

Lupul-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, $R=CHO$)²⁾

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-Fraktionen 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-Isoamlyierung 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 Wirk-samkeit¹⁾. Beide ergeben bei der Hydrogenolyse^{2,3)} Isopentan und 4-

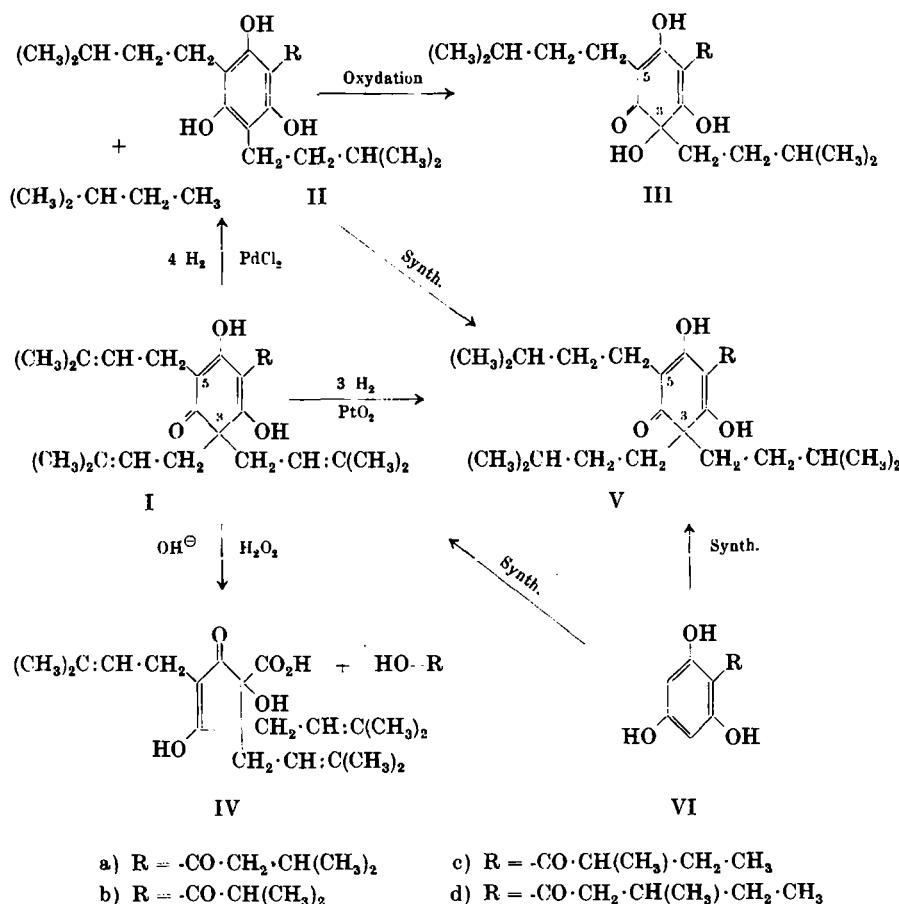
* XI. Mitteil. über Hopfenbitterstoffe; X. Mitteil.: W. Riedl u. Mitarbb., Chem. Ber. 89, 1849 [1956], voranstehend.

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].

Desoxy-tetrahydro-humulon (IIa) (Tribenzoat Schmp. 164–165°)³) und durch Oxydation des letzteren Tetrahydro-humulon (IIIa) (Schmp. 82–84°)³). Weiterhin entstehen beim Abbau mit Alkali/Wasserstoffperoxyd Isovaleriansäure und dieselbe Lupuloxinsäure (IV), durch deren Decarboxylierung Lupulenol (vergl. 1. c.⁴) und weiter unten). Die genannten Verbindungen sind also stets Abbau-Produkte, denen entweder eine Prenyl-Gruppe oder der Isovaleryl-Rest des Lupulons (Ia) fehlt.



Das einzige Derivat, das man bisher vom Lupulon selbst erhalten konnte, ist die Hexahydro-Verbindung. Gerade bei diesem „Hexahydro-lupulon“ ergab sich aber eine Diskrepanz⁵⁾ zwischen Synthese- und Naturprodukt, die

⁴⁾ G. A. Howard, J. R. A. Pollock u. A. R. Tatchell, J. chem. Soc. [London] 1955, 174.

5) Dissertat. J. Nickl, Techn. Hochschule München 1955; auszugsweise vorgetragen (W. Riedl) auf der Kieler Chemie-Dozententagung 1955; Referat Angew. Chem. 67, 531 [1955].

anfänglich viel Kopfzerbrechen bereitet hat: Die von J. F. Carson⁶⁾ beschriebene Verbindung schmilzt bei 141°; bei der Nacharbeitung erhielten wir aus natürlichem Lupulon nach einiger Mühe ein Hexahydro-Derivat vom Schmp. 134–137° (geringe Ausbeute), aus synthet. Lupulon dagegen quantitativ Hexahydro-lupulon (Va) vom Schmp. 110–111°⁵⁾.

Als ebenso überraschende wie einfache Lösung des Problems fanden wir dann, daß die von Carson aus „amerikanischem Lupulon“ erhaltene Hexahydro-Verbindung (Schmp. 141°) identisch ist mit Hexahydro-isobutyro-lupuphenon (Vb) und daß auch in deutschem Hopfen in geringerem Umfang das Isobutyryl-Analogon Ib des Lupulons (Ia) enthalten ist⁷⁾.

Dieses sogen.⁸⁾ Isobutyro-lupuphenon (Ib) hatten wir bereits 1953, bei der Untersuchung der bakteriostatischen Wirksamkeit von Lupulon-Analoga mit abgewandeltem Acyl-Rest⁹⁾, synthetisiert durch Kern-Prenylierung von Phlorisobutyrophenon (VIb). Die Verbindung Ib war dann Anfang 1955 von G. A. Howard und Mitarbb.⁴⁾ als natürlich vorkommend, und zwar als Hauptbestandteil des englischen Hopfens erkannt und „Co-Lupulon“ genannt worden. Es gleicht in allgemeinen Eigenschaften, Analysendaten und Schmp. (94°) weitgehend dem Lupulon (93°) (vergl. I. c.¹⁰⁾, Tafel 5, Nr. 17 und 18) und konnte so in der Tat leicht übersehen werden.

Die Verbindung Ib ist aber allgemein etwas schwerer löslich als Lupulon (Ia), und wir konnten so aus amerikanischem Hopfen (Idaho, Ernte 1955)¹¹⁾ eine Spitzenfraktion vom Schmp. 90.5–93° abtrennen, nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser vom Schmp. 93–94°. Diese erwies sich nach Misch-Schmp. (93–94°) als identisch mit synthetischem Isobutyro-lupuphenon (Ib) und ergab bei der Hydrierung (mit PtO₂) sofort sehr reines Hexahydro-isobutyro-lupuphenon (Vb) vom Schmp. 140–141° (Ausb. 72% d.Th., Misch-Schmp. mit aus synthet. Ib durch Hydrierung⁷⁾ erhaltenem Vb 140–141°; UV-Spektren¹²⁾ vergl. die Abbild.). Aus der Mutterlauge des Isobutyro-lupuphenons konnte nach Chromatographie an Kieselgel¹³⁾ eine ölige Lupulon-Fraktion gewonnen werden, die, aus Hexan umgelöst, in geringer Menge eine Kristallfraktion vom Schmp. 78–83° lieferte, also offenbar ein Gemisch verschiedener Lupulone.

Zur Isolierung sämtlicher vorhandenen Lupulone wurde diese zweite Mutterlauge dann mit wäßrig-methanolischer Kaliumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt (vergl. I. c.¹⁰⁾) und das erhaltene (ölige) Lupulon-Gemisch,

⁶⁾ J. F. Carson, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1850 [1951]; Amer. Pat. 2640856, ausgegeb. 2. 6. 1953; C. A. **48**, 5984^d [1954].

⁷⁾ W. Riedl u. J. Nickl, Angew. Chem. **67**, 704 [1955].

⁸⁾ Zur Nomenklatur vergl. I. c.¹), S. 702.

⁹⁾ W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. **585**, 38 [1954].

¹⁰⁾ W. Riedl u. Mitarbb., voranstehende Veröffentlichung.

¹¹⁾ Wir danken Hrn. Vizepräsident David R. Schwarz, Schwarz-Laboratories Inc., Mount Vernon, NY, für die freundliche Überlassung einer 5-kg-Probe.

¹²⁾ Die UV-Spektren der Acylolupuphenone (I) und ihrer Hexahydro-Derivate (V) sind weitgehend ähnlich (vergl. die Abbild. und I. c.¹⁰⁾) und gestatten im allgemeinen keine Unterscheidung der jeweils vorliegenden Acyl- und Alkyl-Reste.

¹³⁾ E. Merck, Darmstadt, „Kieselgel zur chromatographischen Hopfenanalyse“.

vereint mit der Fraktion vom Schmp. 78–83°, dem Lupuloxinsäure-Abbau¹⁴⁾, unterworfen. In dem neben IV resultierenden Fettsäure-Gemisch (R-OH) konnten wir zunächst Isobuttersäure als *p*-Bromphenacylester (Schmp. und Misch-Schmp. 74–75°) identifizieren (entspr. einem Gehalt an Isobutyro-lupuphenon (Ib)). Eine weitere Auf trennung gelang papierchromatographisch nach der Methode von R. L. Reid u. M. Lederer¹⁴⁾. Durch Vergleichschromatogramme konnten wir eindeutig wieder Isobuttersäure und ferner noch Isovaleriansäure (entsprechend einem Gehalt an Isovalero-lupuphenon = Lupulon (Ia)) nachweisen; wahrscheinlich ist auch Methyläthylessigsäure vorhanden (entspr. Ic, vergl. weiter unten). Weiterhin erhielten wir noch eine C₆-Säure, die wir nach Vergleichschromatogramm als 3-Methyl-valeriansäure (aus Id stammend) ansprechen möchten.

In deutschem Hopfen (Hallertau, Ernte 1955)¹⁵⁾ mußte sehr viel weniger Isobutyro-lupuphenon (Ib) vorhanden sein, denn die Spitzenfraktion (Schmp. 92–93°) erwies sich bereits als Gemisch (Hydrierungsprodukt Schmp. 123 bis 129°; nach häufigem Umkristallisieren wenig vom Schmp. 134–137°, entsprechend noch nicht ganz reinem Vb). In dem aus einer zweiten Fraktion vom Schmp. 87–89° (Hydrierungsprodukt Schmp. 100–108°) wie oben durch Lupuloxinsäure-Abbau erhaltenen Fettsäure-Gemisch konnte Isovaleriansäure (entspr. einem hauptsächlichen Gehalt an Lupulon (Ia)) als *p*-Bromphenacylester (Schmp. und Misch-Schmp. 66–67°) nachgewiesen werden, papierchromatographisch wieder Isovaleriansäure und Isobuttersäure (entspr. Ib). Auf das Vorhandensein auch von Methyläthylessigsäure ist wegen der Ähnlichkeit der R_F-Werte nicht mit Sicherheit zu schließen; die C₆-Säure fehlt im Hallertauer Hopfen.

Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit kürzlichen Befunden von G. A. Howard und A. R. Tatchell¹⁶⁾, wonach sich die aus den rohen Lupulon-Faktionen (Ia–c) durch Hydrogenolyse und anschließende Oxydation erhältlichen Tetrahydro-humulon-Gemische (IIIa–c) mittels Gegenstromverteilung (wässr. Puffer/Isooctan) auf trennen lassen in eigentliches Tetrahydro-humulon (IIIa) und (bisher) zwei Analoga. Diese entsprechen (IIIb) dem Isobutyro-lupuphenon (Ib; „Co-Lupulon“) und vermutlich (IIIc) dem Methyläthylacetato-lupuphenon (Ic; „Ad-Lupulon“, vergl. weiter unten). Die Lupulon-Faktion eines Hallertauer Hopfens enthält danach 54% Lupulon (Ia), 35% Co-Lupulon (Ib) und 11% Ad-Lupulon (Ic); die eines Idaho-Hopfens nur 29.5% Ia, dagegen 60% Ib und 10.5% Ic. Ein vierter (C₆-Acyl-)Analogon wurde nicht beobachtet¹⁶⁾.

Wir konnten nun das aus der zweiten Fraktion (Schmp. 87–89°) des Hallertau-Lupulons erhaltene Hexahydro-lupulon-Gemisch (Schmp. 100–108°) durch Umkristallisieren aus Methanol/Wasser bzw. aus Hexan¹⁷⁾ auf trennen in

¹⁴⁾ Biochem. J. 50, 60 [1951].

¹⁵⁾ Wir danken Hrn. Sebastian Kutscher, Au-Hallertau, für mehrere Spenden Hallertauer Hopfen und Lupulin.

¹⁶⁾ Kongreß-Bericht der European Brewery Convention 1955, 119 (Elsevier Publishing Company).

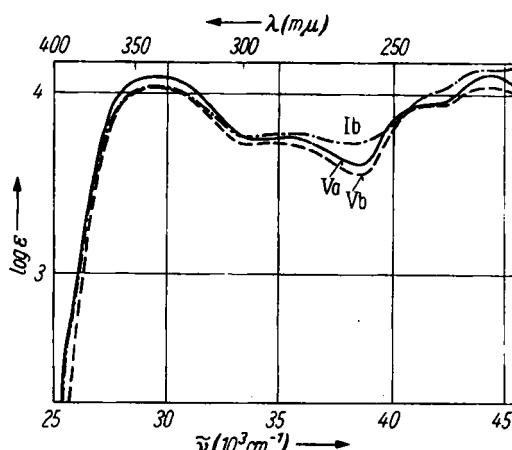
¹⁷⁾ Hexan ist zur Trennung der Hexahydro-lupulone durch fraktionierte Kristallisation wesentlich wirkungsvoller als Methanol/Wasser.

eine an Hexahydro-isobutyro-lupuphenon (Vb) reiche Fraktion vom Schmp. 119–125° und (aus den Hexan-Mutterlaugen) in weitgehend reines Hexahydro-lupulon (Va) (Schmp. 110–111°). Das letztere erwies sich nach allgemeinen Eigenschaften und Misch-Schmp. (110–111°) als identisch mit dem von uns durch Hydrierung (PtO_2) aus synthet. Lupulon (Ia) erstmals⁵⁾ erhaltenen Hexahydro-lupulon (Va; UV-Spektrum¹²⁾ s. Abbild.).

Die Entwicklung des Standard-Verfahrens zur Kernalkylierung der Phloracylophenone¹⁰⁾ gestattete dann auch die direkte Synthese: das bei der Umsetzung von Phlor-isovalerophenon (VIa) mit 3 Moll. Natriummethylat und überschüssigem Isoamyljodid in absol. Methanol bei Zimmer-temperatur (5 tägliches Aufbewahren) erhaltene 1-Isovaleryl-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Va) ist nach Schmp. und Misch-Schmp. (110–111°) identisch mit Hexahydro-lupulon (Va).

Mit diesem Ergebnis sind die letzten Unsicherheiten (vergl. 1. c.⁵) und weiter unten) in der Hopfenbitterstoff-Chemie beseitigt. Die Konstitution des Lupulons ist nun auch allein von der synthetischen Seite her völlig ableitbar:

Das zugrundeliegende Phloroglucin-System und die C-Isovaleryl-Gruppe sind bewiesen durch die Synthese¹⁾, ausgehend von Phlor-isovalerophenon (VIa). Die drei C_5H_9 -Seitenketten stehen sämtlich an Kern-C-Atomen, wie das UV-Spektrum¹⁸⁾ des einfachsten Lupulon-Analogons, der 3-Methyl-5-acetyl-filicinsäure und deren Abbau¹⁸⁾ zu 3-Methyl-filicinsäure zeigt. Sie stehen ferner insbesondere an den (untereinander gleichwertigen) C-Atomen 3 (3) und 5, wie aus der Beständigkeit des 1-Acetyl-3.3.5.5-tetramethyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dions-(4.6) gegen weitere Kernalkylierung hervorgeht¹⁰⁾. Schließlich liegen sie sämtlich als γ,γ -Dimethyl-allyl-(Prenyl)-Reste vor, da Hexahydro-lupulon (Va) identisch ist mit dem Produkt der direkten Kern-Isoamylierung von VIa.



Abbild. UV-Spektren (in Äthanol) von Hexahydro-lupulon (Va), Hexahydro-co-lupulon (Vb) und Co-Lupulon (Ib)

¹⁸⁾ W. Riedl u. K. H. Risse, Liebigs Ann. Chem. 585, 209 [1954].

Dasselbe gilt für Co-Lupulon (Ib; Isobutyro-lupuphenon), dessen Hexahydro-Derivat Vb wir durch Kern-Isoamylierung von Phlor-isobutyrophenon (VIb) synthetisieren konnten (Misch.-Schmp. mit Hexahydro-co-lupulon aus natürl. Co-Lupulon 140–141°).

Der im Voranstehenden dargelegten Lösung des Problems stand sehr hinderlich entgegen die Angabe von J. F. Carson⁶), daß er bei Nacharbeitung der Hydrogenolyse²³) 4-Desoxy-tetrahydro-humulon (IIa)³) und Tetrahydro-humulon (IIIa)³) erhalten habe¹⁹). Es hätten eigentlich 4-Desoxy-tetrahydro-co-humulon (IIb)⁴) und Tetrahydro-co-humulon (IIIb)⁴) entstehen müssen²⁰).

Sie läßt sich heute nur so verstehen, daß Carson⁶) bei der Hydrogenolyse (nicht bei der Hexahydrierung²¹) unglücklicherweise gerade eine an eigentlichem Lupulon (Ia) besonders reiche Fraktion in Händen hatte.

Es ist nun noch zurückzukommen auf das α -Methyl-butyro-lupuphenon (Ic; „Ad-Lupulon“). Die Verbindung konnte bisher noch nicht als solche isoliert werden, es gibt jedoch gute Gründe für ihr natürliches Vorkommen.

So zeigen die aus den rohen Lupulon-Fraktionen durch Hydrogenolyse und anschließende Oxydation erhaltenen Tetrahydro-humulon-Gemische (IIIa–c) Co-Lupulon (Ib) und noch eine dritte Komponente (Ic?) an¹⁶). Andererseits haben F. L. Rigby und J. L. Bethune²²), die als erste die Gegenstrom-Verteilungs-Methode auf die Hopfenbitterstoffe anwandten, gezeigt, daß sich auch die rohe Humulon-Fraktion aufteilen läßt in eigentliches Humulon (VIIa) und (bisher) zwei Begleiter, „Co-“ und „Ad-Humulon“. Diese wurden als die Isobutyryl- (VIIb) und α -Methyl-butyryl-Analoga (VIIc) des Humulons (VIIa) identifiziert. Schließlich konnte durch Alkali-Abbau nach F. Govaert und M. Verzele²³) aus einer größeren Menge rohen Lupulon-Gemischs aus englischem Hopfen bereits Methyläthylessigsäure als solche isoliert werden⁴).

Wir synthetisierten die Verbindung Ic (Schmp. 90°) durch Kern-Prenylierung von Phlor- α -methyl-butyrophenon (VIc) und stellten fest, daß sie außerordentlich unbeständig ist. Die durch Hydrierung in Gegenwart von PtO₂ oder durch direkte Synthese (Kern-Isoamylierung von Phlor- α -methyl-butyrophenon (VIc)) erhältliche Hexahydro-Verbindung Vc¹ (Schmp. 111–112°) dagegen ist sehr viel stabiler.

Dies legt nahe, für die Suche nach „Ad-Lupulon“ (Ic) und u. U. weiteren Lupulon-Analoga direkt die Gemische der Hexahydro-lupulone (Va, b, c usw.) der Gegenstromverteilung zu unterwerfen²⁴).

¹⁹) Sie bewirkte, daß wir die beobachteten Unterschiede zunächst nicht in einer Verschiedenheit der Acyl-Seitenketten (gemäß Ia, b, c) suchen konnten, sondern in der Abwandlung der feineren Struktur einer der geminal stehenden C₆H₉-Seitenketten in Ia⁵). Mit der Ähnlichkeit der IR-Spektren und der Synthese des 1-Isovaleryl-3,5-diisoamyl-3-[3-methyl-butyl]-cyclohexadien-(1,5)-diol-(2,6)-ons-(4) (Modellsubstanz: 1-Acetyl-3,3,5-tris-[β -methyl-butyl]-cyclohexadien-(1,5)-diol-(2,6)-on-(4)) erledigte sich diese Hypothese (vergl. auch Versuchsteil).

²⁰) Vergl. die wenig später⁷) erfolgte Bestätigung durch G. A. Howard u. A. R. Tatchell, Chem. and Ind. 1955, 1595.

²¹) Bei der letzteren erhielt Carson⁶) direkt weitgehend reines Hexahydro-co-lupulon (Vb) in einer Ausbeute von 78% (entsprechend einem bei amerikanischem Hopfen üblichen Ausgangsmaterial mit sehr hohem Ib-Gehalt).

²²) J. Amer. chem. Soc. 77, 2828 [1955]; dort weitere Literatur.

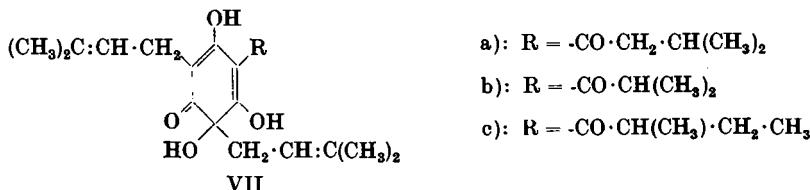
²³) Bull. Soc. chim. belges 58, 432 [1949].

²⁴) G. A. Howard u. A. R. Tatchell¹⁶) verwandten deshalb die durch Hydrogenolyse und anschließende Oxydation erhältlichen Tetrahydro-humulone (IIIa, b, c), weil die Lupulone (Ia, b, c) selbst gegen Oxydation etc. sehr viel unbeständiger sind.

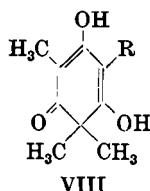
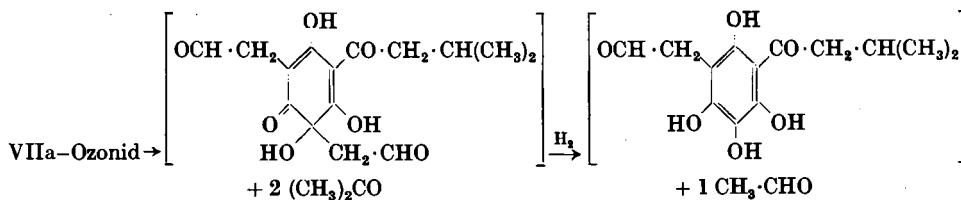
Die aus dem Idaho-Hopfen isolierte C₆-Säure könnte nach Vergleichschromatogramm die 3-Methyl-valeriansäure sein.

G. A. Howard und Mitarb.⁴⁾ vermuteten bereits ihr Auftreten beim Abbau englischer Lupulon-Fraktionen; in den kürzlich mitgeteilten Ergebnissen bei der Gegenstromverteilung ist aber kein Anzeichen für das Vorliegen einer vierten Lupulon-Komponente zu erkennen¹⁸⁾.

Wir synthetisierten das im Gegensatz zu Ad-Lupulon (Ic) recht beständige 1-[β -Methyl-valeryl]-3.3.5-tris-[γ , γ -dimethyl-allyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Id; Schmp. 91°) und sein Hexahydro-Derivat Vd (Schmp. 103°) nach Standard-Methoden.



Zweifellos wird man in Zukunft noch weitere Analoga des Humulons und Lupulons auffinden, eventuell auch solche, in denen die γ, γ -Dimethyl-allyl-Gruppen abgewandelt sind. Dafür sprächen zunächst Befunde von G. A. Howard und A. R. Tatchell²⁵), die bei der Ozonisierung von (aus englischem Hopfen isoliertem) Humulon (VIIa) und Co-Humulon (VIIb) neben Aceton erhebliche Mengen (bis zu 30 Mol.-%) Acetaldehyd erhielten (entspr. einem β -Methyl-butetyl-Rest). Das Entstehen von Acetaldehyd läßt sich aber zwangslässig auch auf Basis der Formeln VIIa bzw. b erklären, wenn man annimmt, daß das Humulon-ozonid bei der angewandten reduktiven Spaltung teilweise auch noch eine Hydrogenolyse²⁶) erleidet, gemäß:



Das einfachste Analogon des Co-Lupulons mit Methyl- an Stelle der Prenyl-Gruppen ist bereits in der Natur aufgefunden worden. So besteht nach A. J. Birch²⁶⁾ das sogen. Tasmanon²⁷⁾, Bestandteil des Eukalyptus-Öls, aus einem Gemisch von 3-Methyl-5-isobutyryl- (VIII, R = COCH(CH₃)₂²⁸⁾) und 3 - Methyl - 5 - acetyl - filicinsäure (VIII,

²⁵) J. chem. Soc. [London] 1954, 2400.

²⁸) Privatmitteilung.

²⁷⁾ V. M. Trikojus u. D. E. White, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales **66**, 279 [1933]: dort frühere Literatur.

28) Synthese des Tasmanons: W. Riedl u. K. H. Risse, Veröffentlichung in Vorbereitung.

$R = COCH_3$)¹⁰⁾, stellt also ein interessantes Brückenglied zwischen den Hopfenbitterstoffen und den Filixkörpern dar.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe zu besonderem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Isolierung der natürlichen Lupulon-Gemische (Ia, b, c, d)

200 g trockener Hopfen wurden in üblichen Weise²⁹⁾ unter Methanol homogenisiert, das extrahierte Hopfenmehl abgenutscht und mit Methanol gewaschen. Die vereinten Methanol-Extrakte wurden nach Verdünnen mit dem gleichen Volumen 2-proz. währ. Schwefelsäure erschöpfend mit Hexan (Sdp. 60–69°) ausgeschüttelt und die Hexan-Extrakte i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Die harzigen Rückstände wurden vereint in Methanol gelöst und durch Zugabe von Bleiacetat (geringer Überschuß) Humulon (VIIa) und Begleiter (VIIb, c)³⁰⁾ als schwerlösliche Bleisalze gefällt. Das Filtrat wurde, nach Fällung der überschüss. Bleionen mit Schwefelsäure, wiederum erschöpfend mit Hexan ausgeschüttelt. Diese Extrakte enthalten die gesamten Lupulone, einige harzige Begleiter noch nicht geklärter Konstitution (sogen. „ α - und β -Weichharz“) und äther. Öl. Sie wurden wie folgt weiter aufgearbeitet:

a) Bei amerikanischem Hopfen (Idaho, Ernte 1955) wurden die Hexan-Extrakte (500 ccm) auf 80 ccm eingeengt, 24 Stdn. im Eisschrank belassen und die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt: 7.40 g vom Schmp. 90.5–93° (= „Spitzenfraktion“), nach einmaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol sehr reines Isobutyro-lupuphenon (Ib; „Co-Lupulon“) vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit synthet. Ib) 93–94° (Hydrierung zu Vb vergl. unten).

Die Hexan-Mutterlauge wurde i. Vak. eingedampft, der harzige Rückstand in Benzol gelöst und an Kieselgel³¹⁾ (Vol. 38 ccm) chromatographiert³²⁾. Die ersten 10 ccm Eluat wurden verworfen, die folgenden 100 ccm hinterließen nach Eindampfen i. Vak. 11.95 g Harz, aus dem beim Stehenlassen in Hexan 0.58 g Prismen vom Schmp. 78–83° auskristallisierten. Die Hexan-Mutterlauge dieser zweiten Kristallfraktion wurde schließlich mit 3 × 30 ccm gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung in 50-proz. Methanol¹⁰⁾ ausgeschüttelt und das beim Ansäuern resultierende Öl in Hexan aufgenommen. Nach Eindampfen des letzteren hinterblieben 7.57 g gelbliches, harziges Lupulon-Gemisch (Ia, b, c und d?), das vereint mit der Kristallfraktion vom Schmp. 78–83° (0.58 g) mit Alkali/Wasserstoffperoxyd (vergl. unten) abgebaut wurde. Die Gesamtausbeute an Lupulonen aus Idaho-Hopfen betrug 7.5%, wobei etwa die Hälfte als Co-Lupulon (Ib) vorlag.

b) Bei deutschem Hopfen (Hallertau, Ernte 1955) stellte die wie bei a) erhaltene Spitzenfraktion (0.80 g) vom Schmp. 92–93° bereits ein Gemisch aus Ia und Ib dar (Hydrierungsprodukt: Schmp. 123–129°, vergl. unten). Die IR-Spektren³¹⁾ ähneln denen von synthet. Ia und von „englischem Lupulon“³²⁾ (wohl hauptsächlich Ib), und insbesondere fehlten die für endständige Vinyl-Gruppen charakteristischen Banden³³⁾.

Die zweite Fraktion (4.36 g) vom Schmp. 87–89° erwies sich laut Abbau mit Alkali/Wasserstoffperoxyd und Hydrierungsergebnis (vergl. unten) als hauptsächlich aus Isovalero-lupuphenon (Ia; Lupulon) bestehend. Die Gesamtausbeute an Lupulonen aus Hallertau-Hopfen betrug 6.2%.

²⁹⁾ E. Schild u. W. Riedl, Brauwissenschaft, 1952, 81.

³⁰⁾ Verfahren wie früher bei Lupulon¹⁾ und Lupulal⁹⁾.

³¹⁾ Die Messung der IR-Spektren verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen der Herren Professor Reppe u. Dr. Hummel, Badische Anilin- & Soda-fabrik, Ludwigshafen a. Rhein.

³²⁾ G. A. Howard u. J. R. A. Pollock, J. chem. Soc. [London] 1952, 1902.

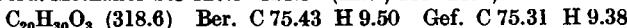
³³⁾ D. Barnard, L. Bateman, A. J. Harding, H. P. Koch, N. Sheppard u. G. B. B. M. Sutherland, J. chem. Soc. [London] 1950, 915; M. F. Carroll, R. G. Mason, H. W. Thompson u. R. C. S. Wood, ebenda 1950, 3457.

Abbau mit Alkali/Wasserstoffperoxyd

1. Von Hallertau-Lupulon (Ia, b, c)

4.0 g Hallertau-Lupulon vom Schmp. 87–89° (2. Frakt.) wurden, wie von G. A. Howard und Mitarb.⁴⁾ bei synthet. Lupulon (Ia) beschrieben, in 200 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst, durch Glaswolle filtriert und mit 16 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung versetzt. Dabei wurde die Lösung unter anfänglicher Wärmeentwicklung dickflüssig bis gelartig. Nach 5 stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde innerhalb von 30 Min. in eine Mischung aus 40 g konz. Schwefelsäure und 500 g Eis eingerührt. Die dabei ausfallende Lupuloxinsäure (IV) wurde am nächsten Tag abgenutscht und aus verd. Alkohol mehrmals umkristallisiert: 1.06 g (30.3% d. Th.) vom Schmp. 106.5 bis 108.5° (Zers.) (Lit.⁴⁾ 107–108° (Zers.)).

Lupulenol: 0.85 g Lupuloxinsäure wurden in Toluol decarboxyliert⁴⁾; das auskristallisierende Lupulenol (0.47 g = 63% d. Th.) schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol bei 120.5–121.5° (Lit.⁴⁾ 118–119°).



Fettsäuren: Das von IV befreite, schwefelsaure Filtrat wurde erschöpfend mit Äther extrahiert und der Äther-Auszug dreimal mit je 12 ccm gesätt. wäbr. Natriumhydrogen-carbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinten Alkali-Extrakte wurden angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt, erschöpfend ausgeäthert und die Äther-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers verblieben 985 mg eines ölichen Säuregemisches.

40 mg hiervon wurden, in 2 ccm Methanol gelöst, papierchromatographiert (Schleicher & Schüll Nr. 2043 b; Lösungsmittel: *n*-Butanol, gesättigt mit 5*n* NH₄OH; Entwicklungsmittel: Bromkresolpurpur (0.04-proz. in Formalin und Äthanol (1:5))¹⁴⁾. Es wurden zwei Flecken mit den *R*_F-Werten 0.29 und 0.42 erhalten, die nach Vergleichschromatogrammen der Isobuttersäure (aus Ib) und der Isovaleriansäure (aus Ia stammend) entsprachen. Auf das Vorhandensein auch von Methyläthylessigsäure (aus Ic) können wir nicht mit Sicherheit schließen, da die *R*_F-Werte sehr ähnlich sind.

Die verbliebenen 945 mg Fettsäure-Gemisch wurden in eine bei 130–160° (282 mg) und eine bei 160–190° siedende Fraktion (220 mg) getrennt. Aus beiden konnte in üblicher Weise nur Isovaleriansäure-*p*-bromphenacylester (Schmp. und Misch-Schmp. 66–67°) rein abgetrennt und identifiziert werden, entspr. einem überwiegenden Gehalt an Ia in Hallertau-Lupulon.

2. Von Idaho-Lupulon (Ib, a, c)

7.57 g des harzigen und 0.58 g des krist. (Schmp. 78–83°) Lupulon-Gemisches aus Idaho-Hopfen wurden analog abgebaut. Dabei isolierten wir 2.10 g (29.6% d. Th.) Lupuloxinsäure (IV) vom Schmp. 106–108° (Zers.) und 1.83 g Fettsäure-Gemisch. Papierchromatographisch¹⁴⁾ gab sich die Anwesenheit von mindestens 3 Säuren (*R*_F-Werte 0.29; 0.42; 0.56) zu erkennen, die nach Vergleichschromatogramm Isobuttersäure (aus Ib), Isovaleriansäure (aus Ia) und 3-Methyl-valeriansäure (aus Id?) entsprachen. Methyläthylessigsäure (aus Ic) war wegen der ähnlichen *R*_F-Werte nicht zu erkennen. Das Fettsäure-Gemisch wurde wiederum destilliert und in den unter 190° siedenden Fraktionen konnten wir hier nur Isobuttersäure als *p*-Brom-phenacylester (Schmp. und Misch-Schmp. 74–75°), eindeutig identifizieren (entspr. einem überwiegenden Gehalt an Ib in obiger Idaho-Lupulon-Fraktion).

Die Phlor-acylophenone (VIa–d) wurden nach der für Phlor-isobutyrophenon (VIb) und Phlor-isovalerophenon (VIa) bereits beschriebenen Methode⁹⁾ durch Umsetzung von Phloroglucin und dem entsprechenden Säurechlorid mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff/Nitrobenzol dargestellt.

Phlor- α -methyl-butyrophenon (VIc), Ausb. 31% d. Th., fällt als Hydrat vom Schmp. 61–64°³⁴⁾ an, das beim Entwässern in der Trockenpistole zu einem spröden Harz verschmilzt und als solches verwendet wurde.

³⁴⁾ G. A. Howard u. A. R. Tatchell, Chem. and Ind. 1954, 992.

Phlor- β -methyl-valerophenon (VId) wurde mit 32% Ausbeute erhalten. Der Schmp. des gelblichen Rohprodukts liegt bei 122–125°. Zur Analyse wurde bei 150 bis 170°/0.1 Torr sublimiert und dann aus Äther/Petroläther umkristallisiert: Kristallbüschel vom Schmp. 129–130°, leicht löslich in Alkohol, Äther, schwer in Hexan und Wasser, die in alkohol. Lösung violette Eisenchlorid-Reaktion ergeben.

$C_{12}H_{16}O_4$ (224.3) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 63.99 H 7.45

Synthese der Lupulone Ia–d

1. 1-Isobutyryl-3.3.5-tris-[γ,γ -dimethyl-allyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Ib, „Isobutyro-lupuphenon“⁹, „Co-Lupulon“¹⁴), Schmp. 94°, vergl. l. c.¹⁰), Tafel 5, Nr. 17; der Misch-Schmp. mit natürl. Colupulon (Ib, Schmp. 93–94°) aus Idaho-Hopfen lag bei 93–94°.

2. 1-Isovaleryl-3.3.5-tris-[γ,γ -dimethyl-allyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Ia, „Isovalero-lupuphenon“, Lupulon^{1,10}), Schmp. 93°, vergl. l. c.¹⁰), Tafel 5, Nr. 18; die IR-Spektren³¹ ähneln denen des „englischen Lupulons“³² (wohl hauptsächlich Ib).

3. 1-[α -Methyl-butyryl]-3.3.5-tris-[γ,γ -dimethyl-allyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Ic, „ α -Methyl-butyro-lupuphenon“, „Ad-Lupulon“): 5.71 g (27.2 mMol) Phlor- α -methyl-butyrophenon (VIc) wurden mit einer Natrium-methylat-Lösung aus 1.85 g Natrium (3 × 27.2 mVal) und mit 12.17 g Prenylbromid (3 × 27.2 mMol) in insgesamt 30 ccm Methanol wie üblich¹⁰) umgesetzt und nach der „Hexan/Methanol“-Methode¹⁰) aufgearbeitet. Das aus der Natriumcarbonat-Fraktion beim Ansäuern ausgefallene Öl (4.61 g) wurde scharf getrocknet und in Benzol-Lösung an Kieselgel¹³) (Säulenhöhe 6 cm, Durchm. 1.9 cm) chromatographiert³⁰). Die ersten 20 ccm benzolisches Eluat ergaben nach Eindampfen i. Vak. 3.43 g hellgefärbtes Harz, das in 3 ccm Hexan (60–69°) gelöst wurde. Nach mehrtagigem Stehenlassen bei etwa –5° schieden sich insgesamt 0.64 g (5.7% d. Th.) Prismen vom Schmp. 68–78° ab, nach Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser oder Methanol/Wasser vom Schmp. 89.5–90°. Ic ergibt in Alkohol die rotbraun-weinrote Eisenchlorid-Reaktion der Lupulone; es verharzt, bei Zimmertemperatur aufbewahrt, innerhalb weniger Tage.

$C_{26}H_{38}O_4$ (414.6) Ber. C 75.32 H 9.24 Gef. C 75.76 H 9.49 Mol.-Gew. 406 (titrimetr.)

4. 1-[β -Methyl-valeryl]-3.3.5-tris-[γ,γ -dimethyl-allyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Id, „ β -Methyl-valero-lupuphenon“): aus 3.4 g Phlor- β -methyl-valerophenon (VId) wurden nach einem zum voranstehenden analogen Ansatz 0.52 g (8.1% d. Th.) Id vom Schmp. 90.5–91° erhalten.

$C_{27}H_{40}O_4$ (428.6) Ber. C 75.66 H 9.41 Gef. C 75.91 H 9.88 Mol.-Gew. 410 (titrimetr.)

Hydrogenolysen

Synthet. (Ia) und Hallertau-Lupulon vom Schmp. 92–93° (Ia, b, „Spitzenfraktion“) und vom Schmp. 87–89° (Ia, b, c; 2. Frakt.) ergaben, entspr. einem überwiegenden Gehalt an Ia, bei der Hydrogenolyse mit H_2 /Palladiumchlorid nach W. Wöllmeyer³) 4-Desoxy-tetrahydro-humulon (IIa; Tribenzoat Schmp. 164–165° (Lit.^{3,4}) 164–166°) und durch dessen Oxydation (Luftsauerstoff/methanol. Bleiacetat-Lösung³) Tetrahydro-humulon (IIIa) vom Schmp. 82–84° (Lit.^{3,4}) 82–84°).

Es traten, wie zu erwarten, keine wesentlichen Unterschiede in der Hydrogenolysegeschwindigkeit auf²).

Hexahydro-lupulone

A. Durch Hydrierung (PtO_2)

1. 1-Isobutyryl-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Vb, „Hexahydro-isobutyro-lupuphenon“, „Hexahydro-co-lupulon“)

a) Aus synthet. Co-Lupulon (Ib): 500 mg Isobutyro-lupuphenon (Ib) wurden in 15 ccm Methanol mit 80 mg PtO_2 auf übliche Weise²) hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde mit Wasser verdünnt: 420 mg (84% d. Th.) Prismen vom Schmp. 140–140.5°, nach Umkristallisieren aus Hexan oder Methanol/Wasser vom Schmp. 141°⁷).

Hexahydro-co-lupulon (Vb), von J. F. Carson⁶) als Hexahydro-lupulon (Va) angesehen, besitzt die dort⁶) beschriebenen Eigenschaften. Es ist in Hexan schwerer löslich als Va; UV-Spektrum s. Abbildung.

$C_{25}H_{42}O_4$ (406.6) Ber. C 73.85 H 10.41 Gef. C 73.61 H 10.34 Mol.-Gew. 398 (titrimetr.)

b) Aus natürl. Co-Lupulon (Ib, aus Idaho-Hopfen): Die zu a) analoge Hydrierung der Ib-Spitzenfraktion vom Schmp. 93–94° aus Idaho-Hopfen ergab 72% d. Th. Hexahydro-co-lupulon (Vb) vom Schmp. 139–140°, nach einmaligem Umkristallisieren aus Hexan vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit synthet. Vb) 140–141°.

c) Aus natürl. Ia,b-Gemisch aus Hallertau-Hopfen: Bei der Hydrierung von 500 mg der aus Hallertau-Hopfen erhaltenen Spitzenfraktion (Ia, b) vom Schmp. 92–93° erhielten wir beim Verdünnen mit Wasser 78% eines Va,b-Gemisches vom Schmp. 123 bis 129°, nach einmaligem Umkristallisieren aus Hexan vom Schmp. 128–130°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol oder Hexan¹⁷⁾) erhielten wir schließlich 27 mg vom Schmp. 134–137°, entspr. noch nicht ganz reinem Vb.

2. 1-Isovaleryl-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Va, Hexahydro-lupulon, „Hexahydro-isovalero-lupuphenon“)

a) Aus synthet. Lupulon (Ia): 500 mg Ia nahmen bei der Hydrierung mit 80 mg PtO_2 96 ccm H_2 (3 Moll.) auf. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 430 mg Hexahydro-lupulon (Va) (85% d. Th.), kleine Prismen vom Schmp. 106.5–108°. Nach Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol erhält man Hexahydro-lupulon (Va) in farblosen Prismen vom Schmp. 110–111°^{5,7)}, die in Alkohol rotbraun-weinrote Eisenchlorid-Reaktion ergeben und sich, in Methanol gelöst, mit 0.1n NaOH scharf einbasisig titrieren lassen (Indikator Phenolrot); UV-Spektrum s. Abbildung.

$C_{26}H_{44}O_4$ (420.5) Ber. C 74.28 H 10.54

Gef. C 74.30, 74.46 H 10.20, 10.52 Mol.-Gew. 416 (titrimetr.)

b) Aus natürl. Ia,b,c-Gemisch aus Hallertau-Hopfen: 5.0 g des Lupulon-Gemisches vom Schmp. 87–89° (2. Frakt.) wurden wie üblich hydriert. Das beim Verdünnen mit Wasser auskristallisierende Hexahydro-lupulon-Gemisch (Va, b, c) schmolz bei 100–108° (2.93 g, 59% d. Th.). Durch zweimaliges Umkristallisieren aus absolutem Methanol bei –15° stieg der Schmp. auf 102–108° (1.25 g), durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol/Wasser auf 109–112°. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus Hexan¹⁷⁾ stieg der Schmp. auf 113–118°, 118–123° und schließlich (0.4 g) auf 119 bis 125° (entspr. einem Vb-reichen Va,b-Gemisch). Aus den Hexan-Mutterlaugnen wurden durch Einengen 0.3 g Prismen vom Schmp. 109–111° erhalten, nach Misch-Schmp. (110°) identisch mit synthet. Hexahydro-lupulon (Va).

3. 1-[α -Methyl-butyryl]-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Vc, „Hexahydro-ad-lupulon“): Die analoge Hydrierung von 500 mg Ic ergab 415 mg Vc (82% d. Th.) vom Schmp. 107–109°, nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser und dann aus Hexan vom Schmp. 111–112°.

$C_{26}H_{44}O_4$ (420.5) Ber. C 74.26 H 10.54 Gef. C 74.67 H 10.50 Mol.-Gew. 419 (titrimetr.)

4. 1-[β -Methyl-valeryl]-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Vd, Hexahydro- β -methyl-valero-lupuphenon): Die Hydrierung des entspr. Triprenyl-Analogons Id (200 mg) ergab 150 mg (75% d. Th.) Vd in Form von Prismen vom Schmp. 102.5–103°.

$C_{27}H_{46}O_4$ (434.6) Ber. C 74.61 H 10.67 Gef. C 74.83 H 10.48 Mol.-Gew. 429 (titrimetr.)

5. 1-Propionyl-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (V, R = $CO \cdot CH_2 \cdot CH_3$): Die analoge Hydrierung des Propio-lupuphenons (I, R = $CO \cdot CH_2 \cdot CH_3$)¹⁰⁾ ergab V, R = $CO \cdot CH_2 \cdot CH_3$ (92%), nach Schmp. und Misch-Schmp. 144° identisch mit durch Kern-Isoamylierung von Phlor-propiophenon (VI, R = $CO \cdot CH_2 \cdot CH_3$) gewonnener Substanz (vergl. l.c.¹⁰⁾), Tafel 5, Nr. 15).

B. Synthesen durch Kern-trialkylierung der Phloracylophenone

1. 1-Isobutyryl-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Vb, „Hexahydro-co-lupulon“): 4.0 g (20.2 mMol) Phlor-isobutyrophenon (VIb) wur-

den mit einer Natriummethylat-Lösung aus 1.41 g Natrium (3×20.2 mVal) und mit 20.2 g Isoamyljodid (5×20.2 mMol) wie üblich¹⁰⁾ umgesetzt und nach der „Hexan/Methanol“-Methode¹⁰⁾ aufgearbeitet. Beim Ansäuern der Natriumcarbonat-Fraktion fiel Vb in Form eines allmählich erstarrenden Öles aus: Nach Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser, Methanol/Wasser oder Hexan vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit durch Hydrierung gewonnenem Vb) 141°.

$C_{25}H_{42}O_4$ (406.6) Ber. C 73.85 H 10.41 Gef. C 73.82 H 10.40

2. 1-Isovaleryl-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Va, Hexahydro-lupulon): 3.0 g Phlor-isovalerophenon (VIa) wurden, wie bei 1. beschrieben, isoamyliert und nach der „Hexan“-Methode¹⁰⁾ aufgearbeitet. Das aus der Hexan-Schicht durch Eindampfen i. Vak. erhaltene rotgefärbte Harz (6.13 g) wurde, in 10 ccm Benzol gelöst, an einer Kieselgelsäule¹³⁾ (Vol. 40 ccm) chromatographiert und mit 200 ccm Benzol entwickelt³⁰⁾. Die ersten 30 ccm Eluat ergaben beim Eindampfen 2.0 g rötliches Harz, das aus 6 ccm Hexan in Prismen kristallisierte (1.4 g, 23.4% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol erhält man Va vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit durch Hydrierung gewonnenem Va) 110–111°.

$C_{26}H_{44}O_4$ (420.6) Ber. C 74.24 H 10.54 Gef. C 74.15 H 10.47

3. 1-[α -Methyl-butyryl]-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Vc, „Hexahydro-ad-lupulon“): 4.0 g Phlor- α -methyl-butyrophenon (VIc) ergaben bei der analogen Isoamylierung (Aufarbeitung: „Benzol/Methanol.“¹⁰⁾) 17% d. Th. Vc vom Schmp. und Misch-Schmp. 110–112°.

4. 1-[β -Methyl-valeryl]-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Vd): Ein analoger Ansatz mit 5.0 g Phlor- β -methyl-valerophenon (VId) ergab 1.12 g (11.5%) Vd vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit durch Hydrierung gewonnenem Vd) 102–103°.

5. 1-Acetyl-3.3.5-tris-[β -methyl-butyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4)¹⁰⁾: 4.0 g (23.8 mMol) Phloracetophenon (VI, R = $COCH_3$) wurden mit Natriummethylat-Lösung (3×23.8 mMol) und 24 g 1-Jod-2-methyl-butan³⁵⁾ (5×23.8 mMol) nach dem Standard-Verfahren¹⁰⁾ umgesetzt und nach 5 Tagen mittels der „Hexan/Methanol“-Methode¹⁰⁾ aufgearbeitet. Das beim Ansäuern ausgefallene Öl (4.0 g) kristallisierte aus Eisessig/Wasser: 1.53 g (17% d. Th.) Prismen vom Schmp. 106°. Nach weiterem Umkristallisieren aus verd. Methanol, verd. Eisessig oder Hexan (mäßig löslich) erhält man die Verbindung in farblosen Prismen vom Schmp. 112–113°, die in Alkohol rotbraun-weinrote Eisenchlorid-Reaktion ergeben.

$C_{23}H_{38}O_4$ (378.5) Ber. C 72.97 H 10.12 Gef. C 73.15 H 9.75 Mol.-Gew. 370 (titrimetr.)

C. Synthesen durch Mono-alkylierung von 3.5-Diisoamyl-phlor-isovalerophenon (IIa)

1. 1-Isovaleryl-3.3.5-triisoamyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (Va, Hexahydro-lupulon)

a) 5.46 g (13.2 mMol) synthet. Lupulon (Ia), gelöst in 50 ccm Methanol, wurden nach Zugabe von 200 mg $PdCl_2$ in 1 ccm Wasser und einer Lösung von 100 mg Gummi arabicum in 10 ccm Methanol hydriert^{2,3)}. Nach Aufnahme von 3.6 Moll. H_2 kam die Reaktion zum Stillstand. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die eine Hälfte des IIa enthaltenden Filtrats mit einer Natriummethylat-Lösung aus 0.17 g Natrium (6.6 mVal) und 5 ccm Methanol sowie mit 2.60 g Isoamyljodid (2×6.6 mMol) versetzt und nach 12-tägig. Aufbewahren bei Zimmertemperatur nach der „Hexan“-Methode¹⁰⁾ aufgearbeitet. Das resultierende Öl (2.70 g) wurde mit 150 ccm Benzol an Kieselgel¹³⁾ (Vol. 30 ccm) chromatographiert³⁰⁾. Die ersten 30 ccm Eluat hinterließen ein gelbliches Öl (1.82 g), das nach der „Hexan/Methanol“-Methode¹⁰⁾ weiter gereinigt wurde. Beim Ansäuern der methanol. Hydrogencarbonat-Lösung resultierten 0.86 g Harz, das, in 10 ccm Eisessig gelöst, unter Kühlung langsam mit 2 ccm Wasser gefällt wurde. Aus der mil-

³⁵⁾ D. H. Brauns, J. Res. nat. Bur. Standards 18, 315 [1937].

chigen Suspension kristallisierten über Nacht 168 mg (7.5% d. Th. auf Ia bezogen) große Prismen vom Schmp. 99–104° aus, nach Umkristallisieren aus verd. Eisessig vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit durch Hydrierung (A) oder Tri-isoamylierung (B) gewonnenem Va) 110–111°.

b) Der analoge Ansatz, ausgehend von Hallertau-Lupulon (Ia + Ib,c-Gemisch) vom Schmp. 87–89°, lieferte bei der Mono-isoamylierung 9.45% „Hexahydro-lupulon“ vom Schmp. 99–104°, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser und Hexan vom Schmp. 108–110°; Misch-Schmp. mit reinem Va (110–111°): 107–110°⁵⁾.

Va: $C_{26}H_{44}O_4$ (420.6) Ber. C 74.26 H 10.54 Gef. C 74.00 H 10.56

Durch weiteres Umkristallisieren aus Hexan¹⁷⁾ ließ sich die Substanz jedoch trennen in zwei Fraktionen vom Schmp. 114–117.5° (Vb-haltiges Va) und vom Schmp. 103–107° (unreines Va). Es entspricht dies dem aus obiger Lupulon-Fraktion resultierten IIa + b,c-Gemisch.

2. 1-Isovaleryl-3,5-diisoamyl-3-[β -methyl-butyl]-cyclohexadien-(1,5)-diol-(2,6)-on-(4)¹⁸⁾: Die andere Hälfte der nach 1a) erhaltenen IIa-Lösung wurde analog mit Natriummethylat (6.6 mMol) und 2.6 g 1-Jod-2-methyl-butanol¹⁹⁾ (2×6.6 mMol) umgesetzt und aufgearbeitet. Das dabei resultierende Öl (2.87 g) wurde an Kieselgel¹³⁾ chromatographiert²⁰⁾. Die ersten 7 ccm Eluat hinterließen 1.52 g Öl, das nach „Hexan/Methanol“¹¹⁰⁾ (0.34 g Öl) und Umfällen aus Eisessig/Wasser 0.19 g (6.8% d. Th.) vom Schmp. 93–95° ergab. Die Verbindung kristallisiert aus verd. Methanol, verd. Eisessig oder Hexan in Prismen vom Schmp. 102–103° und zeigt in Alkohol die rotbraun-weinrote Eisenchlorid-Reaktion der Lupulone.

$C_{26}H_{44}O_4$ (420.6) Ber. C 74.26 H 10.54 Gef. C 73.58 H 10.72

266. Heinz Krebs, Jürg Albrecht Wagner und Josef Diewald: Über die chromatographische Spaltung von Racematen III. Versuche zur Aktivierung organischer Hydroxy- und Aminoverbindungen mit asymmetrischem C-Atom

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 13. April 1956)

Organische Racemate lassen sich häufig an Stärke teilweise zerlegen, wenn die Moleküle mehrere Gruppen enthalten, die mit den Hydroxylgruppen der Stärke Wasserstoffbrückenbindungen eingehen. Ist das asymmetrische C-Atom mit einem großen starren Rest (z. B. Phenyl) sowie unmittelbar mit einer adsorptiv wirksamen Gruppe (-CO₂H, -OH, -NH₂) verbunden, so macht sich die Asymmetrie im allgemeinen an der Oberfläche der Molekel genügend bemerkbar, um eine selektive Adsorption an Stärke zu bewirken. Es lassen sich insbesondere Mandelsäure und ihre Derivate sowie benzoylierte Aminosäuren chromatographisch an Stärke bis zu einem gewissen Ausmaß aktivieren.

Nachdem sich gezeigt hatte^{1,2)}, daß man häufig oktaederförmig gebaute anorganische racemische Komplexe auf chromatographischem Wege mit Hilfe von Stärke teilweise in die Antipoden zerlegen kann, war zu erwarten, daß auch geeignete organische Racemate der chromatographischen Zerlegung an Stärke zugänglich sein sollten.

¹⁾ H. Krebs u. R. Rasche, Z. anorg. allg. Chem. **276**, 236 [1954].

²⁾ H. Krebs u. J. Diewald, Z. anorg. allg. Chem. im Druck.