.p.m. und 4,93 p.p.m. können den Gerüstprotonen bzw. den 4 Methylenprotonen in α -Stellung zur Carbonylgruppe zugeordnet werden, während ein Signal für eine dritte Methylgruppe, wie sie von einer Formelvariante *b* verlangt wird, im Spektrum nicht wahrgenommen werden kann.

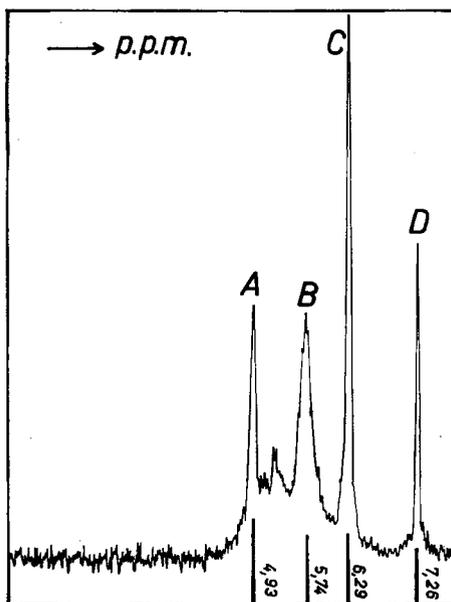


Fig. 1. Protonenresonanzspektrum des Hydroxyketons XV

Lösungsmittel: Deuteriochloroform; Frequenz: 25 MHz; interne Referenz: Tetramethylsilan
 A = $\text{CH}_2\text{-CO}$; B = Gerüstprotonen; C = $(\text{CH}_3)_2\text{C}$; D = Tetramethylsilan

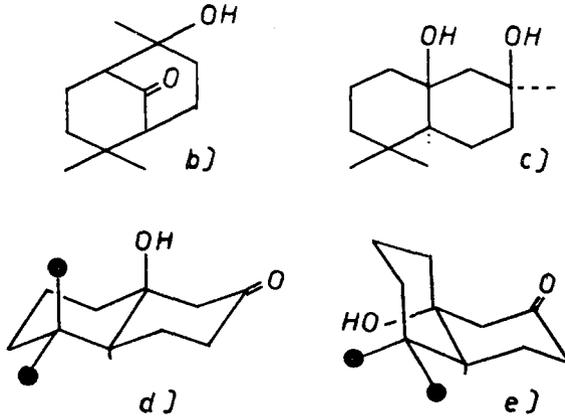
Eine unabhängige Bestätigung für die Richtigkeit der Formel XV haben inzwischen STORNI & ESCHENMOSER⁹⁾ geliefert, denen es gelungen ist, durch Einwirkung von Methylmagnesiumbromid auf XV das Diol *c* herzustellen, dessen Konstitution unlängst bewiesen worden ist¹⁰⁾. Diese Umwandlung liefert zusätzlich einen Beweis für die *trans*-Verknüpfung des Ringsystems von XV. Zum gleichen Resultat sollte man prinzipiell auch durch Konstellationsanalyse gelangen, unter der Annahme, dass die relative Konfiguration von XV thermodynamisch kontrolliert ist: der abgeschätzte Energieunterschied zwischen der *trans*-Form *d* und der stabileren der beiden möglichen *cis*-Formen *e* ist allerdings in diesem speziellen Falle zu gering, um eine eindeutige Ableitung zu erlauben.

⁸⁾ Dieses Spektrum wurde freundlicherweise von Herrn P. BOMMER, physik.-chem. Laboratorium der ETH (Leitung Prof. Hs. H. GÜNTARD), aufgenommen. Herrn Dr. L. M. JACKMAN, Dept. of Chemistry, Imperial College of Science and Technology, London, danken wir für die Diskussion dieses Spektrums.

⁹⁾ Wir danken Herrn PD. Dr. A. ESCHENMOSER für die Mitteilung dieser unveröffentlichten Versuche.

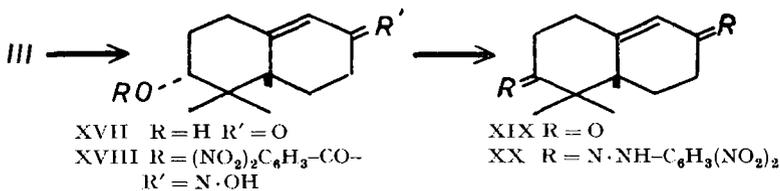
¹⁰⁾ A. G. ARMOUR, G. BÜCHI, A. ESCHENMOSER & A. STORNI, *Helv.* **42**, 2233 (1959).

Unter Zugrundelegung der gesicherten Struktur XIV des Cyclisationsproduktes ist es jetzt möglich, die absolute Konfiguration des C-Atoms 5 im Farnesiferol B abzuleiten. Die Rotationsdispersionskurve¹¹⁾ des enantiomeren Cyclisationsproduktes XV aus Ambrein zeigt einen negativen COTTON-Effekt, und ihr Verlauf ist annähernd spiegelbildlich zu demjenigen eines gesättigten 3-Keto-5 α -Steroids¹²⁾. Daraus folgern wir, dass diesem Produkt die in Formel XV angegebene absolute Konfiguration zukommt, während die antipode Verbindung aus Farnesiferol B durch XIV richtig dargestellt ist. Die zwei Farnesiferole A und B stimmen somit in bezug



auf das C-Atom 5 konfiguratv überein. Das gleiche trifft auch in der antipoden Reihe für die C-Atome 5 und 5' des Triterpens Ambrein zu, dessen Konfiguration am C-5' bisher unbekannt war.

Zur Festlegung der Haftstelle der Hydroxylgruppe im Farnesiferol B wurde schliesslich diese Verbindung ozonisiert. Als leichtflüchtiges Ozonisationsprodukt konnte dabei lediglich Formaldehyd nachgewiesen werden. Nach Behandlung des



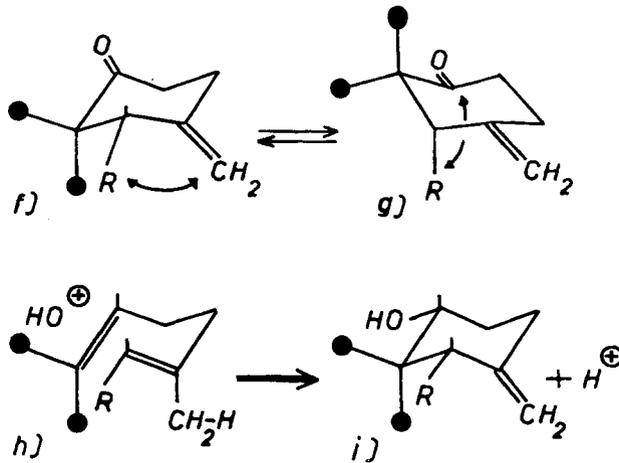
nicht flüchtigen amorphen Ozonisationsproduktes mit 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge resultierte ein bicyclisches α,β -unges. Keton XVII, welches in Form des Oxim-3,5-dinitrobenzoates XVIII charakterisiert wurde. Oxydation von XVII mit Chrom(VI)-oxyd-Schwefelsäure ergab ein Diketon $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (XIX), das im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 242 μ , $\log \epsilon = 4,20$, aufweist und durch Behandlung mit Basen nicht isomerisiert werden konnte. Die spektroskopischen Da-

¹¹⁾ Die Kurve wurde von Dr. T. BÜHRER, physik.-chem. Laboratorium der ETH (Leitung Prof. Hs. H. GÜNTARD), aufgenommen, wofür wir ihm auch hier danken.

¹²⁾ Vgl. C. DJERASSI, Bull. Soc. chim. France 1957, 741, Fig. 5, 11.

ten von XIX sowie die Beständigkeit des Hydroxyketons XVII gegenüber Alkalien schliessen als Haftstellen des Hydroxyls dieses Zwischenproduktes, also auch des Farnesiferols B, die Kohlenstoffatome 1, 2, 6 und 7 aus. Diese Umwandlungen sind somit für die biogenetisch bevorzugte Stellung 3 indirekt beweisend.

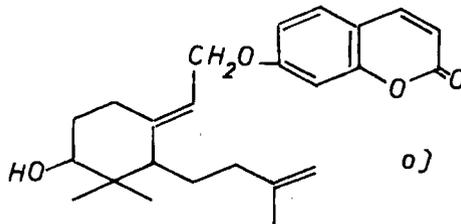
Was die Konfiguration der Hydroxylgruppe anbelangt, so fehlen bisher Versuche, die eine genaue Ableitung gestatten würden. Wir wollen hier lediglich festhalten, dass die Reduktion mit Natriumborhydrid des aus Farnesiferol B durch Oxy-



dation mit Chrom(VI)-oxyd erhältlichen öligen Ketons nicht den natürlichen Alkohol, sondern ein Gemisch von schwer trennbaren Diastereomeren liefert. Ein solches Verhalten kann jedoch nicht ohne weiteres zugunsten einer axialen Lage der Hydroxylgruppe ausgewertet werden, sondern es scheint hier vielmehr durch die Tatsache bedingt, dass auf der Ketonstufe die zwei Konstellationen *f* und *g* auf annähernd gleichem Energieniveau liegen (Destabilisierung von *f* durch 1-Alkyleffekt und Stabilisierung von *g* durch 2-Alkyleffekt¹³). Mangels genauerer Daten teilen wir daher dem Hydroxyl des Farnesiferols B die äquatoriale α -Lage zu, welche auf Grund des biogenetischen Schemas plausibler erscheint (vgl. *h* \rightarrow *i*)¹⁴).

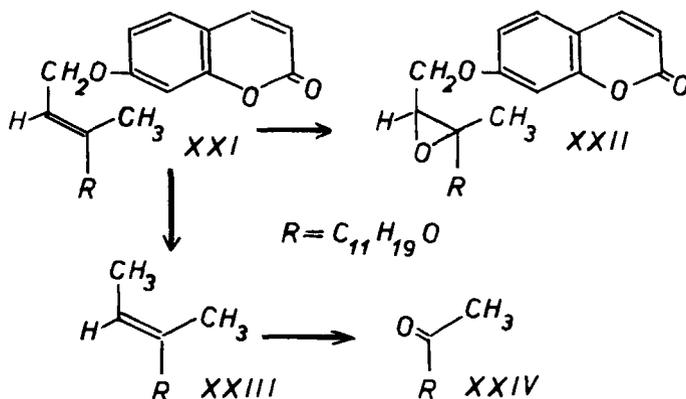
¹³) Vgl. W. KLYNE, *Experientia* **12**, 119 (1956).

¹⁴) Streng genommen kann auf Grund der besprochenen Abbauersuche für Farnesiferol B die Struktur *o* nicht ausgeschlossen werden, die wir jedoch aus biogenetischen Gründen verwerfen wollen.



2. Konstitution des Farnesiferols C

Im Farnesiferol C, $C_{24}H_{30}O_4$, welches aus dem *Asa-foetida*-Harz nur in bescheidener Ausbeute isoliert werden konnte, liegt anhand spektroskopischer Befunde ebenfalls ein gemischter Äther des Umbelliferons und einer Sesquiterpenkomponente vor. Die Abspaltung des Umbelliferons beim Erhitzen dieser Verbindung auf 220° zeigte, dass auch hier eine Doppelbindung in Allylstellung zur phenolischen Sauerstofffunktion vorliegen könnte (vgl. Partialformel XXI). Diese dürfte die einzige Doppelbindung des nicht aromatischen Teiles der Molekel sein, da bei der Oxydation des Farnesiferols C mit Benzoepersäure lediglich ein Monoepoxyd $C_{24}H_{30}O_5$ (XXII) gebildet wird.



Auch beim Isomeren C führte die Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak zur glatten Bildung eines niedermolekularen alicyclischen Spaltstückes. Man erhielt dabei eine einfach ungesättigte Verbindung $C_{15}H_{26}O$ (XXIII), deren einzige Doppelbindung mit der allylischen Doppelbindung des Naturstoffes übereinstimmen dürfte. Über die Umgebung dieser Doppelbindung gaben Auskunft die folgenden mit dem Spaltstück XXIII durchgeführten Abbaureaktionen:

Bei der Oxydation von XXIII mit Osmium(VIII)-oxyd und Nachbehandlung des in reiner Form nicht isolierten Diols mit Blei(IV)-acetat resultierten Acetaldehyd und eine Carbonylverbindung XXIV, die ein kristallines Semicarbazon $C_{14}H_{25}O_2N_3$ lieferte. Behandlung von XXIV mit Jodlauge ergab ferner Jodoform. Aus diesen Ergebnissen folgt, dass die Doppelbindung des Hydrogenolysenproduktes XXIII und somit auch die mit ihr übereinstimmende allylische Doppelbindung des Farnesiferols C dreifach substituiert ist, wobei in dem Naturstoff einer der Substituenten eine Methylgruppe darstellt.

Die vierte Sauerstofffunktion des Farnesiferols C liegt weder als eine Hydroxyl- noch als eine Carbonyl-Gruppe vor, wie dies aus dem Fehlen der entsprechenden Banden im IR.-Spektrum des Naturstoffes sowie seines Hydrogenolysenproduktes XXIII gefolgert werden kann. Man muss daher das Vorliegen einer zweiten Ätherfunktion postulieren, die ein Teil eines vier- oder höhergliedrigen Ringes sein muss, da nach energischer Behandlung des Farnesiferols C mit Acetanhydrid bei Siedehitze das Ausgangsmaterial zurückgewonnen wird, ein Befund, der das Vorliegen eines Epoxyds mit Sicherheit ausschliesst. Da die kleine zur Verfügung stehende Menge

des Farnesiferols C für einen weiteren chemischen Abbau nicht ausreichte, versuchten wir einen Einblick in dessen Struktur durch Protonenresonanzmessungen zu gewinnen. Besonders geeignet für eine solche Messung schien das Spaltprodukt XXIII. Das in Deuteriochloroform bei 60 MHz aufgenommene Spektrum^{1b)} dieser Substanz (Fig. 2) zeigt ein um 6,23 p.p.m. zentriertes Doublett, welches einer geminalen Dimethylgruppe (*j*) zuzuordnen ist. Das Signal bei 5,95 p.p.m. gehört einer weiteren Methylgruppe (*k*) an, welche kein Wasserstoffatom in α -Stellung trägt, ist doch die Linie nicht in ein Doublett aufgespalten; die deutliche Verschiebung dieses Signals gegenüber demjenigen der geminalen Dimethylgruppe macht es wahrscheinlich, dass die Methylgruppe direkt mit einer Sauerstofffunktion gebunden ist. Das Signal bei 5,66 p.p.m. wird von den an der Doppelbindung haftenden Methylgruppen (*l*) verursacht. Das Vinylproton ist durch ein Signal bei 2,15 p.p.m. charakterisiert und schliesslich lässt sich das Signal bei 3,60 p.p.m. den Protonen in α -Stellung zum Sauerstoffatom zuordnen. Besonders aufschlussreich ist der Vergleich der Intensitäten der zwei letztgenannten Signale, welche zueinander im Verhältnis 1,13:1 stehen. Da in der untersuchten Verbindung lediglich 1 Vinylproton (*m*) enthalten ist, kann man daraus auf die sekundär-tertiäre Natur der Ätherfunktion (*n*) zurückschliessen, eine Anordnung, die auch mit der bereits diskutierten Form des Signals bei 5,95 p.p.m. kongruent ist.

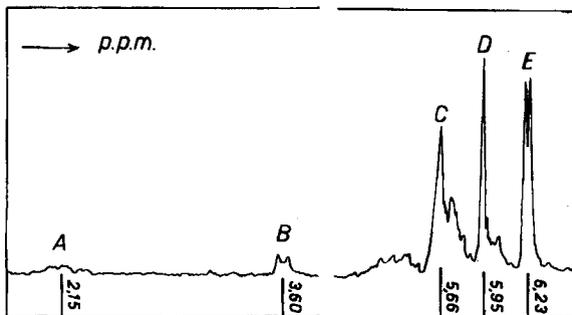
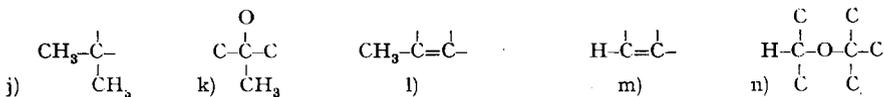
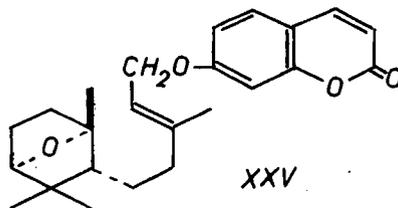


Fig. 2. Protonenresonanzspektrum von XXIII

Lösungsmittel: Deuteriochloroform; Frequenz 60 MHz; interne Referenz: Tetramethylsilan
 A = H-C=C; B = H-C-O-; C = CH₃-C=C; D = CH₃-C-O-; E = (CH₃)₂C<



^{1b)} Für die Aufnahme und Diskussion dieses Spektrums sind wir Herrn Dr. L. H. PIETTE, VARIAN ASSOCIATES, Palo Alto, USA, zu Dank verpflichtet.

Unter der plausiblen Annahme, dass auch Farnesiferol C seine Entstehung einer oxydativen Cyclisation des Umbelliprenins (II) verdankt, führt die Integration der auf diese Art abgeleiteten Strukturelemente *j-n* **zwangsläufig** zur Aufstellung der Strukturformel XXV¹⁶⁾. Einfachheitshalber ist in dieser Formel die Stereochemie derjenigen der Isomeren A und B willkürlich angepasst worden. Farnesiferol C würde somit formell ein sekundäres Umwandlungsprodukt des Farnesiferols B darstellen, welches durch Anlagerung der sek. Hydroxylgruppe an die exocyclische Doppelbindung bzw. deren kationisches Äquivalent entsteht.

3. Abschliessende Betrachtungen

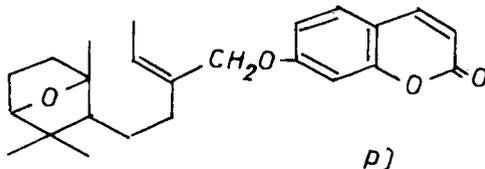
In der Systematik der Terpenverbindungen stellen die Strukturen des Umbelliprenins und der Farnesiferole A, B und C ein bemerkenswertes Beispiel für die Variation der biologischen oxydativen Cyclisation einer Polyenseitenkette dar, welche bisher bei Sesquiterpenen nur in Ausnahmefällen beobachtet wurde¹⁷⁾. Die Ätherverknüpfung der Terpenkomponente mit dem Umbelliferon ist nicht ungewöhnlich, sind doch bereits früher ähnliche Äther des Umbelliferons mit einer isoprenoïden C₅- und C₁₀-Seitenkette in der Natur aufgefunden worden¹⁸⁾, ein Sachbestand, welchem durch die postulierte kationoide Aktivität des aliphatischen Terpenvorläufers leicht Rechnung getragen werden kann¹⁹⁾. Die Fähigkeit zur oxydativen Cyclisation der Farnesolkette scheint die *Asa-foetida*-Pflanze mit anderen Umbelliferen-Arten zu teilen, wie die Isolierung von Farnesiferol A aus dem mit *Asa* botanisch verwandten *Galbanum* zeigt²⁰⁾. Reizvoll in diesem Zusammenhang erscheint die Strukturklärung anderer in Umbelliferen vorkommenden Cumarinderivate mit 24 Kohlenstoffatomen, über welche wir später zu berichten gedenken.

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 dieser Arbeit ermöglichte.

Experimenteller Teil²¹⁾

A. Versuche in der Farnesiferol-B-Reihe. – *O-Acetylfarnesiferol B (IV)*. 200 mg Farnesiferol B (III) wurden 45 Min. mit 1 ml Acetanhydrid und 1 ml Pyridin auf dem Wasserbade erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Wasserstrahlvakuum abgesogen und der Rückstand

¹⁶⁾ Diese Annahme schliesst automatisch die Formelvariante *p* aus, welche sonst mit den Resultaten des chemischen Abbaues und der physikalischen Messungen auch vereinbar wäre.



¹⁷⁾ Vgl. z. B. C. DJERASSI & S. BURSTEIN, *Tetrahedron* **7**, 37 (1959).

¹⁸⁾ Für eine Zusammenstellung vgl. z. B. B. F. M. DEAN, in *Fortsch. d. Chemie org. Naturstoffe* **9**, 225 (1952).

¹⁹⁾ A. J. BIRCH, in *Fortsch. d. Chemie org. Naturstoffe* **14**, 186 (1957).

²⁰⁾ Unveröffentlichte Versuche von Dr. L. CAGLIOTI.

²¹⁾ 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.

wiederholt aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Nadeln vom Smp. 70,5–71,5°, $[\alpha]_D = -18^\circ$ ($c = 1,1$), welche zur Analyse 3 Tage im Hochvakuum getrocknet wurden. IR.-Absorptionsspektrum (CHCl_3): Banden bei 1725, 1645, 1615, 900, 865 und 840 cm^{-1} .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_5$ Ber. C 73,56 H 7,60% Gef. C 73,50 H 7,57%

Saure Hydrolyse von Farnesiferol B. Die Lösung von 1 g Substanz III in 20 ml Eisessig wurde mit 20 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 15 Min. unter Rückfluss gekocht, wobei rasche Verfärbung eintrat. Darauf wurde das Gemisch mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Essigester ausgeschüttelt. Der aus der organischen Phase erhaltene Rückstand (915 mg) lieferte beim Digerieren mit Benzol dunkelgefärbte Kristalle. Nach zweimaliger Sublimation im Hochvakuum Smp. konstant 230–231°; Misch-Smp. mit authentischem Umbelliferon 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 $244\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,57$).

Pyrolyse von Farnesiferol B. 750 mg Substanz wurden in einem Sublimationsrohr unter Hochvakuum langsam auf 200° erhitzt, wobei Zersetzung der Substanz eintrat. An der kalten Rohrwand schieden sich gelbliche, mit einem leichtflüssigen Öl getränkte Kristalle aus, deren Smp. nach zweimaligem Sublimieren konstant bei 230–231° lag; Misch-Smp. mit authentischem Umbelliferon ohne Erniedrigung.

Oxydation von Farnesiferol B (III) mit Benzopersäure. 300 mg Substanz wurden mit 10 ml einer Lösung von Benzopersäure in Chloroform behandelt, welche 58,3 mg Persäure/ml enthielt. Nach dreitägigem Stehen bei Zimmertemperatur liess sich titrimetrisch der Verbrauch von 2 Atomen Sauerstoff bestimmen. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches konnten auch nach wiederholter Chromatographie an Aluminiumoxyd keine Kristalle erhalten werden. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde beim 7-Methoxycumarin kein Verbrauch an Persäure festgestellt.

Hydrierung von Farnesiferol B. – a) 500 mg Substanz wurden in 20 ml Eisessig gelöst und in Gegenwart von 400 mg eines 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysators hydriert, wobei 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. (Unter gleichen Bedingungen verbrauchte 7-Methoxycumarin lediglich 1 Mol. Wasserstoff.) Das erhaltene Öl konnte auch nach Chromatographie an einer Säule von 50 g Silicagel nicht kristallisiert werden. Im IR.-Absorptionsspektrum des Hydrierungsproduktes erscheint die Lactonbande bei 1768 cm^{-1} (CHCl_3).

b) Eine Lösung von 500 mg Farnesiferol B in 25 ml Eisessig wurde in Gegenwart von 150 mg vorhydriertem Platindioxyd-Katalysator in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 8 Std. waren ca. 7 Mol. Wasserstoff aufgenommen worden und die Reaktion kam zum Stillstand. Das Gemisch wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat zwecks Isolierung der unverseifbaren Anteile 20 Min. mit 20 ml 3-proz. methanolischem Kaliumhydroxyd unter Rückfluss gekocht. Der erhaltene Neutralteil V (180 mg) wurde in 15 ml Aceton gelöst und mit 2 ml einer 8-n. KILIANI-Lösung versetzt. Die nach der üblichen Aufarbeitung gewonnenen sauren Anteile wurden mit ätherischer Diazomethanlösung verestert und der Ester zur Analyse zweimal bei 80–90° (Badtemp.) im Hochvakuum destilliert. $[\alpha]_D = -17^\circ$ ($c = 1,9$); IR.-Absorptionsspektrum (CHCl_3): Banden bei 1730 und 1700 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Ber. C 71,60 H 10,52% Gef. C 71,46 H 10,52%

Es liegt der Ketoester VI vor.

Reduktion des Farnesiferols B (III) mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Eine Lösung von 1 g Farnesiferol B in 8 ml abs. Äthanol wurde zur Lösung von 2 g Natrium in 80 ml flüssigem Ammoniak getropft. Nach 3 Std. wurde das Gemisch aufgearbeitet und das rohe Reaktionsprodukt zur Isolierung der unverseifbaren Anteile 20 Min. mit 100 ml 3-proz. äthanolischem Kaliumhydroxyd unter Rückfluss hydrolysiert. Der Neutralteil der Hydrolyse (405 mg) kristallisierte spontan; nach zweimaligem Umlösen aus verd. Methanol Smp. konstant 66–67°. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 60° sublimierte Probe. $[\alpha]_D = +25^\circ$ ($c = 1,7$); IR.-Absorptionsspektrum (Nujol): Banden bei 3590, 1645, 895 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 80,98 H 11,93%

Es liegt der zweifach ungesättigte Alkohol VII vor.

Gesättigter Alkohol VIII. Eine Lösung von 65 mg der Verbindung VII in 15 ml Eisessig wurde in Gegenwart von 36 mg eines 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysators hydriert; Wasserstoffaufnahme 2 Mol. Die vom Katalysator durch Filtration über Celite befreite Lösung hinterliess beim

Eindampfen ein Öl, welches zur Analyse in einem Kragenkolben zweimal bei 80–90° (Badtemp.; 0,1 Torr) destilliert wurde. $[\alpha]_D = +22^\circ$ ($c = 1,4$).

$C_{15}H_{30}O$ Ber. C 79,57 H 13,35% Gef. C 79,56 H 13,33%

Oxydation des unges. Alkohols VII mit Chrom(VI)-oxyd. 200 mg Substanz wurden in 3,5 ml Pyridin gelöst und während 1 Std. mit einer Lösung von 200 mg Chrom(VI)-oxyd in 2 ml Pyridin behandelt. Das Gemisch wurde auf Wasser gegossen und das Reaktionsprodukt mit Pentan ausgeschüttelt. Durch Behandlung des erhaltenen Rohproduktes IX (150 mg) mit einer methanolischen Lösung von Semicarbazidacetat erhielt man 160 mg Kristalle, deren Smp. nach viermaligem Umlösen aus verd. Methanol konstant bei 148–150° lag. Zur Analyse wurde das Präparat 7 Tage bei 80° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = -41^\circ$ ($c = 1,0$).

$C_{16}H_{27}ON_3$ Ber. C 69,27 H 9,81% Gef. C 68,83 H 9,74%

Es liegt das *Semicarbazon X* vor.

Reduktion des Semicarbazons X nach WOLFF-KISHNER. Eine Lösung von 800 mg Substanz in 5 ml Äthanol und 20 ml Diäthylenglykol wurde mit 5 g Hydrazinhydrat versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde mit 1,5 g festem Kaliumhydroxyd versetzt und das Gemisch noch 3 Std. auf 190° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Ausschütteln mit Pentan und lieferte 710 mg eines farblosen Öls, welches zur Analyse zweimal in einem Kragenkolben bei 105–110° (Badtemp.; 12 Torr) destilliert wurde. $[\alpha]_D = -17^\circ$ ($c = 1,8$); IR.-Absorptionsspektrum (CCl_4): Banden bei 1645 und 890 cm^{-1} .

$C_{15}H_{26}$ Ber. C 87,30 H 12,70% Gef. C 86,75 H 12,80%

Es liegt der *Kohlenwasserstoff XI* vor.

Tetrol XII. Eine Lösung von 300 mg des Kohlenwasserstoffes XI in 10 ml abs. Äther wurde mit 980 mg Osmium(VIII)-oxyd 3 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in 15 ml Benzol aufgenommen und mit einer Lösung von 6 g Mannit in 30 ml Äthanol und 40 ml 2-n. wässriger Natriumhydroxydlösung 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung kristallisierte das Rohprodukt aus Aceton-Petroläther. Zur Analyse gelangte ein viermal umgelöstes Präparat vom Smp. 145–146°, welches 2 Tage im Hochvakuum bei 60° getrocknet wurde. $[\alpha]_D = -13^\circ$ ($c = 0,54$).

$C_{15}H_{30}O_4$ Ber. C 65,65 H 11,03% Gef. C 64,96 H 10,94%

Oxydation des Tetrols XII mit Blei(IV)-acetat. 235 mg Substanz wurden in 20 ml Eisessig gelöst und mit 810 mg Blei(IV)-acetat 6 Std. bei Zimmertemperatur behandelt. Anschliessend versetzte man diese Lösung mit 10 ml Wasser und destillierte aus dem Gemisch 8 ml Flüssigkeit ab. Das aus dem Destillat durch Umsetzung mit einer schwefelsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin erhaltene Gemisch lieferte nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methylencchlorid Kristalle vom Smp. 164–165°, welche auf Grund eines direkten Vergleiches als Derivat des Acetaldehyds identifiziert wurden. Die papierchromatographische Untersuchung der Mutterlaugen von der Gewinnung dieses 2,4-Dinitrophenylhydrazons zeigte eindeutig die Anwesenheit des Derivates von Formaldehyd.

Die übliche Aufarbeitung des Destillationsrückstandes lieferte 205 mg Neutralteil, welche an einer Säule von 7 g neutralen Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurden. Die Äthereluate (25 mg) gaben aus Äther-Hexan Kristalle vom konstanten Smp. 161–162°; $[\alpha]_D = +22^\circ$ ($c = 0,5$).

$C_{12}H_{20}O_2$ Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,58 H 10,26%

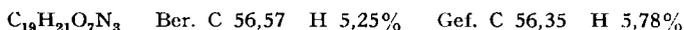
Auf Grund des Smp., der spezifischen Drehung und des IR.-Absorptionsspektrums liegt der teilweise racemisierte *Antipode XIV* des Hydroxyketons XV (aus Ambrein) vor. Für XV fanden wir neuerdings den Smp. 158–160° und $[\alpha]_D = -34^\circ$ ($c = 0,4$).

Ozonisation des Farnesiferols B (III). Durch eine Lösung von 1 g Substanz in 40 ml Methylencchlorid wurde bei -50° ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom bis zum Bestehen einer blauen Färbung eingeleitet. Darauf wurde das Lösungsmittel vorsichtig im Wasserstrahlvakuum abgesogen und der Rückstand kurze Zeit mit 30 ml Wasser verkocht. Durch Auffangen der entweichenden Dämpfe in einer schwefelsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin erhielt man Kristalle vom Smp. 158–160°; Misch-Smp. mit einem authentischen Derivat des Formaldehyds ebenso.

Der schwerflüchtige Rückstand wurde durch normale Aufarbeitung in neutrale (300 mg) und saure (270 mg) Anteile getrennt. Durch 2-stündiges Kochen des Neutralteiles mit 5-proz. metha-

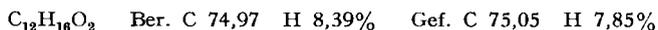
nolischem Kaliumhydroxyd unter Rückfluss erhielt man 130 mg eines Öls (wohl das Hydroxyketon XVII), welches im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 243 μ ($\log \epsilon = 4,1$) aufwies.

25 mg dieses nicht weiter gereinigten Hydroxyketons wurden in 5 ml Pyridin gelöst und über Nacht bei Zimmertemperatur mit 200 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid behandelt. Die übliche Aufarbeitung gab ein nicht kristallines Rohprodukt, welches in 5 ml eines 1:1-Gemisches von Pyridin und Äthanol 24 Std. bei Zimmertemperatur mit Hydroxylamin umgesetzt wurde. Das resultierende, amorphe Produkt wurde dreimal aus verd. Methanol umgefällt, wonach es sich unscharf zwischen 132 und 147° zersetzte. Zur Analyse wurde das Präparat 2 Tage im Hochvakuum bei 80° getrocknet.



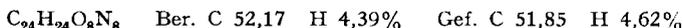
Es liegt das *Oxim-3,5-dinitrobenzoat XVIII* vor.

Die Oxydation von 130 mg des nicht gereinigten Hydroxyketons XVII mit 0,5 ml einer 8-n. KILIANI-Lösung in wenig Aceton lieferte ein Öl, das durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt. II) gereinigt wurde. Mit Petroläther liessen sich 85 mg Kristalle eluieren, deren Smp. nach Umlösen aus Äther-Hexan konstant bei 92–93° lag. Zur Analyse gelangte ein 5 Tage bei 40° im Hochvakuum getrocknetes Präparat. $[\alpha]_D = -29^\circ$ ($c = 0,7$); IR.-Absorptionsspektrum (CCl_4) Banden bei 1715, 1680, 1625 cm^{-1} ; UV.-Absorptionsspektrum (Feinsprit): Maximum bei 243 μ ($\log \epsilon = 4,20$).



Es liegt das *Diketon XIX* vor.

Das aus dem Diketon XIX hergestellte *bis-2,4-Dinitrophenylhydrazon XX* schmilzt konstant bei 242–243°.



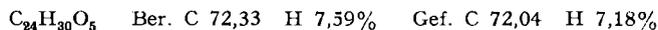
Oxydation von Farnesiferol B mit Chrom(VI)-oxyd. 500 mg Farnesiferol B, in 10 ml Eisessig gelöst, wurden bei Zimmertemperatur 4 Std. mit einer Lösung von 200 mg Chrom(VI)-oxyd in 15 ml 90-proz. Essigsäure oxydiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte in annähernd quantitativer Ausbeute einen Neutralteil, welcher nicht kristallisierte und infolge seiner leichten Zersetzbarkeit auch nicht durch Destillation gereinigt werden konnte. Im IR.-Absorptionsspektrum des Oxydationsproduktes fehlte die Bande der Hydroxylgruppe, dagegen trat neben den Banden bei 1725 und 1645 eine neue Bande bei 1715 cm^{-1} auf (nicht konjugiertes Carbonyl).

200 mg dieses rohen Ketons wurden in 15 ml abs. Dioxan gelöst und mit 200 mg Natriumborhydrid 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Das rohe Reduktionsprodukt wies im IR.-Absorptionsspektrum eine Hydroxylbande bei 3500 cm^{-1} auf; es kristallisierte jedoch auch nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd nicht.

B. Versuche in der Farnesiferol-C-Reihe. – *Behandlung von Farnesiferol C (XXV) mit Acetanhydrid.* 60 mg Substanz wurden 2 Std. mit 5 ml Acetanhydrid unter Rückfluss gekocht und das Lösungsmittel anschliessend im Wasserstrahlvakuum abgesaugt. Der kristalline Rückstand erwies sich auf Grund von Smp. und Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial.

Pyrolyse von Farnesiferol C (XXV). 100 mg Substanz wurden in einem bei 12 Torr eingeschmolzenen Glasrohr 30 Min. auf 220° erhitzt. Beim Abkühlen der Schmelze erhielt man neben einem öligen, in Hexan löslichen Anteil, der nicht weiter untersucht wurde, 58 mg Kristalle vom Smp. 230–231° nach dem Sublimieren im Hochvakuum; Misch-Smp. mit authentischem Umbelliferon ohne Erniedrigung.

Oxydation des Farnesiferols C mit Benzoepersäure. 72 mg Substanz wurden drei Tage mit einer Lösung von 84 mg Benzoepersäure in 4 ml Chloroform behandelt. Nach dieser Zeit betrug der titrimetrisch bestimmte Verbrauch 1 Atom Sauerstoff. Die übliche Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte 68 mg einer kristallinen Substanz. Zur Analyse gelangte eine viermal aus Äther-Hexan umkristallisierte Probe vom Smp. 89–90°, welche 5 Tage im Hochvakuum bei 40° getrocknet wurde. $[\alpha]_D = -33^\circ$ ($c = 0,7$).



Es liegt das *Monooxyd XXII* vor.

Reduktion des Farnesiferols C mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Eine Lösung von 800 mg Farnesiferol C in 6 ml abs. Äthanol wurde zur Lösung von 1,2 g Natrium in 80 ml fl. Ammoniak

bei -80° getropft. Nach 3 Std. wurde das Gemisch mit Pentan aufgearbeitet. Den nach vorsichtigem Abdampfen der organischen Phase verbleibenden Rückstand kochte man zwecks Isolierung der nicht verseifbaren Anteile 20 Min. unter Rückfluss mit 100 ml einer 3-proz. methanologischen Natriumhydroxydlösung. Der erhaltene ölige Neutralteil (280 mg) wurde zur Analyse zweimal bei $100-110^{\circ}$ (Badtemp.; 12 Torr) destilliert. $[\alpha]_D = -55^{\circ}$ ($c = 0,9$); IR.-Absorptionsspektrum: keine Hydroxyl- und keine Carbonyl-Bande.

$C_{15}H_{26}O$ Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 80,94 H 11,79%

Es liegt der *Äther XXIII* vor.

Oxydativer Abbau des Äthers XXIII. Eine Lösung von 200 mg Substanz in 15 ml abs. Äther wurde mit 800 mg Osmium(VIII)-oxyd versetzt und 3 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in 20 ml Äthanol gelöst und nach Zugabe von 30 ml 2-n. Natriumhydroxydlösung und 6 g Mannit 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung lieferte 235 mg Substanz, welche ohne weitere Reinigung mit einer Lösung von 600 mg Blei(IV)-acetat in 20 ml Eisessig behandelt wurde. Nach 12 Std. wurden zur Lösung 10 ml Wasser zugegeben und anschliessend 5 ml Flüssigkeit abdestilliert. Behandlung des Destillates mit einer schwefelsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin lieferte Kristalle vom Smp. $166-167^{\circ}$, die auf Grund eines direkten Vergleiches als Derivat des Acetaldehyds identifiziert wurden.

Die übliche Aufarbeitung des schwerflüchtigen Anteiles ergab 140 mg eines Öls, welches beim Behandeln mit alkalischer Jodlösung reichliche Mengen Jodoform freisetzte (Smp. und Misch-Smp. 115°). Durch Stehenlassen des öligen Reaktionsproduktes mit Semicarbazidhydrochlorid in Methanol-Pyridin-Lösung und anschliessende Aufarbeitung erhielt man Kristalle, deren Smp. nach viermaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol konstant bei $172-173^{\circ}$ lag. Zur Analyse wurde das Präparat 7 Tage bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{14}H_{25}O_2N_3$ Ber. C 62,89 H 9,43% Gef. C 62,25 H 9,34%

Es liegt das *Semicarbazon des Kelons XXIV* vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) sowie im mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, 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

Structures III and XXV have been derived on the basis of degradative work and physical evidence for Farnesiferol B and C, two isomeric $C_{24}H_{30}O_4$ compounds previously isolated from *Asa foetida* (*Umbelliferae*).

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich