

La *phényl-4-semicarbazone du pentaméthyl-1,1,3,3,6-acétyl-5-indane* cristallise dans l'alcool en aiguilles F. 170°, ou en paillettes F. 182°.

$C_{23}H_{29}ON_3$ (363,49)	Calculé C 75,99	H 8,04	N 11,56%
aiguilles	Trouvé „ 76,00	„ 7,91	„ 11,58%
paillettes	„ „ 75,87	„ 7,86	„ 11,68%

RÉSUMÉ.

Dans la condensation du p-cymène et des alcools amylique ou butylique tertiaires sous l'action d'acide sulfurique concentré, il est obtenu par une réaction de transfert d'hydrogène, non pas un p-cymène alcoylé correspondant, mais des indanes alcoylés parmi lesquels un tétraméthyl-1,3,3,6-p-tolyl-1-indane.

Les dérivés resp. dinitrés et monoacétylés des hexa- et des pentaméthyl-indanes sont des substances à odeur musquée. Ce sont les représentants d'une nouvelle classe de composés odorants.

Le musc nitré appelé improprement «dérivé tert. amylé du Moskène» est en réalité un hexaméthyl-dinitro-indane.

Laboratoires de *L. Givaudan & Cie, S. A.*,
Service de développement,
Vernier – Genève.

146. Zur Kenntnis der Triterpene.

184. Mitteilung¹⁾.

Zur Konstitution und Konfiguration von Friedelin und Cerin; ein Beitrag zur Biogenese pentacyclischer Triterpene

von **H. Dutler, O. Jeger** und **L. Ruzicka**.

(20. VI. 55.)

Bei der Ableitung einer Teilformel für das gesättigte pentacyclische Keton Friedelin, $C_{30}H_{50}O^2$ ³⁾, waren folgende, zum Teil seit mehreren Jahren bekannte Beobachtungen zu berücksichtigen:

1. Die Ketogruppe liegt in einem endständigen sechsgliedrigen Ring (Ring A) und dürfte in einer Gruppierung $CH_2-CH_2-CO-CH-CH$ enthalten sein. Sie zeigt im IR. eine Bande bei 1696 cm^{-1} (Nujol) bzw. 1695 cm^{-1} (Schwefelkohlenstoff).

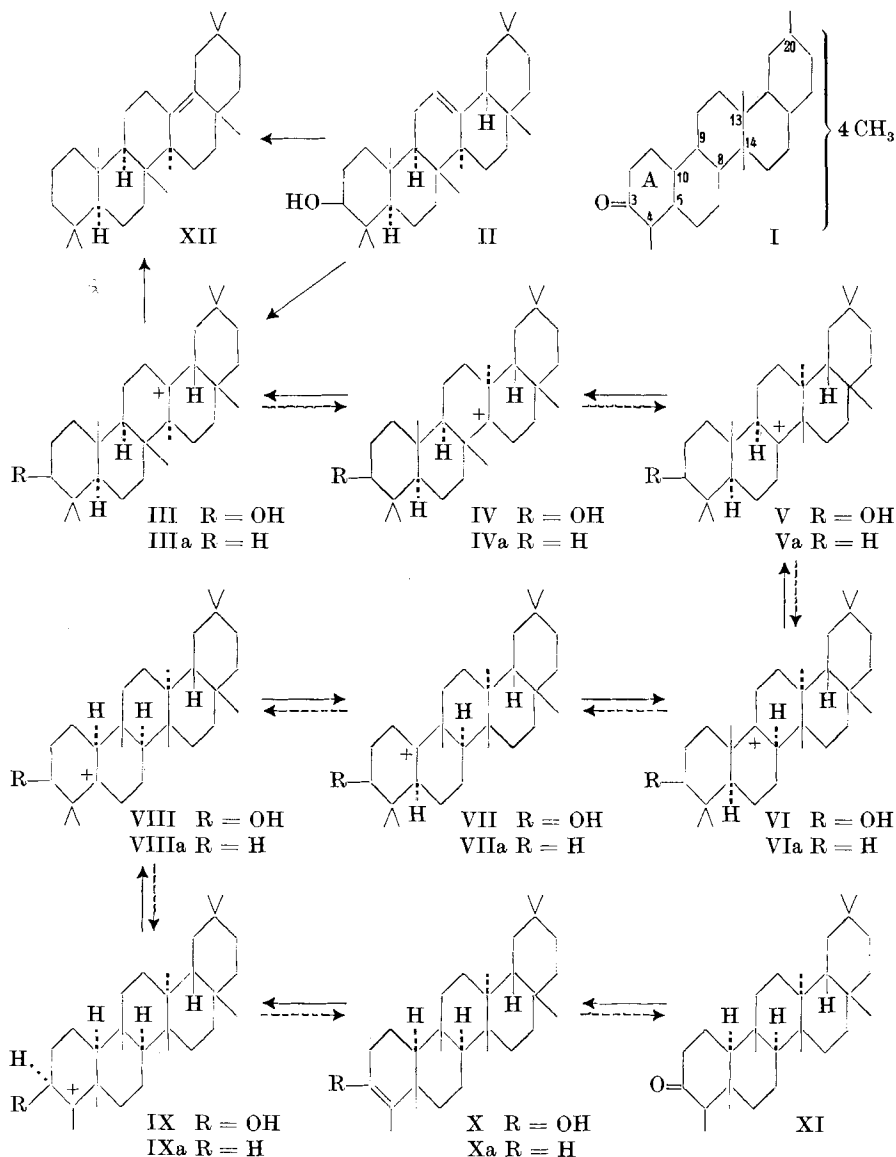
2. Die molaren Drehungsverschiebungen, die mit dem Übergang von Friedelin in A-nor-Friedelanon³⁾ einerseits (-226°), und von

¹⁾ 183. Mitt., Helv. **38**, 222 (1955).

²⁾ Vgl. *N. L. Drake & Mitarb.*, J. Amer. chem. Soc. **57**, 1570, 1854 (1935); **58**, 1681, 1684 (1936); **61**, 3074 (1939); **62**, 3018 (1940).

³⁾ *L. Ruzicka, O. Jeger & P. Ringnes*, Helv. **27**, 972 (1944); *G. W. Perold, K. Meyerhans, O. Jeger & L. Ruzicka*, Helv. **32**, 1246 (1949).

Lanostenon in A-nor-Lanostenon¹⁾ andererseits (+187°) verbunden sind, könnten zur Annahme führen, dass die Verknüpfungsstellen der Ringe A und B im Friedelin eine entgegengesetzte Konfiguration aufweisen als die entsprechenden Ringverknüpfungsstellen beim Lanosterin und den aufgeklärten tetra- und pentacyclischen Triterpenen²⁾.



¹⁾ L. Ruzicka, *Ed. Rey & A. C. Muhr*, *Helv.* **27**, 472 (1944).

²⁾ Vgl. W. Klyne, *J. chem. Soc.* **1952**, 2916.

3. Der Ring B ist auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums des tetracyclischen Abbauketons $C_{25}H_{42}O^1$), $\nu(CO) = 1710\text{ cm}^{-1}$ (in Nujol), sechsgliedrig.

4. Eine auffallende Abweichung des Friedelins vom Verhalten aller anderen pentacyclischen Triterpene ist das Auftreten von 1,2,8-Trimethyl-phenanthren neben den üblichen Dehydrierungsprodukten, dem 1,8-Dimethyl-picen und den homologen Naphtalin-Kohlenwasserstoffen, bei der Dehydrierung des sekundären Alkohols Friedelanol²).

5. In der Abwesenheit einer Doppelbindung findet man einen weiteren wesentlichen Unterschied zwischen dem Friedelin und allen bis jetzt aufgeklärten pentacyclischen Triterpenverbindungen (vgl. z. B. Formel II des β -Amyrins).

Besonders wertvoll für eine Ableitung des Kohlenstoffgerüsts sind die beiden unter 4. genannten Dehydrierungsprodukte. Wenn man annimmt, dass *beide* Methylgruppen in den Stellungen 1 und 2 des 1,2,8-Trimethyl-phenanthrens von zwei Methyl-Seitenketten herrühren, so lässt sich für das Friedelin die Teilformel I aufstellen, die das Ringsystem und die Lage von 4 Methylgruppen³) (C-Atome 4, 13, 14 und 20) sowie der Ketogruppe⁴) angibt.

Biogenetische Überlegungen⁵) veranlassten uns zu prüfen, ob nicht im Friedelin ein Umwandlungsprodukt *ungesättigter* pentacyclischer Triterpene vorliege. So z. B. führt Anlagerung eines Protons an die Doppelbindung des β -Amyrins (II) formell zum Zwischenzustand III, der eine Kette weiterer Zwischenzustände (IV – IX) auslöst, deren letztes Glied (IX) durch Abstossung eines Protons zur Entstehung der Enol-Verbindung X Anlass gibt, die sich ins Keton XI umlagern müsste, dessen Kohlenstoffgerüst mit den Dehydrierungsergebnissen des Friedelins im Einklang steht. Dadurch wäre eine Erklärung für die ungewöhnliche Lage der beiden Methylgruppen an den Verknüpfungsstellen der Ringe C und D gewonnen.

Zur Überprüfung dieser Möglichkeit schienen uns Versuche zur Umkehrung des postulierten biogenetischen Überganges von β -Amyrin (II) in XI besonders geeignet zu sein. Ein Anreiz dazu bestand darin, dass von *D. H. R. Barton* und Mitarbeitern⁶) wie auch in unserem Laboratorium⁷) eine analoge säurekatalysierte Isomerisierung des

¹) In *Helv.* **32**, 1246 (1949) als VI bezeichnet.

²) *N. L. Drake & W. T. Haskins*, *J. Amer. chem. Soc.* **58**, 1684 (1936).

³) Gleiche Substitution der Verknüpfungsstellen der Ringe C und D wurde bewiesen für die tetracyclischen Verbindungen Lanosterin, Euphol und Elemadienolsäure, die das 1,2,8-Trimethyl-phenanthren als typisches Dehydrierungsprodukt liefern.

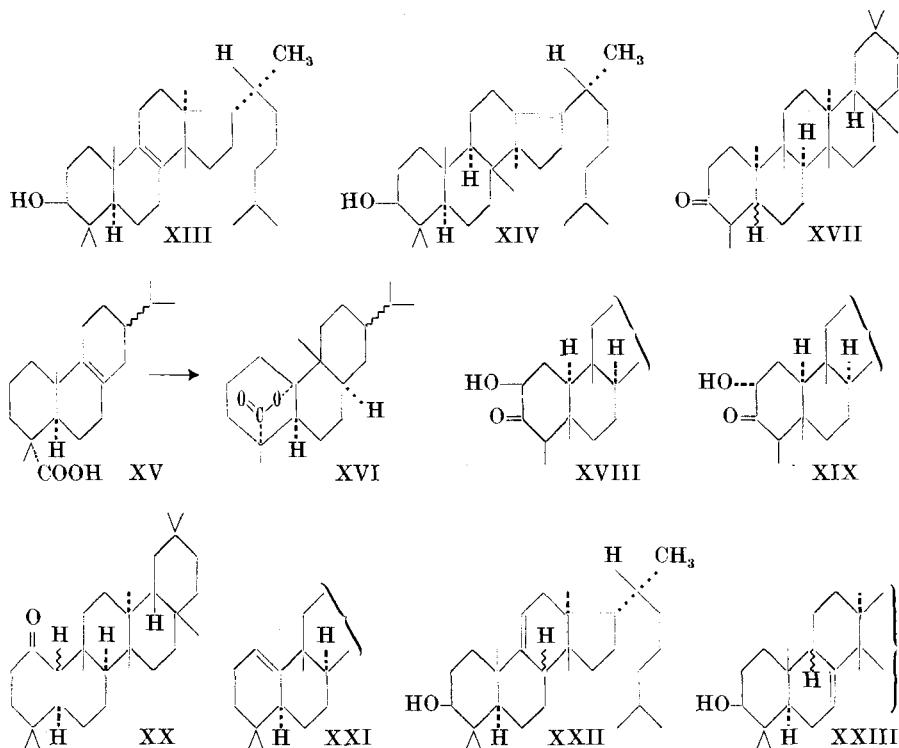
⁴) In I wurde die Ketogruppe im Ringe A in der gleichen Lage wie das sekundäre Hydroxyl der meisten Triterpene angenommen.

⁵) Vgl. *L. Ruzicka*, *Exper.* **9**, 357 (1953).

⁶) *D. H. R. Barton, J. F. McGhie, M. K. Pradhan & S. H. Knight*, *J. chem. Soc.* **1955**, 876.

⁷) *D. Arigoni, R. Viterbo, M. Dünnenberger, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **37**, 2306 (1954).

Euphenols (XIII) zu seinem hypothetischen biogenetischen Vorläufer, dem iso-Euphenol (XIV), überraschend leicht und stereospezifisch durchgeführt werden konnte. Bei der Behandlung des Kohlenwasserstoffes Δ^2 -Friedelen, $C_{30}H_{50}$, welcher durch Pyrolyse von Friedelanol-benzoat leicht zugänglich ist¹⁾, mit Zinkchlorid in siedendem Eisessig²⁾ entsteht in der Tat ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen, woraus das bekannte $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XII)³⁾ isoliert werden konnte.



Diese Überführung lässt sich durch die Formel XI des Friedelins plausibel interpretieren, zu welcher auch gleichzeitig und völlig unabhängig E. J. Corey gelangte⁴⁾. Eine Verschiebung zweier Methylgruppen

¹⁾ N. L. Drake & W. P. Campbell, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1681 (1936); über den Konstitutionsbeweis wird später berichtet.

²⁾ Unter diesen Bedingungen lässt sich Chinovasäure in Novasäure umwandeln; vgl. dazu A. Brossi, B. Bischof, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **34**, 244 (1951), sowie D. H. R. Barton & P. de Mayo, J. chem. Soc. **1953**, 3111.

³⁾ Vgl. T. R. Ames & E. R. H. Jones, Nature **164**, 1090 (1949), sowie E. Koller, A. Hiestand, P. Dietrich & O. Jeger, Helv. **33**, 1050 (1950).

⁴⁾ Die gleiche Formel des Friedelins teilte uns ohne Angabe der Beweisführung Dr. E. J. Corey, University of Illinois, Urbana, Ill., mit. Wir danken Hrn. Dr. Corey bestens für diese Mitteilung.

von C-13 nach C-14 und von C-14 nach C-8 wurde bereits in der Euphol-Reihe beim Übergang XIII \rightarrow XIV bewiesen. Weiter stellt die Wanderung einer Methylgruppe von C-9 nach C-10 die Umkehrung eines Vorganges dar, der bei der Umwandlung der Dihydro-abietinsäure (XV) in das Lacton XVI stattfindet¹⁾2). Dagegen ist bei höheren Terpenverbindungen noch keine Reaktion bekannt geworden, bei der die Wanderung einer Methylgruppe von C-4 nach C-5 hätte beobachtet werden können.

Gegen die Formel XI des Friedelins könnte jedoch der Einwand erhoben werden, dass im Ring A die früher auf Grund von Abbaureaktionen postulierte Gruppierung $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CO--CH--CH}$ nicht eingebaut werden kann. Es wird daher zu prüfen sein, ob bei den Reaktionen, die zur Ableitung dieser Gruppierung führten, nicht die Methylgruppe von C-5 nach C-10 gewandert ist.

Die Gruppierung $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CO--CH--CH}$ ist dagegen in der Formelvariante XVII des Friedelins mit α -ständiger Methyl-Gruppe am C-10 vorhanden. Die Formel XVII setzt eine 1,3-Wanderung eines Methyls sowohl bei der Biogenese wie auch bei dem von uns verwirklichten Übergang des Δ^2 -Friedelens in $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XII) voraus. Eine solche Wanderung wurde zwar bisher noch nicht festgestellt, darf aber *a priori* nicht ausgeschlossen werden³⁾.

Aus der früher nachgewiesenen Beziehung zwischen Friedelin und dem α -Oxy-keton Cerin⁴⁾, sowie aus der Bildung des Acetyl-cerins bei der Oxydation von Friedelin mit Blei(IV)-acetat⁵⁾ folgt nun auf Grund der Formel XI des Friedelins für das Cerin eine der beiden Formeln XVIII oder XIX mit äquatorialer bzw. mit axialer Lage des sekundären Hydroxyls.

Nach Abschluss dieser Untersuchung ist eine kurze Mitteilung von F. S. Spring und Mitarbeitern erschienen⁶⁾, worin die Isomerisation des Δ^3 -Friedelens mit Eisessig-Salzsäure zum $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XII) beschrieben wird. Die Autoren betrachten diesen Übergang als beweisend für die Formeln XX und XXI von Friedelin bzw. Friedelen. Gegen die Wahrscheinlichkeit einer solchen Formulierung des Ringes A von Friedelin lassen sich aber mehrere Einwände erheben:

1. Obwohl Formel XX die Gruppierung $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CO--CH--CH}$ enthält, bietet sie keine plausible Interpretation für verschiedene Reaktionen, wie z. B. für die Bildung eines substituierten Glutacon-

¹⁾ D. H. R. Barton, J. Soc. chem. Ind. **1948**, 638.

²⁾ L. A. Subluskey & T. F. Sanderson, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3512 (1954).

³⁾ Vgl. L. Ruzicka, Experientia **9**, 357 (1953).

⁴⁾ L. Ruzicka, O. Jeger & P. Ringnes, Helv. **27**, 972 (1944).

⁵⁾ K. Meyerhans, Diss. ETH., Zürich 1951, S. 39.

⁶⁾ G. Brownlie, F. S. Spring, R. Stevenson & W. S. Strachan, J. Soc. chem. Ind.

säureanhydrids $C_{29}H_{44}O_3$ ¹⁾ und für die Entstehung des Ring-B-Ketons $C_{25}H_{42}O$ ²⁾).

2. Ring A in der Strukturvariante XX ist nicht enantiomer mit dem Ring A der bekannten höheren Terpenverbindungen.

3. Schliesslich ist noch zu erwähnen, dass die von *Spring* et al. angenommene Analogie zwischen dem Übergang des Friedelins in $\Delta^{12,13}$ -Oleanen (XII) und demjenigen des Dihydro-butyrospermols in Euphenol (XIII) nicht stichhaltig ist, da nach Versuchen von *E. R. H. Jones & T. G. Halsall*³⁾ für das Dihydro-butyrospermol lediglich eine der beiden Formeln XXII oder XXIII in Betracht kommt.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimentelles⁴⁾.

Überführung von Δ^2 -Friedelin in $\Delta^{13,18}$ -Oleanen: 102 mg Substanz vom Smp. 253–254°, $[\alpha]_D = +53^\circ$ ($c = 0,77$), wurden mit 3 g frisch geschmolzenem Zinkchlorid in 10 cm³ Eisessig 75 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wurden Kristalle vom Smp. 140–195° und $[\alpha]_D \pm 0^\circ$ ($c = 1,0$) erhalten, die nach einmaliger Kristallisation aus Chloroform-Methanol 37 mg Ausgangsmaterial lieferten. Die Mutterlauge dieser Kristallisation wurde zur Trockene eingedampft (62 mg), in 3 cm³ abs. Pyridin gelöst und die Lösung mit 35 mg Osmium (VIII)-oxyd versetzt. Nach 18 Std. wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und die Osmiumester mit Lithiumaluminiumhydrid (200 mg) gespalten. Das Rohprodukt löste man in Petroläther und filtrierte die Lösung über eine Säule aus 5 g Aluminiumoxyd (Akt. I–II). Die Petroläthereluate (31 mg) wurden fünfmal aus Essigester-Methanol umkristallisiert, wonach Nadeln vom Smp. 183–184°, $[\alpha]_D = -18^\circ$ ($c = 0,23$) erhalten wurden. Nach Smp. und Mischprobe liegt das $\Delta^{13,18}$ -Oleanen (XII) vor.

SUMMARY.

The hydrocarbon Δ^2 -friedelene has been converted by an acid catalyzed isomerisation into $\Delta^{13,18}$ -oleanene. This transformation can be best explained by assigning formulae XI or XVII to friedelin.

A possible biogenetic relationship between friedelin and the unsaturated pentacyclic triterpenes is discussed.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Vgl. *Helv.* **32**, 1246 (1949), wo es als Verbindung III bezeichnet wurde.

²⁾ Die Bruttoformel mit 25 C-Atomen stützt sich auf Analysen des aus dem entsprechenden sekundären Alkohol bereiteten Tribromacetats; vgl. Fussnote 1, S. 1270.

³⁾ Nach freundlicher Privatmitteilung von Prof. *E. R. H. Jones*, Manchester.

⁴⁾ Die Smp. sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.