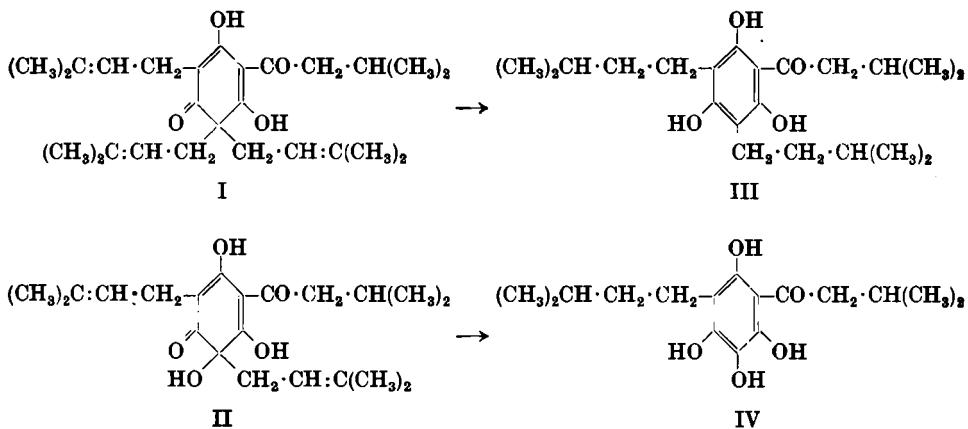


263. Wolfgang Riedl und Josef Nickl: Die C,C-Hydrogenolyse der Hopfenbitterstoffe*)**)*)

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München]
(Eingegangen am 7. April 1956)

Lupulon (I) erleidet bereits unter sehr milden Bedingungen C,C-Hydrogenolyse zu Isopentan und 3,5-Diisoamyl-phlorisovalerophenon. Die Hydrogenolyse ist unabhängig von der Natur des Acyl-Rests in I, wie am Beispiele des Aceto-lupuphenons gezeigt wird. Sie ist jedoch gebunden an das Vorliegen β,γ -ständiger, exocyclischer Doppelbindungen: I-Analoga mit den abgewandelten Allyl-Seitenketten Allyl, Crotyl, Prenyl (=I) und Benzyl ergeben abgestufte Hydrogenolyse zu resp. 0%, 37%, 70% und 92%. Es wird ein (krypto-)ionischer Reaktionsmechanismus vorgeschlagen, wobei die zur Trennung der C,C-Bindung notwendige Energie einerseits durch Prädissoziation erniedrigt ist und andererseits kompensiert wird durch die Energiegewinne bei der Aromatisierung des Chinol-Systems und der Bildung resonanzstabilisierter Prenyl-Kationen.

Lupulon (I) und Humulon (II) erleiden, wie W. Wöllmer 1916¹⁾ entdeckt hat, bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium in methanolischer Lösung bei Zimmertemperatur eine interessante C,C-Hydrogenolyse:



Hierbei wird, unter Aufnahme von 4 bzw. 3 Moll. Wasserstoff, je 1 Mol. Isopentan abgespalten, und es entstehen 3,5-Diisoamyl-phlorisovalerophenon (III) bzw. Humulo-hydrochinon (IV).

Für C,C-Hydrogenolysen unter vergleichbar milden Bedingungen gibt es, abgesehen von den Verhältnissen beim Hexaphenyläthan, unseres Wissens

*) Dissertation. Josef Nickl, Techn. Hochschule München 1955.

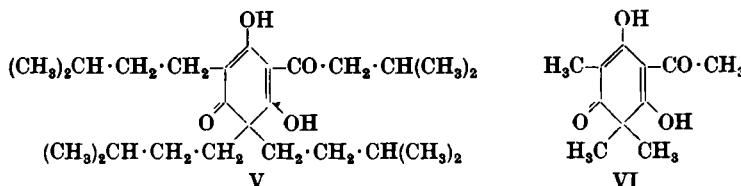
**) IX. Mitteil. über Hopfenbitterstoffe; VIII. Mitteil.: W. Riedl u. J. Nickl, Angew. Chem. 67, 704 [1955].

¹⁾ W. Wöllmer, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 780 [1916]; ebenda 58, 672 [1925]; vergl. auch H. Wieland und Mitarbb., ebenda 58, 102, 2012 [1925], sowie W. Riedl, Chem. Ber. 85, 692 [1952].

bisher nur zwei Beispiele. So fanden A. Stoll und Mitarbb.²⁾, daß Dihydro-dianthrone, besonders bei geeigneter Substitution, leicht zu 2 Moll. Anthron hydriert werden. Ferner entdeckten R. P. Linstead und Mitarbb.³⁾, daß gewisse Cyclopropan-Derivate, z. B. XX schon bei der katalytischen Hydrierung mit PtO₂ in Essigester quantitativ hydrogenolytisch gespalten werden.

In anderen Fällen erfordern C,C-Hydrogenolysen im allgemeinen erheblich drastischere Reaktionsbedingungen^{3, 4)}.

Zur näheren Untersuchung der Hydrogenolyse prüften wir die Angaben von J. F. Carson⁵⁾, wonach bei der Hydrierung von Co-Lupulon⁶⁾ mit PtO₂ keine Hydrogenolyse eintritt, sondern nur Sättigung der drei exocyclischen Doppelbindungen unter Bildung von Hexahydro-co-lupulon⁶⁾. Wir konnten die Reaktion auf Lupulon (I) übertragen. Das entstandene Hexahydro-lupulon (V) zeigte keine Tendenz mehr zur Hydrogenolyse. Ebenso erwiesen sich 3-Methyl-5-acetyl-filicinsäure (VI) und alle weiteren Lupulon-Analoga



mit gesättigten Alkyl-Seitenketten⁷⁾ bei der Hydrierung mit Pd (oder Pt) als völlig beständig. Daraus ergibt sich zunächst, daß für das Eintreten der Hydrogenolyse das Vorliegen β, γ -ständiger, exocyclischer Doppelbindungen notwendig ist⁸⁾.

Wir fanden ferner, daß die Natur des Acyl-Rests (bei I und II Isovaleryl) keinen Einfluß auf Eintreten und Umfang der beiden Hydrierungsarten hat:

So ergab das Acetyl-Analogon VII⁹⁾ des Lupulons (I) bei der Hydrierung mit PtO₂ quantitativ die Hexahydro-Verbindung VIII. Die Konstitution als 1-Acetyl-3,3,5-triisoamyl-cyclohexadien-(1,5)-diol-(2,6)-on-(4) (VIII) konnte durch Synthese (direkte Kern-Isoamylierung von Phloracetophenon⁷⁾) bewiesen werden.

²⁾ A. Stoll, B. Becker u. A. Helfenstein, Helv. chim. Acta **33**, 313 [1950].

³⁾ R. W. Kierstead, R. P. Linstead u. B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. [London] **1958**, 1803; **1959**; **1952**, 3610.

⁴⁾ Houben-Weyl, Methoden d. organ. Chemie, 4. Aufl., Band 4, Tl. 2, S. 313; Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

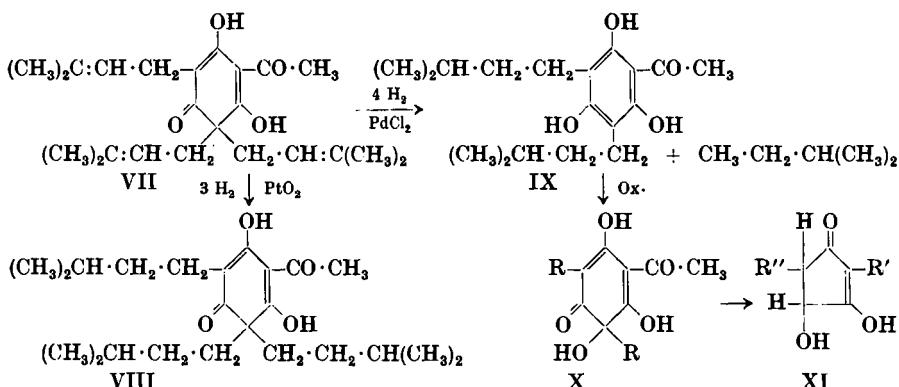
⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **73**, 1850 [1951]; Amer. Pat. 2640856, ausgegeben 2. 6. 1953; C. A. **48**, 5884^d [1954].

⁶⁾ Zur Konstitution (u. Synthese) des Co-Lupulons, Hexahydro-co-lupulons und Hexahydro-lupulons vergl. W. Riedl u. J. Nickl, XI. Mitteil., Chem. Ber. **88**, 1863 [1956], nachstehend.

⁷⁾ W. Riedl, J. Nickl, K. H. Risse u. R. Mitteldorf, X. Mitteil., Chem. Ber. **88**, 1849 [1956], nachstehend.

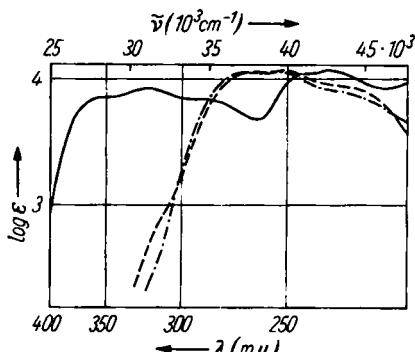
⁸⁾ Zu diesem Schluß war schon J. F. Carson⁵⁾ gelangt durch die Beständigkeit seines Hexahydro-co-lupulons.

⁹⁾ Zur Synthese vergl. W. Riedl l. c.¹⁾, W. Riedl u. K. H. Risse, VII. Mitteil., Liebigs Ann. Chem. **585**, 209 [1954]; vergl. ferner l. c.⁷⁾.



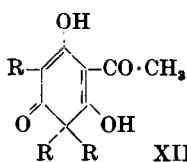
Mit PdCl_2 erleidet VII ebenso Hydrogenolyse wie Lupulon (I)¹⁰.

Das neben Isopentan entstandene IX wurde durch Oxydation mit Luftsauerstoff in methanolischer Bleiacetat-Lösung direkt in das Acetyl-Analogon X, $\text{R} = \text{Isoamyl}$, des (*d,l*-)Tetrahydro-humulons übergeführt (70% d. Th.). Die Konstitution X, $\text{R} = \text{Isoamyl}$, wurde gesichert nach Analyse, allgemeinen Eigenschaften, UV-Spektrum (Abbild. 1) und ferner durch den Alkali-Abbau, der erwartungsgemäß zum Acetyl-Analogon XI, $\text{R}' = \text{Acetyl}$, $\text{R}'' = \text{Isoamyl}$, der Dihydro-humulinsäure (XI, $\text{R}' = \text{Isovaleryl}$; $\text{R}'' = \text{Isoamyl}$) bzw. Humulinsäure (XI, $\text{R}' = \text{Isovaleryl}$; $\text{R}'' = \text{Prenyl}$) führte (UV-Spektren Abbild. 1)¹¹.



Abbild. 1. UV-Spektren (in Äthanol); —— = X, $\text{R} = \text{Isoamyl}$; - - - - = XI, $\text{R}' = \text{Acetyl}$; $\text{R}'' = \text{Isoamyl}$; - - - - - = XI, $\text{R}' = \text{Isovaleryl}$; $\text{R}'' = \text{Prenyl}$ (Humulinsäure)

Daraufhin untersuchten wir, inwieweit die Hydrogenolyse von der Natur der β,γ -ungesättigten Seitenketten abhängig ist. Als Modellsubstanzen verwandten wir zunächst die zu VII (bzw. I) analogen Verbindungen XII mit $\text{R} = \text{Allyl}$ und Crotyl .



Die Synthese dieser Verbindungen gelang leicht durch Umsetzung der Phloracetophenon-Trinatrium-Verbindung mit Allyl- bzw. Crotylbromid nach der „Standard-Methode“¹².

Bei der Hydrierung der Triallyl-Verbindung mit Palladium in Methanol beobachteten wir eine

¹⁰) Diplomarbeit Josef Nickl, Techn. Hochschule München 1953.

¹¹) Zur Erläuterung der Reaktionsfolge vergl. W. Riedl l. c.¹).

¹²) W. Riedl u. K. H. Risse, VII. Mitteil., Liebigs Ann. Chem. 585, 209 [1954]; vergl. ferner l. c.⁷).

schnell verlaufende Aufnahme von 2.5 Moll. Wasserstoff. Bei der Aufarbeitung der Reaktionslösung wurde überraschenderweise als alleiniges Reaktionsprodukt 1-Acetyl-3.3.5-tri-*n*-propyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XII, R = *n*-Propyl) erhalten (Ausbeute 79 % d. Th.). Es war also keine Hydrogenolyse, sondern nur Hexahydrierung eingetreten.

Die Konstitution XII, R = *n*-Propyl, konnten wir durch direkte Synthese (Kern-Propylierung von Phloracetophenon¹³⁾) beweisen. Ferner erhielten wir die Hexahydro-Verbindung XII, R = *n*-Propyl, erwartungsgemäß bei der katalytischen Hydrierung mit PtO₂ (81 % d. Th.).

Bei der Tricrotyl-Verbindung XII, R = Crotyl, dagegen verlief die Reaktion (Pd) bereits teilweise im erwarteten Sinn: nach mehrtägiger Oxydation mit Luftsauerstoff in Gegenwart von Bleiacetat entstand ein gelbes Bleisalz (Ausb. 36.9 % d. Th.), das sich vom entsprechenden Tetrahydro-humulon-Analogon X, R = *n*-Butyl, ableiten muß. Hier war also bereits Hydrogenolyse (zu mindestens 37 %) eingetreten. Daneben isolierten wir wiederum das entsprechende Hexahydro-Produkt XII, R = *n*-Butyl, aber nur in 18-proz. Ausbeute.

Die Konstitution des letzteren als 1-Acetyl-3.3.5-tri-*n*-butyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) wurde wieder durch direkte Synthese (Kern-Butylierung von Phloracetophenon¹³⁾) bewiesen. Es entsteht ferner bei der katalyt. Hydrierung der Tricrotyl-Verbindung mit PtO₂ in erwartungsgemäß 80-proz. Ausbeute.

Wir wiederholten daraufhin noch mehrmals die Hydrierung des XII, R = Prenyl, entsprechenden Aceto-lupuphenons VII mit Pd, konnten das in Spuren vermutete Hexahydro-Produkt VIII aber nie nachweisen und erhielten vielmehr in gleichbleibender Ausbeute (70 % an X, R = Isoamyl) ausschließlich Hydrogenolyse.

Die Ergebnisse sind in nachstehender Tafel nochmals (a) bis c)) zusammengefaßt.

Hydrierung der Lupulon-Analoga XII mit Pd in Methanol bei 30°

Seitenkette R in XII	Hydrogenolyse-Ausbeute (% d. Th.)	Hexahydrierungs-Ausbeute (% d. Th.)
a) -CH ₂ ·CH:CH ₂	0	79.0 als XII, R = <i>n</i> -Propyl
b) -CH ₂ ·CH:CH·CH ₃ ..	36.9 als X, R = <i>n</i> -Butyl	18.0 als XII, R = <i>n</i> -Butyl
c) -CH ₂ ·CH:C(CH ₃) ₂ ...	70.2 als X, R = Isoamyl	0
d) -CH ₂ ·C ₆ H ₅	92.0 als XIII	0

Hieraus ergibt sich, daß die Neigung zur Hydrogenolyse in der Reihenfolge Allyl, Crotyl, Prenyl stufenweise und deutlich ausgeprägt zunimmt, derart, daß beim Allyl-Rest fast ausschließlich „normal“ hydriert wird, beim Prenyl-Rest dagegen weitgehend Hydrogenolyse eintritt.

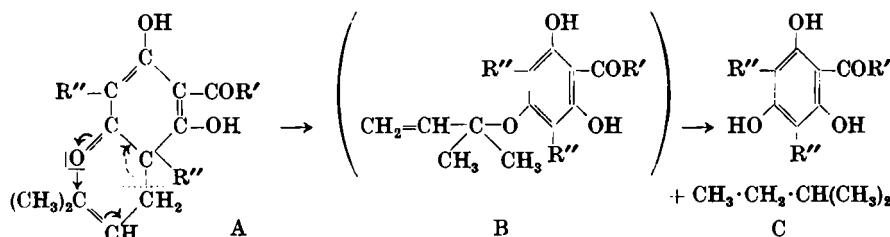
In dieser Reihenfolge nimmt nun auch die allgemeine Reaktionsfähigkeit z. B. der entsprechenden Allyl-halogenide zu¹⁴⁾, d. h. die Tendenz zunehmend

¹³⁾ Vergl. Versuchsteil und l. c.⁷⁾.

¹⁴⁾ L. F. Hatch u. L. S. Gerhardt, J. Amer. chem. Soc. 71, 1679 [1949].

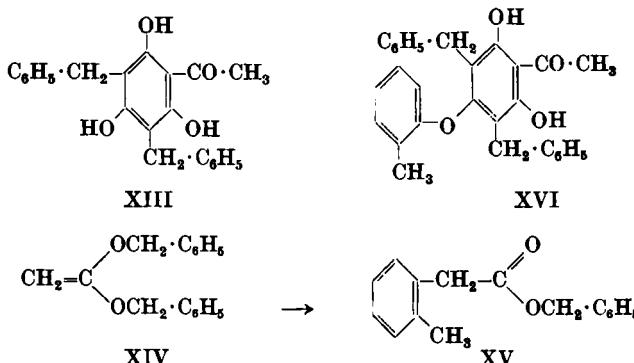
resonanzstabilisierte Allyl-Kationen zu bilden. Da andererseits Phloroglucin¹⁵⁾, Phlor-acylophenone¹²⁾ und auch Lupulon (I) und seine Analoga⁷⁾ bevorzugt in Carbeniat-Form reagieren, ferner die Hydrogenolyse in einem polaren Lösungsmittel (Methanol) erfolgt, nehmen wir einen (krypto-)ionischen Reaktionsverlauf an.

Für dessen nähere Formulierung wäre zunächst die Annahme einer „rückläufigen“ *ortho*-Claisen-Umlagerung naheliegend gewesen:



Danach könnte, unter Gewinn von Aromatisierungsenergie, zunächst intermediär die Bildung von Allyl-äthern (B) erfolgen, die dann, wie bekannt^{16, 17, 18)}, leicht weiter O,C-hydrogenoliert würden¹⁹⁾. Die ansteigenden Hydrogenolyse-Ausbeuten (s. die Tafel) würden dann auf wachsenden Umlagerungsgeschwindigkeiten beruhen. In der Tat ist es bei der normalen Claisen-Umlagerung bekannt, daß z. B. Crotyl-äther schneller reagieren²⁰⁾ als Allyl-äther. Eine derartige Allyl-Umlagerung von C nach O ist allerdings bisher noch nicht beobachtet worden²¹⁾.

Der Mechanismus (A, B, C) wird aber widerlegt durch unsere Ergebnisse beim daraufhin untersuchten Tribenzyl-Analogon (XII, R = Benzyl): Wir erhielten hier glatte Hydrogenolyse zu Toluol und dem entsprechenden 3,5-Dibenzyl-phloracetophenon (XIII) (92 % d.Th., vergl. die Tafel, d)).



¹⁵⁾ Vergl. die Bildung von Hexa-C-methyl-phloroglucin, J. Herzig u. B. Erthal, Mh. Chem. **31**, 827 [1910].

¹⁶⁾ A. Lüttringhaus u. G. v. Säaf, Angew. Chem. **51**, 915 [1938].

¹⁷⁾ E. Bergmann u. H. Heimhold, J. chem. Soc. [London] **1935**, 1365.

¹⁸⁾ O. Mumm, H. Hornhardt u. J. Diederichsen, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 100 [1939].

¹⁹⁾ Die Hydrierung der O,C-Bindung erfolgt hierbei vor der Hydrierung der C,C-Doppelbindung⁶⁾.

²⁰⁾ D. S. Tarbell u. J. W. Wilson, J. Amer. chem. Soc. **64**, 607 [1942].

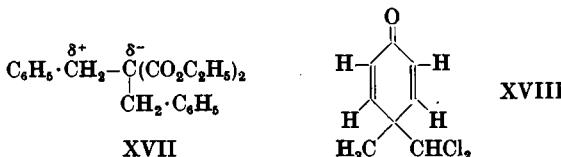
²¹⁾ Vergl. D. S. Tarbell, Org. Reactions **2**, 1 [1944].

XII, R = Benzyl, erhielten wir bei der Umsetzung der Phloracetophenon-Trinatrium-Verbindung mit 3 Moll. Benzylchlorid nach dem Standard-Verfahren¹³⁾. Die Konstitution XIII des Hydrogenolyse-Produkts wurde gesichert durch Analyse, Eisenchlorid-Reaktion analog dem 3,5-Dimethyl-phloracetophenon²²), und die charakteristische Oxydierbarkeit zu einem schwerlöslichen Bleisalz, das dem Tetrahydro-humulon-Analogon X, R = Benzyl, entsprechen muß.

Benzyläther ergeben bekanntlich die Claisen-Umlagerung nicht²¹). Sie reagieren erst oberhalb von 250° und wirken dann nach einem anderen (radikalischen) Mechanismus kernbenzylierend²³).

Nur in einem Fall, bei Keten-dibenzylacetal (XIV)²⁴), ist die echte *ortho*-Umlagerung unter Inversion (zu XV) bekannt. Demgemäß hätte in unserem Fall (XII, R = Benzyl) die Bildung eines *o*-Tolyl-äthers XVI erfolgen sollen. Von XVI ist aber ähnlich geringe Neigung zur Hydrogenolyse (zu XIII) zu erwarten, wie von anderen Aryl-äthern¹⁶). Die glatte Bildung von XIII und Toluol zeigt, daß die Hydrogenolyse nicht über intermediäre Allyl-äther verlaufen kann.

Dagegen muß gemäß den Ergebnissen der Tafel der Polarität der kritischen C,C-Bindung eine gewisse Bedeutung zukommen. In der Tat enthalten die Verbindungen mit einiger C-Allyl-Beweglichkeit die Allyl-Gruppen sämtlich an die Cyanessigester-²⁵) bzw. die Malonester-Struktur gebunden (vergl. I, II, XX, VII u. XII, R = Allyl und Homologe). In dem Maße wie die Neigung, resonanzstabilisierte Kationen zu bilden, bei dem jeweiligen Allyl-Rest wächst, wird man zunehmende Polarität der betreffenden C,C-Bindung annehmen dürfen, im Sinne einer gewissen Prädisssoziation (z. B. XVII²⁶)).



In Weiterverfolgung des Problems untersuchten wir das Verhalten von Dibenzyl-malonsäure-diäthylester (XVII)²⁷) und α,α -Dibenzyl- α -acetylaceton²⁸). Beide Verbindungen verhielten sich unter den üblichen Hydrogenolyse-Bedingungen jedoch resistent; d. h., daß die Anordnung XVII für den Eintritt einer Hydrogenolyse noch nicht ausreicht. Wie ein Vergleich von XVII mit XII, R = Benzyl, zeigt, muß demnach auch das Ringsystem eine entscheidende Rolle spielen.

²²⁾ T. W. Campbell u. G. M. Coppinger, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1849 [1951].

²³⁾ O. Behaghel u. H. Freiensehner, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1368 [1934].

²⁴⁾ S. M. McElvain, H. I. Anthes u. S. H. Shapiro, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2525 [1942].

²⁵⁾ Vergl. die von A. C. Cope u. Mitarbb. (J. Amer. chem. Soc. **62**, 441 [1940]; **63**, 1843, 1852 [1941]) beschriebenen C,C-Allyl-Umlagerungen.

²⁶⁾ H. J. M. Bowen, A. Gilchrist u. L. E. Sutton, Trans. Faraday Soc. **51**, 1341 [1955], konnten zeigen, daß die Kohlenstoff-Halogen-Abstände in Allyl-halogeniden ungewöhnlich groß sind (z. B. 2.00 Å bei Allylbromid). Aus einer ähnlichen Prädisssoziation auch bei XVII würde sich eine herabgesetzte Dissoziationsenergie für die betreffende C,C-Bindung ergeben.

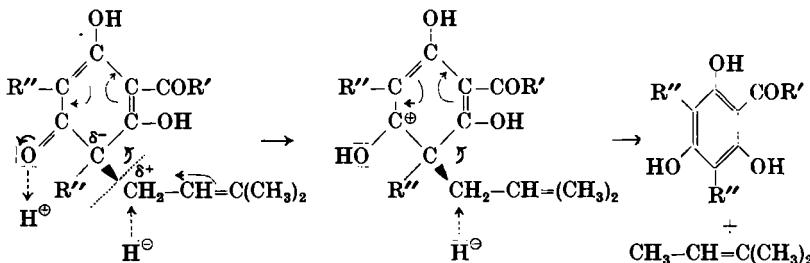
²⁷⁾ E. Leillmann u. C. Schleich, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 434 [1887].

²⁸⁾ G. T. Morgan u. C. J. A. Taylor, J. chem. Soc. [London] **1925**, 801.

Die Hopfenbitterstoffe I und II (und ihre Analoga XII) sind Chinole, und in der Tat läßt sich z. B. das Chinol XVIII bei der Behandlung mit Zinkstaub/Eisessig hydrogenolysieren zu *p*-Kresol und Methylenchlorid²⁹⁾.

Wie die Beständigkeit der Lupulone mit gesättigten Seitenketten zeigt, ist dieser Effekt jedoch nicht ausschlaggebend, sondern es gesellt sich die Wirkung „aktiver“ Seitenketten hinzu. So ist es in obigem Chinol XVIII auch nicht die Methyl-Gruppe, sondern die Dichlormethyl-Gruppe, die hydrogenolytisch abgespalten wird.

Wir schlagen für die C,C-Hydrogenolyse der Lupulone den nachstehenden Reaktionsmechanismus vor:



Die Reaktion wird mit der Anlagerung eines Protons eingelöst. Über das resultierende Carbenium-Ion wird ein starker Elektronenzug auf das quartäre C-Atom ausgeübt, der gleichsinnig wirkt mit dem Konjugationsbestreben (Aromatisierung) und der ohnehin gelockerten kritischen C,C-Bindung (Prädissoziation). Ist der letztere Effekt groß genug (vergl. die Tafel), kommt es zur Spaltung der C,C-Bindung, wobei die dazu notwendige Energie z. T. kompensiert wird durch die Energiegewinne bei der Aromatisierung einerseits und der Bildung eines resonanz-stabilisierten Prenyl-Kations andererseits³⁰⁾. Das letztere vereinigt sich mit dem nucleophilen Hydrid-Ion zu Isopenten, das dann in 2. Stufe weiter hydriert wird (1,2-Addition). Im Fall XII, R = Benzyl, bleibt die Reaktion auf der 1. Stufe (Toluol) stehen.

Bei der Verwendung von PtO_2 als Hydrierungskatalysator muß die 1,2-Addition an die exocyclischen Doppelbindungen so schnell³¹⁾ erfolgen, daß die Voraussetzungen für die Hydrogenolyse entfallen³²⁾.

Der obige Reaktionsmechanismus wird gestützt durch eine andere Reaktion des Co-Lupulons bzw. Lupulons (I): Beim Erwärmen mit methanol. Salzsäure spaltet I Isopren ab und wird zu Di-pyranen (u. a. XIX) cyclisiert³³⁾.

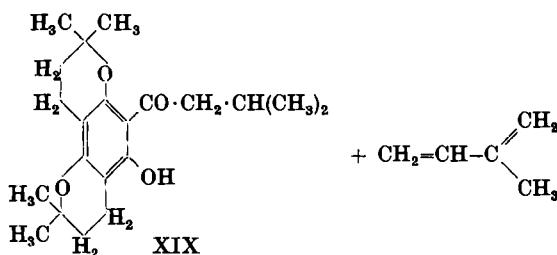
²⁹⁾ K. Auwers u. G. Keil, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 4207 [1902].

³⁰⁾ Der vorgeschlagene Mechanismus ähnelt in gewisser Hinsicht der durch Säuren katalysierten Enolisierung des Acetessigesters; F. Arndt u. C. Martius, Liebigs Ann. Chem. **499**, 259 [1932].

³¹⁾ Die Hydrierungen mit $PdCl_2$ verlaufen erheblich langsamer.

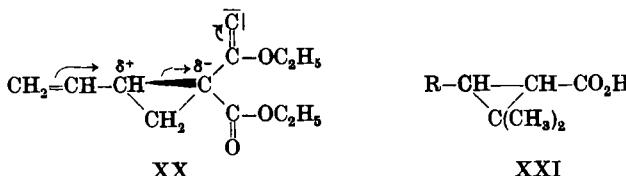
³²⁾ Für diese unterschiedliche Wirkung von $PdCl_2$ und PtO_2 lassen sich vorerst noch keine Gründe angeben. In Gegensatz zu J. F. Carson^{b)} haben wir auch bei Verwendung von Palladium/Tierkohle stets weitgehend Hydrogenolyse erhalten.

³³⁾ G. A. Howard, J. R. A. Pollock u. A. R. Tatchell, J. chem. Soc. [London] **1955**, 174.



Auch hier erfolgt also Spaltung der kritischen C,C-Bindung. Sie läßt sich nach Schema I zwanglos deuten, wobei die Rolle des H^{\ominus} von den Chlor-Ionen übernommen wird. Das entstehende Prenylchlorid spaltet dann z. T. HCl ab, unter Bildung von Isopren.

Während die Hydrogenolyse der eingangs erwähnten Dihydrodianthrone²⁾ nur auf der Aromatisierungstendenz und gewissen sterischen Faktoren zu beruhen scheint, läßt sich schließlich die leichte Spaltung des 2-Vinyl-cyclopropan-dicarbonsäure-(1,1)-esters (XX) (und analoger Verbindungen³⁾) als eine der Lupulon-Hydrogenolyse enger verwandte Reaktion deuten. So ist auch hier das Eintreten der Hydrogenolyse an das



Vorliegen der Doppelbindung in Allyl-Stellung gebunden: Cyclopropan-dicarbonsäure-(1,1)-ester ist unter gleichen Bedingungen beständig³⁾. Ebenfalls beständig ist *trans*-Chrysanthemum-monocarbonsäure (XXI, R = Isobutetyl), bei der lediglich die Allyl-Doppelbindung (zu XXI, R = Isobutyl) hydriert wird⁴⁾. D. h., es muß wie bei den Hopfenbitterstoffen die Malonester-Struktur vorhanden sein, damit die kritische C,C-Bindung in Allyl-Stellung hinreichend polaren Charakter erhält. An die Stelle der Aromatisierungsenergie tritt bei XX dann offenbar die bei der Spaltung des Cyclopropan-Rings (zu *n*-Butyl-malonester) zu gewinnende Energie.

Unter den dargelegten Gesichtspunkten werden sich wohl weitere Analogien für extrem leicht erfolgende C,C-Hydrogenolysen auffinden lassen.

Die Aromatisierung der Lupulone ist umkehrbar in dem Sinne, daß das entstehende III, sowie dessen Analoga (wie IX, XIII oder auch 4-Desoxyhumulon (= 3,5-Diprenyl-phlorisovalerophenon)¹⁾, schon durch Oxydation mit Sauerstoff wieder entsprechende Chinole vom Typ des (Tetrahydro-)Humulons (X bzw. II) ergeben²⁴⁾.

Diese Oxydation geht besonders gut in bleiacetathaltiger Lösung¹⁾ vorstatten, da die Humulone dann als schwerlösliche Bleisalze aus dem Gleichgewicht abgefangen werden. Die Geschwindigkeit der Oxydation ist jedoch ebenfalls stark von der Art der Alkyl-Seitenketten abhängig (vergl. oben und l. c.¹⁾).

²⁴⁾ Auch die Oxydation von Usninsäure zu Usnonsäure (Cl. Schöpf u. F. Roß, Liebigs Ann. Chem. 546, 1 [1940/1941]) und die von 3-Methyl-phloracetophenon zu einer Vorstufe der Usninsäure-Synthese (D. H. R. Barton u. Mitarbb., Chem. and Ind. 1955, 1039) entspricht dieser Tendenz.

Die Bedeutung der Hopfenbitterstoffe für die Pflanze könnte u. a. auf einem entsprechenden Redox-System Chinol (I oder II) \rightleftharpoons 3,5-Diprenyl-phloracylophenon (III-Analogon) beruhen.

Wir danken dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie, für die Gewährung eines Doktoranden- und Liebig-Stipendiums (J. Nickl). Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe zu besonderem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

3-Methyl-5-acetyl-filicinsäure (VI) vergl. l. c.¹²⁾.

Kernalkylierungen

1. 1-Acetyl-3,3,5-triallyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XII, R = Allyl): 4.0 g Phloracetophenon (23.8 mMol) wurden unter Kühlung in eine Natriummethylat-Lösung (40 ccm) aus 1.64 g Natrium (3×23.8 mMol) eingetragen und 8.85 g Allylbromid (3×23.8 mMol) zugefügt. Nach 12stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur reagierte der Ansatz bereits neutral. Das rötliche Reaktionsgemisch wurde mit demselben Vol. (50 ccm) 2-proz. Schwefelsäure angesäuert und erschöpfend mit Benzol ausgeschüttelt. Der Benzol-Extrakt wurde mit 3×50 ccm gesättigtem Kaliumhydrogencarbonat in 50-proz. Methanol⁷⁾ ausgeschüttelt, die Hydrogencarbonat-Faktion mit Benzol gewaschen und angesäuert. Das dabei ausfallende Öl erstarrte im Eisschrank und wurde aus Benzol-Petroläther (40–60°) umkristallisiert: 2.20 g (31.4% d. Th.) rötliche Prismen vom Schmp. 60–61°. Nach Umkristallisieren aus verd. Methanol oder Hexan erhält man XII, R = Allyl, in Prismen vom Schmp. 77–78°, die leicht löslich in Alkohol, Benzol, mäßig in heißem Hexan (60–68°) und schwer löslich in Wasser sind; in Alkohol erhält man die rotbraun-weinrote Eisenchlorid-Reaktion der Lupulone. XII, R = Allyl, lässt sich mit 0.1*n* NaOH scharf einbasisig titrieren (Indikator Phenolrot). C₁₇H₂₆O₄ (288.3) Ber. C 70.81 H 6.99 Gef. C 70.66 H 7.10 Mol.-Gew. 291 (titrimetr.)

2. 1-Acetyl-3,3,5-tricrotyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XII, R = Crotyl): Der zu obiger Triallyl-Verbindung analoge Ansatz mit 9.9 g Crotylbromid (3×23.8 mMol) führte zu 3.75 g (46.6% d. Th.) Rohprodukt vom Schmp. 65–88°. Nach Umkristallisieren aus verd. Methanol oder Hexan erhält man XII, R = Crotyl, in Form langer Prismen (2.50 g) vom Schmp. 107–108°, mit den charakteristischen Lupulon-Eigenschaften.

C₂₀H₂₆O₄ (330.4) Ber. C 72.70 H 7.93 Gef. C 72.85 H 8.29 Mol.-Gew. 332 (titrimetr.)

3. 1-Acetyl-3,3,5-tris-[γ,γ -dimethyl-allyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) („Aceto-lupuphenon“) (VII, W. Riedl^{1,12)}): Die analoge Umsetzung mit γ,γ -Dimethyl-allylbromid („Prenylbromid“) nach dem Standard-Verfahren ergab VII vom Schmp. 121° in 32-proz. Ausbeute.

4. 1-Acetyl-3,3,5-tribenzyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XII, R = Benzyl) wurde analog unter Anwendung von 9.03 g Benzylchlorid (3×23.8 mMol) erhalten: 3.60 g (34.6% d. Th.) Rohprodukt vom Schmp. 110–115°, nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther oder verd. Methanol feine Nadelbüschel vom Schmp. 123–124°.

C₂₉H₂₆O₄ (438.5) Ber. C 79.43 H 5.98 Gef. C 79.34 H 5.98 Mol.-Gew. 436 (titrimetr.)

5. 1-Acetyl-3,3,5-tri-*n*-propyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on(4), (XII, R = *n*-Propyl): Der übliche Ansatz mit *n*-Propyljodid (20.7 g = 3×23.8 mMol + 2×23.8 mMol Überschuss) reagierte nach 5tätig. Aufbewahren bei Zimmertemperatur neutral⁷⁾. Bei der üblichen Aufarbeitung (2-proz. Schwefelsäure, Benzol, methanol. Hydrogencarbonat⁷⁾) fielen 3.85 g (53.7% d. Th.) Rohprodukt an, Schmp. 76–81°. Nach Umkristallisieren aus verd. Methanol oder Hexan erhält man XII, R = *n*-Propyl, in Prismen vom Schmp. 107–108°, mit den typischen Lupulon-Eigenschaften.

C₂₁H₂₆O₄ (294.4) Ber. C 69.36 H 8.90 Gef. C 69.40 H 8.51 Mol.-Gew. 297 (titrimetr.)

6. 1-Acetyl-3.3.5-tri-*n*-butyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XII, R = *n*-Butyl): Wie bei 5. beschrieben, mit *n*-Butyl-jodid (26.3 g = 6 × 23.8 mMol), erhält man XII, R = *n*-Butyl, in langen Prismen (3.40 g, 42.5% d. Th.) vom Schmp. 121°. Die Verbindung zeigt die üblichen Lupulon-Eigenschaften und lässt sich bei 130°/0.03 Torr unzersetzt sublimieren.

$C_{20}H_{32}O_4$ (338.5) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.39 H 9.25 Mol.-Gew. 341 (titrimetr.)

7. 1-Acetyl-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (VIII bzw. XII, R = Isoamyl) vergl. l. c.⁷⁾.

Hydrierungen mit PtO₂

1. Von XII, R = Allyl: 1.0 g wurden in 20 ccm Methanol mit 80 mg PtO₂ bei Normaldruck, Zimmertemperatur hydriert (H_2 -Aufnahme 81% d. Th. innerhalb von 6 Min.³¹⁾). Nach Abfiltrieren des Katalysators, Einengen der methanolischen Lösung und Verdünnen mit Wasser wurden 0.82 g (80.5% d. Th.) Prismen vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit synthet. XII, R = *n*-Propyl) 107–108° erhalten.

2. Von XII, R = Crotyl: 1.0 g (Schmp. 107°) nahmen bei der analogen Hydrierung innerhalb von 8 Min. 2.9 Moll. H_2 auf und lieferten XII, R = *n*-Butyl (0.82 g, 80% d. Th.), vom Schmp. und Misch-Schmp. 121°.

3. Von XII, R = Prenyl (= VII), zu 1-Acetyl-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (VIII) vergl. l. c.⁷⁾.

Hydrierungen mit PdCl₂

1. Von 1-Acetyl-3.3.5-tris-[γ,γ -dimethyl-allyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (VII bzw. XII, R = Prenyl): 3.0 g (8.05 mMol) VII wurden in 45 ccm Methanol mit 4 ccm 4-proz. wässriger PdCl₂-Lösung bei Zimmertemperatur hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme war erst nach 10.5 Stdn. beendet³¹⁾. Der scheinbare Minderverbrauch von 110 ccm H_2 gegenüber dem theoret. Verbrauch von 850 ccm H_2 (= 4 × 8.05 mMol H_2 , bei 22°/717 Torr) röhrt vom Dampfdruck des entstandenen Isopentans her.

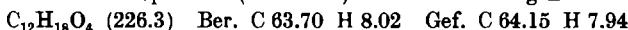
a) Das Isopentan wurde aus der Schüttelente durch Erwärmen auf 60° und unter Durchleiten von N₂ abdestilliert. Die Dämpfe wurden zur Entfernung des Methanols durch warme (60°), konz. Schwefelsäure geleitet und das Isopentan in einer durch Aceton/Trockeneis gekühlten Falle kondensiert. Brechungsindex: nach J. P. Wibaut und Mitarbb.³⁵⁾ n_D^{20} 1.35396; Gef. n_D^{20} 1.3542.

b) 1-Acetyl-3.5-diisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-triol-(2.3.6)-on-(4), (X, R = Isoamyl): Die in der Schüttelente verbliebene, grünlich-gelbe Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat mit einer Lösung von 3.05 g (8.05 mMol) Blei-acetat (+ 3 H₂O) in 10 ccm Methanol versetzt. Nach 5stdg. Durchleiten von Sauerstoff wurde das ausgefallene, gelbe, kristalline Bleisalz abfiltriert und mit Methanol gewaschen (2.52 g, 59.2% d. Th.). Das Filtrat davon wurde in einem weiten Becherglas der Verdunstung überlassen. Auf diese Weise konnten weitere 0.47 g Bleisalz erhalten werden. Die Gesamtausbeute (2.99 g) entspricht einer 70.2-proz. Hydrogenolyse. Zur Gewinnung des freien Tetrahydro-humulon-Analogons X, R = Isoamyl, wurde die Hauptfraktion des Bleisalzes (2.52 g) mit 0.6 ccm konz. Schwefelsäure in 50 ccm 98-proz. Methanol verrieben. Die hellgelbe Lösung wurde vom Bleisulfat abfiltriert, mit 50 ccm Wasser verdünnt und mit 3 × 50 ccm Hexan ausgeschüttelt. Nach Verdampfen der vereinten Hexan-Extrakte hinterblieb ein gelbes Öl (1.39 g, 56% d. Th.), das beim Kühlen erstarrte (Schmp. 64–67°). Nach Umkristallisieren aus verd. Eisessig oder Methanol erhält man X, R = Isoamyl, in konzentrisch zu Büscheln vereinten Nadeln (0.94 g, 36% d. Th.) vom Schmp. 70–71°. Die Verbindung ist leicht löslich in Hexan, Benzol, Eisessig, Alkohol, schwer löslich in Wasser. Sie erweist sich auch nach dem UV-Spektrum (Abbild. 1) als Analogon des Tetrahydro-humulons¹⁾.

$C_{18}H_{26}O_5$ (324.4) Ber. C 66.64 H 8.70 Gef. C 66.81 H 8.95

³⁵⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas 58, 329 [1939]; C. 1939 II, 367.

c) Alkali-Abbau von X, R = Isoamyl, zu 1-Acetyl-3-isoamyl-cyclopenten-(5)-diol-(4.5)-on-(2) (XI, R' = Acetyl; R'' = Isoamyl): 0.40 g (1.23 mMol) X, R = Isoamyl, wurden in 0.9 ccm Alkohol gelöst und mit 6.25 ccm 1n NaOH (5×1.23 mMol) 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit 2n H₂SO₄ angesäuert: nach Zugabe von 1 ccm Säure wurde die trübe Lösung filtriert, nach Zusatz von insgesamt 3 ccm war die Lösung kongosauer. Nach kurzem Kühlen wurde der krist. Niederschlag abgesaugt: 0.21 g (72.5% d. Th.) vom Schmp. 85–87°. Das Filtrat roch ranzig (Isopronsäure). XI, R' = Acetyl, R'' = Isoamyl, erhält man nach Umkristallisieren aus verd. Methanol und Sublimation bei 90°/0.4 Torr in Form von Kristallbüscheln vom Schmp. 88–89°, leicht löslich in Alkohol und Benzol, mäßig löslich in heißem Wasser. In Alkohol erhält man orange-gelbe Eisenchlorid-Reaktion wie bei Humulinsäure (bzw. Dihydro-humulinsäure (XI, R' = Isovaleryl, R'' = Isoamyl)). Auch die UV-Spektren (Abbild. 1) ähneln sich weitgehend.



2. Von 1-Acetyl-3.3.5-triallyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XII, R = Allyl): 2.0 g (6.94 mMol), gelöst in 25 ccm Methanol, wurden mit einer filtrierten Lösung von 200 mg Gummi arabicum in 20 ccm 90-proz. Methanol versetzt und nach Zufügen von 5 ccm 4-proz. PdCl₂-Lösung hydriert. Nach Aufnahme von 2.5×6.94 mMol H₂ flockte der Katalysator aus und die Reaktion kam zum Stillstand. Nach Abfiltrieren und Eindampfen i. Vak. erstarrte das verbleibende gelbe Öl über Nacht. Durch Umkristallisieren aus verd. Methanol wurden 1.58 g (79% d. Th.) Prismen vom Schmp. 107–108° erhalten, nach Misch-Schmp. (107–108°) identisch mit 1-Acetyl-3.3.5-tri-n-propyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XII, R = n-Propyl).

Das Filtrat ergab nach Zusatz von Bleiacetat und Eindunsten an der Luft nur Spuren (gelbes) Bleisalz. Es ist also kaum Hydrogenolyse eingetreten.

3. Von 1-Acetyl-3.3.5-tricrotyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XII, R = Crotyl): 2.0 g (6.05 mMol) wurden, wie oben beschrieben, mit PdCl₂ hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde die gelbliche Reaktionslösung mit 1.52 g (6.05 mMol) Bleiacetat (+ 3 H₂O) versetzt und Sauerstoff eingeleitet. Nach 5 Tagen konnten insgesamt 1.20 g schwer lösliches, gelbes Bleisalz (entsprechend dem 1-Acetyl-3.5-di-n-butyl-cyclohexadien-(1.5)-triol-(2.3.6)-on-(4) (X, R = n-Butyl)) isoliert werden. Die Verbindung wurde nicht weiter untersucht. Aus dem methanolischen Filtrat des Bleisalzes wurden mit 2 Tropfen 50-proz. Schwefelsäure die restlichen Bleiionen gefällt. Nach Filtration, Verdünnen mit demselben Volumen Wasser und Ausschütteln mit Petroläther (4 × 50 ccm) wurden die vereinten Petroläther-Extrakte mit Kaliumhydrogencarbonat in 50-proz. Methanol behandelt³⁶⁾. Beim Ansäuern der Hydrogencarbonat-Fraktion erhielten wir 0.36 g (18% d. Th.) Prismen vom Schmp. 120°, die sich nach Eigenschaften und Misch-Schmp. (120°) als identisch erwiesen mit synthet. 1-Acetyl-3.3.5-tri-n-butyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XII, R = n-Butyl). Das zu fordernde Auftreten von n-Butan wurde nicht weiter untersucht.

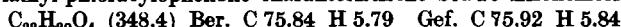
4. Von 1-Acetyl-3.3.5-tribenzyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XII, R = Benzyl): 2.00 g (4.57 mMol) wurden, wie üblich, bei Gegenwart von PdCl₂ hydriert. Dabei erfolgte im Verlauf von 10 Stdn. nur eine geringe H₂-Aufnahme³⁷⁾. Nach Abfiltrieren der gelben, nach Toluol riechenden Reaktionslösung wurde der größte Teil des Lösungsmittels abdestilliert, wobei

a) Toluol als azeotropes Gemisch (Sdp. 62.5°) mit Methanol überdestillierte. Das Destillat (35 ccm) wurde mit 100 ccm Wasser versetzt (starke Trübung) und mit Petroläther (30–40°) ausgeschüttelt. Der nach dem Abdampfen des Petroläthers an der Kolonne verbleibende Rückstand wurde nach S. Kuroda³⁸⁾ mit 5 ccm Nitriersäure 45 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther-Extrakt hinterließ nach dem Eindampfen ein allmählich erstarrendes Öl, das die für 2.4-Dinitro-toluol charakteristische Nach-

³⁶⁾ Biochem. Z. 144, 288 [1924].

weisreaktion ergab: in Aceton-Lösung mit NaOH blaugrüne Färbung, die beim Zusatz von Essigsäure in Rotviolett umschlug.

b) 3,5-Dibenzyl-phloracetophenon (XIII): Der nach Abdestillieren des Methanols und Toluols in der Hydrierbirne verbliebene Rückstand kristallisierte beim Trocknen i. Vak.: 1.46 g (92% d. Th.) vom Schmp. 116–120°. Aus Benzol-Petroläther oder verd. Methanol umkristallisiert, erhält man Nadelbüschel vom Schmp. 133°, leicht löslich in Alkohol und Benzol, schwer in heißem Hexan und Wasser. Die Verbindung ergibt in methanol. Lösung mit Sauerstoff/Bleiacetat ein gelbes Bleisalz, in alkohol. Lösung die für 3,5-Dialkyl-phloracylophenone charakteristische blaue Eisenchlorid-Reaktion.



5. Bei analogen Hydrogenolyse-Versuchen (Dauer 20 Stdn.) erwiesen sich 3-Methyl-5-acetyl-filicinsäure (VI), Hexahydro-lupulon (V)⁶) und die Lupulon-Analoga XII mit gesättigten Seitenketten R = n-Propyl, n-Butyl und Isoamyl als völlig beständig und konnten unverändert wieder isoliert werden. Ebenso wurden Dibenzyl-malon-säure-diäthylester²⁷⁾ und α,α -Dibenzyl- α -acetylacetone²⁸⁾ nicht angegriffen.

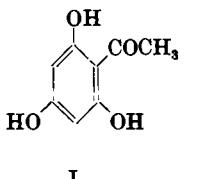
264. Wolfgang Riedl, Josef Nickl, Klaus Heinz Risse und Rudolf Mitteldorf: Kernalkylierung der Phloracylophenone*)

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München]

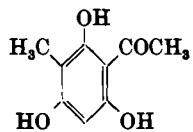
(Eingegangen am 7. April 1956)

Die bei der Kernmethylierung des Phloracetophenons sowie die bei der Umsetzung höherer Phloracylophenone (als Trinatrium-Verbindungen) mit Alkyhalogeniden erhaltenen Ergebnisse werden dargelegt und Reaktionsbedingungen und -verlauf sowie Abtrennung, Eigenschaften, UV-Spektren und bakteriostatische Wirksamkeit der entstehenden Lupulone bzw. Acyl-filicinsäuren und ihrer Begleiter beschrieben.

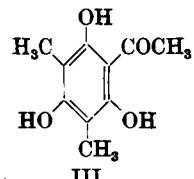
Die Umsetzung von Phloracetophenon (I) mit Natriummethylat (3 Moll.) und Methyljodid (3 Moll. + Überschuß) in absol. Methanol bei Zimmertemperatur („Standard-Verfahren“) führte zu den kernmethylierten Verbindungen II bis VII¹⁾.



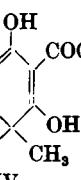
I



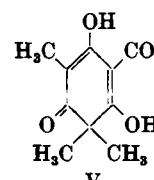
II



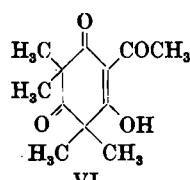
III



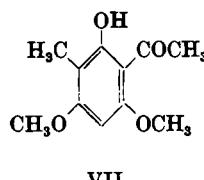
IV



V



VI



VII

*) X. Mitteil. über Hopfenbitterstoffe, zugleich IV. Mitteil. über Bestandteile von *Filix mas*; IX. Mitteil. (Hopfenbitterstoffe): W. Riedl u. J. Nickl, Chem. Ber. 89, 1838 [1956] voranstehend; III. Mitteil. (*Filix mas*): W. Riedl u. K. H. Risse, Chem. Ber. 87, 865 [1954]. ¹⁾ W. Riedl u. K. H. Risse, Liebigs Ann. Chem. 585, 209 [1954].