

- [3] *H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johné, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid*, Pharm. Acta Helv. 51, 371 (1976).
- [4] *P. Dätwyler, H. Bosshardt & M. Hesse*, unveröffentlichte Versuche.
- [5] a) *M. Païs, R. Sarfati, F.-X. Jarreau & R. Goutarel*, Tetrahedron 29, 1001 (1973); b) *M. Païs, R. Sarfati & F.-X. Jarreau*, Bull. Soc. chim. France 1973, 331.
- [6] *K. Wiesner, D. M. MacDonald, C. Bankiewicz & D. E. Orr*, Canad. J. Chemistry 46, 1881 (1968).
- [7] *D. C. Wasshausen*, 'The Genus *Aphelandra*', Smithsonian Contributions to Botany, Nr. 18, Smithsonian Institution Press, Washington 1975.
- [8] *H. Bosshardt, A. Guggisberg, S. Johné & M. Hesse*, in Vorbereitung.
- [9] *E. Schmid, G. Fräter, H.-J. Hansen & H. Schmid*, Helv. 55, 1625 (1972).
- [10] *A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, Ch. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid*, Helv. 61, 1039 (1978).
- [11] *A. Guggisberg, R. W. Gray & M. Hesse*, Helv. 60, 112 (1977).
- [12] *A. Stoessl*, Canad. J. Chemistry 45, 1745 (1967).
- [13] *E. Schöpp & M. Hesse*, Helv. 56, 124 (1973).
- [14] *H. Bosshardt & M. Hesse*, Angew. Chem. 86, 256 (1974).
- [15] *H. J. Veith, M. Hesse & H. Schmid*, Helv. 53, 1355 (1970).
- [16] *A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse & H. Schmid*, Helv. 57, 414 (1974).
- [17] *C. Poupat, H.-P. Husson, B. C. Das, P. Bladon & P. Potier*, Tetrahedron 28, 3103 (1972).
- [18] *H. Appel & H. Achenbach*, Tetrahedron Letters 1966, 5789.
- [19] *M. Hesse & H. O. Bernhard*, «Fortschritte der Massenspektrometrie», Vol. 3 «Alkaloide», Verlag Chemie, Weinheim 1975.
- [20] *H. Bosshardt*, Dissertation Univ. Zürich 1976.
- [21] a) *U. Vögeli & W. v. Philipsborn*, Org. magn. Res. 7, 617 (1975); b) *K. M. Creceley, R. W. Creceley & J. H. Goldstein*, J. mol. Spectr. 37, 252 (1971).

252. Neue Macrolide und einige Sesquiterpen-Derivate aus dem *Galbanum*-Harz

von Roman Kaiser und Dietmar Lamparsky

Givaudan Forschungsgesellschaft AG, 8600 Dübendorf-Zürich

(16.VI.78)

New Macrolides and Some Sesquiterpenoid Derivatives Occurring in *Galbanum* Absolute

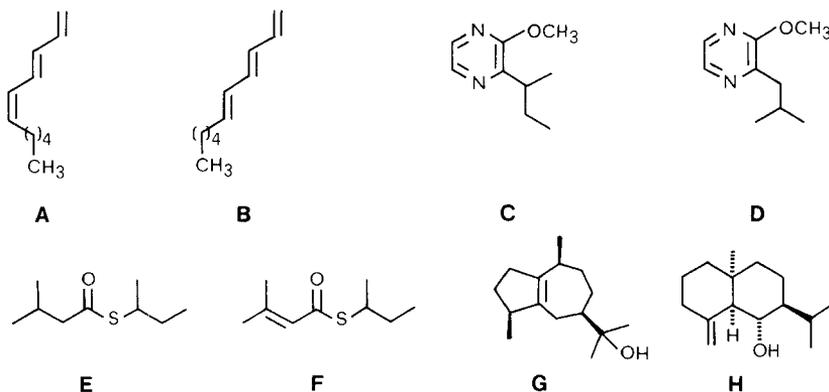
Summary

Analytical investigations of a *Galbanum* absolute have revealed for the first time the presence of four macrolides **1-4** derived from the corresponding hydroxylated C₁₃-C₁₆ fatty acids by lactonization of a *secondary* alcoholic group with the carboxylic group. The musky odor strengthens with increasing number of members in the macrocycle, whereas the woody note is predominant in the smaller rings. Isolation, identification and synthesis of the new naturally occurring substances are described.

Shyobunol (**24**) epishyobunol (**25**) as well as their acetates **26** and **27** were identified - together with 10-epijunonyl acetate (**28**) - in the same substrate, thus indicating **25** and **26** to be natural products. The corresponding known and already naturally occurring ketones **23** and **24** are trace components in the investigated material derived from the so-called *Galbanum* oleo-gum-resin.

Einleitung. - Folgeprodukte des *Galbanum*-Gummiharzes (Öl, Absolve, Resinoid) haben in der Parfümerie dank ihres sehr typischen Geruches eine wichtige Bedeutung erlangt. Beim *Galbanum*-Gummiharz handelt es sich um den freiwillig aus dem Stamm und den stärkeren Zweigen ausfliessenden und an der Luft eingetrockneten Milchsaft der hauptsächlich im Iran wachsenden Umbelliferen *Ferula galbaniflua* BOISSIER *et* BUHSE und *Ferula rubicaulis* BOISSIER [1] [2].

In den vergangenen Jahren wurden in der Literatur verschiedene flüchtige Inhaltsstoffe beschrieben, welche einen wichtigen Beitrag zum «*Galbanum*-Geruchskomplex» liefern. Besonders erwähnt seien die *cis/trans*-Isomeren des 1,3,5-Undecatriens **A** und **B** [3-6], verschiedene Pyrazinkörper wie z. B. 2-Methoxy-3-(*s*-butyl)pyrazin (**C**) und 2-Methoxy-3-isobutylpyrazin (**D**) [7] und aus einer Reihe von Thioestern der 3-Methylbutanthiosäure-*S*-(*s*-butyl)ester (**E**) und der 3-Methyl-2-butenthiosäure-*S*-(*s*-butyl)ester (**F**) [8]. Als typische Vertreter der vorhandenen Sesquiterpenverbindungen sind schliesslich das (-)-Guajol (**G**) [9] und das (+)-10-Epi-Junenol (**H**) [10] zu nennen.



Analytische Untersuchungen: Identifizierung der Macrolide 1-4. - Im Verlaufe unserer vertieften Analyse eines absoluten *Galbanum*-Öles wurden im vorwiegend sauerstoffhaltige Sesquiterpenverbindungen enthaltenden Destillationsbereich von 95-110°/0,05 Torr mit Hilfe von GC./MS.-Kopplungen (50-m-UCON-Kapillarsäule) zunächst zwei gesättigte Macrolide vom MG. 226 bzw. 254 als Spurenkomponenten lokalisiert (diese Fraktion enthält Guajol und Bulnesol als Hauptkomponenten sowie 10-Epijunenol [10] und andere Sesquiterpenverbindungen, vgl. weiter unten). Das Macrolid vom MG. 254 war im anschliessenden Bereich (110-117°/0,05 Torr) zusätzlich angereichert und erwies sich schliesslich als identisch mit dem bereits früher von *Naves* [11] identifizierten 15-Hexadecanolid (**4**). Im Gegensatz zu den bekannten unverzweigten Macroliden und dem kürzlich im Angelikawurzel-Öl nachgewiesenen 12-Methyltridecan-13-olid [12] zeigten die MS. dieser beiden Macrolide relativ intensive Fragment-Ionen bei $M^+ - 44$ (CH_3CHO), so dass eine Methylgruppe in Nachbarschaft zum Ringsauerstoffatom postuliert werden konnte. Das MS. des Macrolides mit MG. 226 zeigte zudem eine gute Übereinstimmung mit dem von *Moore & Brown* [13] zahlenmässig wiedergegebenen MS. für 13-Tetradecanolid (**2**), welches durch katalytische Reduktion

des natürlich vorkommenden 11-Hydroxy-5-tetradecen-13-olids (Phoracantholid K) erhalten worden war. Die endgültige Strukturbestätigung für die beiden Substanzen lieferte die im folgenden zu beschreibende Rein-Isolierung und Synthese.

Die Destillationsfraktionen von 95–110°/0,05 Torr (13,4%) und 110–117°/0,05 Torr (6,7%) des *Galbanum*-Absolues wurden zusammengefasst, einer säulenchromatographischen Auftrennung an der 30fachen Menge Kieselgel unterworfen und die mit Hexan/Äther 30:1 kurz vor dem 10-Epibunenol eluierten Fraktionen (0,75% des Absolues) an der 100fachen Menge Kieselgel/Silbernitrat (10%) rechromatographiert. Dabei wurden die beiden bereits genannten Macrolide **2** und **4** (zweiter und vierter Pik im GC.) zusammen mit den zwei Homologen **1** und **3** (erster und dritter Pik im GC.) gut von den übrigen Verbindungen abgetrennt in den ersten Fraktionen mit Hexan/Äther 30:1 eluiert (zusammen 0,08% des Absolues). Verbindung **4** lag in der ersten Fraktion zu über 80% angereichert vor und wurde durch präp. GC. auf eine Reinheit von 99% (GC.) gebracht. Laut spektralen Daten kommt **4** die Struktur des 15-Hexadecanolids zu. In der zweiten Fraktion war zusammen mit **4** und wenig **2** zu rund 30% das Macrolid **3** angereichert, welches nach seiner Rein-Isolierung (ca. 98%) die spektralen Daten des 14-Pentadecanolids zeigte. Das Macrolid **2** war zu ca. 85% in Fraktion 3 enthalten und war nach Reinigung (ca. 99%) bezüglich spektraler Daten identisch mit 13-Tetradecanolid. In einer weiteren Fraktion lag schliesslich das Macrolid **1** zu rund 10% angereichert vor, von welchem mit Hilfe der präp. GC. jedoch nur 2,5 mg in ca. 90proz. Reinheit isoliert werden konnten. **1** zeigte die spektralen Daten von 12-Tridecanolid. In der gleichen Fraktion liessen sich als kleinere Komponenten mit Hilfe der GC./MS.-Kopplung ebenfalls 14-Tetradecanolid (**5**), 15-Pentadecanolid (**6**) und 16-Hexadecanolid (**7**) nachweisen.

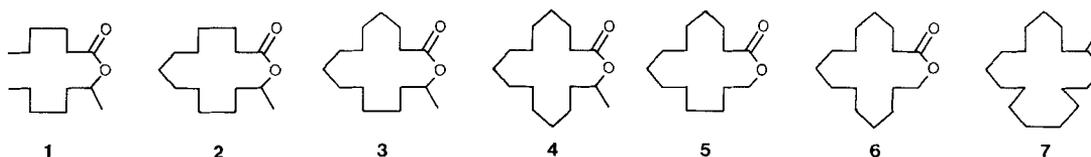


Tabelle. Aus *Galbanum* isolierte Macrolide

Macrolid	$[\alpha]_D^{20}$ ^{a)}	Relative Retentionszeit auf Carbowax 20M, 190°	%-Gehalt im Galbanum	Geruch
1	-20,8° (c = 0,125) ^{b)}	0,76	0,001	holzig, fruchtig
2	-33,8° (c = 1,035)	1,00	0,03	holzig, balsamisch, leicht moschusartig
3	-20,2° (c = 0,593)	1,31	0,007	ausgeprägt moschusartig
4	-16,5° (c = 1,029)	1,77	0,02	ausgeprägt moschusartig, blumig

^{a)} In Chloroform.

^{b)} Die nur geringe Substanzmenge im Fall von **1** erlaubte lediglich die Bestimmung eines ungefähren Drehwertes, der zudem durch ungenügende Reinheit der Probe in seiner Aussagekraft geschwächt ist. Wir erwarten in der vorliegenden homologen Reihe von Macroliden für reines **1** einen Drehwert zwischen -35 und -40°.

(22) mit Lithiumaluminiumhydrid seinerzeit als Hauptkomponente erhaltenen synthetischen Shyobunols (24). Das zweite Isomere mit äquatorialer Hydroxylgruppe, 25, wurde durch Oxydation in das (-)-Epishyobunon (23) übergeführt und zeigte die gleichen spektralen Daten wie das durch Reduktion von 23 erhaltene Epishyobunon (25). 24 und 25 sind zusammen zu ca. 0,4% im Verhältnis von 1:2 im untersuchten *Galbanum*-Absolue enthalten.

Die Rechromatographie des durch 24 und 25 begrenzten Polaritätsbereiches an Kieselgel/Silbernitrat zur Isolierung von 1-4 ermöglichte ebenfalls die Anreicherung und Rein-Isolierung des Shyobunyl-acetates (26), des Epi-Shyobunyl-acetates (27) sowie des 10-Epijunenyl-acetates (28). 26-28 zeigten die gleichen spektralen Daten wie die Acetylierungsprodukte der zuvor isolierten Alkohole 24, 25 bzw. 10-Epijunenol (H).

Die Shyobunone 22 und 23, deren Konfiguration durch weitere Arbeiten endgültig festgelegt wurde [25-27], sind ebenfalls als Spurenkomponenten im untersuchten Polaritätsbereich des absoluten *Galbanum*-Öles enthalten.

Wir danken Dr. P. Dubs für die Synthese der Verbindungen 3 und 14 sowie Dr. G. Fräter und Prof. Dr. H. Gerlach für das der Arbeit entgegengebrachte Interesse und die damit verbundenen anregenden Diskussionen.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von Ernst Scholz und Edwin Schwendener)

Allgemeine Bemerkungen. Die Schmelzpunkte (Smp.) sind nicht korrigiert. Die optischen Drehungen wurden in CHCl_3 gemessen (Spektropolarimeter *Perkin-Elmer*, Modell 141, Küvettenlänge 10 cm, Konzentration c jeweils in Klammern angegeben). Für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel *Merck* (Korngrösse 0,05-0,2 mm) verwendet. Die gas-chromatographisch-analytischen Untersuchungen wurden mit einem Gerät *Carlo Erba*, Modell GI mit FID, durchgeführt. Verwendet wurden die folgenden Säulen: a) gepackte Säule, Länge 3 m, i.D. 3 mm, 2% Carbowax 20M auf Chromosorb G/AW-DMCS (60-80 mesh), Trägergas Helium (50 ml/Min.); b) Glaskapillarsäule, Länge 50 m, i.D. 0,31 mm, belegt mit UCON HB 5100, Trägergas Helium (2-3 ml/Min.). Für präparative Zwecke stand das Gerät *Carlo Erba*, Modell GV, zur Verfügung: Länge der Säule 3 m, i.D. 15 mm, 10-5% Carbowax 20M (vom Kolonnenanfang stufenweise abnehmend) auf Chromosorb G/AWDMCS (80-100 mesh), Trägergas Stickstoff (200 ml/Min.).

Für die Aufnahme der Spektren standen folgende Geräte zur Verfügung: IR.: *Perkin-Elmer* Modelle 157 und 257 (Aufnahme als Flüssigkeitsfilm oder als Lösungen in Chloroform, Lage der Banden in cm^{-1}), $^1\text{H-NMR}$.: *Varian* EM 360 oder XL-100A (Messungen in CDCl_3 bei 60 bzw. 100 MHz, chemische Verschiebungen in ppm relativ zu internem Standard TMS (=0 ppm), scheinbare Kopplungskonstanten J in Hz, s =Singulett, d =Dublett, t =Triplett, qa =Quadruplett, m =Multiplett). MS.: *Varian*-MAT, Modell CH-5 (Elektronenenergie 70 eV), Intensität des Molekular-Ions (M^+) und der häufigsten Fragment-Ionen in % des stärksten Signals (=100%). Das gleiche Gerät wurde auch für die GC./MS.-Kopplungsexperimente eingesetzt (Separator-Temp. 250°, Ionenquellentemp. 200°, direkte Kopplung mit den oben beschriebenen analytischen Kolonnen).

Vortrennung des Ausgangsmaterials. 1000 g «*Galbanum intégrale*» (Lieferant: *Charabot & Cie. SA*, Grasse), ein absolutes Öl, welches wie z.B. unter [10] beschrieben aus *Galbanum*-Gummiharz hergestellt werden kann, wurden einer fraktionierten Destillation i.HV. unterworfen. Dann wurden die interessierenden Destillationsfraktionen mit Hilfe von GC./MS.-Kopplungen (Kolonne b) orientierenden Übersichtsanalysen unterzogen. In der Fraktion von 95-110°/0,05 Torr (13,4%) wurde so ein Macrolid 2 vom MG. 226 und in jenem von 110-117°/0,05 Torr (6,7%) ein Macrolid 4 vom MG. 254 lokalisiert. Zur Anreicherung dieser Verbindungen wurden die beiden Destillationsfraktionen (total 200 g) zusammengefasst und an 6 kg Kieselgel mit einem Hexan/Äther-Gradienten als Elutionsmittel chromatographiert. Wie GC./MS.-Kopplungen der mit Hexan/Äther 30:1 eluierten Fraktionen zeigten, waren die Macrolide 1-4 in Fraktionen enthalten, welche zwischen Shyobunol (24) und Epishyobunol (25)/10-Epijunenol (H) eluiert wurden.

Isolierung der Macrolide 1-4. Die Fraktionen des oben erwähnten Polaritätsbereiches wurden zusammengefasst (7,5 g) und an 750 g mit Silbernitrat (10%) imprägniertem Kieselgel unter Verwendung von Hexan/Äther 30:1 als erstem Elutionsmittel rechromatographiert. Dabei erschienen die Macrolide **1-4** gut abgetrennt von den übrigen Verbindungen in den ersten 5 Fraktionen (zusammen 0,80 g) und wurden mit Hilfe der präp. GC. - abgesehen von **1** - in reiner Form (> 98proz. GC.) in für eine umfassende Charakterisierung genügender Menge isoliert. Von **1** wurden nur 2,5 mg in ca. 90proz. Reinheit erhalten. *12-Tridecanolid (1).* $[\alpha]_D^{20} = -20,8^\circ$ ($c = 0,125$). - IR.: 1735, 1250, 1185, 1145, 1137, 1102, 1080, 1058. - NMR.: 1,22 (*d*, $J \approx 6,5$, $H_3C-C(12)$); 1,25-1,80 (Signalhaufen, 18 H); 2,34 (*m*, 2 H-C(2)); 5,00 (*m*, H-C(12)). - MS.: 212 (M^+ , 3), 194(20), 168(35), 152(18), 125(42), 111(57), 98(85), 83(50), 69(67), 55(100), 41(75), weitere charakteristische Fragmente bei 176(9), 137(9), 112(32), 110(35), 97(52), 84(45), 82(28).

13-Tetradecanolid (2). $[\alpha]_D^{20} = -33,8^\circ$ ($c = 1,035$). - IR.: 1735, 1252, 1241, 1210, 1175, 1143, 1130, 1108, 1080, 1058. - NMR.: 1,22 (*d*, $J \approx 6,5$, $H_3C-C(13)$); 1,18-1,80 (Signalhaufen, 20 H); 2,32 (*m*, 2 H-C(2)); 5,03 (*m*, H-C(13)). - MS.: 226 (M^+ , 4), 208(38), 182(37), 166(21), 124(32), 111(45), 98(82), 83(58), 69(72), 55(100), 41(69), weitere charakteristische Fragmente bei 190(11), 164(20), 151(10), 139(15), 125(29), 97(56), 84(43), 82(36), 43(32).

14-Pentadecanolid (3). $[\alpha]_D^{20} = -20,2^\circ$ ($c = 0,593$). - IR.: 1735, 1245, 1230, 1210, 1170, 1128, 1110. - NMR.: 1,22 (*d*, $J \approx 6,5$, $H_3C-C(14)$); 1,18-1,80 (Signalhaufen, 22 H); 2,32 (*m*, 2 H-C(2)); 5,00 (*m*, H-C(14)). - MS.: 240 (M^+ , 2), 222(15), 196(10), 138(11), 125(13), 111(26), 98(51), 83(56), 69(61), 55(100), 41(79), weitere charakteristische Fragmente bei 204(4), 178(6), 127(9), 97(48), 84(33), 56(45), 41(52).

15-Hexadecanolid (4). $[\alpha]_D^{20} = -16,5^\circ$ ($c = 1,029$). - IR.: 1735, 1252, 1240, 1204, 1177, 1130, 1108. - NMR.: 1,24 (*d*, $J \approx 6,5$, $H_3C-C(15)$); 1,18-1,80 (Signalhaufen, 24 H); 2,30 (*m*, 2 H-C(2)); 4,98 (*m*, H-C(15)). - MS.: 254 (M^+ , 3), 236(16), 210(8), 152(11), 125(12), 111(17), 98(36), 83(44), 69(66), 55(100), 41(71), weitere charakteristische Fragmente bei 218(3), 192(5), 137(5), 97(36), 84(34), 72(38), 56(38), 43(43).

Synthese der Macrolide 1-4. 12-Tridecanolid (1). Eine Lösung von 26,1 g (0,1 mol) 2-Bromcyclohexanon in 500 ml Benzol/Dimethylsulfoxid 9:1 wurde in Anwesenheit von 65,4 g (1 mol) Zinkpulver [vgl. 14] während 1 Std. mit 28,4 g (0,2 mol) Methyljodid versetzt und das Gemisch unter N_2 20 Std. gerührt. Die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes (17,5 g) an einer Kieselgelsäule mit Hexan/Äther 40:1 ergab 12,5 g (64%) reines **9**. - IR.: 1710, 1245, 1202, 1132, 1028, 1005. - NMR.: 1,05 (*d*, $J \approx 7$, $H_3C-C(2)$); 1,1-2,0 (Signalhaufen, 18 H); 2,35-2,90 (2 *m*, H-C(2) und 2 H-C(12)). - MS.: 196 (M^+ , 42), 139(27), 125(18), 111(30), 98(70), 83(55), 72(81), 69(66), 55(100), 41(71), weitere charakteristische Fragmente bei 167(14), 149(11), 112(27), 97(43), 85(45), 56(48), 43(33).

Zu einer Lösung von 9,2 g (0,047 mol) **9** in 95 ml Chloroform wurden 2,3 ml Bortrifluorid-diätherat gegeben, dann tropfenweise während 10 Min. 35,7 g (0,188 mol) 40proz. Peressigsäure. Dann wurde 40 Std. bei 45° gerührt. Waschen (H_2O , $NaHCO_3$ -Lösung, Na_2SO_3 -Lösung, H_2O), Trocknen und Eindampfen der abgekühlten Lösung ergaben 8,5 g Rohprodukt, aus dem durch Destillation über eine 10-cm-Widmerkolonne 7,1 g (71,3%) ca. 92proz. **1** (Verunreinigungen: **9** und 2-Methyldodecan-12-olid) vom Sdp. 80-82°/0,05 Torr erhalten wurden.

15-Hexadecanolid (4). Analog der Herstellung von **9** aus **8** wurden aus 28,0 g (0,125 mol) **10** nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes 14,9 g (50%) reines **11** erhalten. - IR.: 1710, 1202, 1135, 1060, 1022. - NMR.: 1,03 (*d*, $J \approx 7$, $H_3C-C(2)$); 1,1-1,9 (Signalhaufen, 24 H); 2,25-2,80 (2 *m*, H-C(2) und 2 H-C(15)). - MS.: 238 (M^+ , 43), 209(20), 139(28), 125(23), 111(30), 98(51), 85(60), 72(100), 55(94), 41(66), weitere charakteristische Fragmente bei 191(9), 181(14), 166(9), 97(41), 83(46), 69(61), 43(38).

Analog der Herstellung von **1** wurden aus 14,5 g (0,061 mol) **11** 10,0 g (65%) ca. 92proz. **4** vom Sdp. 118°/0,05 Torr erhalten.

13-Tetradecanolid (2). *Weg A:* Eine Lösung von 40,2 g (0,150 mol) 2-Oxo-cyclotridecancarbonsäure-äthylester (**12**) [17] in 380 ml absolutem Dimethylsulfoxid wurde während 10 Min. mit 160 ml 1M Kalium-*t*-butylat-Lösung in *t*-Butylalkohol versetzt, dann wurden während 30 Min. 42,6 g (0,30 mol) Methyljodid zugetropft (exotherm, Temp. bis 40°). Nach 16 Std. Rühren bei RT. wurde die Lösung auf 1 l Wasser/Eis gegossen, mit 3mal 300 ml Hexan extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die erhaltenen 40,0 g (ca. 0,142 mol) **13** wurden in 400 ml Äthanol gelöst, mit einer Lösung von 23,8 g (0,42 mol) Kaliumhydroxid in 130 ml Wasser versetzt und

2 Std. unter Rückfluss gerührt. Das abgekühlte Gemisch wurde mit 1N HCl bis pH 1 angesäuert, mit 3mal 100 ml Äther extrahiert, die Ätherphase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rohproduktes (30,1 g) über eine 10-cm-Widmerkolonne ergab 19,1 g ca. 90proz. **14**²⁾ vom Sdp. 105-106°/0,25 Torr (Ausbeute 64% bzgl. **12**). - IR.: 1705, 1110, 1008. - NMR.: 1,04 (*d*, $J \approx 7$, H₃C-C(2)); 1,1-1,9 (Signalhaufen, 20 H); 2,3-2,9 (2 *m*, H-C(2) und 2 H-C(13)). - MS.: 210 (*M*⁺, 30), 151(14), 153(13), 139(14), 111(23), 98(44), 83(44), 72(66), 69(57), 55(100), 41(87), weitere charakteristische Fragmente bei 163(10), 125(12), 97(39), 85(38), 43(41).

Analog der Herstellung von **1** wurden aus 14,9 g (0,071 mol) **14** 10,4 g (65%) rund 93proz. **2** vom Sdp. 91°/0,05 Torr erhalten.

Weg B: 13-Oxo-tetradecansäure (20). Zu einer Natriumäthylat-Lösung, hergestellt aus 7,9 g (0,343 mol) Natrium und 170 ml Äthanol, wurden unter Rühren während 15 Min. 44,7 g (0,343 mol) Acetessigsäure-äthylester und nach einer Wartezeit von 20 Min. während 30 Min. 73,7 g (0,264 mol) 11-Brom-undecansäure-methylester getropft. Dann wurde 14 Std. unter Rückfluss nachgerührt. Das abgekühlte Gemisch wurde in 1,5 l Äther aufgenommen, neutral gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Die erhaltenen 99,0 g **19** (Rohprodukt) wurden mit einer Lösung von 26,4 g (0,66 mol) NaOH in 250 ml Wasser versetzt, 14 Std. unter Rückfluss gerührt, das abgekühlte Gemisch mit 2N HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach üblichem Aufarbeiten verblieben 61,7 g Rohprodukt, aus welchem sich durch Kristallisation aus Aceton 46,3 g Oxo-säure **20** vom Smp. 72° gewinnen liessen. - IR.: 3100-3600, 1710, 1280, 1220, 1170. - NMR.: 1,15-1,90 (Signalhaufen, 18 H); 2,18 (*s*, H₃C-C(13)); 2,20-2,60 (2 *m*, 2 H-C(2) und 2 H-C(12)); 9,53 (*br. s*, 1 H). - MS.: 242 (*M*⁺, 2), 225(15), 166(21), 149(23), 126(13), 112(16), 98(49), 83(23), 71(32), 58(100), 43(72), weitere charakteristische Fragmente bei 184(6), 167(16), 73(9), 69(22), 59(28), 55(35), 41(22).

13-Hydroxytetradecansäure (21). Zur bequemeren Reduktion der Ketogruppe wurde **20** zuerst in den entsprechenden Methylester übergeführt. 46,0 g (0,19 mol) **20** ergaben durch solvolytische Veresterung 45,5 g 13-Oxo-tetradecansäure-methylester als Rohprodukt (nach GC. > 93proz.). Eine aus Äthanol umkristallisierte Probe zeigt einen Smp. von 52-54°. - IR.: 1730, 1715, 1170, 1105. - NMR.: 1,15-1,90 (Signalhaufen, 18 H); 2,14 (*s*, H₃C-C(13)); 2,15-2,60 (2 *m*, 2 H-C(2) und 2 H-C(12)); 3,65 (*s*, 3 H). - MS.: 241 (*M*⁺ - CH₃, 2), 199(8), 167(23), 149(22), 98(22), 87(11), 83(27), 74(17), 71(23), 55(40), 43(100), weitere charakteristische Fragmente bei 225(4), 125(6), 111(7), 69(23), 58(30), 41(39).

Zu einer Lösung von 3,7 g (0,098 mol) Natriumborhydrid und 24,5 g (0,130 mol) Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat in 160 ml Wasser wurden bei 10-15° während 40 Min. 41,9 g (0,164 mol) 13-Oxo-tetradecansäure-methylester in 120 ml Äthanol getropft. Das Gemisch wurde 2 Std. bei RT. gerührt, mit 4N HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Die erhaltenen 39,5 g (ca. 0,15 mol) Hydroxyester wurden mit einer Lösung von 17,0 g (0,26 mol) KOH-Pillen (85proz.) in 80 ml Äthanol/Wasser 13:3 versetzt und 30 Min. unter Rückfluss gerührt. Die abgekühlte Lösung wurde sauer gestellt und mit Äther extrahiert. Durch Umkristallisation des Rohprodukts aus Aceton wurden 29,5 g (63% bzgl. **20**) reine 13-Hydroxytetradecansäure (**21**) vom Smp. 58-59° erhalten. - IR.: 3100-3700, 1710, 1220, 930. - NMR.: 1,15 (*d*, $J \approx 7$, H₃C-C(13)); 1,15-1,90 (Signalhaufen, 20 H); 2,32 (*m*, 2 H-C(2)); 3,80 (*m*, H-C(13)); 6,34 (*s*, 1 H). - MS.: 244 (*M*⁺, < 1), 200(30), 157(12), 129(18), 98(20), 83(24), 73(55), 69(35), 60(37), 55(61), 45(100), weitere charakteristische Fragmente bei 211(7), 182(5), 115(8), 111(10), 43(29), 41(47).

13-Tetradecanolid (2). Die nach Collaud [19] durchgeführte Cyclisierung von 29,0 g (0,12 mol) **21** ergab 15,3 g (57%) ca. 95proz. **2**, Sdp. 91°/0,05 Torr.

*14-Pentadecanolid (3)*²⁾. 25,38 g (0,09 mol) 2-Oxo-cyclotetradecancarbonsäure-äthylester (**16**) [17] wurden analog der Herstellung von **13** methyliert und die erhaltenen 26,4 g **17** (Rohprodukt) verseift und decarboxyliert: 19,3 g Rohprodukt, welches nach GC. ca. 92% **18** enthält. Eine im Kugelrohrföfen destillierte Probe zeigte folgende spektrale Daten: - IR.: 1610, 1158, 1110, 1085, 1045, 1020. - NMR.: 1,10 (*d*, $J \approx 7$, H₃C-C(2)); 1,1-1,9 (Signalhaufen, 22 H); 2,3-2,9 (2 *m*, H-C(2) und 2 H-C(14)). - MS.: 224 (*M*⁺, 10), 185(4), 167(4), 139(9), 125(7), 111(15), 98(32), 83(38), 72(77), 55(100), 41(94), weitere charakteristische Fragmente bei 85(38), 69(51), 57(43), 56(54), 43(81).

Analog der Herstellung von **1** wurden aus 14,0 g (ca. 0,058 mol) rohem **18** 8,05 g (58%) rund 93proz. **3** vom Sdp. 96-98°/0,05 Torr erhalten.

Isolierung von Shyobunol (24) und Epishyobunol (25). **24** war bei der vorgängig beschriebenen Chromatographie der die Macrolide **1-4** enthaltenden Destillationsfraktion (95-117°/0,05 Torr) in den

²⁾ Herr Dr. P. Dubs führte diese Versuche in verdankenswerter Weise durch.

ersten mit Hexan/Äther 30:1 eluierten Fraktionen als Hauptkomponente enthalten und wurde mit Hilfe der präp. GC. in reiner Form isoliert, $[\alpha]_D^{20} = -9,3^\circ$ ($c = 1,093$). - IR. und NMR.: s. [24]. - MS.: 222 (M^+ , 4), 161(27), 136(22), 121(59), 109(46), 93(62), 81(100), 69(47), 55(40), 41(48), weitere charakteristische Fragmente bei 189(7), 179(6), 123(33), 107(29), 105(25), 95(36), 71(27), 67(36), 43(30).

25 wurde kurz nach den Macroliden 1-4 ebenfalls mit Hexan/Äther 30:1 zusammen mit dem 10-Epi-Junenol (**H**) eluiert. Die Rein-Isolierung von **25** erfolgte mit Hilfe der präp. GC., $[\alpha]_D^{20} = +3,2^\circ$ ($c = 1,008$). - IR.: 3580, 3480, 3080, 1640, 1260, 1228, 1058, 1050, 1011, 1002, 950, 908, 895. - NMR.: 1,00 (*s*, $H_3C-C(3)$); 1,00 (*t*, $J \approx 7$, 6 H); 1,84 (*s* mit Feinaufspaltung, 3 H); 2,38 (*d*, $J \approx 6,5$, H-C(2)); 3,98 (*d* \times *d*, $J(1,2) \approx 6,5$, $J(1,6) \approx 2$, H-C(1)); 4,80-5,12 (*m*, 4 H); 5,97 (C-Teil von ABC-System, $J_1 \approx 18$, $J_2 \approx 10$, 1 H). - MS.: 222 (M^+ , 5), 181(28), 136(31), 123(43), 121(42), 109(71), 93(67), 81(100), 69(58), 55(56), 41(74), weitere charakteristische Fragmente bei 189(6), 179(7), 107(31), 105(21), 95(41), 71(18), 67(46), 43(43).

Oxydation von 24. Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 0,57 g (2,6 mmol) **24** in 15 ml Äther wurden innerhalb 5 Min. 3 ml einer auf 0° gekühlten wässrigen Lösung von 0,84 g Natriumdichromat-Dihydrat und 0,78 g konz. Schwefelsäure unter Kühlung und Rühren so getropft, dass die Temp. zwischen 0 und $+3^\circ$ gehalten werden konnte. Nach weiteren 5 Min. bei $+3^\circ$ wurde mit 20 ml Äther verdünnt, die Ätherphase 3mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Chromatographie des Rohproduktes an der 50fachen Menge Kieselgel ergab bei der Elution mit Hexan/Äther 100:1 0,31 g reines Shyobunon (**22**), $[\alpha]_D^{20} = +98,6^\circ$ ($c = 1,900$) ([28]: $[\alpha]_D = +103^\circ$). - IR., NMR. und MS.: s. [24-27].

Oxydation von 25. Analog **24** wurden 0,62 g (2,8 mmol) **25** oxydiert. Die Chromatographie des Rohproduktes an der 50fachen Menge Kieselgel ergab bei der Elution mit Hexan/Äther 100:1 0,32 g reines Epishyobunon (**23**), $[\alpha]_D^{20} = -179^\circ$ ($c = 1,395$). - IR., NMR. und MS.: s. [24-27].

24 aus 22. Die Reduktion von 0,220 g (1,0 mmol) **22** mit Lithiumaluminiumhydrid ergab nach der säulenchromatographischen Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (Hexan/Äther 30:1) 0,165 g über 95proz. **24** [vgl. 24], $[\alpha]_D^{20} = -8,4^\circ$ ($c = 1,054$).

25 aus 23. Die analog durchgeführte Reduktion von 0,270 g (1,22 mmol) **23** führte zu 0,265 g Rohprodukt, welches sich nach GC. (Säule b) aus zwei Komponenten im Verhältnis von 2:1 zusammensetzte. Die Säulenchromatographie an der 100fachen Menge Kieselgel ergab mit Hexan/Äther 30:1 0,110 g der Hauptkomponente in einer Reinheit von über 98%. Sie zeigte die gleichen spektralen Daten wie das aus *Galbanum* isolierte **25**. $[\alpha]_D^{20} = +4,3^\circ$ ($c = 1,305$).

Isolierung von Shyobunyl-acetat (26), Epishyobunyl-acetat (27) und 10-Epijunenyl-acetat (28). Bei der Rechromatographie des die Macrolide 1-4 enthaltenden Polaritätsbereiches (7,5 g) der ersten Kieselgelsäulenchromatographie an 750 g Kieselgel/Silbernitrat (10%) wurde **28** kurz nach **2** mit Hexan/Äther 30:1, **26** und **27** nach (-)-Guajyl-acetat mit Hexan/Äther 20:1 eluiert. Die Rein-Isolierung erfolgte wiederum mit präp. GC. **26**: $[\alpha]_D^{20} = +7,4^\circ$ ($c = 2,105$). - IR.: 1745, 1638, 1235, 1150, 1038, 1010, 962, 925, 905, 895. - NMR.: 0,94 (*t*, $J \approx 6,5$, 6 H); 1,34 (*s*, $H_3C-C(3)$); 1,78 (*s* mit Feinaufspaltung, 3 H); 1,97 (*d*, $J(1,2) \approx 2,5$, H-C(2)); 2,08 (*s*, 3 H); 4,74-5,04 (*m*, 4 H); 5,46 (*d* \times *d*, J je ca. 2,5, H-C(1)); 5,78 (C-Teil von ABC-System, $J_1 \approx 18$, $J_2 \approx 10$, 1 H). - MS.: 264 (M^+ , 2), 204(20), 189(16), 161(62), 121(37), 107(30), 93(42), 81(41), 69(28), 55(27), 43(100), weitere charakteristische Fragmente bei 179(111), 163(25), 148(8), 133(12), 123(17), 119(25), 109(18), 105(30), 41(35).

27. $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ ($c = 0,894$). - IR.: 1738, 1640, 1240, 1020, 905, 892. - NMR.: 0,90 (*d*, $J \approx 6,5$, 3 H); 0,94 (*d*, $J \approx 6,5$, 3 H); 1,02 (*s*, $H_3C-C(3)$); 1,80 (*s* mit Feinaufspaltung, 3 H); 1,99 (*s*, 3 H); 2,42 (*d*, $J \approx 6,5$, H-C(2)); 4,74-5,02 (*m*, 4 H); 5,10 (*d* \times *d*, $J(1,2) \approx 6,5$, $J(1,6) \approx 2$, H-C(1)); 5,94 (C-Teil von ABC-System, $J_1 \approx 18$, $J_2 \approx 10$, 1 H). - MS.: 264 (M^+ , 1), 204(32), 189(17), 161(57), 123(33), 105(27), 93(58), 81(49), 69(32), 55(26), 43(100), weitere charakteristische Fragmente bei 149(13), 133(12), 121(27), 119(20), 109(15), 107(24), 41(36).

28. $[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$ ($c = 3,37$). - IR.: 1735, 1646, 1248, 1238, 1025, 888. - NMR.: 0,84 und 0,92 (je *d*, J je 7, je 3 H); 0,90 (*s*, $H_3C-C(10)$); 1,99 (*s*, $CH_3COO-C(6)$); 4,63 und 4,77 (je *m*, je 1 H); 5,12 (*t* mit Feinaufspaltung, $J \approx 9$, H-C(6)). - MS.: 264 (M^+ , < 1), 204(64), 189(47), 161(77), 151(18), 133(20), 109(77), 93(37), 81(19), 55(18), 43(100), weitere charakteristische Fragmente bei 148(18), 119(15), 107(43), 79(19), 67(15), 41(24).

26 aus 24. Eine Lösung von 0,327 g (1,47 mmol) **24** und 0,26 g (3,30 mmol) Pyridin in 2 ml Benzol wurde mit 0,185 g (2,36 mmol) Acetylchlorid versetzt und 16 Std. bei 70° gerührt. Das Rohprodukt von

0,335 g setzte sich aus **24** und **26** im Verhältnis von 1:4 zusammen. Die Rein-Isolierung von **26** erfolgte mit präp. GC, $[\alpha]_D^{20} = +8,0^\circ$ ($c = 2,53$).

27 aus **25**. Eine Lösung von 0,450 g (2,0 mmol) **25** und 0,485 g (4,0 mmol) Dimethylanilin in 2 ml Benzol wurde mit 0,220 g (2,8 mmol) Acetylchlorid versetzt und 12 Std. bei 40° gerührt. Das Rohprodukt von 0,525 g (ca. 94proz.) wurde zusätzlich mit präp. GC. gereinigt, $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ ($c = 3,40$).

28 aus 10-Epifujunenol (**H**). Ganz analog **25** wurden 0,450 g (2 mmol) 10-Epifujunenol in das Acetat **28** übergeführt, $[\alpha]_D^{20} = +116,0^\circ$ ($c = 3,47$).

IR., NMR. und MS. von **26**, **27** und **28** waren identisch mit den direkt aus *Galbanum* isolierten Verbindungen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Gildemeister & W. Treibs, «Die ätherischen Öle», 4. Auflage, Bd. 6, Akademie-Verlag, Berlin 1961, S. 497.
- [2] S. Arctander, 'Perfume and Flavor Materials of Natural Origin', Elizabeth, New Jersey 1960, S. 255.
- [3] Y. Chrétien-Bessière, J. Garnero, L. Benezet & L. Peyron, Bull. Soc. chim. France 1967, 97.
- [4] P. Teisseire, B. Corbier & M. Plattier, Recherches (Paris) 16, 5 (1967).
- [5] Y.-R. Naves, Bull. Soc. chim. France 1967, 3152.
- [6] F. Näf, R. Decorzant, W. Thommen, B. Willhalm & G. Ohloff, Helv. 58, 1016 (1975).
- [7] A. F. Bramwell, J. W. K. Burrell & G. Riezebos, Tetrahedron Letters 1969, 3215.
- [8] J. W. K. Burrell, R. A. Lucas, D. M. Michalkiewicz & G. Riezebos, Tetrahedron Letters 1971, 2837.
- [9] P. Pesnelle, P. Teisseire & W. Wichtel, Planta med. 12, 403 (1964).
- [10] A. F. Thomas, M. Ozainne, R. Decorzant, F. Näf & G. Lukacs, Tetrahedron 32, 2261 (1976).
- [11] Y.-R. Naves, Parf. Cosm. Savons 12, 586 (1969).
- [12] J. Taskinen, Acta chem. scand. B29, 637 (1975).
- [13] B. P. Moore & W. V. Brown, Austr. J. Chemistry 29, 1365 (1976).
- [14] T. A. Spencer, R. W. Britton & D. S. Watt, J. Amer. chem. Soc. 89, 5727 (1967).
- [15] G. Cainelli, M. Panunzio & A. Umani-Rouchi, Tetrahedron Letters 1973, 2491.
- [16] B. D. Mookherjee & W. I. Taylor, US Pat. 3,728,358 (April 17, 1973).
- [17] M. Karpf & A. S. Dreiding, Helv. 58, 2409 (1975).
- [18] W. L. Mock & M. E. Hartman, J. Amer. chem. Soc. 92, 5767 (1970).
- [19] Ch. Collaud, Helv. 25, 973 (1942).
- [20] M. Kerschbaum, Ber. deutsch. chem. Ges. 60, 902 (1927).
- [21] B. Maurer & A. Grieder, Helv. 60, 1155 (1977).
- [22] M. H. Klouwen & R. ter Heide, Perfum. Essent. Oil Rec. 56, 156 (1965).
- [23] J. Taskinen, Acta chem. scand. B29, 757 (1975).
- [24] S. Yamamura, M. Iguchi, A. Nishiyama, M. Niwa, K. Koyama & Y. Hirata, Tetrahedron 27, 5419 (1971).
- [25] G. Fráter, Chimia 29, 528 (1975).
- [26] M. Niwa, Y. Terada, M. Iguchi & S. Yamamura, Chemistry Letters 1977, 1415 und 1419.
- [27] G. Fráter, Helv. 61, 2709 (1978).
- [28] G. H. Kulkarni, G. R. Kelkar & S. C. Bhattacharyya, Tetrahedron 20, 1301 (1964).