

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.

$C_{22}H_{20}O_4$ (348.4) Ber. C 75.84 H 5.79 Gef. C 75.92 H 5.84

5. Bei analogen Hydrogenolyse-Versuchen (Dauer 20 Std.) erwiesen sich 3-Methyl-5-acetyl-filicinsäure (VI), Hexahydro-lupulon (V)⁴) 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-malonsäure-diäthylester²⁷) und α,α -Dibenzyl- α -acetylaceton²⁸) nicht angegriffen.

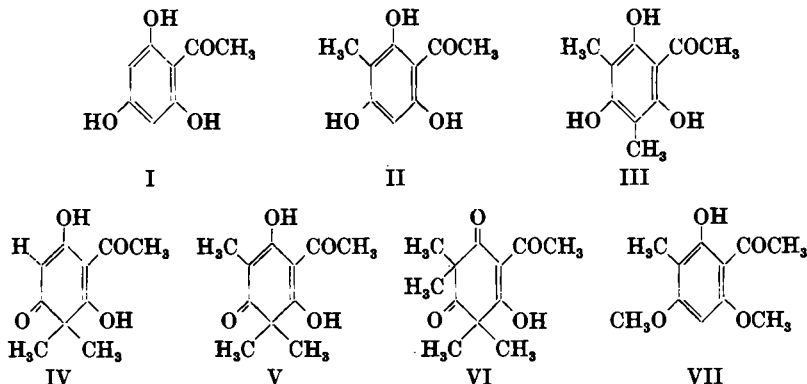
264. Wolfgang Riedl, Josef Nickl, Klaus Heinz Risse und Rudolf Mitteldorf: Kernalkylierung der Phloracylophenone*)

[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 Alkylhalogeniden erhaltenen Ergebnisse werden dargestellt 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⁾.



*) 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].

Die Gesamtausbeute beträgt etwa 70 % d. Th., wobei entsprechend der beabsichtigten Trimethylierung überwiegend V (40 %) gebildet wird.

Ergänzend zu unseren früheren Angaben¹⁾ haben wir inzwischen die Reaktionsbedingungen noch weiter variiert, und zwar zunächst hinsichtlich des Reaktionsmediums (Tafel 1) und der angewandten Base (Tafel 2)²⁾.

Die Reaktionsprodukte II–VII lassen sich auf Grund ihrer verschiedenen Alkali-Löslichkeit leicht trennen¹⁾: Hydrogencarbonatlöslich sind die geminal-disubstituierten Verbindungen IV, V und VI³⁾, in Natriumcarbonat löslich II und III⁴⁾ (und gegebenenfalls noch vorhandenes Ausgangsmaterial I). Die Konstitution der in (2*n*) Natronlauge (in den Tafeln „na“) löslichen (geringen) Anteile haben wir nicht näher untersucht. Den Neutralteil, falls vorhanden, bildete stets VII.

Tafel 1. Trimethylierung von Phloracetophenon in verschiedenen Reaktionsmedien*) (Ausbeute in % d. Th.)

Medium	II + III	IV	V	VI	VII	na	Gesamtausbeute
Methanol ¹⁾ (Standard-Verfahren)	24.6	4.3	40.8	1.1	—	2.4	73.2
Äthanol	20.0	Spur	41.2	3.0	—	8.4	72.6
<i>tert.</i> -Butanol	19.0	Spur	20.0	23.5	—	3.4	65.9
Benzol ^{**)}	36.9 ^{***)}	—	1.0	—	1.0	1.1	3.1
Dioxan ^{**)}	8.3	—	26.0	—	—	1.7	36.0
Äther ^{**)}	65.0 ^{***)}	—	Spur	—	—	Spur	Spuren

*) mit 3 Moll. des betreffenden Natriumalkoholats und überschüss. Methyljodid bei 20°, 120 Stunden.

**) Mit Natriummethylat hergestellte 1-Trinatrium-Verbindung, suspendiert im entsprechenden Medium⁵⁾.

***) Hauptsächlich Ausgangsmaterial I.

Dabei ergab sich gegenüber dem Standard-Verfahren, daß man mit praktisch gleichem Erfolg auch in Äthanol (Tafel 1) arbeiten kann, und daß ferner die Anwendung von Kaliummethylat (Tafel 2) Vorteile bietet. *tert.*-Butanol (Tafel 1) und Erdalkali-methylat (Tafel 2) bewirken bevorzugte Tetrasubstitution (zu VI).

Tafel 2. Trimethylierung von Phloracetophenon unter Verwendung verschiedener Basen*)

Base	(II+III)	IV	V	VI	(VII)	na	Gesamtausbeute
Na-Methylat ¹⁾ (Standard-Verfahren)	24.6	4.3	40.8	1.1	—	2.4	73.2
K-Methylat ²⁾	12.0	2.5	57.0	3.7	—	2.1	77.3
Mg-Methylat ⁶⁾	36.7	—	12.4	28.3	—	0.4	77.8
Ca-Methylat ⁶⁾	54.1	—	9.8	18.4	—	2.6	84.9
Ba-Methylat ⁶⁾	19.8	—	29.9	7.9	—	3.6	61.2
BaO ⁶⁾ (gelöst in Methanol)	36.9	—	11.2	17.2	—	3.8	69.1

*) mit überschüss. Methyljodid bei 20°, 120 Stunden.

²⁾ Mit K. H. Risse. ³⁾ Bezüglich der weiteren Trennung vergl. I. c.¹⁾.

⁴⁾ Die Natriumcarbonat-Fractionen enthalten hauptsächlich II. Zur Abtrennung von III vergl. I. c.¹⁾, Fußnote 19.

⁵⁾ Vergl. die Synthese des 4-Desoxy-humulons in Benzol: W. Riedl, Chem. Ber. 85, 706 [1952].

Je nach Herstellung der Mono-, Di-, Tri- oder Tetranatrium-Verbindung von I kann man die Kernalkylierung weitgehend lenken^{a)} entsprechend bevorzugter Mono- bis Tetrasubstitution (Tafel 3).

Tafel 3. Umsetzung von Phloracetophenon (a) mit Natriummethylat (b) und Methyljodid (c) in verschiedenen Mol.-Verhältnissen^{a)}

Mol.-Verhältnis a:b:c	II + III	IV	V	VI	(VII)	na	Gesamt- ausbeute
1:1:3 (Mono-alkylierung)	64.0	Spur	4.0	—	—	9.0	77.0
1:2:6 (Di-alkylierung)	44.0	5.3	25.2	5.4	—	9.2	89.1
1:3:6 (Tri-alkylierung = Standard-Verfahren)	24.6	4.3	40.8	1.1	—	2.4	73.2
1:4:8 (Tetra-alkylierung ¹⁾)	6.0	Spur	30.8	35.8	—	2.5	75.1

^{a)} in Methanol bei 20°, 120 Stunden.

Wir stellten weiterhin fest, daß man an Stelle des Methyljodids auch mit Dimethylsulfat^{b)} Kernmethylierung erreichen kann (Tafel 4). Die Ausbeuten an V bleiben jedoch hinter denen beim Standard-Verfahren zurück.

Tafel 4. Trimethylierung von Phloracetophenon mit Dimethylsulfat^{a)}

Mol.-Verhältnis NaOCH ₃ :(CH ₃) ₂ SO ₄	II + III	IV	V	VI	(VII)	na	
3:1.5	37.2	—	7.6	—	—	1.8	
3:3	23.1	—	9.6	34.0	1.5	3.1	

^{a)} in Methanol bei 20°, 120 Stunden.

Bei der weiteren Einwirkung von Natriummethylat/Methyljodid auf die stark sauer reagierende Tetramethyl-Verbindung VI erfolgt keine Umsetzung mehr⁷⁾. Das 1-Acetyl-3.3.5.5-tetramethyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6) (VI) stellt also das Endprodukt der Kernalkylierungsreaktion dar.

In Zusammenhang mit der Bildung der Begleiter II bis V und VII ist damit insbesondere gezeigt, daß am C-Atom 1 des Phloracetophenons (I) keine (Kern-)Alkylierung erfolgt. Ein früherer Einwand von G. A. Howard und J. R. A. Pollock⁸⁾, daß die Synthese des Lupulons (VIII) (Kern-Prenylierung von Phlorisovalerophenon⁹⁾) auch zur Bildung von IX führen könnte, ist somit widerlegt (Formeln s. S. 1853).

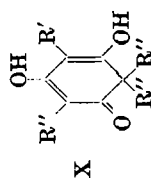
VI ließ sich mit Diazomethan in einen erwartungsgemäß neutral reagierenden Monomethyläther überführen.

^{a)} Mit R. Mitteldorf, Diplomarbeit, Techn. Hochschule München 1955.

⁷⁾ Mit K. H. Risse, Dissertat., Techn. Hochschule München 1955.

⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 1902. ⁹⁾ W. Riedl, Chem. Ber. 85, 692 [1952].

Tafel 5. Lupulon-Analoga X, R' = Acyl, R'' = Alkyl (bzw. tautomere Formen)

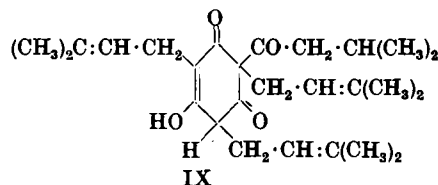
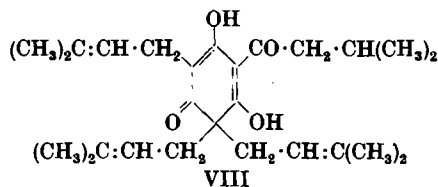


Nr.	Acyl-Rest R'	Alkyl-Reste R''	Schmp. (°C)	Aus- beute (% d. Th.)	Methode der Aufarbeitg.	Brutto- formel	Mol.-Gew. Ber. Gef. (titrimetr.)		Analysen Ber. Gef.		Bemerkungen
							Ber.	(titrimetr.)	C	H	
1	CH ₃ CO	CH ₃ ·CH ₂ -	150	43	Äther	C ₁₄ H ₂₀ O ₄	66.64	252.3	66.64	66.73	7.95
2	"	CH ₃ ·CH·CH·CH ₂ -	79	31	Benzol/ Methanol	C ₁₇ H ₂₀ O ₄	7.99	252	7.99	66.42	7.83
3	"	CH ₃ ·CH ₂ ·CH ₂ -	108	54	"	C ₁₇ H ₂₆ O ₄					
4	"	CH ₃ ·CH·CH·CH ₂ -	111	46	"	C ₂₀ H ₂₆ O ₄					
5	"	n-C ₄ H ₉ -	122	43	Hexan	C ₂₀ H ₃₂ O ₄					
6	"	(CH ₃) ₂ CH·CH ₂ -	157	42	"	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	71.39	337	71.39	71.54	9.50
7	"	(CH ₃) ₂ C·CH·CH ₂ -	120	32	"	C ₂₃ H ₃₂ O ₄	72.97	376	72.97	72.97	10.00
8	"	(CH ₃) ₂ C·CH·CH ₂ -	163	39	"	C ₂₃ H ₃₈ O ₄	72.97	383	72.97	73.10	10.42
9	"	n-C ₆ H ₁₁ -	101	30	"	C ₂₃ H ₃₈ O ₄	74.24	443	74.24	73.96	10.61
10	"	n-C ₆ H ₁₃ -	84	41	Benzol/ Methanol	C ₂₆ H ₄₄ O ₄					
11	"	C ₆ H ₅ ·CH ₂ -	124	35	"	C ₂₆ H ₃₆ O ₄	79.93	884	79.93	79.46	12.26
12	"	n-C ₁₀ H ₂₁ -	73	28	Hexan	C ₃₀ H ₄₀ O ₄	80.45	—	80.45	79.95	12.31
13	"	n-C ₁₃ H ₂₇ -	58	22	"	C ₃₃ H ₄₄ O ₄	84.57	385	84.57	84.07	9.05
14	CH ₃ ·CH ₂ ·CO-	(CH ₃) ₂ C·CH·CH ₂ -	101	30	"	C ₃₄ H ₄₄ O ₄	73.42	395	73.42	73.20	10.34
15	"	(CH ₃) ₂ CH·CH ₂ ·CH ₂ -	145	26	"	C ₃₄ H ₄₀ O ₄					
16	CH ₃ ·CH ₂ ·CH ₂ ·CO-	CH ₃ -	87	49	Äther	C ₁₃ H ₁₈ O ₄					
17	(CH ₃) ₂ CH·CO-	(CH ₃) ₂ C·CH·CH ₂ - (,Co-Lupulon')	94	32	Hexan	C ₂₅ H ₃₆ O ₄	74.96	396	74.96	75.15	8.89

18	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot$ („Lupulon“)	$(\text{CH}_3)_2\text{C}\cdot\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot$	93	21	Hexan	$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_4$	414.6	403	75.32	9.24	75.05	9.08	^{9, 16)}
19	$\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot$	$\text{CH}_3\cdot$	143	43	Äther	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_4$	286.3	280	71.31	6.34	71.36	6.61	¹³⁾
20	„	$\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\cdot$	100	21	„	$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4$	328.4	322	73.14	7.37	73.07	7.39	¹³⁾
21	„	$(\text{CH}_3)_2\text{C}\cdot\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot$	109	40	Hexan	$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$	448.6	421	77.65	8.09	77.89	8.26	¹⁶⁾
22	„	$\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot$	64	27	Benzol/ Methanol	$\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_4$	514.6	530	81.69	5.88	81.22	6.31	¹¹⁾
23	OHC-	$(\text{CH}_3)_2\text{C}\cdot\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot$	101	15	Hexan	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$							¹⁶⁾
24	$\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}\cdot$	„	124	8	„	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$							¹⁶⁾

¹²⁾ Vergl. voranstehende Veröffentlichung.¹⁴⁾ Mit J. Nickl.¹¹⁾ J. Nickl, Dissertat., Techn. Hochschule München 1955.¹³⁾ J. Nickl, Diplomarbeit, Techn. Hochschule München 1953.¹⁵⁾ Identisch nach Misch-Schmp. und UV-Spektrum mit der durch Kern-Butyrylierung von 3-Methyl-filicinsäure (W. Riedl u. K. H. Risse, Chem. Ber. 87, 865 [1954]) gewonnenen Substanz.¹⁶⁾ Vergl. W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. 585, 38 [1954].

Wir stellten ferner fest, daß ein Gemisch von Phloracetophenon (I) (1 Mol.), 3-Methyl-5-acetyl-filicinsäure (V) (1 Mol.) und Natriummethylat (4 Moll.) in absol. Methanol nach 120 stdg. Aufbewahren bei 20° quantitativ



wiederum I und V ergibt⁶⁾. Kernmethylierte Verbindungen wie V sind also unter den Versuchsbedingungen stabil, und es erfolgt keine „Ummethylierung“ (Übertragung der Methylgruppen von V auf I).

Die Beherrschung der Standard-Methode gestattete es, auch höhere Phloracylophenone mit höheren, insbesondere gesättigten Alkylhalogeniden umzusetzen. Wir erhielten so die in Tafel 5 angeführten Lupulon-Analoga X¹⁰⁾, sowie eine Reihe entsprechender Monoalkylverbindungen XI (Tafel 6), mit deren Hilfe sich verschiedene Probleme lösen ließen.

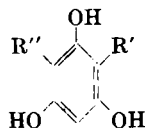
Zur Einführung gesättigter Reste verwendet man dabei vorteilhaft die entsprechenden primären^{10a)} Alkyljodide.

¹⁰⁾ Bezüglich weiterer Lupulon-Analoga vergl. die voran- und nachstehenden Veröffentlichungen, sowie l. c. 1, 9) und W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. 585, 38 [1954].

^{10a)} Mit sekundären Alkylhalogeniden, z. B. mit Isopropyljodid, verläuft die Reaktion in noch nicht geklärter Weise.

Das 1-Acetyl-3.3.5-triisooamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Tafel 5, Nr. 8) z. B. entsteht so, analog V, in einer Ausbeute von rund 40 %. Mit Isoamylbromid, selbst unter Zusatz von Kaliumjodid, beträgt die Ausbeute nur 14 %; bei Anwendung von Isoamylchlorid erfolgt kaum noch Umsetzung mit der Phloracetophenon-Trinatrium-Verbindung.

Tafel 6. 3-Alkyl-phloracylophenone XI, R' = Acyl, R'' = Alkyl¹⁷⁾ XI



Nr.	Acyl-Rest R'	Alkyl-Rest R''	Schmp. (°C)	Aus- beute (% d. Th.)	Brutto- formel	Analysen				Be- mer- kun- gen
						Ber.	Gef.	C	H	
1	CH ₃ CO-	(CH ₃) ₂ C:CH·CH ₂ -	172	4.7	C ₁₃ H ₁₆ O ₄ (236.3)	66.08	6.86	66.15	7.06	13)
2	CH ₃ CO-	(CH ₃) ₂ CH·CH ₂ ·CH ₂ -	188	5.7	C ₁₃ H ₂₂ O ₄ (242.4)	65.53	7.62	65.93	7.69	11, 18)
3	CH ₃ CO-	C ₆ H ₅ ·CH ₂ -	208	8.0	C ₁₅ H ₁₄ O ₄ (258.3)	69.75	5.46	70.10	5.55	11)
4	CH ₃ ·CH ₂ ·CO-	(CH ₃) ₂ C:CH·CH ₂ -	161	4.9	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ (250.3)	67.19	7.25	67.22	7.28	13)
5	p-Cl-C ₆ H ₄ · CH ₂ ·CO-	(CH ₃) ₂ C:CH·CH ₂ -	197	10.4	C ₁₉ H ₁₈ O ₄ Cl (346.8)	65.80	5.52	65.60	5.97	13, 18)

Bei der Umsetzung der reaktionsfähigeren Allyl-halogenide²⁰⁾ erhält man auch mit den Bromiden oder Chloriden gute Ausbeuten an kern-allylierten Phloracylophenonen X (vergl. Tafel 5). Die letzteren ermöglichten die Klärung der C,C-Hydrogenolyse der Hopfenbitterstoffe¹²⁾.

Von den in Tafel 5 aufgeführten Lupulon-Analoga haben wir näher untersucht das 1-Acetyl-3.3.5-triäthyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4). Im Vergleich zum Methyl-Analogon V¹⁾ erwies sich die Verbindung gegen siedende 2*n* HCl sehr beständig²¹⁾. Mit Alkali/Zinkstaub erfolgte aber glatte Entacylierung zum Analogon XII (bzw. tautomere Formen) der 3-Methylflicinsäure. Aus XII ließ sich nach der bei der Synthese der 3-Methyl-5-butyril-

¹⁷⁾ Wir isolierten hier nur diejenigen 3-Alkyl-phloracylophenone, die beim Verdünnen der wäßrig-methanolischen Schicht mit Wasser ohne weiteres auskristallisierten. Sie zeigen, wie II, in Alkohol sämtlich bläuliche Eisenchlorid-Reaktion und kristallisieren in Prismenbüscheln (Methanol/Wasser).

¹⁸⁾ Nach Schmp. und Misch-Schmp. identisch mit dem von E. Späth und K. Eiter (Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1851 [1941]) anderweitig erhaltenen Produkt.

¹⁹⁾ In diesem Fall gelang die Isolierung des entsprechenden Lupulons (X, R' = *p*-Chlorphenylacetyl, R'' = Prenyl) nicht.

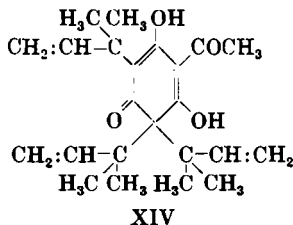
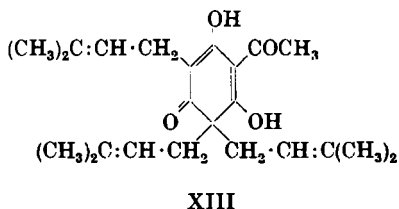
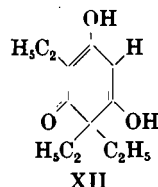
²⁰⁾ Ursprünglich hatten wir angenommen, daß die Reaktion auf die Anwendung dieser besonders reaktionsfähigen Halogenide beschränkt sei⁸⁾.

²¹⁾ Das 1-Acetyl-3.3.5-triisooamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Tafel 5, Nr. 8) (0.30 g) konnte sogar nach 8stdg. Kochen mit 2 ccm Methanol und 2 ccm konz. Salzsäure unverändert zurückgewonnen werden (0.27 g).

filicinsäure²²⁾ angewandten Friedel-Crafts-Variante mit Acetylchlorid wiederum X, R' = Acetyl, R'' = Äthyl, zurückerhalten.

Die Lupulone mit gesättigten Seitenketten²³⁾ sind damit grundsätzlich durch direkte Kernalkylierung der Phloracylophenone, sowie durch Kernacylierung der 3-Methyl-filicinsäure und ihrer Homologen (z. B. XII) zugänglich.

Insbesondere durch die Möglichkeit, nun auch Isoamyl-Gruppen direkt in den Kern einzuführen, ließ sich ferner eine letzte gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Hopfenbitterstoff-Synthese beseitigen: So hatten wir den durch Kern-Prenylierung der Phloracylophenone entstehenden Lupulonen und (*d,l*)-Humulonen stets^{1,9,16)} eine Konstitution mit γ,γ -Dimethyl-allyl-Resten (z. B. XIII) zugeschrieben, obwohl das Prenylbromid grundsätzlich auch nach einer S_N2'-Reaktion substituieren könnte (gemäß XIV).



Hierbei hatten wir uns⁹⁾ auf Ergebnisse von R. E. Kepner, S. Winstein und W. G. Young²⁴⁾ gestützt, wonach z. B. die Umsetzung von Natrium-malonester mit Crotylchlorid überwiegend normal verläuft (weniger als 1% S_N2'); ferner sind in Lupulon mindestens zwei der drei γ,γ -Dimethyl-allyl-Reste (vergl. VIII) als solche nachgewiesen⁹⁾.

Es zeigte sich nun erwartungsgemäß, daß die Produkte der Hydrierung (PtO₂¹²⁾ von Aceto-lupuphenon (XIII) (Tafel 5, Nr. 7) und der direkten Kern-Isoamylierung von Phloracetophenon (I) identisch sind (Tafel 5, Nr. 8). Ebenso konnten wir das Hydrierungsprodukt (Tafel 5, Nr. 5) des 1-Acetyl-3.3.5-tricrotyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-ons-(4) (Tafel 5, Nr. 4) aus Phloracetophenon (Trinatrium-Verbindung) mit *n*-Butyljodid synthetisieren¹²⁾. Damit ist gezeigt, daß bei Umsetzungen mit Allylhalogeniden unter unseren Bedingungen S_N2'-Reaktionen nicht oder nur in untergeordnetem Maße erfolgen.

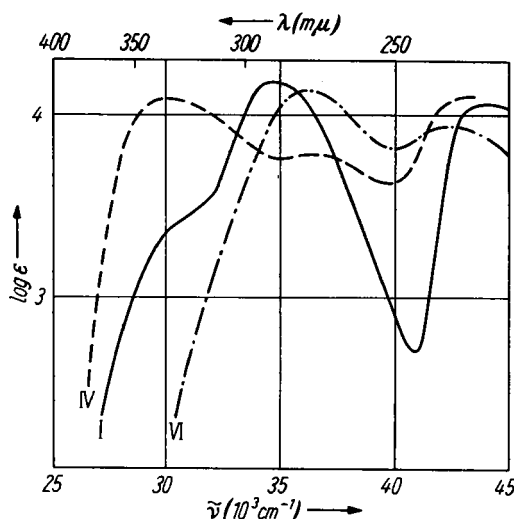
Die Lupulon-Analoga X (Tafel 5) wurden charakterisiert durch Analyse und allgemeine Eigenschaften: sie lassen sich, wie das Lupulon (VIII) bzw. die 3-Methyl-5-acetyl-filicinsäure (V), scharf einbasig titrieren, ergeben in Alkohol rotbraun-weinrote Eisenchlorid-Reaktion und kristallisieren in Prismen (Methanol/Wasser).

²²⁾ W. Riedl u. K. H. Risse, Chem. Ber. 87, 865 [1954].

²³⁾ Bei ungesättigten Seitenketten verläuft die Kernacylierung durch Chroman-Ring-schlüsse unübersichtlicher (W. Riedl u. R. Mitteldorf, Veröff. in Vorbereitung).

²⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 115 [1949]; die S_N2'-Reaktion ist sterisch benachteiligt.

Die Verbindungen mit gesättigten Alkyl-Resten R'' besitzen stets höhere Schmelzpunkte als die β,γ -ungesättigten, die *iso*-Alkyl-Verbindungen höhere als die mit R'' = *n*-Alkyl. Die dabei auftretenden Regelmäßigkeiten trugen zur Klärung der Konstitution des Hexahydro-lupulons und -colupulons bei²⁵⁾.



UV-Spektren (in Äthanol) von Phloracetophenon (I), 3-Acetyl-filicinsäure (IV) und 1-Acetyl-3.3.5.5-tetramethyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6) (VI)

Tafel 7. UV-Spektren (in Äthanol)

Gruppe	Verbindung	λ_{\max} (m μ)		
1	Phloracetophenon (I)	225	287.5	
	3-Methyl-phloracetophenon (II)	222.5	290.0	
	3.5-Dimethyl-phloracetophenon (III)	227.5	291.5	
2	3-Acetyl-filicinsäure (IV)	232.5	275.0	335.0
	1-Carbomethoxy-3.3-diprenyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XVIII)	230	280	340
	3-Methyl-5-butyryl-filicinsäure (Tafel 5, Nr. 16) ...	225	281	334
	1-Phenacetyl-3.3.5-trimethyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Tafel 5, Nr. 19)	230	278	340
	1-Phenacetyl-3.3.5-triprenyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Tafel 5, Nr. 21)	230	284	346
	Aceto-lupuphenon (XIII), (Tafel 5, Nr. 7)	230	280	342
	Lupulal (Tafel 5, Nr. 23)	220	292.5	353
	Lupucarbonsäure-methylester (Tafel 5, Nr. 24)	235	295	350
3	1-Acetyl-3.3.5.5-tetramethyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6) (VI)	237.5	277.5	
	1-Carbomethoxy-3.3.5.5-tetramethyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6) (XVII, R = CO ₂ CH ₃)	230	257.5	

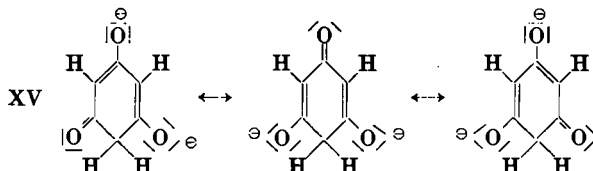
²⁵⁾ Vergl. die nachstehende Veröffentlichung.

In einigen speziellen Fällen charakterisierten wir die Reaktionsprodukte noch durch die UV-Spektren.

Phloracetophenon (I) und die 3-Methyl- (II) und 3.5-Dimethyl-Verbindungen (III) bzw. Analoga besitzen praktisch identische UV-Spektren, wobei die zunehmende Substitution durch Methyl-Gruppen eine (geringe) Verschiebung nach längeren Wellen bewirkt (Abbild. und Tafel 7, Gruppe 1).

Charakteristisch verschieden hiervon absorbieren die geminal-disubstituierten Verbindungen vom Typ der Acyl-filicinsäuren IV (Abbild. und Tafel 7, Gruppe 2) bzw. der Lupulone (X) (Tafel 7, Gruppe 2).

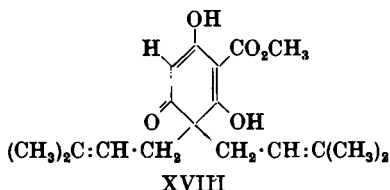
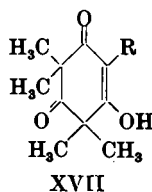
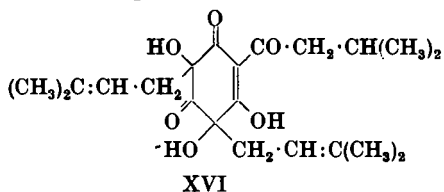
Nach G. Scheibe und H. Köhler²⁶⁾ zeigt bereits das Di-Anion des Phloroglucins ein ähnliches UV-Spektrum und ist demnach filicinsäure-artig (XV) zu formulieren.



Die Kernalkylierung entspricht somit einer Fixierung dieser in alkalischer Lösung bereits vorgebildeten Strukturen.

Die tetrasubstituierten Verbindungen vom Typ VI (Leptospermon-Analoga¹⁾) schließlich absorbieren kurzwelliger und zeigen erwartungsgemäß das Spektrum des 2-Acetyl-dihydroresorcins¹⁾ (Abbild. und Tafel 7, Gruppe 3).

Auch das Humulinon besitzt ein VI-ähnliches UV-Spektrum, womit die kürzlich vorgeschlagene Konstitution XVI²⁷⁾ weiter gesichert erscheint²⁸⁾. Es ergibt ferner die gleiche schwache (orange-gelbe) Eisenchlorid-Reaktion wie VI und dessen Analoga.



²⁶⁾ Z. anorg. allg. Chem. 1956, im Druck.

²⁷⁾ A. H. Cook, G. A. Howard u. C. A. Slater, J. Inst. Brewing 61, 321 [1955].

²⁸⁾ XVI ist nicht als solches im Hopfen enthalten, sondern entsteht erst bei der Aufarbeitung durch Oxydation des Humulons²⁷⁾.

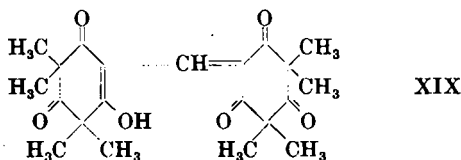
Die Kernalkylierungsreaktion ließ sich nur in beschränktem Umfang auf Phloroglucin-aldehyd („Phlor-formylophenon“) und Phloroglucin-carbonsäure-methylester übertragen. Bei der Trimethylierung des letzteren unter Standard-Bedingungen isolierten wir¹⁸⁾ als einzige einheitliche Substanz die bisher unbekannte, VI-analoge Tetramethyl-Verbindung XVII, $R = CO_2CH_3$ (Ausb. 24 %).

Sie ließ sich als solche charakterisieren durch Analyse ($C_{11}H_{13}O_4(OCH_3)$), Äquiv.-Gew.-Titration, UV-Spektrum (Tafel 7, Gruppe 3) und Abbau mit siedender $2n$ HCl oder mit Alkali/Zinkstaub zum bekannten „Tetramethyl-phloroglucin“ XVII, $R = H$.

Bei der viel rascher verlaufenden Triprenylierung (Standard-Bedingungen¹³⁾) dagegen erhielten wir glatt den bereits beschriebenen¹⁶⁾, V-analogen Lupucarbonsäure-methylester (Tafel 5, Nr. 24; UV-Spektrum Tafel 7, Gruppe 2) und daneben eine Verbindung $C_{18}H_{24}O_6$ vom Schmp. 173 bis 175°, der nach ihren allgemeinen Eigenschaften und dem UV-Spektrum (Tafel 7) die Konstitution des IV-analogen 1-Carbomethoxy-3.3-diprenyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-ons-(4) (XVIII bzw. tautomere Formen) zukommen dürfte.

Mit der Isolierung dieser ausschließlich geminal-diprenylierten Substanz wird unsere frühere Aussage über den stufenweisen Verlauf auch der Kern-Prenylierung¹⁾ bestätigt, und insbesondere sind die geringen Ausbeuten an 3.5-Diprenyl-phlorisovalerophenon bei der Synthese des (*d,l*)-Humulons^{1,9)} nun verständlich¹⁾. Das unterschiedliche Ergebnis bei der Kern-Methylierung (Dauer 120 Stdn.) und der Kern-Prenylierung (Dauer 12 Stdn.) des Phloroglucin-carbonsäure-methylesters beruht offenbar darauf, daß in ersterem Fall überwiegend die Verseifung der Estergruppe erfolgt.

Noch ungünstiger liegen die Verhältnisse beim Phloroglucin-aldehyd. Mit dem schnell reagierenden Prenylbromid erhielten wir, nun nach dem Standard-Verfahren¹³⁾, das ebenfalls schon früher beschriebene¹⁶⁾ Lupulal (Tafel 5, Nr. 23). Bei der Umsetzung mit Methyljodid entstanden dagegen nur undefinierbare Produkte. Den von J. Herzig und Mitarbb.²⁹⁾ bereits beschriebenen „Tetramethyl-phloroglucin-aldehyd“ (XVII, $R = CHO$) konnten wir erst ausgehend von 3.5-Dimethyl-phloroglucin-aldehyd³⁰⁾ darstellen.



Daneben erhielten wir das (durch intermediäre Abspaltung von Ameisensäure aus XVII, $R = CHO$, und anschließende Kondensation entstehende) Methin XIX²⁹⁾. Auch hier erreicht man also nur mit schnell reagierenden Alkylhalo-

²⁹⁾ Mh. Chem. 26, 1364 [1905].

³⁰⁾ J. Herzig und Mitarbb., Mh. Chem. 24, 876 [1903], geben Schmp. 190° (Zers.) an. Der von uns aus authent. 2.4-Dimethyl-phloroglucin dargestellte Aldehyd schmilzt bei 243° (Zers.).

geniden glatte Kernalkylierung. Bei längerer Verweildauer in Natriummethylat-Milieu überwiegen Abspaltungs- und Kondensationsreaktionen.

Ergänzend zu unseren früheren Untersuchungen über den Einfluß des Acyl-Restes auf die bakteriostatische Wirksamkeit der Lupulone¹⁴⁾, wurden auch einige der obigen Analoga X mit variiertem Alkyl-Rest getestet³¹⁾. Dabei ergab sich allgemein, daß bei X, R' = Acetyl (konstant), erst ab R'' = C₄₋₆³²⁾ brauchbare Wirksamkeit³³⁾ auftritt. Bemerkenswert ist insbesondere, daß beim Übergang zu gesättigten Alkyl-Seitenketten ein erheblicher Wirkungsanstieg erfolgt: so hemmt Aceto-lupuphenon (XIII) (Tafel 5, Nr. 7) das Wachstum vom *Staph. aureus* bei Konzentrationen von ca. 1:10000¹⁴⁾, die entsprechende gesättigte Verbindung (Tafel 5, Nr. 8) dagegen bei 1:5 Millionen³⁴⁾. Da dieses 1-Acetyl-3.3.5-triisomyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) recht beständig gegen heiße Säuren²¹⁾ und auch Alkalien ist, dürften sich u. U. Anwendungsmöglichkeiten auffinden lassen.

Wir danken der Deutschen Gesellschaft für Hopfenforschung e. V. und den Herren Prof. Dr. Kurt Kraft und Dr. Philipp Zutavern, Knoll A.-G., Ludwigshafen a. Rh., und Hrn. David R. Schwarz und Dr. Earl D. Stewart, Schwarz-Laboratories Inc., Mount Vernon, N. Y., für die Förderung der Arbeiten. Der Firma Kalle & Co., Wiesbaden-Biebrich, insbesondere Hrn. Dr. Oskar Süss, verdanken wir laufende Spenden Phloroglucin. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe zu besonderem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Kernmethylierung von Phloracetophenon

1. Unter den Bedingungen der Tafeln 1-4

vergl. dortige Angaben und l. c.¹⁾. Die Reaktionsprodukte II-VII wurden durch Schmp. und Misch-Schmp. identifiziert.

2. Versuch zur weiteren Methylierung von 1-Acetyl-3.3.5.5-tetramethylcyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6) (VI)

a) Nach dem Standard-Verfahren: 2.0 g VI¹⁾ (8.92 mMol), gelöst in 15 ccm Methanol, wurden mit 5 ccm Natriummethylat-Lösung (aus 0.205 g Natrium (8.92 mVal)) und 3.8 g Methyljodid (6 × 8.92 mMol) versetzt (Kühlung), 5 Tage bei 20° stehengelassen und wie üblich aufgearbeitet: Methanol und Methyljodid wurden i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Die vereinten Äther-Extrakte wurden nacheinander mit gesätt. wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 × 30 ccm), 10-proz. Natriumcarbonat-Lösung (2 × 30 ccm) und 2*N* NaOH (30 ccm) ausgeschüttelt. Die verbliebene Ätherlösung („Neutralteil“) hinterließ keinen Rückstand, ebenso ergaben sich keine Natriumcarbonat- und Natronlauge-Fractionen. Aus dem Hydrogencarbonat-Extrakt fielen beim Ansäuern 1.8 g (90% d. Th.) farblose Prismen vom Schmp. 52° aus, nach Schmp. und Misch-Schmp. identisch mit unverändertem Ausgangsmaterial VI.

Bei einem analogen Ansatz mit 0.41 g Natrium (2 × 8.92 mVal) und 5.0 g Methyljodid (4 × 8.92 mMol) wurden 1.9 g (95%) unverändertes VI zurückgewonnen.

b) Mit Diazomethan: VI-Methyläther. 2.0 g VI (8.92 mMol), gelöst in 20 ccm Äther, wurden bei 0° mit einer Lösung von 0.56 g Diazomethan (13.4 mMol) in 40 ccm Äther versetzt. Die Lösung wurde bis zur Beendigung der N₂-Entwicklung (2 Stdn.) bei 0°, dann noch über Nacht bei 20° stehengelassen, filtriert und bei 20° i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand (1.9 g) kristallisierte aus 10 ccm Petroläther (40-60°) in

³¹⁾ Die Versuche wurden liebenswürdigerweise durchgeführt von Hrn. Dr. Kraushaar, Knoll A.-G., Ludwigshafen, und von den Herren Dr. Stewart und Dr. Faber, Schwarz Laboratories Inc., Mount Vernon, N. Y.

³²⁾ Bei Verlängerung der Alkyl-Reste R'' über C₆ hinaus erfolgt wieder Wirkungsabfall. ³³⁾ Hemmung von *Staph. aureus* oder *L. acidophil.* bei ca. 1:1 Million.

³⁴⁾ Bei Zusatz von Serum sinkt die Wirksamkeit auf ca. 1:20000.

Form flacher Prismen (1.5 g, 70.9% d. Th.) vom Schmp. 97°. Der VI-Methyläther ist unlöslich in kalter 2*n*NaOH und ergibt keine Eisenchlorid-Reaktion. Zur Analyse wurde bei 60–70°/0.3 Torr sublimiert (Schmp. 97°).

$C_{13}H_{18}O_4$ (238.3) Ber. C 65.53 H 7.61 OCH₃ 13.02 Gef. C 65.09 H 7.33 OCH₃ 14.59³⁵)

3. Versuch zur „Ummethylierung“: 0.64 g Natrium (4 × 6.91 mVal) wurden in 8 ccm Methanol gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 1.45 g (6.91 mVal) 3-Methyl-5-acetyl-filicinsäure (V) und 1.16 g (6.91 mVal) Phloracetophenon (I) in 12 ccm Methanol versetzt. Nach 5 Tagen wurde wie üblich aufgearbeitet: Dabei wurden aus dem Hydrogencarbonat-Extrakt 1.32 g (91.1%) V und aus dem in Natriumcarbonat löslichen Anteil 1.03 g (88.9%) I unverändert zurückgewonnen. In den anderen Fraktionen fand sich nichts.

Kernalkylierung der Phloracyclophenone

Ergänzungen zu Tafel 5 und 6: Gewisse Schwierigkeiten bereitete anfänglich die Trennung der Lupulone X von ihren Begleitern des Typs I–IV und VI, VII³⁶). Nur die niedrigen Glieder bis zu Bruttoformeln von ca. C₁₇ lassen sich durch Ausschütteln der ätherischen Lösung der rohen Reaktionsgemische mit wäbr. Hydrogencarbonat-Lösung isolieren. Lupulon VIII (Tafel 5, Nr. 18) und andere langkettig-alkylsubstituierte Homologe der 3-Methyl-5-acetyl-filicinsäure (V) sind weitgehend unlöslich in wäbr. Hydrogencarbonat. Demselben Phänomen begegnet man bei Verlängerung des Acyl-Restes (vergl. Tafel 5, Nr. 1 und Nr. 20), derart, daß die gesuchte Verbindung X oftmals erst in der Natriumcarbonat- oder gar Natronlauge-Fraktion auftritt.

Für die Erklärung der so unterschiedlichen Alkali-Löslichkeit kommen größere Unterschiede in der Säurestärke³⁶) nicht in Betracht³⁷). Vielmehr ist es offenbar so, daß mit wachsender Kettenlänge von R' und R'' in X der hydrophobe Charakter zunimmt und die Verteilungskoeffizienten für Lupulon/Lupulon-Natriumsalz im System Äther-Wasser immer ungünstiger liegen.

Solch höhere Lupulone X lassen sich dementsprechend aus der mit Wasser verdünnten methanolischen Lösung der rohen Reaktionsprodukte durch Ausschütteln mit Hexan isolieren (vergl. Tafel 5). Dabei verbleiben die II-analogen 3-Alkyl-phloracyclophenone XI (Tafel 6) im allgemeinen in der wäbrig-methanolischen Schicht¹⁷).

Die Hexan-Extrakte enthalten die mit entstehenden di- und tetraalkylierten Begleiter und daneben noch unverbrauchtes Alkylhalogenid. Ist die Kristallisationstendenz des betreffenden Lupulons X gering, hilft gelegentlich eine chromatographische Reinigung an Kieselgel^{9,18}).

Wir fanden nun, daß man zuverlässig zum Ziel gelangt, wenn man die Hexan- oder Benzol-Extrakte ihrerseits in hydrogencarbonat- (Tafel 5, „Benzol/Methanol“), natriumcarbonat- und natronlauge-lösliche Anteile trennt (genannte Agenzien gesättigt bzw. 2 *n* in 50-proz. wäbrig-methanolischer Lösung).

Diese Methode, gegebenenfalls noch kombiniert mit nachfolgender Chromatographie an Kieselgel, gestattete die Isolierung auch sehr empfindlicher Lupulone („Ad-Lupulon“²⁵)), sowie die Abtrennung der natürlichen Lupulon-Gemische aus Hopfen-Extrakten.

Das stets zur Anwendung gelangende Standard-Verfahren ist durch das nachstehende Beispiel (1a)) nochmals erläutert, ebenfalls die „Methode der Aufarbeitung“ mit Hexan. „Äther“ entspricht dem Verfahren bei der Kernmethylierung von Phloracetophenon (vergl. l. c.¹) bzw. oben). Bei „Benzol/Methanol“ wurde vorgegangen wie beim 1-Acetyl-3.3.5-triallyl-cyclohexadien-(2.5)-diol-(2.6)-on-(4) bereits beschrieben¹²).

Die Bestimmung der Mol.-Gewichte (bzw. Äquiv.-Gewichte) (Tafel 5) erfolgte durch Titration der methanol. Lösungen mit 0.1 *n*NaOH (Indikator Phenolrot).

1. 1-Acetyl-3.3.5-triisooamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (X, R' = Acetyl, R'' = Isoamyl; vergl. Tafel 5, Nr. 8)

³⁵) Vergl. l. c.¹), Fußnote 8. ³⁶) Vergl. l. c.¹), Fußnote 14.

³⁷) Das „langkettige“ Co-Lupulon (Tafel 5, Nr. 17), unlöslich in wäbr. Hydrogencarbonat (A. H. Cook u. G. Harris, J. chem. Soc. [London] 1950, 1873), zeigt *p*_K 5.80 (J. F. Carson, J. Amer. chem. Soc. 73, 1850 [1951]).

a) Mit Isoamyljodid: 4.00 g Phloracetophenon (23.8 mMol) werden unter Kühlung in eine Lösung von 1.64 g Natrium (3×23.8 mVal) in 20 ccm absol. Methanol eingetragen, 23.0 g Isoamyljodid (3×23.8 mMol + 2×23.8 mMol Überschuß) zugefügt. Nach 5tägig. Aufbewahren bei Zimmertemperatur zeigt die klare rote Lösung ca. p_H 9. Als „Methode der Aufarbeitung“ ist Hexan geeignet: man säuert mit 6 ccm 2*n*HCl an und destilliert Methanol und das überschüss. Isoamyljodid ab, zuletzt i. Vak.; den Rückstand löst man in 50 ccm warmem Methanol, gibt 100 ccm warmes Hexan (60–69°) zu und verdünnt mit 50 ccm 2-proz. Schwefelsäure. Man schüttelt schnell durch und trennt die Hexan-Schicht ab, wobei die Triisoamyl-Verbindung bereits zum Großteil auskristallisiert. Die wäbrig-methanol. Schicht wird noch zweimal mit je 100 ccm warmem Hexan extrahiert. Die vereinten Hexan-Extrakte scheiden beim Kühlen farblose, feine Prismen (2.96 g (33% d. Th.)) ab, die von 154–157°, nach Umkristallisieren aus verd. Methanol bei 163° schmelzen. (Bei größeren Ansätzen liegen die Ausbeuten bei 40–50% d. Th.). Die wäbrig-alkohol. Lösung schmeckt bitter. Weitere Angaben vergl. Tafel 5.

Beim Verdünnen der wäbrig-methanol. Schicht mit ca. 20 ccm Wasser und Stehenlassen im Eisschrank erhält man 0.32 g (5.7% d. Th.) 3-Isoamyl-phloracetophenon (XI, R' = Acetyl, R'' = Isoamyl; vergl. Tafel 6, Nr. 2), nach Umkristallisieren aus verd. Methanol oder Benzol schwach gelbliche Prismenbüschel vom Schmp. 188° (Lit.¹⁸⁾ 188°).

b) Mit Isoamylbromid: Zu dem Ansatz aus 15.0 g Phloracetophenon (89 mMol), 6.16 g Natrium (267 mVal) und 77.3 g Isoamylbromid (534 mMol) in insgesamt 200 ccm Methanol wurden noch 1.0 g Kaliumjodid in 10 ccm Methanol gegeben. Nach 6tägigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde 2 Tage unter Rückfluß gekocht und dann wie unter a) aufgearbeitet: 4.49 g (13.3% d. Th.) X, R' = Acetyl, R'' = Isoamyl, vom Schmp. 157–158°, nach Umkristallisieren 163°.

c) Versuch mit Isoamylchlorid: Bei dem zu b) analogen Ansatz mit Isoamylchlorid konnte aus der Hexan-Schicht nur wenig einer undefinierbaren, öligen Substanz isoliert werden. Aus der wäbrig-methanol. Schicht kristallisierten nach Wasserzusatz 33% unverändertes Phloracetophenon (I) aus.

Hydrierung von XIII zu 1-Acetyl-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) mit PtO₂: 1.27 g XIII¹²⁾ wurden, gelöst in 30 ccm Methanol, mit 70 mg PtO₂ bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert, wobei innerhalb von 10 Min. die theoret. Menge Wasserstoff (entspr. 3 Moll.) aufgenommen wurde. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde mit Wasser verdünnt. Dabei kristallisierten sofort 1.06 g (89.2%) reines X, R' = Acetyl, R'' = Isoamyl, vom Schmp. und Misch-Schmp. 163° aus.

Abbau von X, R' = Acetyl, R'' = Äthyl zu 1.1.3-Triäthyl-cyclohexadien-(3.5)-diol-(4.6)-on-(2) (XII bzw. tautomere Formen)³⁸⁾

a) Mit Alkali/Zinkstaub: 0.50 g X, R' = Acetyl, R'' = Äthyl, wurden mit 1.0 g Zinkstaub und 10 ccm 10-proz. Kalilauge 8 Stdn. auf dem kochenden Wasserbad digeriert. Am nächsten Tag wurde vom Zinkstaub abfiltriert und die klare Reaktionslösung, langsam und unter Kühlung, mit 5 ccm 20-proz. Salzsäure angesäuert. Dabei fiel XII sofort kristallin und sehr rein aus: 0.32 g (77% d. Th.) vom Schmp. 149–150°. Durch Umkristallisieren aus verd. Methanol erhält man lange, gelbliche Nadeln vom Schmp. 150°, leicht löslich in Alkohol, mäßig in heißem Wasser und fast unlöslich in Hexan und Benzol. In Alkohol ergibt XII rotbraune Eisenchlorid-Reaktion.

C₁₂H₁₈O₃ (210.3) Ber. C 68.54 H 8.63 Gef. C 68.87 H 8.83

b) Versuch mit 2*n* HCl: Nach 15stdg. Kochen konnte nur unverändertes Ausgangsmaterial isoliert werden (76%).

Kern-Acetylierung von XII zu X, R' = Acetyl, R'' = Äthyl: Ein zur Acetylierung der 3-Methyl-filicinsäure^{2a)} analoger Ansatz mit 0.50 g XII ergab 0.25 g X, R' = Acetyl, R'' = Äthyl (41.5% d. Th.), nach Schmp. und Misch-Schmp. identisch mit der durch Kern-Äthylierung (Tafel 5, Nr. 1) gewonnenen Substanz.

³⁸⁾ Vergl. das Verhalten von 3-Methyl-5-acetyl-filicinsäure (V) unter analogen Bedingungen¹⁾.

Kernalkylierung von Phloroglucin-carbonsäure-methylester

1. Prenylierung

a) Lupucarbonsäure-methylester (Tafel 5, Nr. 24): Bei der Umsetzung von 5.0 g (27.15 mMol) Phloroglucin-carbonsäure-methylester mit je 3×27.15 mMol Natriummethylat/Prenylbromid nach dem Standard-Verfahren ergab die „Hexan-Methode“ 8.78 g Rohprodukt, das durch Auskochen mit insgesamt 160 ccm Hexan in eine leichter lösliche (A) und schwerer lösliche Fraktion (B) getrennt werden konnte. Aus Fraktion A schied sich beim Einengen der bereits beschriebene¹⁶⁾ Lupucarbonsäure-methylester aus: 820 mg (7.5% d. Th.), nach Umkristallisieren aus verd. Methanol vom Schmp. und Misch-Schmp.¹⁸⁾ 121–124° (Zers., Sintern ab 117°); UV-Spektrum siehe Tafel 7. Die Hexan-Mutterlauge (A) wurde eingedampft und das zurückbleibende Öl in Benzol an Kieselgel (40 ccm) chromatographiert. Nach dem Entwickeln mit Benzol (120 ccm) wurde das Eluat eingedampft. Der resultierende Rückstand (3.10 g, wahrscheinlich die VI-analoge Tetraprenyl-Verbindung) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

b) 1-Carbomethoxy-3.3-bis- $[\gamma,\gamma$ -dimethyl-allyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XVIII): Die Fraktion (B) (80 ccm) wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus verd. Methanol umkristallisiert: mikroskopisch kleine Prismen (190 mg, 2.2% d. Th.) vom Schmp. 173–175° (Zers., Sintern ab 168°), die in Alkohol weinrote Eisenchlorid-Reaktion ergeben (UV-Spektrum siehe Tafel 7).

$C_{18}H_{14}O_5$ (320.7) Ber. C 67.48 H 7.55 Gef. C 67.56 H 7.85

2. Methylierung

1-Carbomethoxy-3.3.5.5-tetramethyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6) (XVII, $R=CO_2CH_3$) („Tetramethyl-phloroglucin-carbonsäure-methylester“): Bei dem zur Trimethylierung des Phloracetophenons¹⁾ analogen Ansatz mit 4.0 g Phloroglucin-carbonsäure-methylester ergab die Hydrogencarbonat-Fraktion (3×30 ccm) beim Ansäuern 1.75 g Öl, das im Eisschrank erstarrte. Daraus konnte durch Umkristallisieren aus verd. Methanol lediglich XVII, $R=CO_2CH_3$, erhalten werden: 1.24 g (23.7%) kleine Prismen vom Schmp. 83.5–84°, die leicht löslich in Alkohol und Benzol, schwer löslich in heißem Hexan und Wasser sind und in Alkohol orange-farbene Eisenchlorid-Reaktion (wie VI) ergeben (UV-Spektrum siehe Tafel 7).

$C_{22}H_{16}O_5$ (240.3) Ber. C 59.99 H 6.71 OCH_3 12.92

Gef. C 60.05 H 6.78 OCH_3 13.93³⁵⁾ Mol.-Gew. 233 (titrimetr.)

Abbau von XVII, $R=CO_2CH_3$, zu „Tetramethyl-phloroglucin“ (XVII, $R=H$)³⁹⁾

a) Mit Alkali-Zinkstaub: 0.45 g XVII, $R=CO_2CH_3$, wurden, wie oben bei X, $R'=Acetyl$, $R''=Äthyl$, beschrieben, mit Alkali/Zinkstaub abgebaut. Beim Ansäuern mit 20-proz. Salzsäure fiel das 1.1.3.3-Tetramethyl-cyclohexen-(5)-ol-(6)-dion-(2.4) (XVII, $R=H$) als dicker weißer Niederschlag (0.28 g, 82% d. Th.) vom Schmp. 187 bis 188° aus; nach Umkristallisieren aus 18 ccm Benzol lange, farblose Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp.¹⁾ 189–190°.

b) Mit $2\pi HCl$: 0.20 g XVII, $R=CO_2CH_3$ (0.8 mMol), wurden mit 4.1 ccm $2\pi HCl$ (8 mMol) 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Hierbei trat anfänglich starkes Schäumen auf. Das nach kurzer Zeit kristallin ausfallende XVII, $R=H$, wurde am nächsten Tag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 0.145 g (98% d. Th.) vom Schmp. und Misch-Schmp. 188°.

Kernalkylierung von Phloroglucin-aldehyd

1. Prenylierung

Lupulal¹⁸⁾ (Tafel 5, Nr. 23): Nach dem Standard-Verfahren hergestellt, kristallisierte die Verbindung ohne vorherige chromatographische Reinigung¹⁸⁾ direkt aus dem Hexan-Extrakt: Schmp. und Misch-Schmp.¹⁸⁾ 101°, Ausb. 15% d. Th. (10%¹⁸⁾); UV-Spektrum siehe Tafel 7.

³⁹⁾ Vergl. das Verhalten von VI beim analogen Abbau¹⁾.

Lupulal-anil: Durch Erwärmen mit überschüss. Anilin auf dem Wasserbad (30 Min.) und anschließendem Trocknen i. Vak. über konz. Schwefelsäure erhält man das Anil in Form hellgelber, unregelmäßiger Prismen (Alkohol/Wasser) vom Schmp. 131°.

$C_{28}H_{35}O_3N$ (433.5) Ber. C 77.57 H 8.13 N 3.23 Gef. C 77.16 H 8.26 N 3.21

2. Methylierung: 4.0 g Phloroglucin-aldehyd wurden nach dem Standard-Verfahren¹⁾ methyliert: Die hydrogencarbonatlösliche Fraktion bestand aus 2.62 g eines erstarrenden Harzes vom Schmp. 60–105°, mit tiefroter Eisenchlorid-Reaktion (in Alkohol), das auf keine Weise zur Kristallisation gebracht werden konnte. Auch die Natriumcarbonat- (0.34 g) und die Natronlauge-Fraktion (0.14 g) erwiesen sich als schwierig trennbares Gemisch.

„Tetramethyl-phloroglucin-aldehyd“ (XVII, $R=CHO$)²⁹⁾

a) 3.5-Dimethyl-phloroglucin-aldehyd: Nach J. Herzog und Mitarbb.³⁰⁾ hergestellt, erhielten wir die Verbindung in breiten, gelben Prismen (Alkohol/Wasser) vom Schmp. 243–244° (Zers.) (Lit.³⁰⁾ 190° (Zers.); Ausb. 69% d. Theorie. Die alkoholische Lösung ergibt erwartungsgemäß blauviolette Eisenchlorid-Reaktion.

$C_9H_{10}O_4$ (182.2) Ber. C 59.33 H 5.53 Gef. C 59.48 H 5.77

b) Die Umsetzung von 3.5-Dimethyl-phloroglucin-aldehyd mit Natriummethylat/Methyljodid nach dem Standard-Verfahren ergab 13.2% d. Th. XVII, $R=CHO$, vom Schmp. 70° (Lit.²⁹⁾ 71°) und 8.0% des Methins XIX vom Schmp. 205° (Lit.²⁹⁾ 205°).

265. Wolfgang Riedl und Josef Nickl: Zur Konstitutionsaufklärung und Synthese der natürlichen Lupulone und ihrer Hexahydro-Derivate*)

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

(Eingegangen am 7. April 1956)

Es wird gezeigt, daß dem von J. F. Carson beschriebenen „Hexahydro-lupulon“ vom Schmp. 141° die Konstitution des Hexahydro-isobutyro-lupuphenons („Hexahydro-co-lupulons“) zukommt und daß, in Übereinstimmung mit G. A. Howard und A. R. Tatchell, die Lupulon-Fractionen aus deutschem (Hallertau) und amerikanischem Hopfen (Idaho) ein Gemisch aus Lupulon, Isobutyro-lupuphenon und (wahrscheinlich) α -Methyl-butyro-lupuphenon darstellen. Im amerikanischen Hopfen konnten wir noch die Gegenwart eines vierten Begleiters, vermutlich von β -Methyl-valero-lupuphenon, wahrscheinlich machen. Das eigentliche Hexahydro-lupulon wurde durch Hydrierung aus synthet. und natürl. Lupulon, ferner vollsynthetisch durch Kern-Isoamylierung von Phlorisovalerophenon erhalten. Dadurch sind die letzten Unstimmigkeiten in der Lupulon-Chemie geklärt und die Konstitution des Lupulons ist nunmehr auch allein von der synthetischen Seite her völlig ableitbar. Dasselbe gilt für Co-Lupulon und Hexahydro-co-lupulon. Es werden ferner Synthese und Eigenschaften des α -Methyl-butyro- („Ad-Lupulons“) und β -Methyl-valero-lupuphenons und ihrer Hexahydro-Derivate beschrieben.

Natürliches und synthetisches Lupulon (Ia) hatten sich als identisch erwiesen nach Schmp., Misch-Schmp., UV-Spektrum und antibiotischer Wirksamkeit¹⁾. Beide ergeben bei der Hydrogenolyse^{2,3)} Isopentan und 4-

*) XI. Mitteil. über Hopfenbitterstoffe; X. Mitteil.: W. Riedl u. Mitarbb., Chem. Ber. 89, 1849 [1956], voranstehend.

1) W. Riedl, Chem. Ber. 85, 692 [1952]; Brauwissenschaft 1951, 133.

2) W. Riedl u. J. Nickl, Chem. Ber. 89, 1838 [1956].

3) W. Wöllmer, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 672 [1925].