

Diacetat: Schmp. 84° (86°¹⁴⁾).

*UV-Absorptionsspektrum*¹⁰⁾ (in Äthanol): λ_{max} 270.0 m μ (ϵ 680); λ_{min} 250.0 m μ . (ϵ 280).

b) aus 2-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloroglucin (IVa): 0.15 g IVa wurden in 5 ccm 5-proz. Kalilauge gelöst und unter Kühlung auf pH 2 angesäuert: 0.12 g (80% d. Th.) Va vom Schmp. und Misch-Schmp. (aus a)) 156°.

Bei Cyclisierungs-Versuchen mit *Eisessig/Schwefelsäure* (analog Peucenin²⁾) oder *Bromwasserstoffssäure/roter Phosphor* (analog Ostheno¹¹⁾) wurden hochschmelzende, uneinheitliche Produkte erhalten.

6-Acetyl-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-chroman (Vb)

a) aus 3-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloracetophenon (IVb): 0.3 g IVb, gelöst in 6 ccm 10-proz. Kalilauge, ergaben beim Ansäuern auf pH 2 0.28 g eines Gemisches (Schmp. 125–132°), aus dem sich durch fraktionierte Kristallisation 45 mg (15% d. Th.) Vb in hellgelben Prismen vom Schmp. 228°⁷⁾ isolieren ließen. Die Eisenchlorid-Reaktion in Alkohol war purpurvioletten⁷⁾.

b) nach Hoesch, aus 2-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloroglucin (IVa): Die Mischung aus 0.3 g IVa, 0.15 g Acetonitril und 1 g Zinkchlorid in 8 ccm Äther wurde bei –15° mit Chlorwasserstoff gesättigt und nach 6 tägig. Aufbewahren bei Raumtemperatur wie üblich aufgearbeitet: nach fraktionierter Kristallisation aus Benzol, dann aus Methanol 25 mg (7% d. Th.) Vb vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit a) 228°⁷⁾.

—————

HERBERT HÜBNER^{*)} und WOLFGANG RIEDL

Zur Konstitution des Xanthohumols

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 27. August 1959)

Es wird gezeigt, daß der aus Xanthohumol durch Alkali-Abbau entstehende 2-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloroglucin-x-methyläther mit dem 1-Methyläther identisch sein dürfte. Die Synthese des Xanthohumol-dimethyläthers (Kondensation von 3-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloracetophenon-4,6-dimethyläther mit Anisaldehyd) steht in Einklang mit der Konstitution des Xanthohumols als 4,2'.6'-Trihydroxy-4'-methoxy-3'-[γ,γ -dimethyl-allyl]-chalkon.

Für Xanthohumol^{1, 2)}, einen orangegelben Farbstoff aus Hopfen (*humulus lupulus*), haben M. VERZELE und Mitarbb.³⁾ die Konstitution als Chalkon I vorgeschlagen. Diese Auffassung beruhte im wesentlichen auf den Ergebnissen des Alkali-Abbaues, wobei *p*-Hydroxy-benzaldehyd, Essigsäure und ein 2-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloroglucin-x-methyläther vom Schmp. 54–55° isoliert worden waren. Da die Konstitution des letzteren unbekannt blieb, waren an sich keine Aussagen über die relative Stellung der Methoxyl-, γ,γ -Dimethyl-allyl- und *p*-Hydroxy-cinnamoyl-Gruppen zueinander möglich. Da Xanthohumol aber bei der Isomerisierung in alkalischer

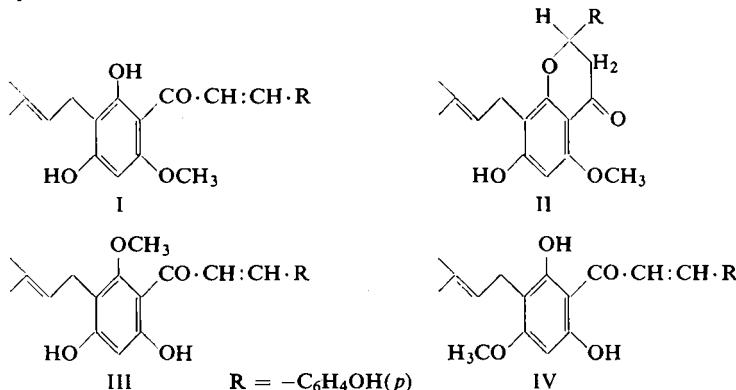
^{*)} Aus der Dissertation. H. HÜBNER, Techn. Hochschule München 1959.

¹⁾ SEYFFERT, Z. ges. Brauwes. 6, 31 [1892].

²⁾ F. B. POWER, F. TUTIN und H. ROGERSON, J. chem. Soc. [London] 103, 1267 [1913].

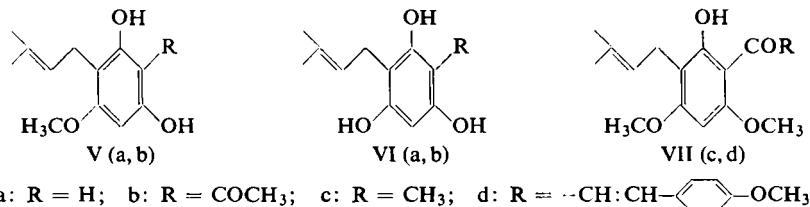
³⁾ M. VERZELE, J. STOCKX, F. FONTIJN und M. AUTEUNIS, Bull. Soc. chim. belges 66, 452 [1957].

Lösung nur *ein* Flavanon („Isoxanthohumol“, II) lieferte, gelangten M. VERZELE und Mitarbb.³⁾ zu der Formulierung I, mit nur einer freien Hydroxylgruppe in *o*-Stellung zum Acyl-Rest.



Von den theoretisch möglichen Formulierungen als 3-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloracylophenon-2-(III), -4-(IV) oder -6-methyläther (I) erschien uns die als 4-Methyläther (IV) die wahrscheinlichste.

So werden 3-Alkyl-phloracylophenone vorzugsweise in 4-, dann in 4,6-Stellung *O*-methyliert⁴⁾, weil die Reaktionsfähigkeit der zum Acyl-Rest *o*-ständigen Hydroxylgruppen durch Chelatbildung herabgesetzt ist. Nimmt man an, daß auch bei der Biosynthese des Xanthohumols der bevorzugte Methylierungsweg (zu IV) beschritten wird, so sollte das Alkali-Abbauprodukt vom Schmp. 54–55°³⁾ mit 2-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloroglucin-1-methyläther (Va) identisch sein.



a: R = H; b: R = COCH₃; c: R = CH₃; d: R = –CH:CH—(C₆H₄—OCH₃)_n—

Die Synthese von Va gelang leicht nach Kenntnis des Grundkörpers 2-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloroglucin (VIa)⁵⁾: 3-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloracetophenon (VIb) lieferte mit 1.5 Moll. Diazomethan in äther. Lösung nebeneinander den 4-Methyläther Vb (15% d. Th.) und den 4,6-Dimethyläther VIIc (25% d. Th.). Die alkalische Hydrolyse von Vb und vorsichtiges Ansäuern ($p_{\text{H}} 4–5$)^{5,6)} ergab Va. In der Tat zeigten UV-Absorptionsspektrum (vgl. Versuchsteil) und Schmpp. von Va und Derivaten befriedigende Übereinstimmung mit den Angaben³⁾ für das Xanthohumol-Abbauprodukt.

4) A. ROBERTSON und W. F. SANDROCK, J. chem. Soc. [London] 1933, 823.

5) R. MITTELDORF und W. RIEDL, Chem. Ber. 92, 309 [1959], voranstehend.

6) Die Tendenz zum Chroman-Ringschluß⁵⁾ ist, durch die Methylierung einer der zum γ,γ -Dimethyl-allyl-Rest *o*-ständigen Hydroxylgruppen, merklich herabgesetzt.

Vergleich von synthet. und aus Xanthohumol erhaltenem 2-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloroglucin-1-methyläther (Va) und Derivaten

Schmp., synthet.		Schmp., „natürl.“ ³⁾
55 – 56°	2-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloroglucin-1-methyläther (Va)	54 – 55°
152°	Bis-[3,5-dinitro-benzoat]	157°
99°	Hydrierungsprodukt (2-Isoamyl-phloroglucin-1-methyläther)	100°
170 – 171°	Bis-[3,5-dinitro-benzoat]	174°

Die Konstitution I für Xanthohumol war damit ausgeschlossen. Die weitere Entscheidung zwischen III und IV zugunsten der letzteren gelang wie folgt:

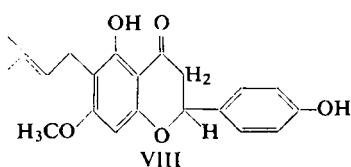
In 3-Alkyl-phloracylophenonen ist die Hydroxylgruppe in 2-Stellung am schwierigsten methylierbar (Chelatbildung und sterische Hinderung)⁷⁾. Ein Modellversuch mit 3-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloracetophenon (VIIb) z. B. ergab, daß es nur unter rauen Bedingungen (120 stdg. Kochen mit Dimethylsulfat/Kaliumcarbonat in Aceton) gelingt, den Trimethyläther zu erhalten (vgl. Versuchsteil). Wenn also Xanthohumol nicht schon von vornherein in 2-Stellung methyliert ist (entsprechend III, vgl. auch die Naturstoffe Dracorhodin⁸⁾ und Aspidin⁹⁾), dürfte es nur einen Dimethyläther (VII d) bilden.

M. VERZELE und Mitarbb.³⁾ hatten nun bei der Methylierung von Xanthohumol (drei freie Hydroxylgruppen) mit Methyljodid/Alkali in der Tat nur einen Dimethyläther (Schmp. 127°) erhalten, der sich als alkali-unlöslich erwiesen hatte. In der Tat zeigte sich auch 3-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloracetophenon-4,6-dimethyläther (VIIc), trotz der freien Hydroxylgruppe in 2-Stellung, als unlöslich in 2n NaOH.

Dem Xanthohumol-dimethyläther kommt also die Konstitution VII d, dem *Xanthohumol* die Konstitution IV eines 4,2',6'-Trihydroxy-4'-methoxy-3'-[γ,γ -dimethyl-allyl]-chalkons zu.

Dementsprechend gelang die Synthese des Xanthohumol-dimethyläthers (VII d)

durch Kondensation von VII c mit Anisaldehyd: VII d kristallisierte in Form orangegelber Nadeln vom Schmp. 133° (127°³⁾) und war unlöslich in 2n NaOH.



Xanthohumol (IV) bildet nur ein Flavanon („Isoxanthohumol“, VIII), weil die 2-ständige

Hydroxylgruppe durch Chelatbildung und sterische Hinderung blockiert ist.

Anmerkung am 31. 10. 1959: Die Methylierung von natürl. Xanthohumol¹⁰⁾ mit Methyljodid/Kaliumcarbonat in Aceton¹¹⁾ ergab Xanthohumol-dimethyläther, nach Eigenschaften,

⁷⁾ W. RIEDL und R. MITTELDORF, Chem. Ber. 89, 2589 [1956].

⁸⁾ A. ROBERTSON und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1954, 4638.

⁹⁾ W. RIEDL und R. MITTELDORF, Chem. Ber. 89, 2595 [1956].

¹⁰⁾ Wir danken Herrn Kollegen M. VERZELE, Gent, für eine Probe natürl. Xanthohumols.

¹¹⁾ A. ROBERTSON und F. H. CURD, J. chem. Soc. [London] 1933, 437.

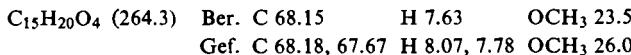
Schmp. (134°) und Misch-Schmp. ($133 - 134^\circ$) identisch mit synthet. VII d. Die obige Synthese ist beweisend für die Konstitution VII d des Xanthohumol-dimethyläthers¹²⁾.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sei für die Unterstützung der Arbeit vielmals gedankt. Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, sind wir für die finanzielle Unterstützung und die Gewährung eines Stipendiums (H. Hübner) zu großem Dank verpflichtet.

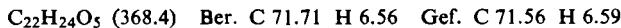
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹³⁾

Methylierung von 3-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloracetophenon (VI b): 15 g (63.5 mMol) VI b¹⁴⁾, gelöst in 200 ccm absol. Äther, wurden innerhalb von 20 Min. bei 0° mit der Lösung von 1.5×63.5 mMol *Diazomethan* in 125 ccm Äther versetzt. Nach 15 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde i. Vak. eingedampft, der krist. Rückstand in 80 ccm Benzol gelöst und zur Entfernung¹⁴⁾ des Ausgangsmaterials mit gesätt. 50-proz. währ.-methanol. Kaliumhydrogencarbonatlösung (14×50 ccm) ausgeschüttelt. Der Rückstand der Benzollösung lieferte nach Digerieren mit 50 ccm heißem Methanol als schwerlöslichen Anteil:

3-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloracetophenon-4,6-dimethyläther (VI c), blaßgelbe Prismen (4.15 g, 24.5 % d. Th.) vom Schmp. 114° , sublimierbar bei $110^\circ/0.1$ Torr. VI c war leicht löslich in Benzol, mäßig in Äthanol, unlöslich in 2 n NaOH und gab in alkohol. Lösung eine allmählich auftretende rotbraune Eisenchlorid-Reaktion.



Benzoat: Sechseckige Blättchen (aus Methanol) vom Schmp. $81 - 82^\circ$.



als leichter löslichen Anteil durch Verdünnen der methanol. Mutterlauge mit Wasser:

3-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloracetophenon-4-methyläther (V b), gelbliche Kristalle (2.4 g, 15.1 % d. Th.) vom Schmp. 164° (Misch-Schmp. mit VI c $141 - 143^\circ$), sublimierbar bei $140^\circ/0.2$ Torr. V b war leicht löslich in Benzol und Methanol, wenig löslich in Hexan und 2 n NaOH, unlöslich in gesätt., 50-proz. währ.-methanol. Kaliumhydrogencarbonatlösung und gab in alkohol. Lösung eine rotviolette Eisenchlorid-Reaktion.



Dibenzoat: Sechseckige Blättchen (aus Methanol) vom Schmp. $126 - 127^\circ$.



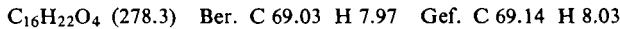
3-[γ,γ -Dimethyl-allyl]-phloracetophenon-2,4,6-trimethyläther: 2.30 g (9.7 mMol) VI b, gelöst in 100 ccm Aceton, wurden mit 26.9 g (20 \times 9.7 mMol) Kaliumcarbonat und 18.4 g

¹²⁾ Gleichzeitig und unabhängig von uns sind M. VERZELE und M. VANDEWALLE, Bull. Soc. chim. belges 68, im Druck [1959], auf anderem Wege zu dem Schluß gelangt, daß dem Xanthohumol doch die Konstitution I zukommt. Einer der Analogieschlüsse über den O- bzw. C-Mono-alkylierungs-Verlauf bei 3-Alkyl-phloracyphenonen, 2-Alkyl-phloroglucinen bzw. Phloroglucin-carbonsäuremethylester-4-methyläther ist damit notwendig falsch. Eine Entscheidung über das synthet. VII d ist nicht möglich, da auch I unter den angewandten Methylierungsbedingungen VII d liefern würde. Wir danken für die Erwiderung der Manuskript-Ubersendung.

¹³⁾ Alle Schmpp. sind unkorrigiert. Die Messung der UV-Absorptionsspektren erfolgte mit dem Zeiß-Spektralphotometer R.P.Q. 20 A.

¹⁴⁾ W. RIEDL und H. HÜBNER, Chem. Ber. 90, 2870 [1957].

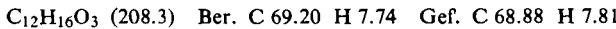
(15×9.7 mMol) Dimethylsulfat 60 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Wiederholung dieser Operation (Verschwinden der Eisenchlorid-Reaktion) wurde eingedampft, angesäuert und mit Benzol von den Salzen befreit: 2.32 g (85% d. Th.) farblose Kristalle (aus wenig Benzol) vom Schmp. $50 - 51^\circ$, Sdp._{0.1} $110 - 120^\circ$.



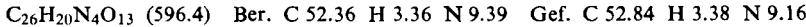
2-[γ,γ-Dimethyl-allyl]-phloroglucin-1-methyläther (Va)

Hydrolyse von 3-[γ,γ-Dimethyl-allyl]-phloracetophenon-4-methyläther (Vb): 0.95 g Vb (3.8 mMol), gelöst in 50 ccm 20-proz. Natronlauge (300 mMol), wurden 1 Stde. unter N_2 gekocht. Durch Ansäuern (Kühlung) mit Salzsäure auf p_{H} 4–5, Extraktion mit Äther (4×40 ccm), Digerieren des Ätherrückstandes mit gesätt., 50-proz. wäßr.-methanol. Kaliumhydrogencarbonatlösung, Ansäuern der letzteren mit Essigsäure auf p_{H} 5 und Ausäthern erhielten wir Va als rotbraunes Öl (0.55 g), das aus Hexan (Sdp. $60 - 69^\circ$) bei -20° kristallisierte: farblose Prismen (0.27 g, 34% d. Th.) vom Schmp. $55 - 56^\circ$ ($54 - 55^\circ$ ³⁾) und vom Sdp._{0.2} 110° , die sich an der Luft braungelb färbten.

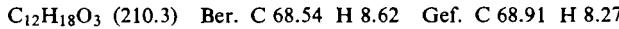
2-[γ,γ-Dimethyl-allyl]-phloroglucin-1-methyläther (Va) war leicht löslich in Äthanol, Benzol, 2n NaOH und in gesätt., 50-proz. wäßr.-methanol. Kaliumhydrogencarbonatlösung, schwer löslich in Hexan und Wasser. Er gab in alkohol. und in wäßr. Lösung negative Eisenchlorid-Reaktion.



Bis-[3,5-dinitro-benzoat]: Hellgelbe, verfilzte Nadeln (aus Aceton/Wasser) vom Schmp. 152° (157° ³⁾).

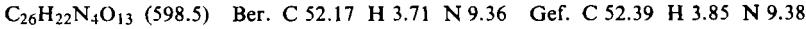


Hydrierung zu 2-Isoamyl-phloroglucin-1-methyläther: 0.2 g Va, gelöst in 20 ccm Methanol, wurden nach Zugabe von 100 mg Platindioxyd bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme (91% d. Th.) war nach 35 Min. beendet: nach Umkristallisieren aus Benzol/Hexan farblose lange Nadeln (0.18 g, 86% d. Th.) vom Schmp. 99° (100° ³⁾).



UV-Absorptionsspektrum^{3,15)} (in Äthanol/0.01n HCl): λ_{max} 270.0 m μ (ϵ 1635); λ_{min} 252 m μ (ϵ 817).

Bis-[3,5-dinitro-benzoat]: Schmp. $170 - 171^\circ$ (174° ³⁾).



Xanthohumol-dimethyläther (2'-Hydroxy-4',4',6'-trimethoxy-3'-(γ,γ-dimethyl-allyl)-chalkon) (VII d): 0.60 g (2.27 mMol) VIIc und 0.40 g (1.3×2.27 mMol) Anisaldehyd, gelöst in 8 ccm Äthanol, wurden mit 2.0 g Kaliumhydroxyd (15.5×2.27 mMol) in 2 ccm Wasser versetzt. Nach 12 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde die orangefarbene Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert und der Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert: orangegelbe Nadeln (0.55 g, 63% d. Th.) vom Schmp. 133° ($126 - 127^\circ$ ³⁾), leicht löslich in Benzol, Aceton, unlöslich in 2n NaOH, die in alkohol. Lösung allmählich eine rotbraune Eisenchlorid-Reaktion gaben.



Zusatz am 31. 10. 1959 (mit E. LEUCHT): *Dimethyläther VII d aus natürl. Xanthohumol.* 0.6 g (1.7 mMol) natürl. Xanthohumol vom Schmp. $159 - 161^\circ$ ¹⁰⁾, gelöst in 8 ccm Aceton,

¹⁵⁾ Vgl. auch das UV-Absorptionsspektrum von 2-Isoamyl-phloroglucin⁵⁾.

wurden mit 2.1 g *Methyljodid* (9×1.7 mMol) und 0.82 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat (3.5×1.7 mMol) versetzt und 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht¹⁾. Nach Filtration, Eindampfen i. Vak. und Aufnehmen in Äther wurde erschöpfend mit 2n NaOH extrahiert. Der Ätherrückstand ergab nach Umlkristallisation aus Äthanol *Xanthohumoldimethyläther* als orangegelbe Nadeln (0.37 g, 57% d. Th.) vom Schmp. 134° mit den Eigenschaften von VII d. Der Misch-Schmp. mit synthet. VII d lag bei 133–134°. M. VERZELE und Mitarbb.⁴⁾ gaben für das aus Xanthohumol-Dinatriumsalz und *Methyljodid* erhaltene „Dimethoxy-xanthohumol“ Schmp. 126–127° an.

MARCELLO DE MOURA CAMPOS und
NICOLO PETRAGNANI

Nachbargruppenbeteiligung bei Additionsreaktionen, IV¹⁾

**Darstellung von α,α -disubstituierten δ -Arylselenenyl-
und δ -Aryltelluro- γ -valerolactonen**

Aus dem Departamento de Química da Escola Politécnica der Universität
São Paulo, Brasilien

(Eingegangen am 14. September 1959)

Arylselenenylbromide reagieren mit α,α -disubstituierten Allylessigsäuren unter Bildung von α,α -disubstituierten δ -Arylselenenyl- γ -valerolactonen. Mit β -Naphthyl-tellurtrichlorid werden die entsprechenden δ -[β -Naphthyl-dichlortelluro]- γ -valerolactone erhalten.

Vor kurzem ist gezeigt worden, daß Arylselenenylhalogenide sich an Doppelbindungen anlagern, und zwar in der Weise, daß der elektrophile Ar—Se⁺-Rest an das Kohlenstoffatom mit der größten Elektronendichte herantritt²⁾.

Läßt man in 4-Stellung substituierte 2-Nitro-phenylselenenylbromide (I) mit Allyl-diphenyl-essigsäure (II) und mit Allyl-*o,o'*-biphenylen-essigsäure (V) (= 9-Allyl-fluoren-carbonsäure-(9)) reagieren, in denen die γ,δ -ständige Doppelbindung durch die Carboxylgruppe aktiviert ist³⁾ (vgl. II), so erhält man unter Abspaltung von Bromwasserstoff α,α -Diphenyl- δ -arylselenenyl- γ -valerolactone (IV) bzw. α,α -[*o,o'*-Biphenylen]- δ -arylselenenyl- γ -valerolactone (VI). Die beiden Säuren (II und V) rea-

¹⁾ III. Mitteil.: Tese para Concurso da Cadeira Química Orgânica, Escola Politécnica da Universidade São Paulo, Brasil.

²⁾ G. HÖLZLE und W. JENNY, Helv. chim. Acta 41, 593 [1958].

³⁾ R. T. ARNOLD, M. MOURA CAMPOS und K. L. LINDSAY, J. Amer. chem. Soc. 75, 1044 [1953]; P. N. CRAIG, ebenda 74, 130 [1952]; R. T. ARNOLD und K. L. LINDSAY, ebenda 75, 1048 [1953]; M. MOURA CAMPOS, An. Acad. Brasil. Ci. 27, 405 [1955].