

**FURTHER STUDIES ON THE OKIDATION
PRODUCTS OF FRIEDKLIN**

By

Joseph S. Iann

**Thesis submitted to the Faculty of the Graduate School
of the University of Maryland in partial fulfillment
of the requirements for the degree of
Doctor of Philosophy**

1941

**CHEMISTRY LIBRARY
UNIVERSITY OF MARYLAND**

UMI Number: DP70452

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI DP70452

Published by ProQuest LLC (2015). Copyright in the Dissertation held by the Author.

Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against unauthorized copying under Title 17, United States Code



ProQuest LLC.
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106 - 1346

ACKNOWLEDGMENT

**I wish to express my appreciation
to Dr. Nathan L. Drake for his constant
and invaluable assistance in this research.**

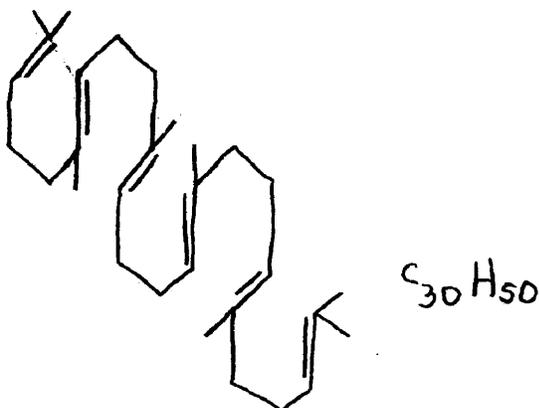
TABLE OF CONTENTS

	Page
INTRODUCTION	1
DISCUSSION	10
EXPERIMENTAL	28
SUMMARY	51
BIBLIOGRAPHY	58

INTRODUCTION

In the past five years considerable progress has been made in the field of triterpenes. As a result of these studies it has been possible to classify a number of the triterpenes; and further, to show their interrelations. In order to provide a background for attempts to correlate the structures of friedelin and cerin - the triterpenes found in cork - with other triterpenes, the first part of this paper will consist of a review of the recent work done on the interconversions of certain triterpenes.

Most of the triterpenes can be placed into four classes: the squalenes, the α -amyrins, the β -amyrins, and the lupeols. Squalene, which is found in shark-liver oil, is unique in that it is the only member of its class; also it is the only triterpene whose structure is definitely known. It is as yet the only triterpene found as an animal product. Squalene differs from the other classes by its aliphatic nature, the following structure having been established by Karrer by synthesis (1):



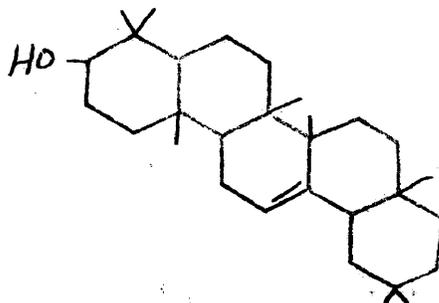
The α -amyrin group consists, at present, of: α -amyrin, ursolic acid, and β -boswellinic acid. The β -amyrin group includes: hederagenin, gypogenin, erythrodiol, bassol,oleanolic acid, glycyrrhetic acid, α -boswellinic acid, and β -amyrin. The lupeol group consists of lupeol and betulin.

Goodson (2) has shown the relation of ursolic acid to α -amyrin by converting the carbonyl group of ursolic acid into a methyl group, thereby forming α -amyrin. Ursolic acid ($C_{30}H_{50}O_3$, m.p. 225-228°, obtained from the bayberry plant) was converted first to the acetate in order to protect the hydroxyl group. Rosemund reduction of the acid chloride gave the aldehyde, which was then reduced to methyl by the Wolff-Kishner method. The product was proved identical with α -amyrin ($C_{30}H_{50}O$, m.p. 155°), obtained from elm sap.

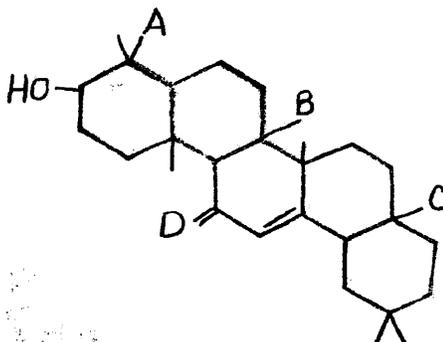
Rusicka (3) has shown that β -boswellinic acid ($C_{30}H_{50}O_3$, m.p. 236-238°, obtained from frankincense) can also be converted into α -amyrin by exactly the same procedure used for ursolic acid.

The difference between ursolic acid and β -boswellinic acid, as well as the structure for α -amyrin, is as yet unknown. The failure of α -amyrin to yield an oxide with perbenzoic acid distinguishes it from β -amyrin which does add an oxygen to the double bond.

As would be expected from the larger number of compounds studied, more is known about the β -amyria series than the others. In this series the structure of β -amyria to be used is that used by Rusicka in his recent papers (1953 and after), namely:



On the basis of this formula for β -amyria, the structure of the other related triterpenes are summarized as follows:



- | | | | | |
|-------------------------------|------------------------|---------------------|------------------------|--------------------|
| 1. Hederagenin | A = CH ₂ OH | B = CH ₃ | C = COOH | D = H ₂ |
| 2. Gypsogenin | A = CHO | B = CH ₃ | C = COOH | D = H ₂ |
| 3. Erythrodiol | A = CH ₃ | B = CH ₃ | C = CH ₂ OH | D = H ₂ |
| 4. Oleanolic Acid | A = CH ₃ | B = CH ₃ | C = COOH | D = H ₂ |
| 5. Glycyrrhetic Acid | A = CH ₃ | B = COOH | C = CH ₃ | D = O |
| 6. α -boswellinic Acid | A = COOH | B = CH ₃ | C = CH ₃ | D = H ₂ |

Jacobs and Gustus (4) have formed hederagone (C₂₉H₄₄O₃, m.p. 254-256°) from hederagenin (C₃₀H₄₈O₄, m.p. 332-334°, from the shells of soap-nuts) by the chromic anhydride of

4

oxidation of the primary alcohol group to carboxyl, the secondary alcohol group to carboxyl, and the loss of carbon dioxide from one of the two carboxyls - all reactions taking place during the oxidation.

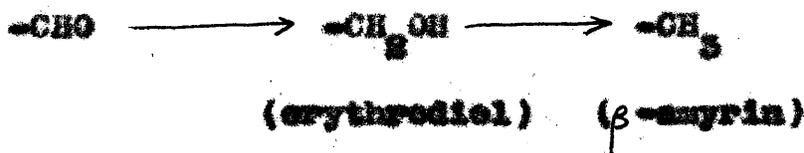
Ruzicka (5) has obtained the same keto acid-hederagone by the chromic anhydride oxidation of the aldehyde and alcohol groups of gypsogenin ($C_{30}H_{46}O_4$, m.p. 268-271°, found in soap-wort), followed by the decarboxylation of one of the acid groups.

Gypsogenin also was hydrogenated by means of platinum (5), whereby the aldehyde group was reduced to the primary alcohol, forming hederagenin.

In a further investigation on the aldehyde group in gypsogenin, Ruzicka (6) has reduced acetyl gypsogenin semi-carbasone by the Wolff-Kishner method, forming oleanolic acid.

Oleanolic acid ($C_{30}H_{48}O_3$, m.p. 504-507°, found in sugar beets as a glycoside) undergoes two important reactions (7). Conversion of the acid - as the acetate - to the acid chloride and reduction by the Rosenmund method converts the carboxyl to an aldehyde. Wolff-Kishner reduction then converts the aldehyde to methyl, thereby forming β -amyrin. Along with β -amyrin, Ruzicka also isolated erythrodil ($C_{30}H_{50}O_2$, m.p. 232-233°, found as a monostearate in the cocoa-bush) from the Wolff-Kishner reaction mixture. This partial reduction, resulting in

the formation of a primary hydroxyl group, is a common occurrence with triterpenoid substances.



The reverse of the previous reduction has also been carried out. Zimmermann (8) has oxidized both hydroxyls of erythrediol with chromic anhydride, forming oleanonic acid. Similarly, he has oxidized the free primary hydroxyl in erythrediol monostearate to carboxyl, forming, after saponification, oleanolic acid (8).

Glycyrrhetic acid ($C_{30}H_{46}O_4$, m.p. 297-298°, found in licorice as a glycoside) is in this series, as is shown by its conversion to β -myrin. Hydrogenation with platinum oxide reduces the ketone group of glycyrrhetic acid (9) to methylene, forming desoxy-glycyrrhetic acid ($C_{30}H_{48}O_3$). The carboxyl of desoxy glycyrrhetic acid is then reduced to methyl by the usual steps (10), namely, Rosenmund reduction of the acid chloride followed by Wolff-Kishner reduction of the aldehyde. This results in the formation of β -myrin.

Just as in the case of the formation of erythrediol in the reduction of oleanolic acid, the above reduction also yielded the alcohol formed from partial reduction of the aldehyde group. This diol ($C_{30}H_{50}O_2$, m.p. 241-245°) is not identical with erythrediol nor is its acetate. The difference is not known but it is believed to be stereochemical.

A similar conversion has been accomplished with α -boswellinic acid (11), which is isomeric with β -boswellinic acid. The same steps are used as before in reducing the carboxyl group to methyl, thereby forming β -amyrin. Just as above, a diol was formed which is not yet described, but which is probably identical with hederadiol (12) - the product formed by conversion of the carboxyl in hederagenin to a methyl.

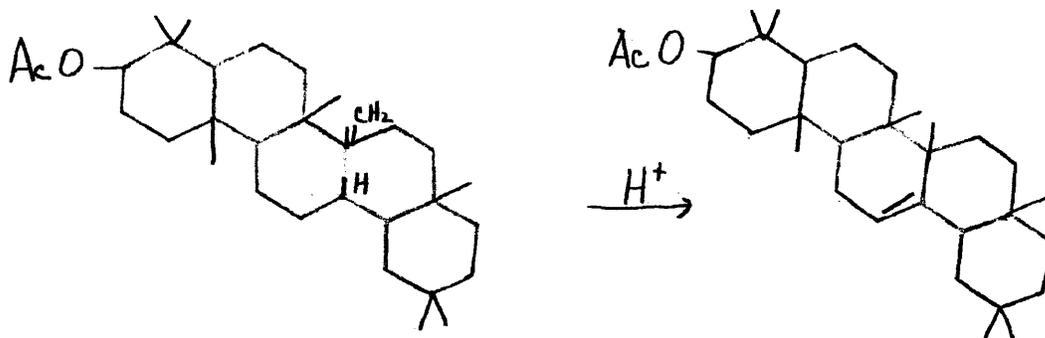
Oxidation also ties α -boswellinic acid in with this series (11). Chromic acid oxidation forms a diketo carboxylic acid by oxidizing the alcohol group and also the methylene group which is adjacent to the double bond. Boiling in methanol decarboxylates the compound, forming a diketone ($C_{29}H_{46}O_2$, m.p. 222-225°).

This same diketone has been formed from hederagenin (12). Hederagenin (as the diacetate) was converted to the acid chloride which was then reduced to the aldehyde by the Rosenmund method. Wolff-Kishner reduction of aldehyde-semicarbazone gave two products. Hederadiol ($C_{30}H_{50}O_2$, m.p. 259-261°), the expected product from the conversion of carboxyl to methyl, was formed only to the extent of about thirty percent. The other two-thirds was nor- β -amyrin ($C_{29}H_{48}O$, m.p. 225-226°) which was formed by loss of formaldehyde from the primary alcohol group in position A of the formula on Page three. Chromic anhydride oxidation of the nor- β -amyrin yields a diketone (m.p. 219-220°) which is identical with the above diketone

(m.p. 222-225°), on the basis of mixed melting point, analysis, and rotation.

Basseol ($C_{30}H_{50}O$, m.p. 103-110°, obtained from shea-nut oil) is of interest since it is a tetracyclic triterpene. Basseol acetate has been converted to the isomeric β -amyrin acetate by the action of acids (13). Basseol has two double bonds which, according to its absorption spectrum, are not conjugated. Cyclization by acid has been noted many times in terpene chemistry, and the basseol to β -amyrin change represents the first example of the conversion of a tetracyclic into a pentacyclic triterpene.

It is believed to proceed as follows:

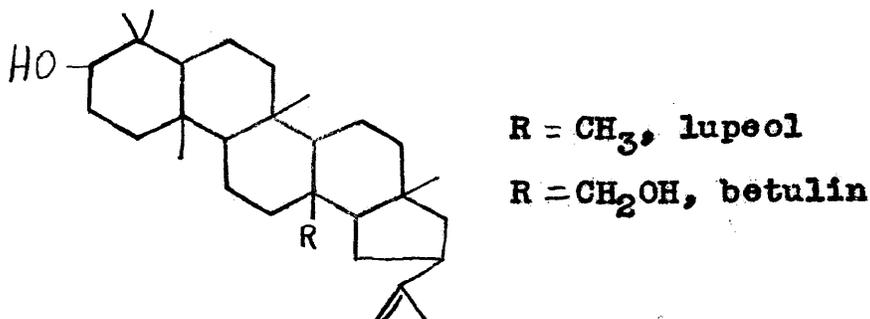


Betulin, a diol, ($C_{30}H_{50}O_2$, m.p. 250-251°, found in birch bark) and the alcohol lupeol ($C_{30}H_{50}O$, m.p. 213-215°, found in plant saps along with α - and β -amyrin) were first distinguished from the amyryns because of their behavior on dehydrogenation and hydrogenation. Betulin gives most of the products usually obtained from selenium dehydrogenation of triterpenes (14) but it fails to give the typical 2,7 dimethylnaphthalene. Lupeol, with selenium, gives none

of the usual products. Both lupeol and betulin are extremely easy to hydrogenate, and, thus differ from the other naturally occurring triterpenes.

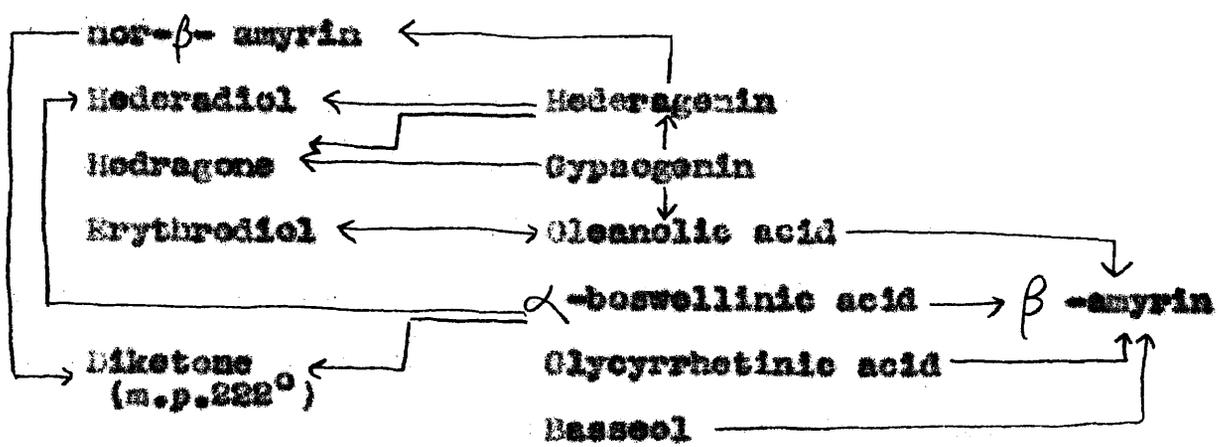
The conversion of betulin to lupeol has been carried out (15), thereby conclusively tying their structures together. The monoacetate of the secondary hydroxyl was prepared by careful saponification of the diacetate. The free primary hydroxyl group (8) was converted to the aldehyde by mild oxidation with chromic acid. Conversion of the aldehyde to methyl by Wolff-Kishner reduction gave the desired lupeol.

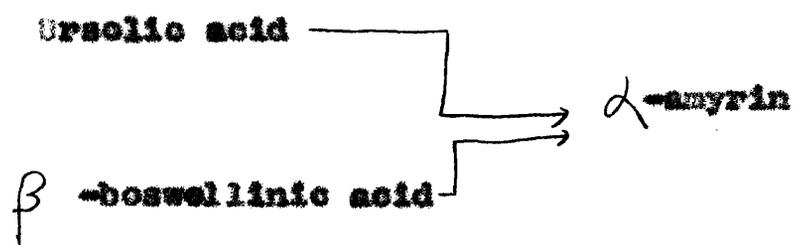
In some recent papers, Ruzicka et al (16) have suggested the following as the formulas for these two alcohols:



It is to be noted that the above formula is a substituted cyclopentanoperhydrochrysene and not a piceene derivative. The formation of 1,8 dimethyl piceene from selenium dehydrogenation of betulin would, of course, require ring enlargement.

A summary of the preceding reactions is given in the following chart.



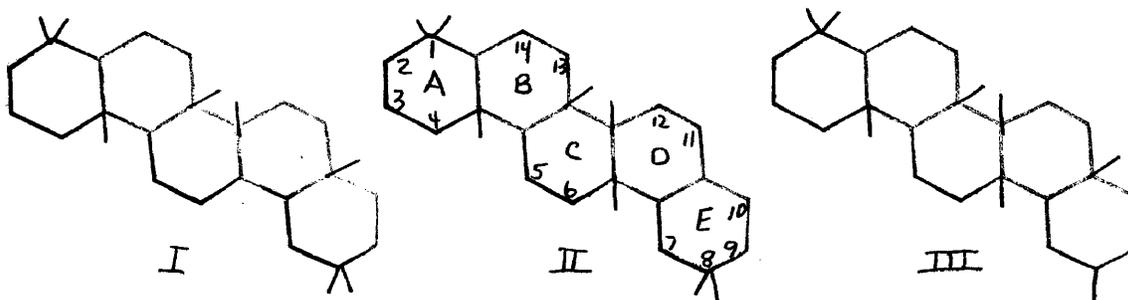


Betulin → Lupeol

DISCUSSION

Previous work in this laboratory (21,22,23) has shown that friedelin, obtained from cork, is a triterpene ketone with the formula $C_{50}H_{80}O$. Oxidation studies (19) have shown that the ketone group is adjacent, on one side, to a methylene group; and on the other to a tertiary hydrogen. Surface film measurements on friedelin derivatives (20) have placed the ketone group near the end of the molecule, probably in rings B or D. It is the purpose of this research to continue the studies of Campbell and Wolfe in order to gather further data necessary to locate exactly the carbonyl group.

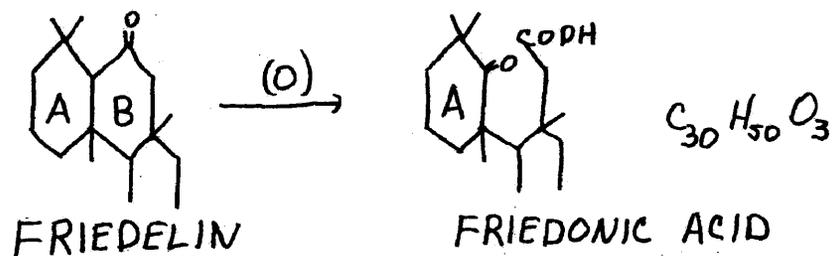
On the basis of the formation of 1,8 dimethyl piceene from the dehydrogenation of a number of triterpenes, and by use of the isoprene rule, there have been suggested several structures for the octamethyl perhydropiceene skeletons of the triterpenes.



It will be remembered from the introduction that (I) is the structure now generally used for β -amyrin and its derivatives. The cyclopentano perhydrochrycene, which has been suggested as the skeleton of lupeol and betulin,

is not considered as a possible structure for friedelin since it shows no agreement with oxidation data.

In formula (I) there are three possible positions for the carbonyl group which will accommodate the structure $>CHOCH_2-$, namely, five, six, and fourteen. On the basis of the surface film data of Wolfe (20), positions five and six are improbable. Considering position fourteen, we find that on oxidation with chromic anhydride we would obtain a keto acid, as:

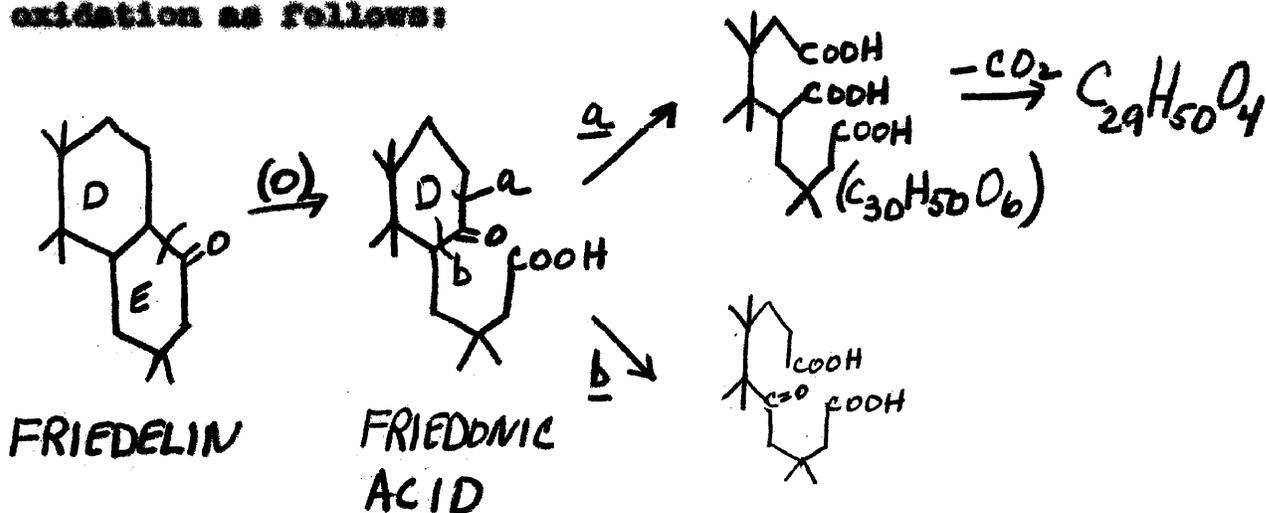


This acid has been isolated from the oxidation of friedelin (19). It has been recently found that chromic anhydride oxidation of friedonic acid yields twenty-eight or twenty-nine carbon dibasic acid (p.48). The molecular weight, as obtained from two methoxyl determinations on the dimethyl ester, corresponds best to twenty-eight carbons.

Further oxidation of the hypothetical friedonic acid obtained from formula (I) would not give either a twenty-eight or a twenty-nine carbon dibasic acid, so formula (I) may be considered improbable.

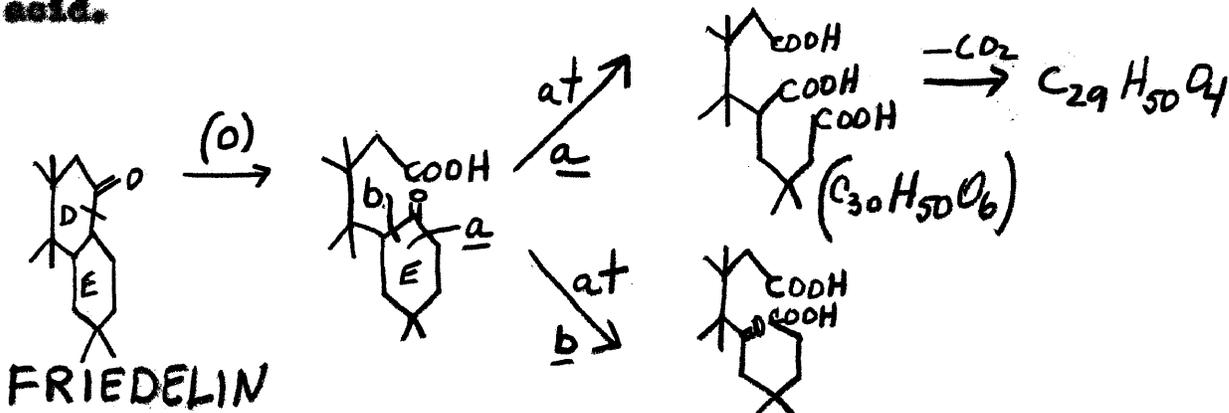
In formula (II) there are four possible positions for the carbonyl group, namely: five, ten, eleven, and fourteen.

Positions five and fourteen are unlikely for the reasons stated under formula (I). Positions ten and eleven lead to two hypothetical friedelins, which would undergo oxidation as follows:



Scission at a would result in a tribasic acid, which would have to lose carbon dioxide in order to yield a dibasic acid of twenty-nine carbons. Although decarboxylation of such an acid at the temperature of boiling acetic acid is unlikely, nevertheless position ten must be still regarded as a slight possibility.

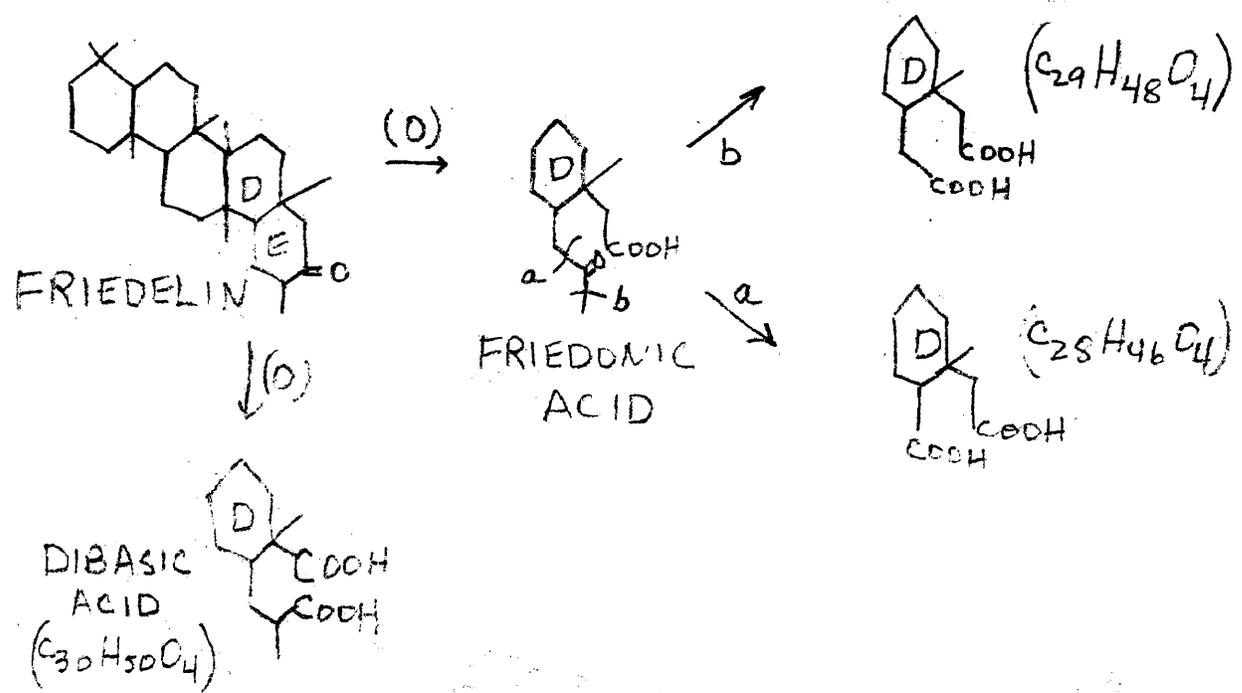
Scission at b would probably not lead to a dibasic acid.



It will be seen that this hypothetical friedelin leads to the same possibilities as in the case just preceding.

Hence, we may conclude that formula (II) with the carbonyl group at either position ten or eleven is a possible skeleton for friedelin only if the unexpected loss of carbon dioxide occurs.

In formula (III) there are three possible positions for the ketone group, namely; five, nine, and fourteen. Positions five and fourteen are considered improbable for the same reasons as given in formula (I). Position nine of formula (III) is considered the most likely of all the possibilities, on the basis of the present work. Oxidation of friedelin would then proceed as:



For convenience, we shall place the ketone of friedelin at position nine of formula (IXI) for the rest of this paper; bearing in mind, of course, that of the possibilities considered, it may also be in positions ten or eleven of formula (II).

note

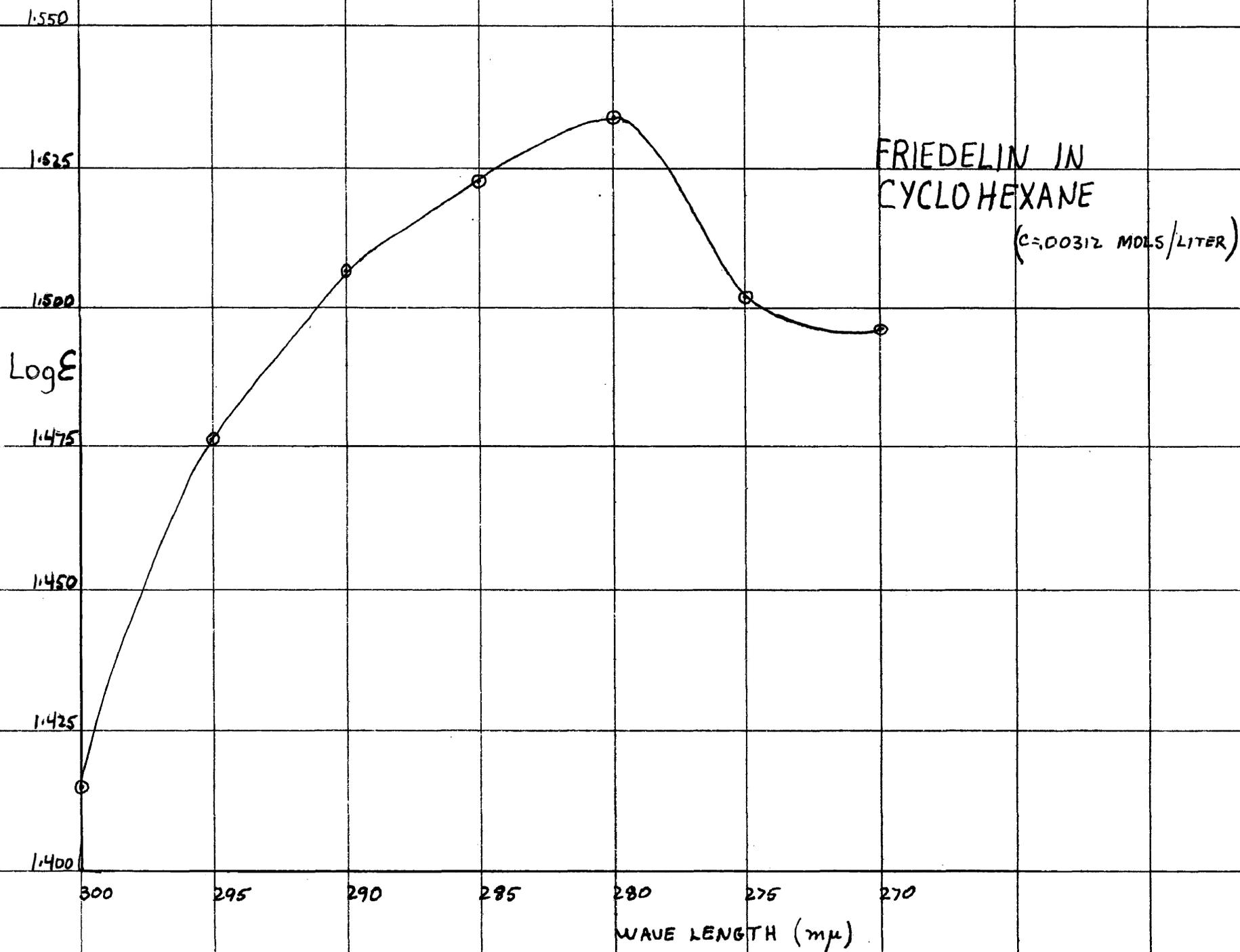
As further evidence that the oxygen of Friedelin is in a carbonyl group, the absorption spectrum of a cyclohexane solution of Friedelin was run.⁸ The observed maximum at 8800 Å ($\log \epsilon = 1.55$) is characteristic of the alicyclic carbonyl group. Camphor, for example, gives a similar curve.

Since it was now possible to obtain larger quantities of "Isomer A" (p.29), studies were made in order to determine its relationship to Friedonic acid.

An absorption spectrum of a cyclohexane solution of "Isomer A" was run⁸ in order to compare its curve with that of Friedonic acid, which had previously been determined (80). An examination of the two curves shows that the maxima correspond within experimental error both as to wave length and to $\log \epsilon$. This would seem to indicate that the carbonyl group is still present in "Isomer A". The structure of "Isomer A", however, is not exactly like that of Friedonic acid since it is seen that the curve for "Isomer A" shows a higher absorption in the lower wave lengths studied.

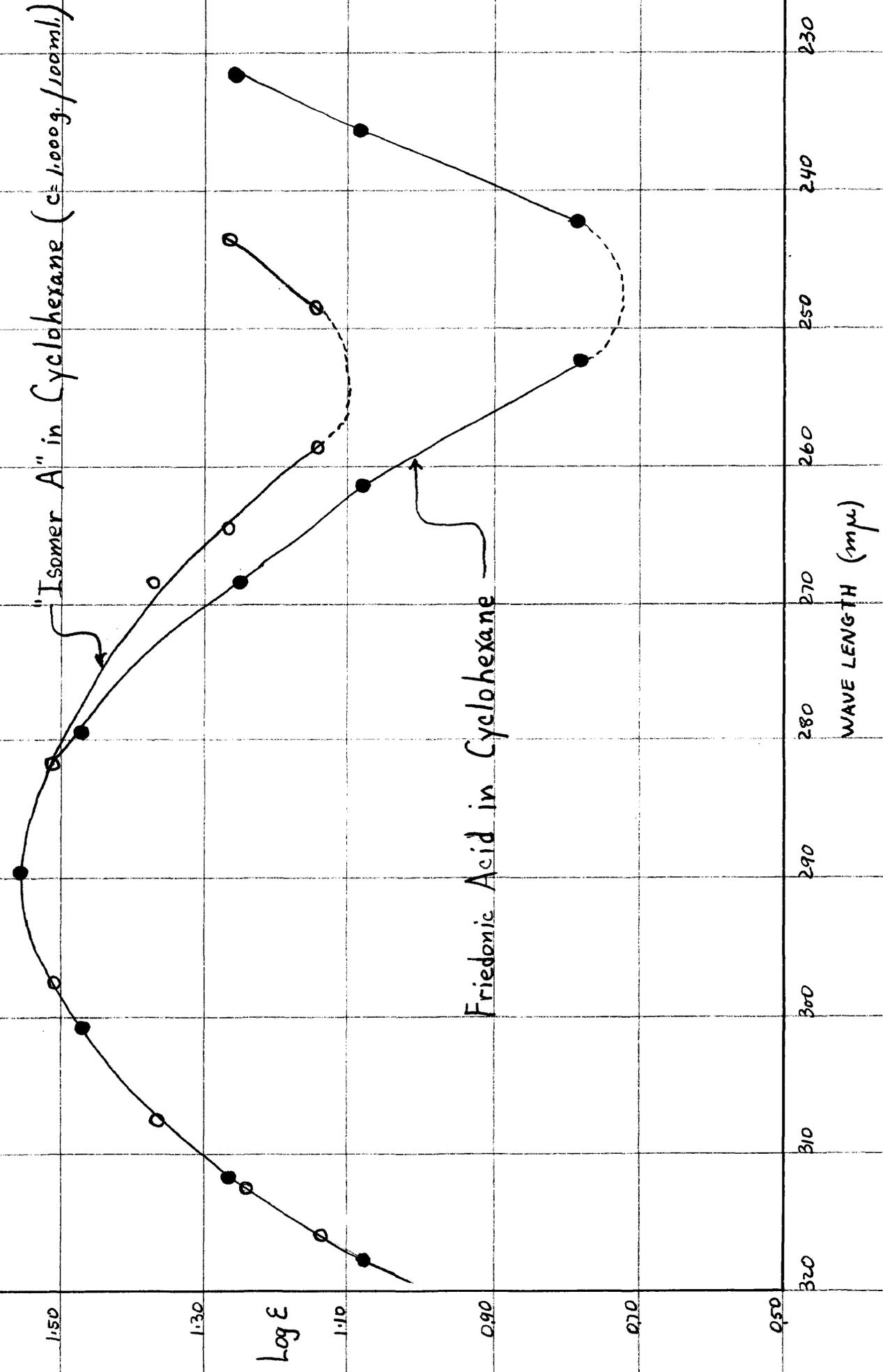
The carbonyl group in "Isomer A" is probably hindered in the same way as that of Friedonic acid, for neither has been found to yield carbonyl derivatives as yet. It is believed by the writer that the presence of the carbonyl

(a) The writer wishes to thank Mr. Herbert Wiseman for obtaining the absorption spectra.



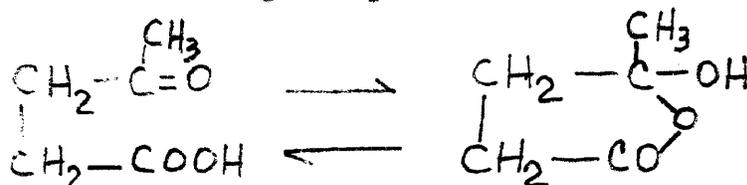
"Isomer A" in Cyclohexane (c = 1.000 g./100 ml.)

Friedonic Acid in Cyclohexane



group in "isomer A" as shown by the absorption spectrum precludes the hydroxy-lactone structure formulated previously (20). The failure of the hydroxy-lactone structure to account for certain chemical evidence substantiates this belief.

Although known hydroxy lactones of the type postulated have all the properties of a free hydroxyl group, "isomer A" shows none of these. Levulinic acid is in equilibrium with γ -hydroxy valerolactone^a as:



In addition to its acid properties (salt and ester formation, etc.) levulinic acid, as the lactone, will form an acetate with acetic anhydride, an amine lactone with ammonia, and the chloro lactone with acid chlorides. Attempts have been made to form an acetate of "isomer A" by reaction with acetic anhydride (with and without catalysts), magnesium and acetyl chloride, and with ketene. In all these experiments care was taken to exclude water, both during the reaction and in working up the product, in the event the acetate were very labile. In no case was an acetate obtained.

Active hydrogen determinations (24) also preclude the hydroxy-lactone formula. If "isomer A" were the lactone it would yield one mol of methane per mol of

(a) Whitmore, Organic Chemistry (New York:Van Nostrand, 1937) p. 448.

Isotone in the Orignard machine. The actual results obtained are given in the following table:

	Isomer A	methyl Friedman's Friedman's acid	Friedman's acid
moles methane/mol sample	.60	.68	1.67
moles Orignard reagent/ moles sample	3.0	3.0	4.3

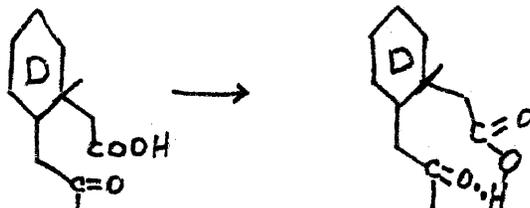
It will be noted that methyl Friedman's, which has only the enolized carbonyl group as a source of active hydrogen, gives exactly the same results (within experimental error) as "Isomer A". Also, subtracting 1.00 for the carbonyl group of Friedman's acid, we have left .67 mol methane/mol sample which is due to the carbonyl group. This value checks well with the value for "Isomer A". Thus, it is seen that "Isomer A" gives a value for active hydrogen which is the same as the values of active hydrogen arising from the established carbonyl groups in Friedman's acid and methyl Friedman's.

Further, it would seem unlikely that the carbonyl group of Friedman's acid, which is apparently so hindered that carbonyl derivatives cannot form, would react so readily with the carbonyl group to undergo hydroxy isotone formation. Friedman's acid has been refluxed overnight with carbonyl reagents and has failed to give derivatively yet

friedonic acid refluxed just fifteen minutes in the presence of a small amount of mineral acid changes over into "isomer A".

A possible, but by no means satisfactory, answer to the failure of "isomer A" to exhibit acid properties is steric hindrance. In the triterpene series, many cases of carboxyl groups, which are very difficult to esterify, and some, which even will not react with dilute alkali, have been noted. There are also cases of certain esters which require prolonged refluxing with three normal alkali for complete saponification. All of these examples have been attributed to steric hindrance.

Hydrogen bonding might be a mechanism for the steric hindrance stated above. In a structure like the following:

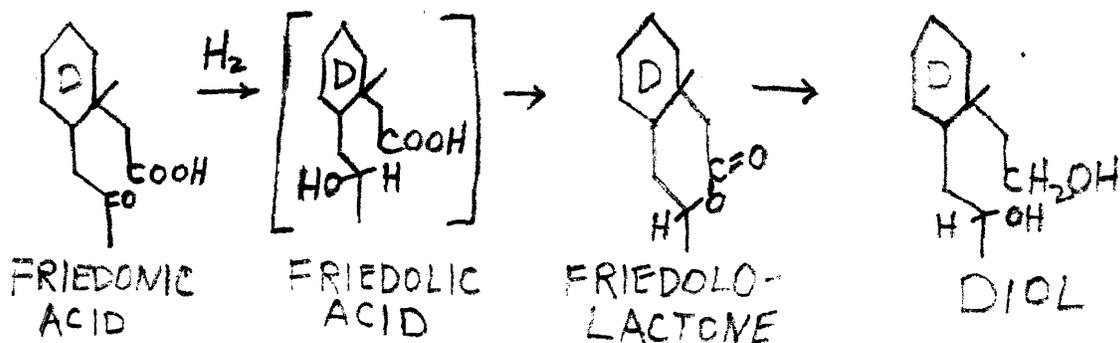


hydrogen bonding would explain the inhibition of the carbonyl and carboxyl properties.

"Isomer A" reduced catalytically with hydrogen yields two products. Hydrogenation with copper-chromium-oxide yields a compound whose analysis corresponds to $C_{50}H_{54}O_2$. It is a dihydric alcohol since Zerewitinoff determinations show two active hydrogens per molecule. The formation of this product is believed to proceed via the reduction to friedolactone which then undergoes hydrogenolysis to the alcohol. This mechanism is possible since friedolactone was found to yield the same dihydric alcohol on

hydrogenation with copper-chromium-oxide catalyst.

It may be pictured as follows, using the same formula for "isomer A" as for friedonic acid:



Attempts to prepare a pure mono- or diacetate of the alcohol have so far proved unsuccessful. The products from acetylation and reaction with 3,5 dinitrobenzoyl chloride have been syrups which would not crystallize. These syrups are probably mixtures of mono- and diacetates (or 3,5 dinitrobenzoates) since saponification with dilute alkali results in the recovery of the crystalline, original dihydric alcohol.

In one acetylation of crude alcohol obtained direct from hydrogenation, a crystalline product of a wide melting range was obtained. From this product two crude fractions were separated, one of which gave analyses which corresponded most closely to that of a diacetate. These results are inconclusive, however; and further work on the acetylation products will be taken up in later studies.

Hydrogenation of "isomer A" with Raney nickel produced friedolelactone. Apparently the carbonyl was reduced to the hydroxyl group which then reacted with

the carboxyl to form the lactone as shown before. As would be expected, the Raney nickel would not catalyze the further hydrogenolysis of the ester linkage to the dihydric alcohol. The yield in this experiment was small, possibly because hydrogenation was incomplete. Considerable difficulty was encountered during recrystallizations by the formation of gels.

Friedonic acid behaves as does "isomer A" on reduction with hydrogen in the presence of Raney nickel. It was feared at first, that the friedonic acid would poison the nickel catalyst and reduction would not occur; but apparently if any of the nickel was used up in salt formation, there was enough excess nickel present to catalyze the reduction. As before, the yield of friedololactone was small. This low yield of friedololactone was also observed by Wolfe (20) in his reduction of friedonic acid in the presence of Adam's platinum oxide.

A further example of the parallel behavior of friedonic acid and "isomer A" during reduction is the formation of friedololactone from both by reduction with sodium and alcohol.

"Isomer A" forms norfriedelene on pyrolysis by loss of water and carbon dioxide, just as does friedonic acid (20). The decomposition temperature (about 320°) is much higher than that of friedonic acid (about 240°). This is to be expected since "isomer A" is chemically more inert than friedonic acid.

The interaction of some kind, which hinders the acidic properties of "Isomer A", must also tie up the carbonyl group enough to make the loss of water between it and the alpha methylene group more difficult.

It was observed by Wolfe (80) that saponification of methyl Friedmate and subsequent soddification did not yield pure Friedonic acid; instead, low melting amorphous solids were obtained. This fact was checked in the present work; similar results were obtained with "Isomer A". It was noted that the more concentrated the alkali and the longer the reflux, the lower was the melting point of the solid recovered from soddification of the alkali salt. This observation suggested the possibility that the sodium Friedmate, as it formed, partially lost water (according to the pyrolysis mechanism (80) to give the sodium salt of the cyclopentene carboxylic acid. Acidification would yield a low-melting mixture of this acid and Friedonic acid.

With this idea in mind, Friedonic acid and "Isomer A" were treated with fused potassium hydroxide. Under these conditions the carbonyl group was stabilized as the potassium salt, hence the only reaction was loss of water. Acidification of the potassium salt produced the acid, $C_{50}H_{48}O_2$ (IV).

When this acid was heated above its melting point in an atmosphere of nitrogen, carbon dioxide was lost,

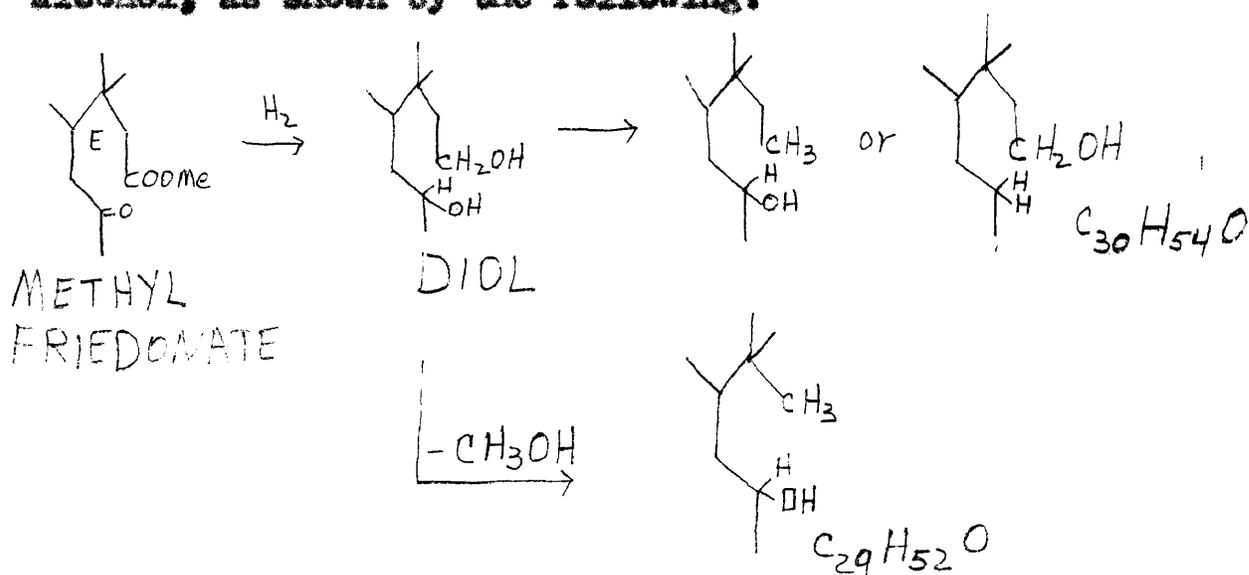
and norfriedelene was formed. The identity of the norfriedelene was established by a mixed melting point with norfriedelene previously obtained (20) and by formation of the epoxide (20).

The decomposition point of the above acid (317°) is seen to be much higher than the decomposition point of friedonic acid (around 250°). If the high melting acid is an intermediate in the formation of norfriedelene from friedonic acid, then its decomposition point must be lowered to about 250° in order that the pyrolysis proceed all the way to the hydrocarbon. This was found to be the case. Addition of norfriedelene lowered the decomposition point of the acid to about 250°.

Further evidence that the acid is the intermediate in the pyrolysis of friedonic acid can be found in the fact that it was isolated (in small quantity) from crude norfriedelene obtained by pyrolysis of a large batch of friedonic acid.

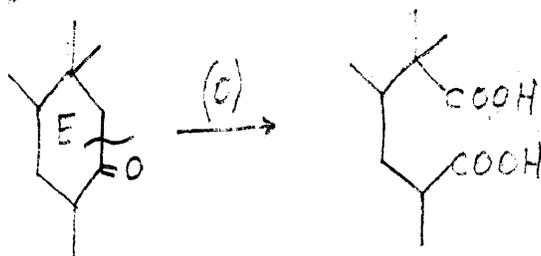
Before it was realized that methyl esters undergo hydrogenolysis, very difficultly, an attempt was made to hydrogenate methyl friedonate to the same diol obtained from "isomer A". The reaction product was probably a mixture, since it separated as a gel, from which only a small amount of crystalline material was obtained. The crystalline product analyses for only one oxygen. It might be a further hydrogenolysis product of the dihydric

alcohol, as shown by the followings:



The loss of methyl alcohol has been observed with certain glycols (25) and should be regarded as a possibility.

Oxidation of friedelin should proceed in two possible ways, depending on which side of the carbonyl group the scission occurs. Thus, in addition to friedonic acid, a thirty carbon dibasic acid should also be formed.

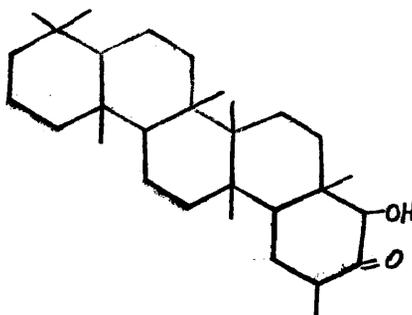


Heretofore, this acid has not been isolated from friedelin oxidation mixtures since it is present in smaller amount than friedonic acid. This is to be expected, because if oxidation of the ketone proceeds via the enol form, there would be more enol produced

by a tautomeric shift of the more labile tertiary hydrogen on carbon eight than there would be by the hydrogens on carbon ten.

The formation of "isomer A" from friedonic acid has offered a convenient method for isolating the dibasic acid. Refluxing the mixture of friedonic acid and dibasic acids in ethyl alcohol containing a small amount of hydrochloric acid converted the friedonic acid to "isomer A". Extraction of an ether solution of the mixture with sodium hydroxide solution left the neutral "isomer A" in the ether layer, and precipitated the sodium salt of the dibasic acid in the aqueous layer.

The acid so obtained proved to be identical with the dibasic acid formed from oxidation of cerin (17). This fact further supports the hypothesis (17) that, in cerin, the ketone and hydroxyl groups are adjacent. Cerin, on the basis of the formula used for friedelin in this paper, would be:



A low-melting isomer of the above dibasic acid was isolated from some accumulated residues which were

recovered from recrystallizations of friedonic acid. This acid has several interesting properties. It behaves like the high-melting dibasic acid in that both give the same pyrone, and both give the same dimethyl ester with dimethyl sulfate and alkali. With diamethane, the high-melting acid gives the same dimethyl ester as before; whereas the low-melting acid gives a different, low-melting dimethyl ester. Further, the low-melting acid reacts with dilute alkali under the conditions of a saponification number as if it had only one carboxyl group.

The high-melting isomer behaves normally in that it gives values for the neutral equivalent of half the molecular weight - even without refluxing. It is of interest to note that the carboxyl group of carbon ten is a tertiary carboxyl, and is therefore highly blocked. It will be recalled from earlier in the discussion that such groups show hindered acidic properties.

The conversion of the low-melting acid to the high-melting isomer was also accomplished. Long heating under reflux with one-half normal alkali and the subsequent working up of the sodium salt resulted in the formation of the high-melting form of the dibasic acid.

It is interesting to note that the dibasic acid ($C_{30}H_{50}O_4$) obtained from oxidation of corin (17) has a melting point 223-224° which is between the melting points of the dibasic acids V (m.p. 202-203°) and VI (m.p. 205-207°). Smith (13) has obtained a dibasic acid ($C_{30}H_{50}O_4$)

from lead tetraacetate oxidation of dihydroceerin which melts at 278-281°. It is possible that these acids obtained by Holmes and Smith are mixtures of the isomeric acids V and VI. This assumption would account for their intermediate melting points, and seems reasonable in view of the fact that acid VI can be converted into acid V.

EXPERIMENTAL^a

Preparation of "Isomer A".

One-half gram of friedonic acid (m.p. 205-207°) (20) was dissolved in 5 ml. of ethyl alcohol containing two drops of concentrated hydrochloric acid, and the solution was refluxed fifteen minutes. An oil separated, which solidified to a mass of needles on cooling. Yield 0.48 g., m.p. Sinters 121°, melts 122-126°. Recrystallization from ethyl alcohol raised the melting point to 126-127°. In the neutral equivalent determination using .02 N sodium hydroxide, the product showed no acidic properties. A mixed melting point with "isomer A" previously obtained (20) showed no depression. A similar treatment of nor-friedonic acid (20) failed to result in isomerization.

Anal. Cal'd. for $C_{30}H_{50}O_3$: C, 78.54; H, 11.00

Found: C, 78.51; H, 11.18

$\alpha_D^{30} = -3.4^\circ$ (C = 1.14 g. in 25 ml. dioxane); for friedonic acid, $\alpha_D^{29} = 1.9^\circ$ (C = 1.06 g. in 25 ml. dioxane)

Signification of "Isomer A".

(1) One-tenth gram of "isomer A" was refluxed one hour with .02 N Sodium propoxide. The mixture was made acid to orange and was worked up to get the acid. The product, after three recrystallizations from ethyl alcohol, formed needles melting 204-206°. A mixed melting point with friedonic acid of m.p. 205-207° gave no

(a) All samples for analyses were crystalline and were dried under vacuum for at least two hours.

depression.

(2) A solution of 5 mg. of "isomer A" dissolved in 5 ml. of titer-free ethyl alcohol was placed in a small test tube. To this solution were added five drops of .01 N sodium hydroxide and one drop of phenolphthalein indicator solution. In another test tube a blank was prepared using the same amount of alcohol and alkali. Both tubes gave the same intensity of red. Similar tubes were made up in order to run the test in duplicate. The tubes were stoppered and allowed to stand at room temperature. In three days both sample tubes were colorless, while the blanks were still red.

Purification of Crude Friedonic Acid.

Before it was found that sodium friedonate loses water on heating (as will be described later), an attempt was made to form friedonic acid from "isomer A" by saponification with strong alkali. Ten grams of "isomer A" were refluxed four hours in about two normal sodium propoxide. The solvent was removed under vacuum, and the residue washed with water to remove the sodium hydroxide. The remaining sodium salt was acidified with concentrated hydrochloric acid and worked up for the friedonic acid. The product (10 g.) would not crystallize, but came out of the ordinary solvents as a gel. The dried gel melted 110-115° to a viscous liquid which decomposed about 150°. The product was dissolved in

500 ml. of benzene and washed well with water to remove the ethyl alcohol left from crystallizations. The benzene solution was dried over anhydrous sodium sulfate and then run through a 15 cm. column of aluminum oxide (Brookman). The column was eluted with four 100 ml. portions of benzene. The main filtrate on concentration yielded 5 g. of crystalline product melting 180-190°. Further recrystallizations from ethyl alcohol gave pure friedonic acid. The filtrates from the elutions were evaporated separately, each yielding small amounts of crystalline product melting 180-190°. The total from all four amounted to .8 g.

Attempts to Acetylate "Isomer A"

(1) One-half gram of "isomer A" was dissolved in 5 ml. of acetic anhydride, and the solution refluxed four hours. On concentrating and cooling, .48 g. of product was recovered. A mixed melting point with the original material showed no depression.

(2) The above experiment was repeated using about 10 mg. of fused zinc chloride as catalyst. The solution was taken to dryness under vacuum, and the residue recrystallized from acetic anhydride. The original material was recovered (.46 g.).

(3) One-half gram of "isomer A" was dissolved in 10 ml. of anhydrous ether. To this solution was added, first, .05 g. of powdered magnesium; then 5 ml. of acetyl

chloride. There were no signs of reaction. The mixture was refluxed three hours and then evaporated to dryness in order to remove the acetyl chloride. The residue was extracted with ether. The ether extracts, on evaporation, yielded .45 g. of the original.

(4) One-half gram of "isomer A" was dissolved in 5 ml. of acetone. The solution, cooled in ice, was then saturated with ketone, and allowed to stand until it warmed up to room temperature. Evaporation of the acetone yielded the original (0.50 gr).

(5) The preceding experiment was repeated using one drop of concentrated sulfuric acid as catalyst. Evaporation of the acetone yielded unchanged "isomer A" as before.

Attempts to Esterify "Isomer A".

(1) "Isomer A" (.37 g.) was dissolved in 100 ml. of absolute ethyl alcohol. The solution was cooled in ice and dry hydrogen chloride was bubbled through. As the solution became nearly saturated with hydrogen chloride, a mass of fine crystals of "isomer A" precipitated. The mixture, when saturated, was refluxed one hour and then allowed to stand overnight. The clear solution, on cooling and shaking, deposited a crop of crystals. This crop, and a second crop, obtained by concentrating the mother liquor, gave no depression with "isomer A". Yield: .6 g.

(2) One-half gram of "isomer A", in ether, was treated with an excess of diisomethane, and the solution

allowed to stand overnight. The residue from evaporation of the ether was recrystallized from methyl alcohol, yielding a product melting 126-127°. A mixed melting point with "isomer A" gave no depression.

Hydrogenation of "Isomer A". Ethyl Alcohol.

(1) Two grams of "isomer A", dissolved in 50 ml. of dioxane, (distilled over sodium) were hydrogenated at 150° for four hours under a pressure of 1400 lbs., using 3 g. of Cu-Cr-O catalyst (Prepared according to Adams (25)). The dioxane was distilled off after filtering out the catalyst. The product came out of the dioxane solution as a syrup. After seven recrystallizations from ethyl alcohol the melting point was constant at 214-217°. Yield: .1 g. The product gives a negative tetranitro-methane test, and is not acidic.

(2) Two grams of "isomer A" were hydrogenated with the same amount of catalyst as above, using the conditions: 5000 lbs. at 250°, for three hours. Melting point 215-217°, after four recrystallizations from ethyl alcohol. Yield: .5 g. This product gives no depression in melting point when mixed with the product from (1) above.

Analysis^a: Calcd. for $C_{30}H_{32}O_2$, C, 81.15; H, 11.70
 Calcd. for $C_{30}H_{34}O_2$, C, 80.61; H, 12.80

(a) I am indebted to Wm. A. Stanton for these carbon and hydrogen analyses.

Found: C, 80.41, 81.06, 80.63, 81.22

H, 12.15, 12.23, 12.35, 12.37

Average: C, 80.83; H, 12.28

Active Hydrogen:

mols sample: .000254; .000304

mols CH_4 : .000447; .000522

mols CH_4 per mol sample: 1.91; 2.06

Acetate of the Dihydric Alcohol from Hydrogenation.

(1) One-tenth gram of the diol was dissolved in a mixture of 5 ml. of acetic anhydride and 5 ml. of pyridine (reagent quality), and the mixture allowed to stand at room temperature three days. Evaporation of the solution under vacuum left an oil which could not be induced to crystallize from ordinary solvents. Repetition of the experiment gave the same results.

(2) One gram of crude diol, recovered from re-crystallizations, was dissolved in 5 ml. of acetic anhydride and the solution refluxed one hour. The cooled mixture was filtered, yielding .3 g. of a crystalline product, m.p. 145-200°. The filtrate was poured into ice-water, forming an oil which would not crystallize. Saponification of this oil with dilute alcoholic sodium hydroxide yielded a mass of fine crystals which gave no depression with diol of m.p. 215-217°. The residue (m.p. 145-200°) gave no color with tetranitromethane. It was fractionally

recrystallized from ethyl acetate to yield a very small amount of insoluble material, m.p. 290-295°; a low melting fraction, m.p. 145-148°; and an intermediate fraction of melting point 158-165°.

Analysis: Calcd. for $C_{30}H_{32}(OCOCH_3)_2$: C, 77.04; H, 11.04

Calcd. for $C_{30}H_{32}(OH)(OCOCH_3)$: C, 76.81; H, 11.82

Found: product, m.p. 145-148°; C, 76.81^a; H, 11.82^a

product, m.p. 158-165°; C, 77.22; H, 11.15

Attempts to make a 3,5 dinitrobenzoate also resulted in the formation of oils.

Friedelolactone (19).

"Isomer A" (0.4 g.) was dissolved in 25 ml. of n-propanol; the mixture refluxed and 1 g. of sodium chips added. After cooling, the mixture was diluted with 100 ml. of water and made acid to orange red with concentrated hydrochloric acid. The tan precipitate was filtered and recrystallized twice from ethyl alcohol; .5 g. of a product melting at 280-282° was obtained. The product crystallized in rods showing parallel extinction. .4 g. of friedonic acid was treated exactly as above (19) giving .5 g. of friedelolactone of the same melting point and optical characteristics as the product obtained from "isomer A". A mixed melting point showed no depression.

(a) The writer is grateful to Alfred C. Whiton for this analysis.

Reduction of Friedelolactone. Dihydric Alcohol.

Friedelolactone (0.1 g.), dissolved in 40 ml. of dioxane (distilled over sodium), was hydrogenated at 250° for three hours under a pressure of 2300 lbs., using .8 g. of Cu-Cr-O catalyst. After filtering out the catalyst the solution was concentrated, and the product precipitated by the addition of water. Yield: .09 g. After three recrystallizations from ethyl acetate, the product melted at 215-216°. A mixed melting point with the diol obtained from hydrogenation of "isomer A" showed no depression. Using the conditions: 150°, 1800 lbs., and 3 hours with Cu-Cr-O, no reduction occurred.

Analysis of "Isomer A". Norfriedelene (80).

"Isomer A" (.8 g.) was heated in an atmosphere of nitrogen for thirty minutes at 350-360°. The melt was dissolved in benzene and, after charcoaling, the substance was recrystallized twice from ethyl alcohol-benzene. The product (.1 g.) melted 227-230° and gave a yellow color with tetranitromethane. A mixed melting point with norfriedelene gave no depression.

Reduction of "Isomer A". Friedelolactone.

"Isomer A" (.80 g.), dissolved in 40 ml. of ethyl alcohol, was hydrogenated at 150° for three hours under a pressure of 1800 lbs., using Raney nickel catalyst.

36

After removal of the catalyst, the solution was concentrated and cooled, yielding a sticky, semi-solid product. After five recrystallizations from petroleum ether (90-100°), .06 g. of product melting at 297-299° was obtained. A mixed melting point with Friedelolactone of the same melting range gave no depression.

Reduction of Friedonic Acid. Friedolactone.

Friedonic acid (.5 g.), dissolved in 40 ml. of ethyl alcohol, was hydrogenated at 150° for three hours under a pressure of 2500 lbs., using Raney nickel catalyst. After removal of the catalyst, the crude product was precipitated by addition of water. There was still some acidic matter present, as indicated by titration with dilute alkali, therefore the crude product was dissolved in ether and extracted with five percent aqueous sodium hydroxide. Acidification of the alkaline extracts gave a product which, after two recrystallizations from dibutyl ether, gave .06 g. of crystals melting at 303-315°. A mixed melting point with Friedolactone of m.p. 309-315° gave no depression. The crude neutral fraction (.2 g.) of melting point 235-260° was not investigated further.

Potassium Hydroxide Fusion of Friedonic Acid, Acid N.F. 317° (IV)

Ten grams of potassium hydroxide were placed in a Ni crucible, supported in a metal bath, maintained at 315-325°. Friedonic acid (1 g.) was sprinkled into the fused KOH and the mass was stirred constantly with a nichel wire. Bubbling occurred on addition of friedonic acid to the melt, and the mass became granular and slightly charred. The mixture was heated for ten minutes, and then cooled. Since bubbling had ceased, further heating which caused excessive charring was unnecessary. The crucible containing the melt was placed in one liter of water to dissolve the excess potassium hydroxide. The insoluble potassium salt was filtered out and dissolved in boiling dioxane. The solution was made acid to orange red with concentrated hydrochloric acid, and the solvent distilled off under vacuum. The organic acid was then extracted from the potassium chloride with ether, the ether extracts washed with water and evaporated to dryness. Yield: 1 g., m.p. 300-305°(d).

After two recrystallizations from dioxane, the product melted at 315-317°(d). The test for unsaturation with tetrannitromethane was negative. A mixed melting point with the product (m.p. 315-317°) obtained by lead tetra-acetate oxidation of dihydrocerin (17) gave: m.p. 308-309°(d). A mixed melting point with the product (m.p. 314-316°) obtained from the saponification of the above dihydrocerin oxidation product (18) gave: m.p. 304-306°(d). A mixed melting point with trioleolactone gave: m.p. 304-300°.

Potassium Hydroxide Fusion of "Isomer A".

One gram of "Isomer A" was treated in exactly the same manner as the Friedels's acid just described. The yield and the melting point of the product were the same as in the previous experiment. A mixed melting point of the two acids showed no depression.

Analysis: Calcd. for $C_{29}H_{46}O_2$: C, 81.80% H, 10.82%

K.F.: 440

Found: C, 81.89; 80.84; 81.80; 80.99; 81.71; 81.55;
81.07; and 81.16

H, 10.98; 10.98; 10.94; 11.92; 11.01; 11.81;
11.04; and 11.06

Average: C, 81.88; H, 11.11

K.F.: 486, 489, 494; K.W. from CO_2H_2 : 486, 494

It will be noted that the carbon analyses and the molecular weights are low. On the basis of these analyses alone, it would seem that the acid (IV) should have the formula $C_{29}H_{46}O_2$. This possibility is unlikely, however, since the following chemical and analytical data support the formula first given. Also, a mechanism for the formation of $C_{29}H_{46}O_2$ from pyrolysis of Friedels's acid is difficult to explain.

The product recovered from the determination of neutral equivalents gave no depression with the original acid.

Methyl Ester of Acid, M.P. 517°.

Three-tenths gram of crude acid (m.p. 500-510°d) was dissolved in chloroform, treated with an excess of diazomethane in ether and the mixture allowed to stand at room temperature overnight. The residue from evaporation of solvent was recrystallised six times from methyl alcohol to constant melting point, 512-515°. The acid, obtained from saponification of the methyl ester with dilute sodium propoxide, gave no depression with a sample of the original acid of m.p. 515-517°d.

Analysis: Calcd. for $C_{31}H_{50}O_8$: C, 51.95; H, 11.01; OCH_3 , 6.83

Found: C, 51.51; H, 10.98; OCH_3 , 7.08, 7.08

Pyrolysis of Acid, M.P. 517°. Norfriedelene.

.5626 g. of the acid (I) (dried in pistol) was heated for one hour at 515-525° in a stream of nitrogen. Water and carbon dioxide were collected in tared absorption tubes. The apparatus was swept for one more hour after the heating was stopped.

mols acid: .00151

mols carbon dioxide: .00106

mols water: .00042 (Sublimate was noted in the water tube.)

The sublimate (.57 g.), which had collected on the walls of the test tube, was scraped off and recrystallised four times from ethyl acetate-benzene. Melting point 230-231°. A mixed melting point with norfriedelene

obtained from the pyrolysis of friedonic acid (19) showed no depression.

$\alpha_D^{25} = 50^\circ$ (19.2 mg. in 1.5 ml. chloroform); for nor-friedelene $\alpha_D^{25} = 45^\circ$ (19.7 mg. in 1.5 ml. of chloroform)

Analysis: Calcd. for $C_{29}H_{48}$: C, 87.81; H, 12.20

Found: C, 87.45, 87.04, 87.54

H, 12.11, 12.51, 12.28

Norfriedelene Oxide.

Twenty milligrams of the hydrocarbon formed by pyrolysis of the 317° acid (above) were dissolved in chloroform and a twenty-fold excess of monoperphthalic acid in dioxane was added. The solution was allowed to stand at room temperature for two days and then evaporated to dryness. The residue was extracted four times with five ml. portions of chloroform (in which phthalic acid is quite insoluble) and the chloroform extracts were evaporated to dryness. This residue was recrystallized three times from ethyl acetate to constant melting point, 250-252°, as observed on a hotstage. The melting point of norfriedelene oxide (20) is 240-255° (observed on a hot-stage).

Pyrolysis of Friedonic Acid. Acid M.P. 317° (IV).

Three grams of friedonic acid were pyrolyzed in a routine preparation of norfriedelene (19). It was found that the residue (m.p. 160-230°) recovered from the combined

filtrates from recrystallizations gave a positive test for acidity, so it was separated into an acid and a neutral fraction. A small acid fraction (.15 g.), melting at 264-265° was obtained. After five recrystallizations from ethyl acetate, the melting point was raised to 304-310° (d). A mixed melting point with the acid (IV) from potassium hydroxide fusion of Friedlander acid gave: m.p. 306-310° (d).

Methyl Ester of the Acid Obtained from Pyrolysis of
Friedlander Acid (IV).

Fifty milligrams of the crude acid, dissolved in chloroform, were treated with diazomethane and worked up in the usual way. The melting point after two recrystallizations from methyl alcohol was 197-200°. A mixed melting point with the methyl ester (m.p. 213-215°) of the acid obtained from potassium hydroxide fusion of Friedlander acid gave: m.p. 197-210°.

Hydrogenation of Methyl Friedlander.

Four-tenths gram of methyl Friedlander, dissolved in 50 ml. of dioxane (distilled from sodium), was hydrogenated at 250° for five hours under a pressure of 4400 lbs. using Os-Os-O catalyst. The product, after filtering out the catalyst and concentration, came out of the dioxane as a gel. After several recrystallizations from ethyl acetate, a small amount of crystalline material melting at 230-234° was obtained. Further recrystallizations raised the

melting point to 834-837°.

Analysis: calcd. for $C_{20}H_{24}O_4$: C, 65.72% H, 12.64
found: C, 65.64% H, 12.30

Oxidation of Friedelinal. Friedelmic Acid.

Chromic anhydride (2.5 g.), dissolved in 90% acetic acid (100 ml.), was added dropwise to a boiling solution of 2.5 g. of the low-melting form of Friedelinal (m.p. 878-883°) in 500 ml. of 90% acetic acid. The mixture was heated under reflux for a total of nine hours. The excess oxidizing agent was destroyed with methyl alcohol, and the mixture, after removal of about half the solvent, was diluted with water and worked up in the usual way. Recrystallizations of the crude acid fraction (2 g.) from ethyl alcohol yielded 1 g. of Friedelmic acid. The remainder of the acid fraction was not investigated. The neutral fraction consisted of .2 g. of unoxidized Friedelinal.

Oxidation of Friedelalin. Dipicnic Acid. M. P. 222° (V).

Chromic anhydride (10 g.), dissolved in glacial acetic acid (200 ml.), was added dropwise to a boiling solution of 80 g. of Friedelalin in 2 liters of glacial acetic acid. The mixture was heated under reflux for a total of twenty hours. The excess oxidizing agent was destroyed with methyl alcohol, and the solution was taken to dryness under vacuum. The green residue was washed well with water and then dissolved in 500 ml. of ethyl

alcohol containing 5 ml. of concentrated hydrochloric acid. The solution was refluxed thirty minutes to insure conversion of all the friedonic acid to "isomer A", and then again taken to dryness. The residue, containing unoxidized friedelin, "isomer A", and other oxidation products, except friedonic acid, was dissolved in 500 ml. of ether and separated into a neutral and acid fraction.

The crude acid fraction was recrystallized from an acetic acid-chloroform mixture. The first crop of crystals melted 285-290° (2 g.). The second crop of crystals melted 278-280° (1 g.). Recrystallization from ethyl acetate raised the melting point to 292-295°(d), after slight singering at 275°. The product gives a positive test for acidity and a negative test for unsaturation with tetra-nitromethane. A mixed melting point with the dibasic acid (m.p. 293-294°(d)) obtained from chromic anhydride oxidation of cerin (17) gave: m.p. 294-295°(d). It was noted that the melting point depended quite critically on the rate of heating. The neutral fraction from above was worked up to recover the "isomer A" it contained.

Analysis: Calcd. for $C_{30}H_{50}O_4$: C, 75.82; H, 10.63; N.E., 257

Found: C, 75.95, 75.63; H, 10.72, 10.73

N.E., 251, 246, 246; N.W. from OCH_3 , 475, 475, 473

The product recovered from the determination of neutral equivalent gave no depression with the original.

Methyl Ester of Dibasic Acid (V).

One-half gram of the dibasic acid (m.p. 292° (d)) was dissolved in 100 ml. of methyl alcohol containing .2 g. of dissolved sodium. Two ml. of dimethyl sulfate were added and the mixture refluxed for two hours. The solvent was evaporated until a precipitate started to form. The mixture was then cooled and filtered. The solid, after washing with water, was recrystallized from methyl alcohol. Yield: .4 g; m.p. $179-180^{\circ}$. The methyl ester was also prepared by methylating with diazomethane in the usual way. This product was identical with the above ester prepared by use of dimethyl sulfate.

Analysis: Calcd. for $C_{22}H_{24}O_4$: C, 76.51; H, 10.94; OCH_3 , 12.35

Found: C, 76.50, 76.55; H, 10.81, 10.95;

OCH_3 , 12.35, 12.30, 12.33

One-tenth gram of the methyl ester was refluxed one hour in dilute sodium peroxide, and worked up to get the acid. The product, melting at $290-292^{\circ}$ (d) gave no depression with the original acid.

Pyrolysis of the Dibasic Acid, M.P. 292° (V).

The dibasic acid (.9 g.) was pyrolyzed according to Holmes (17), yielding .6 g. of pyroketone (m.p. $230-241^{\circ}$). A mixed melting point with the pyroketone previously obtained (17) showed no depression.

Analysis: Calcd. for $C_{20}H_{20}O$: C, 84.82; H, 11.75

Found: C, 84.82, 84.12; H, 11.67, 11.76

The 2,4 dinitrophenyl hydrazones of the above pyrolysis product was also prepared. A mixed melting point with the 2,4 dinitrophenylhydrazones (m.p. 265-266°(d)) of Holmes' pyrone (17) showed no depression.

Dibasic Acid of M.F. 206-207° (VI).

The filtrates from recrystallizations of the friedonic acid obtained from oxidation of friedelin (20) yield, on concentration and cooling, a viscous, dark oil which cannot be induced to crystallize. This oil has been called "friedonic acid residue." Ten grams of "friedonic acid residue" were dissolved in 200 ml. of ethyl alcohol containing 5 ml. of concentrated hydrochloric acid, and the solution refluxed thirty minutes in order to convert any friedonic acid to its neutral form - "isomer A". The solution was taken to dryness under vacuum; the residue dissolved in ether, and separated into a neutral and an acid fraction. The neutral fraction yielded 7 g. of crude "isomer A". The sodium salts of the acid fraction were made acid to Congo red with concentrated hydrochloric acid and the mixture extracted with 200 ml. of ether. The ether extract was washed with water, dried over calcium chloride, and then allowed to evaporate slowly at room temperature over a period of two days to a volume of about 25 ml. (Distillation of the ether left the product as an oil.) The crystalline residue was filtered out and washed with

several ml. of cold ether, yielding 2.5 g. of product melting at 140-160°. After two recrystallizations from ethyl acetate followed by recrystallizing twice from methyl alcohol-ether, the product melted essentially at 205-207°, decomposing at about 250°. The product gave a positive test for acidity and a negative tetranitromethane test. Because of its melting characteristics, it was first believed to be trichloric acid (m.p. 206-207°, decomposition around 240°); however a mixed melting point with trichloric acid gave: m.p. 160-185°.

Analysis: Calcd. for $C_3H_3O_4$: C, 75.82; H, 10.65; N.R., 287

Found: C, 75.22, 75.02, 75.00; H, 10.22, 10.70, 10.77;

N.R., 459, 469, 494

The first neutral equivalent was run according to the procedure for saponification number; the next two were run cold, that is, the excess sodium peroxide was back-titrated without having been refluxed. The acid recovered from the determination of neutral equivalent gave no depression in melting point with the original.

Methyl Ester of Dichloric Acid, M.P. 205-207°.

(1) Three-tenths gram of the acid was dissolved in chloroform, treated with an excess of diazomethane in ether and allowed to stand overnight. The residue from evaporation of the solvent was recrystallized from methyl alcohol from which it separated as fine needles melting 26-30°. Further recrystallizations did not raise the melting points.

Analysis: Calcd. for $C_{22}H_{34}O_4$: C, 76.51; H, 10.84; OCH_3 , 12.55
 Found: C, 76.35, 76.50; H, 10.88, 11.08;
 OCH_3 , 12.41, 12.20

About 10 mg. of the above methyl ester were refluxed one hour in dilute sodium pyrooxide, and the solution then worked up to get the acid. The product, after recrystallization from ethyl acetate, melted 204-205°, and gave no depression in melting point when mixed with the original acid.

(2) Fifty milligrams of the dibasic acid (m.p. 205-207°) when treated with sodium methoxide and dimethyl sulfate in the same manner as the previous dibasic acid (m.p. 202°), yielded a product which after several recrystallizations from methyl alcohol melted at 178-180°. A mixed melting point with the dimethyl ester of the dibasic acid (m.p. 232°) showed no depression.

Analysis: Calcd. for $C_{32}H_{54}O_4$: C, 76.51, H, 10.84; OCH_3 , 12.55
 Found: C, 76.62; H, 11.00; OCH_3 , 12.59

Pyrolysis of Dibasic Acid E. P. 205-207°.

The dibasic acid (.26 g.) was pyrolyzed as previously described (17), yielding .20 g. of pyroketone of melting point 238-242°. This sample gave no depression with Holmes' pyroketone (17) of the same melting point.

Conversion of Dibasic Acid (205-207°(VI) to Dibasic Acid (205-207°(V)).

One-tenth gram of the dibasic acid (205-207°) was dissolved in 15 ml. of propyl alcohol containing .2 g. of dissolved sodium. The solution was refluxed ten hours and then evaporated to dryness by an air stream. The residue was washed with water to remove the excess sodium hydroxide, and then dissolved in ethyl alcohol. The solution was made acid to Congo red with concentrated hydrochloric acid and allowed to stand in the ice-box overnight. The product (.1 g.) melted 225-224°(d) and gave no depression with the high melting dibasic acid. A mixed melting point with oxidation product B from curin (m.p. 225-224°(d)) (17) also showed no depression.

The high-melting acid (.05 g.) was refluxed thirty minutes in ethyl alcohol (10 ml.) containing 1 ml. of concentrated hydrochloric acid in an attempt to form the low-melting form. However, the original high-melting acid was recovered unchanged.

Oxidation of Fritolonic Acid. Dibasic Acid(VII).

Chromic anhydride (5 g.) dissolved in glacial acetic acid (100 ml.) was added dropwise to a boiling solution of 2.5 g. of fritolonic acid (m.p. 205-207°) in 100 ml. of glacial acetic acid. The solution was heated under reflux for a total of twelve hours and then concentrated to about 100 ml. Water (200 ml.) was added to the boiling solution,

and the resulting precipitate filtered and washed well with hot water. The precipitate was then refluxed fifteen minutes in ethyl alcohol (30 ml.), containing 1 ml. of concentrated hydrochloric acid, in order to convert unoxidized friedonic acid to "isomer A". The solution was added to 400 ml. of ether and the resulting mixture washed well with water to remove the ethyl alcohol. The ether solution was then separated into an acid and a neutral fraction. The neutral fraction yielded .3 g. of crude "isomer A". The crude acid fraction was taken up in an acetic acid-chloroform mixture which yielded, on standing, .3 g. of crystalline product melting 273-280°(d). Three recrystallizations from chloroform-ethyl acetate raised the melting point to 292-293°(d). A mixed melting point with the $C_{30}H_{50}O_4$ acid of melting point 292-293°(d) gave a marked depression (20°).

Analysis: Calcd. for $C_{28}H_{48}O_4$: C, 75.01; H, 10.72; M.W., 448
 Calcd. for $C_{28}H_{46}O_4$: C, 75.42; H, 10.32; M.W., 446
 Found: C, 75.03, 74.75; H, 10.54, 10.40;
 M.W. from OCH_3 , 443, 443

Methyl Ester of (VII).

The methyl ester was prepared from the acid by the reaction with diazomethane in the usual way. Recrystallization from methyl alcohol-chloroform yielded a product melting at 163-164°.

Analysis: Calcd. for $C_{30}H_{30}O_4$: C, 75.88; H, 10.65; OCH_3 , 13.08
Found: C, 75.81, 75.49^a; H, 10.61, 10.65^a;
 OCH_3 , 13.15, 13.15

(a) The writer is indebted to Gordon F. Dittmar for this analysis.

SUMMARY

1. "Isomer A" has been prepared from Friedonic acid.
2. "Isomer A" has been shown to have a carboxyl group, and to possess no hydroxyl properties.
3. Hydrogenolysis of "Isomer A" has yielded a dihydrolic alcohol.
4. Reduction with hydrogen in the presence of Raney nickel and reduction with sodium and alcohol has given Friedolactone from both "Isomer A" and Friedonic acid.
5. Potassium hydride fusion of both "Isomer A" and Friedonic acid has resulted in the formation of an unsaturated monocarboxylic acid, which loses carbon dioxide to form nonFriedonic. This same acid has been obtained from pyrolysis of Friedonic acid.
6. A monohydric alcohol has been isolated from hydrogenolysis of methyl Friedonic.
7. Oxidation of Friedolinol has yielded Friedonic acid.
8. In addition to Friedonic acid, two isomeric thirty carbon dibasic acids have been isolated from the oxidation of Friedolin. Conversion of the low-melting isomer to the high-melting form has been accomplished. The identity of the high-melting acid with the dibasic acid obtained from oxidation of cerin has been established.

9. Oxidation of friedonic acid has been shown to result in the formation of a dibasic acid of twenty-eight or twenty-nine carbon atoms.
10. Tentative formulas for friedalin and cerin have been proposed.

53

BIBLIOGRAPHY

1. Karrer and Helfenstein; *Helv.* 14, 78 (1931)
2. Goodson, J. A.; *Sec.* 999 (1936)
3. Rusicka and Wirs; *Helv.* 22, 943 (1939)
4. Jacobs and Gustus; *J. Biol. Chem.*, 69, 641 (1926)
5. Rusicka and Giacconello; *Helv.*, 20, 299 (1937)
6. Rusicka and Giacconello; *Helv.*, 19, 1159 (1936)
7. Rusicka and Schellenberg; *Helv.*, 20, 1553 (1937)
8. Zimmermann; *Helv.*, 19, 947 (1936)
9. Rusicka, Leuenberger, and Schellenberg; *Helv.*, 20,
1277 (1937)
10. Rusicka and Karzer; *Helv.*, 22, 196 (1939)
11. Rusicka and Wirs; *Helv.*, 25, 132 (1940)
12. Rusicka and Karzer; *Helv.*, 23, 144 (1940)
13. Bynon, Heilbron, and Spring; *Sec.* 989 (1937)
14. Heworth, *Annual Reports*; 24, 350 (1937)
15. Rusicka and Brenner; *Helv.*, 22, 1523 (1939)
16. Rusicka et al; *Helv.*, 23, 1311, 1523, 1538, 1512 (1940)
17. Holmes, G. K.; Doctor's thesis, Univ. of Maryland (1939)
18. Smith, Leonard; Doctor's thesis, Univ. of Maryland (1941)
19. Drake, H. L. and Campbell, W. F.; *J.A.C.S.*, 59, 1661 (1936)
20. Drake, H. L. and Wolfe, J. K.; *J.A.C.S.*, 61, 3074 (1939)
21. Drake, H. L. and Jacobson, R. F.; *J.A.C.S.*, 57,
1570 (1935)
22. Houston, David; Doctor's thesis, Univ. of Maryland ()
23. Hacking, Willard T.; Doctor's thesis, Univ. of Md. ()
24. Wingate, Phillip J.; Master's thesis, Univ. of Md. (1938)
25. Adkins, *Reactions of Hydrogen with Organic Compounds*,
(Univ. of Wisconsin Press, 1937) p. 103

rimethyl-phenanthren¹⁾ und 1,8-Dimethyl-picen. Das Auftreten der typischen Dehydrierungsprodukte vieler Triterpene, besonders des 8-Dimethyl-picens, und die Tatsache, dass der aus Friedelin gewonnene Kohlenwasserstoff Friedelan ($C_{30}H_{52}$) gegen Tetranitroethan gesättigt, also pentacyclisch ist, erlaubten die Annahme eines hydrierten Picengerüsts für die beiden Verbindungen. Die Verschiedenheit des Friedelans von den bis jetzt bekannten gesättigten, pentacyclischen Stammkohlenwasserstoffen β -Amyran²⁾ und Lupan³⁾, legt die arbeitshypothetische Einreihung des Cerins und Friedelins in eine neue Untergruppe der Triterpene nahe.

Beim oxydativen Abbau des Friedelins (I)⁴⁾ mit Chromsäure oxidierten *Drake* und *Campbell*⁵⁾ eine Ketocarbonsäure der Zusammensetzung $C_{30}H_{50}O_3$ (II), wodurch bewiesen wurde, dass der Ketogruppe des Friedelins ein tertiäres Kohlenstoffatom benachbart sein muss. Beim starken Erhitzen der Friedelonsäure (II) entsteht⁶⁾ unter Verlust von Wasser und Kohlendioxyd der einfach ungesättigte, pentacyclische Kohlenwasserstoff nor-Friedelen, der sich zum gesättigten Isoprenderivat $C_{29}H_{50}$ hydrieren liess. Die Bildung des nor-Friedelens (IV) beruht auf einer Kondensation zwischen der Ketogruppe und der zum Carboxyl der Friedelonsäure α -ständigen Methylengruppe zu III, gefolgt von der Kohlendioxydabspaltung, zurückzuführen. Darnach folgt für das Friedelin die Anwesenheit einer Methylengruppe auf der anderen Seite des Carbonyls. Schliesslich massen *Drake* und *Wolfe*⁷⁾ die Spreizung des Friedelins, Cerins und verschiedener ihrer Derivate in monomolekularer Schicht auf Wasser. Diese Messungen veranlassten *Drake* zur Schlussfolgerung, dass die Carbonylgruppe im Ringgerüst des Friedelins eine endständige Lage einnimmt, und dass die beiden Sauerstoffatome des Cerins nahe benachbart sind. Auf Grund ihrer Untersuchungen stellten *Drake* und *Wolfe*⁷⁾ für Friedelin das Kohlenstoffgerüst V auf, worin für die Ketogruppe die Stellungen 16 oder 22 angenommen wurde. Dieses, der Isoprenregel entsprechende Gerüst unterscheidet sich von jenem der Oleanolsäure-Gruppe der Triterpene durch Verlagerung des Methyls aus der Stellung 17 in 18. Zur Prüfung dieser nicht genauer bewiesenen Abweichung und auch aus anderen Gründen, auf die später eingegangen werden soll, haben wir die Untersuchung des Cerins und Friedelins aufgenommen.

1) Dieser Kohlenwasserstoff wurde ausserdem bei der Dehydrierung der Elemiuren und des Triterpengemisches aus dem Wollfett mit Sicherheit nachgewiesen, *Helv. Ch. Act.* **25**, 1375, 1403 (1942); **27**, 472 (1944).

2) *Helv. Ch. Act.* **24**, 1182 (1941).

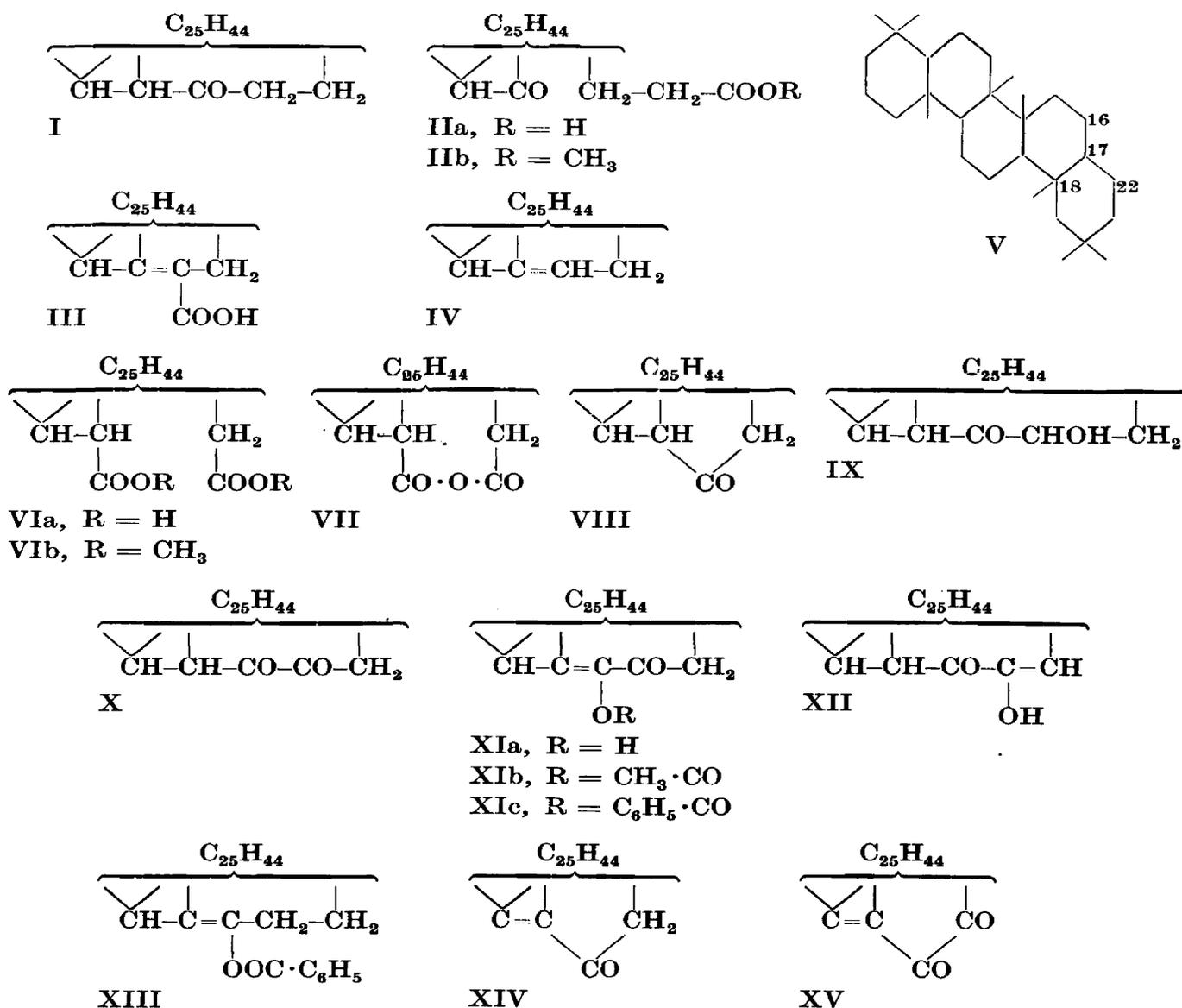
3) *J. M. Heilbron, T. Kennedy und F. S. Spring, Soc.* **1938**, 329.

4) Wir benützen hier nur soweit aufgelöste Formeln, als es die Beschreibung der in dieser Arbeit erwähnten und zuverlässig aufgeklärten Oxydationsprodukte erfordert.

5) *Am. Soc.* **58**, 1681 (1936).

6) *Am. Soc.* **61**, 3074 (1939).

7) *Am. Soc.* **62**, 3018 (1940).



Indem wir das Friedelin mit Chromsäure bei 100—110° oxydieren, gelang es uns, neben der schon von *Drake* und *Campbell*¹⁾ beschriebenen Friedelonsäure (II) eine bei 288° schmelzende Dicarbonsäure der Zusammensetzung C₃₀H₅₀O₄ (VIa) zu isolieren, die beim Erhitzen mit Acetanhydrid das Dicarbonsäure-anhydrid VII liefert. Mit Diazomethan entstand der Dimethylester (VIb). Der Abbau des Friedelins mit Chromsäure greift also entweder die dem Carbonyl benachbarte Methylengruppe oder die Methingruppe an; im experimentellen Teil dieser Arbeit sind verschiedene Ausführungsvarianten der Oxydation beschrieben, nach welchen die Produkte IIa und VIa in verschiedenen Mengenverhältnissen entstehen²⁾.

1) *Am. Soc.* **58**, 1681 (1936).

2) Die einzelnen Vorschriften unterscheiden sich in der Menge des verwendeten Oxydationsmittels und der Art seiner Zugabe.

Beim Erhitzen des Friedelin-disäure-anhydrides VII auf etwa 100° bildet sich unter Kohlendioxydabspaltung in guter Ausbeute norfriedelanon (VIII). Dieses Keton erhält man auch, wenn man VII im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert. Auf Grund der Erfahrungen bei den Steroiden¹⁾ und Triterpenen²⁾ gesammelten Erfahrungen haben wir darin einen Hinweis, dass die Keto-Gruppe des Friedelins in einem endständigen Ring des Gerüsts liegt. Die Stellung 16 im Gerüst V wäre darnach wenig wahrscheinlich.

Drake und Mitarbeiter³⁾ hatten durch Bereitung verschiedener Keton- und Hydroxyl-Derivate aus Cerin diese Verbindung als Oxyketon charakterisiert. Später wird in einer Abhandlung von *Drake* und *Wolfe*⁴⁾ ohne Angabe experimenteller Einzelheiten kurz erwähnt, dass die Ketogruppe bei Cerin und Friedelin die gleiche Stellung einnimmt und dass Cerin zu einer C_{30} -Dicarbonsäure oxydiert werden kann, also ein α -Oxyketon sein müsse. In diesem Falle sollte die von *Drake* und *Wolfe* nicht näher beschriebene Dicarbonsäure mit unserem Abbauprodukt VIa aus Friedelin identisch sein.

Bei der vorsichtigen Oxydation von Cerin mit Chromsäure bei Raumtemperatur gelang es uns, nach Verbrauch von etwa 6 Sauerstoffatomen ein saures und ein neutrales Produkt zu isolieren. Die saure erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe tatsächlich mit der Dicarbonsäure VIa identisch. Auch die Methylester (VIb) und die Anhydride (VII) stimmen nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung überein. Der neutrale Anteil der Oxydation besitzt die Bruttoformel $C_{30}H_{48}O_2$ auf, enthält also 2 Wasserstoffatome weniger als Cerin und zeigt mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung eine starke Färbung; die Tetranitromethan-Probe ist dagegen nur schwach positiv. Die Umsetzung der neuen Verbindung mit *o*-Tolylendiamin zu einem Chinoxalinderivat ist ein weiterer Beweis für die Nachbarstellung der beiden Sauerstoffatome im Cerin, demnach die Formel IX zu erteilen wäre⁵⁾, sofern sich tatsächlich nachweisen lässt, dass das Carbonyl bei Cerin und Friedelin die gleiche Stellung einnimmt. Dem als Friedelan-dion zu bezeichnenden α -Diketone käme also Formel X zu, und seinem enol-Derivat XIa oder XII. Mit Acetanhydrid-Pyridin und Benzoylchlorid-Pyridin wird X glatt das enol-Friedelandion-acetat (XIb) bzw. enol-Benzoat (XIc) überführt. Dass die Formel XIa und nicht XII die Richtung der Enolisierung wiedergibt, folgt aus der Oxydation des enol-Friedelin-benzoats⁶⁾

1) B. **52**, 162 (1919); Z. physiol. Ch. **210**, 268 (1932).

2) Helv. **22**, 350 (1939); **26**, 129, 280 (1943).

3) Am. Soc. **57**, 1579, 1854 (1935).

4) Am. Soc. **62**, 3020 (1940).

5) Das Absorptionsspektrum ist durch Kurve 4 in Fig. B wiedergegeben.

6) *Drake* und *Jacobsen*, Am. Soc. **57**, 1570 (1935).

(XIII) zum enol-Friedelandion-benzoat¹⁾ (XIc). Die Verbindung X, bzw. das in Lösung vorliegende Gleichgewichtsgemisch von X²⁾ und XIa, zeigt ein U.V.-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei 275 m μ , $\log \epsilon = 4,06$ (Fig. A, Kurve 1), das enol-Acetat XIb ein solches bei 247 m μ , $\log \epsilon = 4,04$ (Fig. A, Kurve 2). Das Maximum des enol-Acetats ist gegenüber dem Maximum der nicht acetylierten Verbindung um 28 m μ ins Kurzwellige verschoben, ähnlich wie bei dem aus β -Amyrin gewonnenen enol-2-Acetoxy-11,12-diketo-oleanan und seinem Diacetat³⁾.

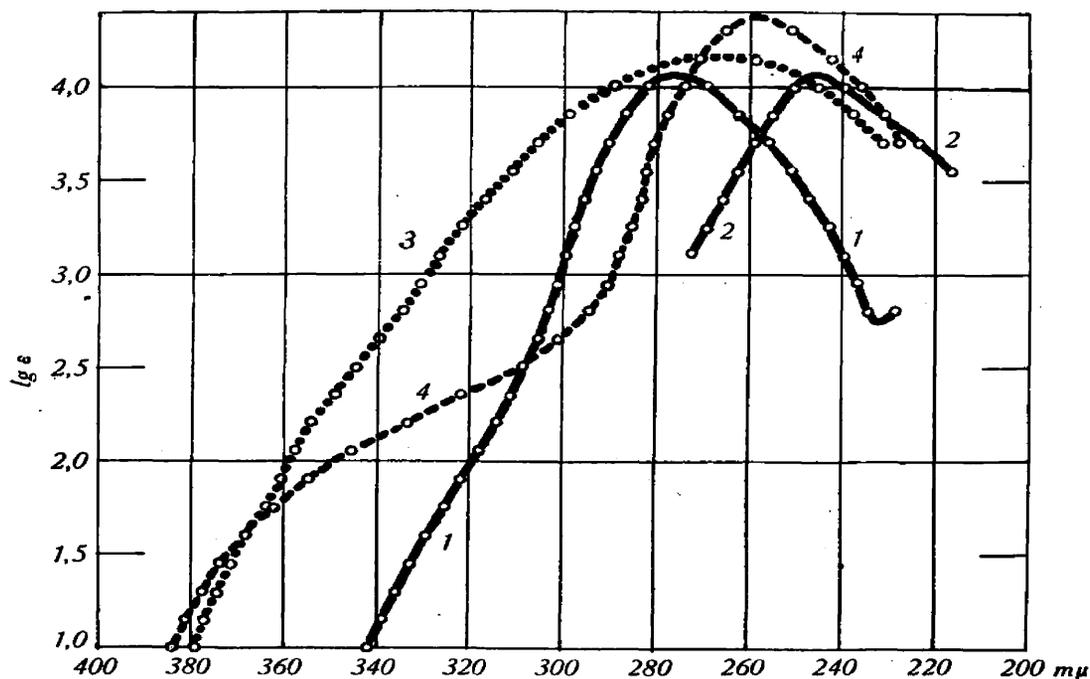


Fig. A⁴⁾.

Kurve 1. enol-Friedelandion (XIa).

Kurve 2. enol-Friedelandion-acetat (XIb).

Kurve 3. Isomeres enol-nor-Friedelendion (aus dem Bromid).

Kurve 4. Acetat des isomeren enol-nor-Friedelendions (aus dem Bromid).

Einen weiteren Einblick in den Bau des die Ketogruppe tragenden Ringes gestattete uns die Oxydation des nor-Friedelanons (VIII) mit Selendioxyd, wobei wir unter Berücksichtigung unserer Erfahrungen in der Oleanolsäure-Gruppe die Arbeitsbedingungen variierten⁵⁾. In siedender Eisessiglösung entsteht aus VIII das α, β -ungesättigte nor-Friedelenon (XIV). Dieses weist ein U.V.-Absorptionsspek-

¹⁾ Als Nebenprodukt der Oxydation entsteht die Friedelonsäure (IIa), die durch Schmelzpunkt, Mischprobe und spez. Drehung des Methylesters (IIb) charakterisiert wurde.

²⁾ In dieser Lösung dürfte auf Grund des Spektrums hauptsächlich die enol-Form vorliegen. ³⁾ Helv. 24, 1182 (1941).

⁴⁾ Die U.V.-Absorptionskurven 1 und 4 wurden in Dioxanlösung, die Kurven 2 und 3 in alkoholischer Lösung aufgenommen. ⁵⁾ Helv. 25, 457 (1942).

rum mit einem Maximum bei $253\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,2$ auf (Fig. B, Kurve 2) und liefert bei der Reduktion nach *Clemmensen* das nor-Keton VIII zurück. Bei energischer Behandlung des nor-Friedelenons mit Selenioxyd in Dioxanlösung bei $170\text{--}180^\circ$ geht XIV unter Ersatz von 2 Wasserstoffatomen durch 1 Sauerstoffatom in eine gelborange geärbte Verbindung $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_2$ über, die ein U.V.-Absorptionsspektrum mit einem scharfen Maximum bei $280\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,05$ (Fig. B, Kurve 1)¹⁾ aufweist und mit Tetranitromethan und Eisen(III)-chlorid-Lösung keine Farbreaktionen zeigt. Bei der Behandlung mit *o*-Phenylendiamin in siedender Eisessiglösung entsteht ein farbloses Chinoxalin-Derivat, das im Hochvakuum schon bei 210° sublimiert, also ein monomolekulares Umsetzungsprodukt ist. Die in der Verbindung $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_2$ vorliegende reine Diketoform des nor-Friedelenons (XV) ist gegen saure Reagenzien beständig, von Alkalien aber wird sie weitgehend verändert²⁾. Bei der Behandlung mit Blei(IV)-acetat in Eisessiglösung bei Zimmertemperatur verbraucht XV ein Sauerstoffatom und liefert eine neutrale, farblose Verbindung $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3$, die auch durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd in Eisessiglösung bei 80° entsteht.

Das U.V.-Absorptionsspektrum von $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3$, Maximum bei $320\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,0$ (Fig. B, Kurve 5) weist eindeutig auf die Unterbrechung des in XV vorhandenen Chromophors hin. Beim Kochen mit alkoholischer Kalilauge werden 2 Äquivalente Alkali verbraucht und nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung die Ausgangssubstanz unverändert erhalten³⁾.

Der Übergang von nor-Friedelenon in die Verbindung XV beweist die Anwesenheit einer zum Carbonyl des nor-Friedelenons β -ständigen Methylengruppe. Damit ist im Friedelin ein zum Carbonyl β -ständiges Methylen nachgewiesen. Ferner folgt aus der Einführbarkeit einer Doppelbindung im nor-Friedelenon und nor-Friedelendion, die sich auf der anderen Seite (also in α' , β' -Stellung) des ursprünglichen Carbonyls befinden muss, die Anwesenheit von mindestens je 1 Wasserstoffatom nicht nur⁴⁾ in α' -, sondern auch in β' -

¹⁾ Das beobachtete hohe Maximum bei $280\text{ m}\mu$ kann dem System —CO—CO—C=C— zugeschrieben werden. Der der α -Diketo-Gruppierung allein entsprechende Teil der Kurve konnte wegen der Begrenzung des Extinktionskoeffizienten auf $\log \varepsilon = 1,0$ nicht gemessen werden. An dieser Stelle möchten wir bemerken, dass das in der Literatur beschriebene U.V.-Absorptionsmaximum $315\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,0$ des Δ^5 -Cholesten-dions-(3,4) *Inhoffen*, B. **69**, 1702 (1936); *Butenandt* und *Schramm*, B. **69**, 2289 (1936)] unmöglich in der α -Diketo-Form zugeschrieben werden kann. Da diese Verbindung ausserdem stark positive Enolreaktion aufweist, liegt eine Enolform bzw. ein Gemisch der Keto- und Enolformen vor.

²⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung.

³⁾ Auf die Konstitution dieser Verbindung kommen wir später nach eingehender Untersuchung zurück.

⁴⁾ Das Wasserstoffatom in α' ist schon aus der Entstehung der Ketosäure IIa abgeleitet worden.

Stellung. Im Friedelin ist darnach folgende Gruppierung sicher-
gestellt:

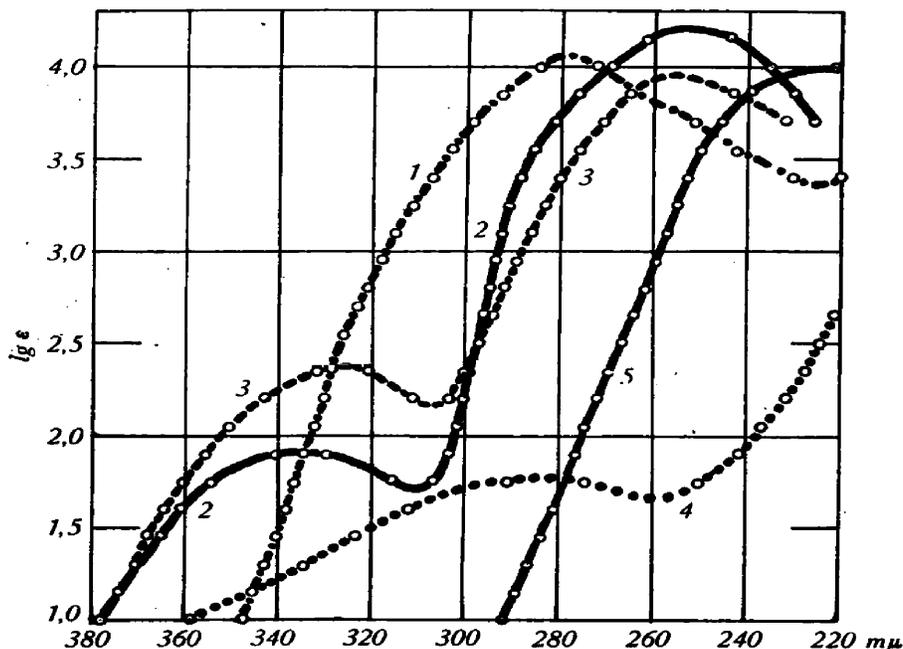
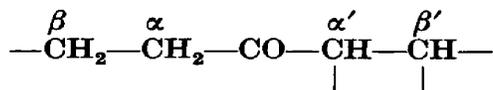


Fig. B¹).

- Kurve 1. nor-Friedelendion (XV).
- Kurve 2. nor-Friedelenon (XIV).
- Kurve 3. nor-Dibrom-friedelenon.
- Kurve 4. Cerin (IX).
- Kurve 5. Verbindung C₂₉H₄₄O₃ aus nor-Friedelendion.

Das nor-Friedelendion (XV) entsteht weiter bei der Oxydation des enol-Friedelin-benzoates (XIII) und enol-Friedelandion-benzoates (XIc) mit Selendioxyd bei Temperaturen von 170—200°, wobei als Nebenprodukt Benzoesäure in ca. 60-proz. Ausbeute isoliert wird. Wie diese Umwandlung, insbesondere der Verlust eines Kohlenstoffatoms vor sich geht, ist noch nicht geklärt. Das Auftreten des nor-Friedelendions mit dem Chromophor CO—CO—C=C— bei der Oxydation von vier verschiedenen Verbindungen (VIII, XIV, XIc und XIII) mit Selendioxyd erinnert an die andersartig gebauten, aber gleichfalls wiederholt isolierten Diendionole, mit der charakteristischen Gruppierung C=C—CO—C=C—CO—, bei Oxydationen mit Selendioxyd in der Oleanolsäure-β-Amyrin-Reihe²).

Im experimentellen Teil beschreiben wir noch die Bromierung des nor-Friedelenons zu nor-Dibrom-friedelenon. Dieses weist eine Absorptionsbande mit einem Maximum bei 256 mμ, log ε = 3,95

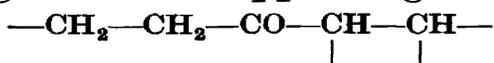
¹) Die U.V.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

²) Helv. **25**, 457 (1942); neuerdings konnte in unserem Laboratorium J. Norymberski β-Amyradien-dionol auch aus dem β-Amyratrienol [Helv. **26**, 1235 (1943)] gewinnen.

Fig. B, Kurve 3) auf und geht bei der Behandlung mit methyloholischer Kalilauge in eine bromfreie Verbindung $C_{29}H_{44}O_2$ über, die mit Acetanhydrid-Pyridin ein Monoacetat liefert. Diese Verbindung $C_{29}H_{44}O_2$, die mit dem oben beschriebenen XV isomer ist, gibt eine starke blaugrüne Färbung mit Eisen(III)-chlorid im Gegensatz zu ihrem Acetat. Das U.V.-Absorptionsspektrum des isomeren $C_{29}H_{44}O_2$ zeigt ein Maximum bei $265\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,16$ (Fig. A, Kurve 3) und jenes des Acetats bei $257\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,4$ (Fig. A, Kurve 4).

Wir verzichten vorläufig auf eine formelmässige Deutung der Vorgänge bei der Bromierung und der Bromwasserstoff-Abspaltung, da dabei schwer zu übersehende Umlagerungen stattfinden können¹⁾.

Aus den von *Drake* und Mitarbeitern beschriebenen Dehydrierungsergebnissen des Friedelanols folgt ein Kohlenstoffgerüst, das weitgehend mit jenem der Oleanolsäurereihe übereinstimmen muss. Die in dieser Arbeit festgestellte Gruppierung



deutet auf verschiedenen Bau eines endständigen Ringes bei der Friedelin-Cerin und der Oleanolsäure-Reihe hin. Vorläufig lassen sich gewisse Dehydrierungsergebnisse mit den Ergebnissen der hier beschriebenen oxydativen Umwandlungen und Abbaureaktionen nicht in Einklang bringen. Bevor wir auf Einzelheiten eingehen wollen, möchten wir noch weitere experimentelle Resultate abwarten.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

In der Tabelle 1 sind die Schmelzpunkte und, soweit angegeben, die optischen Drehungen der von *Drake* beschriebenen und in dieser Arbeit von uns nochmals dargestellten Präparate zusammengestellt.

Tabelle 1.

Präparat	Drake und Mitarb.		diese Arbeit	
	Smp. ³⁾	$[\alpha]_D$	Smp.	$[\alpha]_D$
Friedelin (I)	255—261 ^{0 4)}	— 29,4 ⁰	264—265 ^{0 8)}	— 27,8 ⁰
Friedelan	245—249 ^{0 5)}	—	243—244 ⁰	+ 41,8 ⁰
enol-Friedelin-benzoat (XIII) .	255—262 ^{0 4)}	—	265—266 ⁰	+ 64,1 ⁰
Friedelonsäure-methylester (IIb)	157—158 ^{0 6)}	—	153—154,5 ⁰	+ 11,8 ⁰
Cerin (IX)	250—256 ^{0 7)}	— 44,5 ⁰	250—254 ⁰	

¹⁾ Vgl. *H. H. Inhoffen* und *G. Zühlsdorff*, *B.* **76**, 233 (1943).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert; die optischen Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

³⁾ Die von *Drake* und Mitarb. angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

⁴⁾ *Am. Soc.* **57**, 1570 (1935).

⁵⁾ Dargestellt durch Reduktion des Friedelins nach *Clemmensen*.

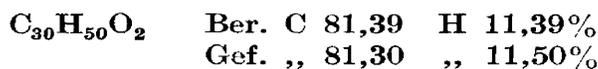
⁶⁾ *Am. Soc.* **57**, 1854 (1935).

⁷⁾ *Am. Soc.* **61**, 3074 (1939).

⁸⁾ Im Hochvakuum.

Gewinnung des Cerins und des Friedelins¹⁾.

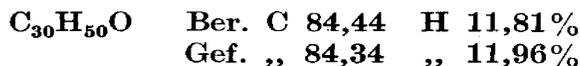
Das durch Extraktion von Kork mit warmem Essigester gewonnene Gemisch von Cerin und Friedelin wird aus Chloroform fraktioniert und umgelöst. Das in Chloroform bedeutend leichter lösliche Friedelin wird in den Mutterlaugen, das schwer lösliche Cerin in den ersten Krystallisaten angereichert. Zur weiteren Reinigung wird das so erhaltene Produkt mehrmals aus viel Chloroform bis zum Smp. 250—254° (offene Kapillare) umgelöst. Glänzende Nadeln, die mit Tetranitromethan, konz. Schwefelsäure und Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion geben. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.



$$[\alpha]_{\text{D}} = -41,2^\circ \quad (c = 1,01)$$

Es liegt das Cerin (IX) vor.

Die Mutterlaugen von der Cerin-Gewinnung werden bis zur beginnenden Krystallisation eingeeengt und dann mit dem gleichen Volumen Aceton versetzt. Dabei fällt das „rohe Friedelin“ aus, das durch wiederholtes Umlösen aus Essigester gereinigt wird. Flache Nadeln vom Smp. 248—250° (in einer offenen Kapillare), bzw. 264—265° (eingeschmolzen im Hochvakuum). Die Substanz zeigt keine Farbreaktion mit Tetranitromethan oder Eisen(III)-chlorid. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

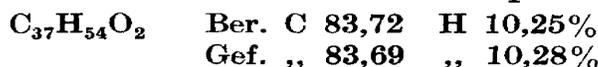


$$[\alpha]_{\text{D}} = -27,8^\circ \quad (c = 1,0)$$

Es liegt das Friedelin (I) vor.

enol-Friedelin-benzoat (XIII).

Gearbeitet wurde nach der Vorschrift von *Drake und Jacobsen*²⁾. Prismen aus Chloroform-Essigester vom Smp. 246—249° (offene Kapillare), bzw. 265—266° (Hochvakuum). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 240° Blocktemperatur sublimiert.

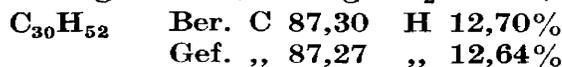


$$[\alpha]_{\text{D}} = +64,1^\circ \quad (c = 1,108)$$

Reduktion des Friedelins (I) zu Friedelan nach *Wolff-Kishner*.

100 mg Friedelin werden im Einschlussrohr mit einer Lösung von 1 g Natrium in 10 cm³ absolutem Äthylalkohol und 1,5 cm³ Hydrazinhydrat während 6 Stunden auf 200—220° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und dreimaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol erhält man Blättchen vom Smp. 243—244°, die gegen Tetranitromethan völlig gesättigt sind. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,792 mg Subst. gaben 12,126 mg CO₂ und 4,283 mg H₂O



$$[\alpha]_{\text{D}} = +41,8^\circ \quad (c = 1,22)$$

Nach der Mischprobe ist dieses Präparat mit dem Produkte²⁾ der Reduktion des Friedelins nach *Clemmensen* identisch.

¹⁾ Gearbeitet wurde in der Hauptsache nach den Angaben von *Drake und Jacobsen*, Am. Soc. **57**, 1570 (1935).

²⁾ Am. Soc. **57**, 1570 (1935).

Oxydation des Friedelins (I) mit Chromsäure in Eisessig zu Friedelin-
disäure (VIa).

200 mg reinstes Friedelin vom Smp. 264—265° werden in 30 cm³ Eisessig aufgeschlemmt und bei 100—110° mit einer Lösung von 200 mg Chromtrioxyd in 10 cm³ Eisessig im Laufe von 10 Minuten versetzt. Das Oxydationsmittel wird schnell verbraucht, wobei gleichzeitig das Friedelin gelöst wird. Die Lösung wird noch 2 Stunden auf 100° erwärmt und nach dem Abkühlen in 100 cm³ Wasser gegossen, der Niederschlag wird in Äther aufgenommen und die sauren Anteile der Oxydation werden mit 2-n. Natronlauge ausgezogen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 160 mg eines Öles, das beim Bespritzen mit Methanol in feinen Prismen krystallisiert; diese werden aus Methanol bis zum konstanten Schmelzpunkt von 288° (Zers.) umgelöst. Zur Analyse wurde 18 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,669; 3,740 mg Subst. gaben 10,202; 10,392 mg CO₂ und 3,486; 3,571 mg H₂O

C ₃₀ H ₅₀ O ₄	Ber. C 75,90	H 10,64%
	Gef. „ 75,88; 75,83	„ 10,63; 10,69%

[α]_D = +21,4° (c = 1,078)

Dimethylester (VIb). Durch Veresterung mit ätherischer Diazomethanlösung erhält man den Dimethylester VIb, der aus Chloroform-Methanol bis zum konstanten Schmelzpunkt von 174—176° umgelöst wird. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 50—160° Blocktemperatur sublimiert.

3,722 mg Subst. gaben 10,409 mg CO₂ und 3,620 mg H₂O

4,037 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach Vieböck und Lecher 5,091 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

22,711 mg Subst. verbrauchten bei 48-stündigem Kochen mit 1-n. alkoholischer Ammoniaklauge 0,438 cm³ 0,1-n. KOH

C ₃₂ H ₅₄ O ₄	Ber. C 76,44	H 10,83	2 OCH ₃ 12,34%	Mol.-Gew. 502,7
	Gef. „ 76,32	„ 10,88	„ 13,04%	„ „ 518,5

[α]_D = +9,8° (c = 1,02)

Anhydrid (VII). Die Dicarbonsäure wird durch kurzes Aufkochen mit Acetanhydrid in das Anhydrid (VII) übergeführt. Zur Analyse wurde wiederholt aus Acetanhydrid bis zum konstanten Smp. 264—265° (Zers.) umgelöst und 40 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

3,822 mg Subst. gaben 11,033 mg CO₂ und 3,652 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₈ O ₃	Ber. C 78,89	H 10,60%
	Gef. „ 78,78	„ 10,69%

[α]_D = +74,6° (c = 0,912)

Oxydation des Friedelins (I) mit Chromsäure in Eisessig zu
Friedelonsäure (IIa)¹⁾.

240 mg Chromtrioxyd werden in 12,5 cm³ Eisessig gelöst und im Laufe von 3 Stunden zu einer auf etwa 100° erwärmten Suspension von 500 mg Friedelin in 60 cm³ Eisessig zugegeben. Das Friedelin löst sich allmählich auf, und die Lösung wird noch 15 Stunden am Rückfluss bis zum gänzlichen Verbrauch des Oxydationsmittels gekocht. Darnach wird die Lösung auf 1/3 des Volumens eingeeengt und mit 50 cm³ Wasser verdünnt, der Niederschlag wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Schwefelsäure und verdünnter Natronlauge gewaschen. Der alkalische Auszug liefert nach dem Ansäuern 140 mg eines Öles, das in Gegensatz zu den Angaben von Drake und Campbell nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Nach der Veresterung desselben mit Diazomethan und dreimaligem Umlösen aus Methanol erhält man 60 mg Prismen,

¹⁾ Vgl. Drake und Campbell, Am. Soc. 58, 1681 (1936).

die bei 153—154,5° schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{31}H_{52}O_3$	Ber. C 78,76	H 11,09	OCH_3 6,56%
	Gef. „ 78,56	„ 11,14	„ 6,63%

$$[\alpha]_D = +11,8^\circ \quad (c = 1,098)$$

Es liegt der Friedelonsäure-methylester (IIb) vor.

Vorschrift für die präparative Darstellung der Friedelin-disäure (VIa) und der Friedelonsäure (IIa).

5 g Friedelin vom Smp. 262—263° werden in 600 cm³ Eisessig aufgeschlemmt und bei 100° im Laufe einer Stunde mit einer Lösung von 5 g Chromtrioxyd in 125 cm³ Eisessig versetzt. Es wird nun weitere 4 Stunden auf 100° erwärmt und dann 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird dann in 1 Liter Wasser gegossen. Beim Aufnehmen in Äther und Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge bildet sich eine Emulsion, die sich aber bei längerem Stehen klärt unter Abscheidung einer Zwischenschicht. Die untere klare Laugeschicht wird abgetrennt, angesäuert und der Niederschlag in Äther aufgenommen. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man 2,2 g saurer Anteile, die aus Methanol umgelöst 1 g reine Friedelin-disäure (VIa) vom Smp. 288° liefern.

Die oben erwähnte Zwischenschicht wird 8—10 mal mit je 100 cm³ frischem Äther gewaschen und liefert nach Ansäuern und üblicher Aufarbeitung 2,0 g öligere Säuren. Nach der Veresterung mit Diazomethan und Umlösen aus Methanol werden 1,1 g einer zwischen 130 und 140° schmelzenden Substanz erhalten. Zur weiteren Reinigung wird das Estergemisch in Petroläther (Sdp. 40—70°) gelöst und durch eine Säule von 35 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) filtriert. Mit Benzol werden 400 mg Substanz eluiert, die nach Bespritzen mit Methanol in weissen Blättchen krystallisieren. Nach einmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol schmelzen sie bei 175—176° und sind nach der Mischprobe mit dem Friedelin-disäure-dimethylester (VIb) identisch.

Mit Methanol-Eisessig (1 : 1) werden aus der Säule weitere 500 mg einer durch Verseifung des Esters während des Chromatographierens entstandenen sauren Substanz ausgewaschen, die erst nach dem Wiederverestern mit Diazomethan krystallisiert. Man erhält aus Äther-Methanol Prismen, die nach mehrmaligem Umlösen bei 154—154,5° schmelzen. Sie sind mit dem Friedelonsäure-methylester (IIb) identisch.

Überführung des Cerins (IX) in die Friedelin-disäure (VIa) und das enol-Friedelan-dion (XIa).

235 mg Cerin vom Smp. 250—254° werden in 9 cm³ Tetrachlorkohlenstoff und 20 cm³ Eisessig aufgeschlemmt, mit einer Lösung von 50 mg Chromtrioxyd in 90-proz. Eisessig-Lösung versetzt, und bei Zimmertemperatur 3 Stunden geschüttelt. Nun werden noch weitere 40 mg Chromtrioxyd zugegeben, im ganzen also die 6 Sauerstoffatomen entsprechende Menge. Nach 6 Stunden ist alles Cerin gelöst und das Oxydationsmittel weitgehend verbraucht. Man zerstört die überschüssige Chromsäure mit Methanol und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Nach der Aufarbeitung bekommt man 130 mg saure und 60 mg neutrale Produkte.

Saurer Anteil. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther erhält man kleine nadelförmige Prismen, die bei 287—288° (u. Zers.) schmelzen, und mit der aus Friedelin gewonnenen Friedelin-disäure (VIa) keine Schmelzpunkterniedrigung zeigen. Zur Analyse wurde über Nacht im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,746 mg Subst. gaben 10,412 mg CO₂ und 3,575 mg H₂O

$C_{30}H_{50}O_4$	Ber. C 75,90	H 10,62%
	Gef. „ 75,85	„ 10,68%

Methylester (VIb). Blättchen aus Chloroform-Methanol vom Smp. 174—176°. Die Mischprobe mit dem oben aus Friedelin gewonnenen Dimethylester VIb zeigt keine Schmelzpunkterniedrigung.

$$[\alpha]_D = +7,7^\circ \quad (c = 0,91)$$

Anhydrid. Aus Acetanhydrid umgelöst liefert die Dicarbonsäure gut ausgebildete Prismen vom Smp. 264—265°, die sich nach Mischprobe und spezifischer Drehung mit dem Friedelin-disäure-anhydrid (VII) identisch erwiesen.

$$[\alpha]_D = +74,6^\circ (c = 1,30)$$

Der neutrale Anteil der Oxydation wird wiederholt aus Chloroform-Methanol umgelöst. Die Substanz krystallisiert in feinen Nadeln, die bei 265—267° schmelzen und mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine starke Braunfärbung aufweisen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert.

3,768 mg Subst. gaben 11,265 mg CO₂ und 3,707 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₈ O ₂	Ber. C	81,76	H	10,98%
	Gef. „	81,59	„	11,01%

$$[\alpha]_D = +18,5^\circ (c = 0,87)$$

Es liegt das enol-Friedelandion (XIa) vor.

Acetylierung. Mit Acetanhydrid-Pyridin in üblicher Weise acetyliert entsteht das enol-Friedelandion-acetat (XIb), Aus Chloroform-Methanol erhält man bei 283—285° schmelzende Blättchen, die keine Enol-Reaktion mehr aufweisen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 250° Blocktemperatur sublimiert.

3,678 mg Subst. gaben 10,735 mg CO₂ und 3,436 mg H₂O

C ₃₂ H ₅₀ O ₃	Ber. C	79,61	H	10,44%
	Gef. „	79,65	„	10,46%

$$[\alpha]_D = +3^\circ (c = 1,02)$$

enol-Benzoat (XIc). Durch Einwirkung von Benzoylchlorid-Pyridin bei Zimmer-temperatur wird das aus Chloroform-Methanol umgelöste und bei 301—303° schmelzende enol-Benzoat gewonnen. Zur Analyse wurde 18 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,600 mg Subst. gaben 10,724 mg CO₂ und 3,057 mg H₂O

C ₃₇ H ₅₂ O ₃	Ber. C	81,57	H	9,62%
	Gef. „	81,29	„	9,50%

$$[\alpha]_D = +25,7^\circ (c = 1,366)$$

Chinoxalin-Derivat. 50 mg enol-Friedelandion werden mit 100 mg o-Phenylendiamin-hydrochlorid und 150 mg krystallisiertem Natriumacetat in Eisessig-Lösung während 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Es wird danach mit viel Wasser verdünnt, der Niederschlag in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gut gewaschen. Aus Chloroform-Methanol erhält man leicht gelb gefärbte Prismen vom Smp. 244—246°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 15 Stunden bei 100° getrocknet.

3,695 mg Subst. gaben 11,413 mg CO₂ und 3,410 mg H₂O

C ₃₀ H ₅₂ N ₂	Ber. C	84,31	H	10,22%
	Gef. „	84,29	„	10,33%

Oxydation des enol-Friedelin-benzoates (XIII) zu enol-Friedelandionbenzoat (XIc) und Friedelonsäure (IIa).

1 g enol-Friedelin-benzoat wird in 60 cm³ Eisessig aufgeschlemmt und bei 100° mit einer Lösung von 1 g Chromtrioxyd in 25 cm³ Eisessig versetzt. Die Substanz geht nach und nach in Lösung und nach einer Stunde ist das Oxydationsmittel weitgehend verbraucht. Die Lösung wird nach 2 Stunden auf 100° erwärmt, die überschüssige Chromsäure mit Methanol zerstört, und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 400 mg saure und 550 mg neutrale Produkte.

Saurer Anteil. Die bei der Reaktion entstehende Benzoesäure wird mit Wasserdampf abgeblasen, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit 2-n. Natronlauge die leicht flüchtigen, sauren Anteile ausgezogen. Man erhält 300 mg eines Öles, das nicht

zur Krystallisation gebracht werden konnte. Nach der Veresterung mit Diazomethan erhält man aus Methanol Prismen, die nach mehrmaligem Umlösen bei 153—154° schmelzen und sich nach der Mischprobe mit dem Friedelonsäure-methylester (IIb), der bei der Oxydation des Friedelins gewonnen wurde, identisch erwiesen.

Der neutrale Anteil der Oxydation wird mehrmals wechselweise aus Chloroform-Essigester und Chloroform-Methanol umgelöst bis er konstant bei 302—304° (u. Zers.) schmilzt. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 15 Stunden bei 80° getrocknet.

3,692 mg Subst. gaben 11,020 mg CO₂ und 3,214 mg H₂O

C ₃₇ H ₅₂ O ₃	Ber. C 81,57	H 9,62%
	Gef. „ 81,46	„ 9,74%

[α]_D = + 24,1° (c = 0,956)

Es liegt das enol-Friedelandion-benzoat (XIc) vor.

Alkalische Verseifung. 60 mg Substanz vom Smp. 302—304° werden in 2 cm³ Benzol gelöst und während 2 Stunden unter Rückfluss mit einer Lösung von 0,5 g Kaliumhydroxyd in 15 cm³ Methanol gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man Nadeln vom Smp. 264—266°, die eine positive Enol-Reaktion aufweisen und nach der Mischprobe mit dem oben gewonnenen enol-Friedelandion (XIa) vom Smp. 265—267° identisch sind.

Thermische Zersetzung des Friedelin-disäure-anhydrides (VII).

900 mg der reinen, im Hochvakuum getrockneten Substanz vom Smp. 260° werden in einem Claisen-Kolben von 2 cm³ Inhalt in einer Stickstoffatmosphäre bei Normaldruck innert 5 Minuten mit freier Flamme zum Schmelzen gebracht, wobei lebhaft Gasentwicklung einsetzt. Beim Erhitzen auf höhere Temperatur destilliert ein gelbliches Öl in die Vorlage, wobei sich die Schmelze im Destillierkolben immer tiefer färbt. Das hellgelbe Destillat erstarrt allmählich zu einem Krystallbrei. Es werden 700 mg Destillat erhalten, die in 30 cm³ Petroläther gelöst durch eine Säule von 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität 2—3) filtriert werden. Petroläther eluiert 220 mg eines gelblichen Öles, das im Hochvakuum bei 0,03 mm Druck bei 200—210° Ölbadtemperatur destilliert.

3,870 mg Subst. gaben 11,974 mg CO₂ und 4,075 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O	Ber. C 84,40	H 11,73%
	Gef. „ 84,44	„ 11,78%

Es liegt ein amorphes nor-Friedelanon (VIII) vor¹⁾.

Benzol und Benzol-Äther (1 : 1) eluieren 270 mg einer Substanz, die nach mehrmaligem Umlösen aus Chloroform-Methanol glänzende Blättchen vom Smp. 231—232° liefert; die Farbreaktion mit Tetranitromethan ist negativ. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,868 mg Subst. gaben 11,94 mg CO₂ und 4,02 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₈ O	Ber. C 84,40	H 11,73%
	Gef. „ 84,24	„ 11,63%

[α]_D = - 83,7° (c = 1,53)

Durch weiteres Auswaschen des Chromatogramms konnten nur noch amorphe Fraktionen erhalten werden.

Das nor-Keton (VIII) kann ferner in guter Ausbeute durch Sublimation des Anhydrides VII im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur erhalten werden. Zur Entfernung der nicht decarboxylierten Anteile wird das Sublimat 15 Minuten mit 5-proz. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht, die Lösung mit Wasser verdünnt und durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther in saure und neutrale Anteile getrennt.

Oxydation des nor-Friedelanons (VIII) mit Selendioxyd in Eisessig-Lösung zum nor-Friedelenon (XIV).

90 mg Substanz vom Smp. 231—232° werden in 8 cm³ Eisessig heiss gelöst, mit 200 mg Selendioxyd versetzt und 1 Stunde gekocht. Es wird vom ausgeschiedenen Selen ab-

¹⁾ Diese Fraktion konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

riert, zur Trockne eingedampft, der Rückstand im Äther gelöst und die Lösung mit verdünnter Natronlauge und nachher mit Wasser gut gewaschen. Aus Chloroform-Methanol erhält man 50 mg durchsichtige Prismen vom Smp. 260—261°, die mit Tetranitromethan keine Farbreaktion zeigen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 235° Blocktemperatur sublimiert.

3,704 mg Subst. gaben 11,510 mg CO₂ und 3,778 mg H₂O

C₂₉H₄₆O Ber. C 84,81 H 11,29%

Gef. „ 84,80 „ 11,41%

[α]_D = -108° (c = 0,95)

Reduktion nach *Clemmensen*. 100 mg nor-Friedelenon werden mit 1 g amalgamierten Zinkspänen in 30 cm³ Eisessig am Rückfluss erhitzt, wobei gleichzeitig durch die Lösung ein trockener Chlorwasserstoffstrom durchgeleitet wird. Nach 5 Stunden wird der überschüssige Zink abfiltriert, das Filtrat mit viel Wasser verdünnt und der Niederschlag in Äther aufgenommen. Aus Chloroform-Methanol erhält man bei 232—233° schmelzende Blättchen, die mit dem nor-Friedelanon (VIII) vom Smp. 231—232° keine Schmelzpunktserniedrigung geben.

[α]_D = -85,5° (c = 0,79)

Oxydation des nor-Friedelanons (VIII) mit Selendioxyd in Dioxan bei 200°.

800 mg nor-Friedelanon vom Smp. 229—230° und 3 g Selendioxyd werden in 25 cm³ Dioxan im Einschlussrohr über Nacht auf 200° erhitzt. Die Lösung wird vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst, die ätherische Lösung mit Natronlauge und Wasser gewaschen und der Äther abgedampft. Der Rückstand (600 mg) wird in 10 cm³ Benzol gelöst und die Lösung durch eine Säule von 20 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) filtriert. Petroläther-Benzol (3 : 1) eluiert 160 mg einer Substanz, die nach dem Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 260° schmelzende Prismen liefert. Nach Mischprobe sind sie mit dem bei Oxydation des nor-Friedelanons mit Selendioxyd in Eisessiglösung gewonnenen nor-Friedelenon (XIV) identisch. Mit Petroläther-Benzol (1 : 1) werden noch 100 mg einer kristallisierten gelb-orange gefärbten Substanz erhalten; mit Lösungsmitteln von steigendem Elutionsvermögen erhält man nur noch amorphe Fraktionen. Das Benzol-Petroläther (1 : 1)-Eluat liefert aus Chloroform-Methanol gelb-orange-Prismen vom scharfen Smp. 269—270°. Die Substanz ist gegen Tetranitromethan gesättigt und gibt mit Eisen(II)-chlorid keine Farbreaktion. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert.

3,698 mg Subst. gaben 11,106 mg CO₂ und 3,470 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₂ Ber. C 82,01 H 10,44%

Gef. „ 81,96 „ 10,50%

[α]_D = +241° (c = 1,05)

Es liegt das nor-Friedelendion (XV) vor.

Chinoxalin-Derivat. nor-Friedelendion, erhitzt mit o-Phenylendiamin-hydrochlorid und Natriumacetat in Eisessig-Lösung, liefert das farblose Chinoxalinderivat. Prismen aus Chloroform-Methanol, die scharf bei 240—240,5° schmelzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,648 mg Subst. gaben 11,300 mg CO₂ und 3,160 mg H₂O

4,644 mg Subst. gaben 0,243 cm³ N₂ (18°, 725 mm)

C₃₅H₄₈N₂ Ber. C 84,62 H 9,74 N 5,64%

Gef. „ 84,53 „ 9,69 „ 5,85%

Beim Versuch, das nor-Friedelendion in siedendem Essigsäure-anhydrid zu acetylieren, wurde das Ausgangsmaterial unverändert zurückgewonnen. Dagegen erfährt die Substanz bei der Behandlung mit methylalkoholischer Kalilauge eine weitgehende Veränderung¹⁾.

¹⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung.

Oxydation des enol-Friedelin-benzoates (XIII) mit Selendioxyd in Dioxan bei 170° zum nor-Friedelendion (XV).

3 g Substanz werden mit 5 g Selendioxyd in 50 cm³ Dioxan während 15 Stunden auf 170° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 0,9 g eines sauren und 1,65 g eines neutralen Produktes. Der saure Anteil erwies sich als Benzoesäure. Ausbeute 410 mg (60% d. Th.).

Der neutrale Anteil der Oxydation wird in Petroläther(Sdp. 70—80°)-Benzol-Gemisch (1 : 1) gelöst und durch eine Säule von 60 g Aluminiumoxyd (Aktivität 1—2) filtriert.

Tabelle 2.
Chromatogramm

Frakt.	Lösungsmittel	Menge eluierter Substanz
1	250 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	20 mg farblos
2—4	350 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	60 mg farblose Blättchen Smp. ca. 150°
5	130 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	30 mg gelb-orange Prismen Smp. ca. 250°
6—11	1100 cm ³ Petroläther-Benzol (1:1)	160 mg Prismen, Smp. 250—255°
12—20	1400 cm ³ Benzol	235 mg Prismen, Smp. 250—255°
21—23	250 cm ³ Benzol-Äther (20:1)	35 mg Prismen, Smp. 250—255°
24—28	650 cm ³ Benzol-Äther (1:1)	120 mg Krystalle, Smp. ca. 230°

Die Fraktionen 1 und 2—4 wurden noch nicht untersucht. Die Eluate 5—20 werden vereinigt und liefern nach Umlösen aus Chloroform-Methanol 230 mg gelb-orange Prismen vom Smp. 264—265°. Durch weiteres Umlösen aus den gleichen Lösungsmitteln kann der Schmelzpunkt bis auf 269—270° erhöht werden. Die Farbreaktionen mit Tetranitromethan und Eisen(III)-chlorid sind negativ. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert. Analysiert wurden zwei bei verschiedenen Ansätzen erhaltene Präparate.

3,818; 2,390 mg Subst. gaben 11,497; 7,203 mg CO₂ und 3,537; 2,183 mg H₂O
 $C_{29}H_{44}O_2$ Ber. C 82,01 H 10,44%
 Gef. „ 82,18; 82,25 „ 10,37; 10,22%
 $[\alpha]_D = +242^\circ$ (c = 1,09)

Nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und spez. Drehung liegt das nor-Friedelendion (XV) vor.

Chinoxalin-Derivat. Prismen aus Chloroform-Methanol vom Smp. 240—241°. Nach der Mischprobe sind sie mit dem oben beschriebenen Chinoxalin-Derivat vom gleichen Schmelzpunkt identisch.

Oxydation des enol-Friedeländion-benzoates (XIc).

100 mg Substanz vom Smp. 302—304° werden nach der oben beschriebenen Vorschrift in Dioxan mit Selendioxyd bei 200° umgesetzt. Aus Chloroform-Methanol gelb-orange Prismen vom Smp. 269—270°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert.

3,763 mg Subst. gaben 11,300 mg CO₂ und 3,480 mg H₂O
 $C_{29}H_{44}O_2$ Ber. C 82,01 H 10,44%
 Gef. „ 81,94 „ 10,34%
 $[\alpha]_D = +239,5^\circ$ (c = 0,48)

Die Identität aller oben beschriebenen vier Präparate des nor-Friedelendions wurde durch Mischproben nachgewiesen.

Oxydation des *nor*-Friedelendions (XV).

a) Mit Blei(IV)-acetat. 90 mg Substanz vom Smp. 269—270° werden in 9,5 cm³ Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur mit 19 cm³ einer ungefähr 1-proz. Lösung von Blei(IV)-acetat in Eisessig versetzt. Nach 40 Stunden wird der Überschuss des Oxydationsmittels mit Kaliumjodidlösung zerstört und durch Titration einer gleichzeitig angeetzten Blindprobe der Verbrauch von 1 Sauerstoffatom festgestellt. Die essigsäure Lösung wird mit Wasser stark verdünnt, der Niederschlag in Äther aufgenommen, und die ätherische Schicht mit Wasser, verdünnter Natronlauge und Thiosulfatlösung erschöpfend gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man 90 mg eines neutralen krystallinen Rückstandes, der aus Chloroform-Methanol umgelöst in schönen Prismen oder Plättchen krystallisiert. Die Substanz schmilzt scharf bei 236—237° und zeigt weder mit Tetranitromethan noch mit Eisen(III)-chlorid eine Farbreaktion. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,712 mg Subst. gaben 10,748 mg CO₂ und 3,309 mg H₂O

C₂₉H₄₄O₃ Ber. C 79,04 H 10,07%
Gef. „ 79,02 „ 9,98%

[α]_D = -40,9° (c = 1,08)

b) Mit Wasserstoffperoxyd bei 80°. 100 mg Substanz werden in 10 cm³ Eisessig gelöst und bei 80° mit einer Lösung von 0,7 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd in 3,0 cm³ Eisessig versetzt. Man erwärmt die langsam farblos werdende Lösung 2 Stunden auf 0°, giesst sie nachher in viel Wasser, nimmt den Niederschlag in Äther auf und wäscht die ätherische Lösung wiederholt mit verdünnter Natronlauge. Aus Äther erhält man Prismen vom Smp. 236,5—237°, die nach der Mischprobe und spez. Drehung mit dem Produkte der Oxydation des *nor*-Friedelendions mit Blei(IV)-acetat identisch sind. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,775 mg Subst. gaben 10,910 mg CO₂ und 3,350 mg H₂O

14,494 mg Subst. verbrauchten bei 24-stünd. Kochen mit 0,5-n. alkoholischer Kalilauge 0,677 cm³ 0,1-n. KOH

C₂₉H₄₄O₃ Ber. C 79,04 H 10,07% Mol.-Gew. 440,646
Gef. „ 78,86 „ 9,93% Äquiv.- „ 214,1

[α]_D = -38,2° (c = 1,0)

Alkalische Verseifung. 110 mg Substanz vom Smp. 236—237° werden in 20 cm³ 5-proz. äthylalkoholischer Kalilauge heiss gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade erwärmt, wobei schon nach einigen Minuten weisse Nadeln ausfallen. Nach 3 Stunden wird mit viel Wasser verdünnt, die alkalische Lösung wiederholt mit Äther gewaschen und das in Äther und verdünnter Kalilauge unlösliche Salz abfiltriert. Dieses wird dann mit Äther gut gewaschen, mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt und die abgeschiedene Säure in Äther aufgenommen. Man erhält so 105 mg einer krystallinen Substanz, die mit kalter Natronlauge kein Salz mehr bildet. Aus Chloroform-Methanol erhält man bei 236—237° schmelzende Prismen, die nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und optischer Drehung als unverändertes Ausgangsmaterial charakterisiert wurden.

[α]_D = -41,7° (c = 1,08)

Bromierung des *nor*-Friedelenons in Eisessiglösung.

80 mg Substanz werden in 7 cm³ siedendem Eisessig gelöst und tropfenweise innert Minuten mit einer Lösung von 72 mg Brom in 4 cm³ Eisessig versetzt. Nach der Entfärbung der Lösung wird noch kurz erwärmt, worauf man bis zur beginnenden Krystallisation tropfenweise Wasser zugibt. Aus Petroläther (70—80°) erhält man schwach gelb gefärbte Prismen, die unter Zersetzung und Gasentwicklung bei 197° schmelzen. Zur Analyse wurde 15 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

3,754 mg Subst. gaben 8,437 mg CO₂ und 2,630 mg H₂O

5,488 mg Subst. gaben 3,633 mg AgBr

C ₂₉ H ₄₄ OBr ₂	Ber. C 61,27	H 7,80	Br 28,12%
	Gef. „ 61,33	„ 7,84	„ 28,17%

$[\alpha]_D = +63,6^\circ$ (c = 1,02)

Es liegt das nor-Dibrom-friedelenon vor.

Umsetzung mit methylalkoholischer Kalilauge. 100 mg Bromverbindung werden 3 Stunden mit 10 cm³ 10-proz. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht. Die Lösung wird mit viel Wasser verdünnt, der Niederschlag in Äther aufgenommen und die Lösung wiederholt mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure erhält man ca. 90 mg einer krystallinen Substanz, die aus Chloroform-Methanol glänzende Nadeln vom Smp. 260—261° liefert. Mit Eisen(III)-chlorid gibt sie eine starke blaugrüne Farbreaktion. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Blocktemperatur sublimiert. Analysiert wurden zwei verschiedene Präparate.

3,714; 3,680 mg Subst. gaben 11,163; 11,063 mg CO₂ und 3,489; 3,436 mg H₂O

C ₂₉ H ₄₄ O ₂	Ber. C 82,01	H 10,44%
	Gef. „ 82,02; 82,04	„ 10,51; 10,44%

$[\alpha]_D = +179,5^\circ$ (c = 1,18)

Es liegt ein enol-nor-Friedelendion vor.

enol-Acetat. Mit Acetanhydrid-Pyridin in üblicher Weise acetyliert, erhält man das enol-nor-Friedelendion-acetat. Aus Chloroform-Methanol krystallisieren bei ca. 256° unter Zersetzung schmelzende Blättchen, die keine Enol-Reaktion mehr zeigen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 220° Blocktemperatur sublimiert.

3,682 mg Subst. gaben 10,704 mg CO₂ und 3,275 mg H₂O

C ₃₁ H ₄₆ O ₃	Ber. C 79,86	H 9,94%
	Gef. „ 79,33	„ 9,95%

$[\alpha]_D = +208^\circ$ (c = 0,43)

Die Analysen und die Bestimmung der U.V.-Absorptionsspektren wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

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

114. Über Steroide und Sexualhormone.

(99. Mitteilung¹⁾)

Synthese des 12-Epi-14-desoxy-digoxigenins

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und J. Pataki.

(13. V. 44.)

Digoxin ist eines der am stärksten wirksamen Digitalisglykoside. Seinem Aglykon, dem Digoxigenin, wurde ursprünglich die Konstitution eines Enol-lactones der 3 α ,11,14-Trioxo-21-oxo-nor-cholansäure zugeschrieben²⁾. Auf Grund von neueren Arbeiten ist jedoch diese

¹⁾ 98. Mitt. Helv. **27**, 793 (1944).

²⁾ R. Tschesche und K. Bohle, B. **69**, 793 (1936); H. Sobotka, The Chemistry of the Steroids, London, (1938), S. 381.