

Als man sie, in 2-n. Salzsäure gelöst, kurze Zeit auf dem siedenden Wasserbad erhitzte, und dann die Lösung mit Ammoniak alkalisch machte, wurden 4 g reines Dihydro-thebainon gewonnen.

Isomeres Keton von der Hydrierung des cyclischen Äthers $C_{18}H_{20}O_3$ (II).

Bei der Hydrierung, wie sie loc. cit., S. 87 beschrieben ist, werden nur etwa 33% von dem Keto-phenol (III) (Schmp. 148–150°) erhalten. Der größere Teil ist eine farblose, dickflüssige Substanz, die nicht zur Krystallisation zu bringen war. Sie wurde daher im Vakuum destilliert und ging vollkommen farblos bei 180–185° (4 mm) über. Aber auch jetzt machte sie keine Anstalten, fest zu werden.

0.1517, 0.1210 g Sbst.: 0.4140, 0.3306 g CO_2 , 0.1135, 0.0897 g H_2O .

$C_{17}H_{22}O_3$ (274). Ber. C 74.45, H 8.03. Gef. C 74.43, 74.52, H 8.37, 8.24.

Da, wie die Analysen zeigen, die Zusammensetzung dieselbe ist wie die des krystallisierten Hydrierungsproduktes, das Öl auch die grüne Farb-reaktion gibt, so liegt offenbar ein Fall von räumlicher Isomerie vor. Es könnte auch aus Ring III ein Siebenring entstanden sein. Ob die Isomerie auch bei der Hydrolyse des Äthers IV sich einstellt, ist nicht untersucht worden.

368. Heinrich Wieland: Über die chemische Natur der Hopfenharz-Säuren (II.).

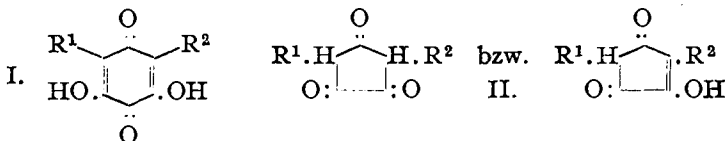
(In Gemeinschaft mit Erwin Martz und Heinz Hoek.)

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Freiburg i. B.]

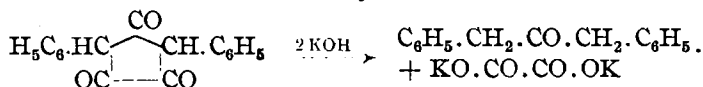
(Eingegangen am 10. August 1925.)

Die Fortsetzung der Untersuchung, über die im Januar-Heft¹⁾ erstmals berichtet ist, hat uns erlaubt, die Konstitution des Humulons und, unter Benutzung der inzwischen veröffentlichten Arbeitsergebnisse von W. Wöllmer²⁾, auch die des Lupulons, also der beiden krystallisierbaren Bestandteile des Hopfenharzes in allen wesentlichen Punkten sicherzustellen.

Wir hatten das schon früher von Wöllmer erhaltene Humulo-chinon (I), $C_{16}H_{22}O_6$, durch Einwirkung von Hypobromit in guter Ausbeute in die sog. Isohumulinsäure, $C_{15}H_{22}O_4$, überführen können und hatten angenommen, daß in dieser Verbindung ein Cyclopentatrion-(1.2.4-Triketocyclopentan-)-Derivat (II) vorliege. In der Formel ist $R^1 + R^2 = C_{10}H_{20}O$.



Claisen hat als charakteristische Reaktion dieser cyclischen Triketone ihre Spaltung durch starke Alkalien angegeben³⁾. Das Diphenylderivat zerfiel dabei in Oxalat und Dibenzylketon:



¹⁾ B. 58, 102 [1925].

²⁾ B. 58, 672 [1925].

³⁾ A. 284, 245 [1895].

In gleicher Weise ließ sich die Isohumulinsäure zerlegen. Wir erhielten zu etwa 80% der möglichen Menge Oxalsäure, außerdem durch weitergehende Spaltung des nicht sauren Anteils $R^1 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot R^2 = C_{13}H_{24}O_2$ nebeneinander 2 gesättigte Ketone und 2 gesättigte Monocarbonsäuren. Alle vier Spaltstücke ließen sich scharf und einwandfrei identifizieren. In den Ketonen lagen

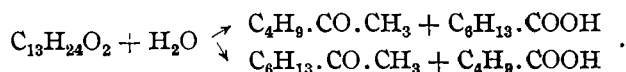
Isobutyl-methyl-ke-ton, $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$, und
 Isohexyl-methyl-ke-ton, $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$,

vor. Die beiden Säuren wurden als

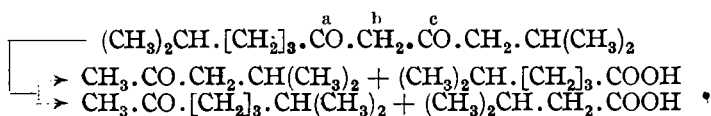
Isovaleriansäure, $HOOC \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$ und
 Isoheptylsäure, $HOOC \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$,

erkannt.

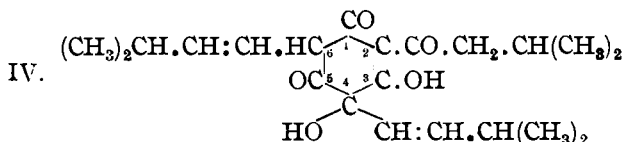
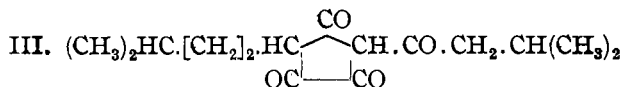
Das primär neben Oxalsäure entstanden zu denkende Diketon $C_{13}H_{24}O_2$ ist demnach nach Art der β -Diketone hydrolytisch in Keton und Säure, und zwar nach den beiden an einem nicht gleichartig substituierten Diketon möglichen Richtungen zerfallen, derart, daß neben dem niederen Keton die höhere Säure und parallel damit neben der niederen Säure das höhere Keton entsteht.



Damit ist die Natur des primären Diketons und gleichzeitig die Konstitution der Isohumulinsäure eindeutig festgelegt. Es kann sich bei der Spaltung nur um folgende Vorgänge handeln, je nachdem, ob die Hydrolyse zwischen a und b, oder zwischen b und c stattfindet

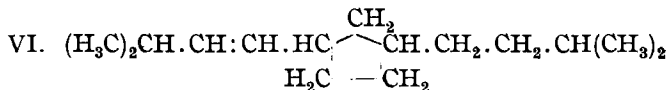
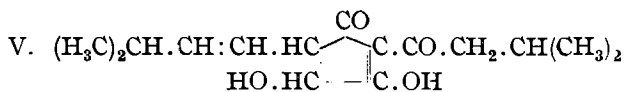


Die beiden Reste R^1 und R^2 in den obigen Formeln sind gleich $-CO \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$ und $-[CH_2]_2 \cdot CH(CH_3)_2$, und die Isohumulinsäure hat — als Triketon geschrieben — die Konstitution gemäß III.



Für das ursprüngliche Hopfenharz, das Humulon, $C_{21}H_{30}O_5$, kommen wir mit Hilfe der in der ersten Abhandlung gebrachten Ableitungen zu der Formel IV, in der nur die Lage der zweiten Doppelbindung — die in der Kette bei C_4 ist gesichert — noch nicht feststeht. Diese Doppelbindung ist in der Humulinsäure (V) noch enthalten, sie befindet sich auch noch in dem Kohlenwasserstoff $C_{15}H_{26}$, der durch Reduktion der Humulinsäure nach der

Methode von Clemmensen erhalten worden ist⁴⁾, und dem wir jetzt die Formel VI zuerteilen.

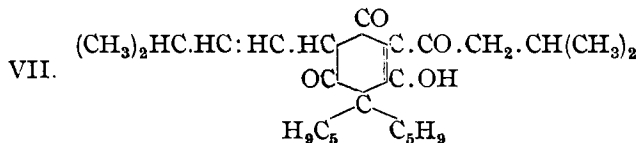


Befände sich die noch nicht sicher untergebrachte Doppelbindung in der an C2 (Formel IV) hängenden Seitenkette, so müßte sie, in α , β -Stellung zum Carbonyl, bei der Bildung des Kohlenwasserstoffs $\text{C}_{15}\text{H}_{28}$ mitydriert worden sein. Aus β , γ -Stellung wäre sie vermutlich bei der Entstehung der Humulinsäure aus Humulon — Kochen mit Alkali — in die Nachbarschaft der Keto-gruppe geschoben worden. So bleibt nur in der dritten Seitenkette Platz, die Doppelbindung unterzubringen, und auch hier ist die (semicyclische) α , β -Lage, aus denselben Gründen wie vorhin, ausgeschlossen. Wegen der Analogie zur andern Doppelbindung geben wir von den letzten Möglichkeiten, nämlich

$(\text{CH}_3)_2\text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \text{---}$, $\text{CH}_2 : \text{C}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \text{---}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH} : \text{CH} \text{---}$ der dritten Gruppierung den Vorzug.

Das Humulon ist optisch aktiv, die Humulinsäure ist es nicht mehr. Kohlenstoff 4 des Humulons (IV) ist asymmetrisch und die Ursache der Aktivität. Die beiden weiteren, bei Annahme der Triketo-Struktur vorhandenen asymmetrischen C-Atome werden von der Enolisation betroffen und durch sie racemisiert. Darum erlischt die Aktivität mit dem Übergang von Humulon zu Humulinsäure, da das nicht beeinflusste asymmetrische C-Atom hierbei verloren geht.

Die zweite kristallisierte Hopfenharz-Säure, das Lupulon, $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4$, ist von W. Wöllmer⁵⁾ neuerdings in nahe Beziehung zum Humulon gebracht worden. Wir verweisen auf die Abhandlung des genannten Autors und geben nur die jetzt mit Sicherheit aufzustellende Strukturformel VII. Lupulon ist optisch inaktiv; das im Humulon vorhandene asymmetrische C-Atom ist hier, von den beiden Amylenyl-Resten besetzt, symmetrisch geworden.



Versuche, die noch nicht experimentell ermittelte Lage der einen Doppelbindung sicherzustellen und damit die Untersuchung vollkommen abzurunden, sind im Gange.

In biologischer Hinsicht ist bemerkenswert, daß in den Hopfenbitterstoffen eine Kombination von Phloroglucin und dem Grundgefüge der Terpene, dem Isopren vorliegt, von dem, wenn wir die etwas umgebaute Isovalerylgruppe mitrechnen, im Humulon drei, im Lupulon vier Moleküle unter Anlagerung eingetreten sind.

⁴⁾ B. 58, 103 [1925].

⁵⁾ B. 58, 672 [1925].

Man könnte daran denken, daß die in manchen Pflanzen auftretende Isovaleriansäure aus dem Abbau ähnlicher Stoffe hervorgeht. Aussichten, der Körpergruppe synthetisch beizukommen, sind vorhanden.

Beschreibung der Versuche.

Die Alkali-Spaltung der Isohumulinsäure.

Das Produkt, wie es nach der gegebenen Vorschrift als hellgelbes, krystallinisches Pulver, frei von harzigen Bestandteilen, gewonnen wird, ließ sich direkt verwenden. Es wurden im ganzen 27 g in Ansätzen zu je 3 g umgesetzt. 3 g Isohumulinsäure wurden in einem kleinen Jenaer Rundkolben in 17 ccm heißer $n/1$ -Kalilauge gelöst. In der orangeroten Flüssigkeit brachte man 6 g Ätzkali zur Lösung und verfuhr in dieser Weise, weil das K-Salz der Säure und daher auch diese selbst in starker Lauge unlöslich ist. Jetzt wird das Wasser allmählich aus der Lösung verdampft, wobei nach einiger Zeit das mit übergehende Keton in Öltröpfchen im angeschlossenen Kühler mit dem kondensierten Wasser abfließt. Man erhitzt im Ölbad bis auf 180° und so lange, als noch etwas übergeht, setzt die Schmelze dann auf dem Drahtnetz und zum Schluß durch vorsichtiges Erhitzen mit freier Flamme fort, bis der Inhalt des Kolbens hellgrau geworden ist. Nach dem Erkalten nimmt man den Rückstand in wenig Wasser auf und treibt noch geringe Mengen Keton mit Wasserdampf über. Hierauf wird mit konz. Salzsäure angesäuert, aus der sauren Flüssigkeit bläst man die ölig ausgeschiedenen Säuren ebenfalls mit Wasserdampf ab.

Der Rückstand von der Wasserdampf-Destillation wurde — zur Isolierung der Oxalsäure — nach dem Erkalten filtriert, dann stumpfte man mit festem Natriumacetat ab und fällte die Oxalsäure in der Siedehitze mit Calciumchlorid. Der Nachweis erfolgte in der üblichen Weise. Es wurden, in 2 Versuchen, durchschnittlich 75—80% der theoretischen Menge isoliert (E. Martz).

Die Isolierung der Ketone.

Die gesammelten Destillate von der Kalischmelze wurden in einem kleinen Tropftrichter mit Kochsalz gesättigt; die wäßrige Schicht ließ man von dem überstehenden, gelb gefärbten Keton-Gemisch ab und trocknete dieses mit einer kleinen Stange geschmolzenen Calciumchlorids. Die Kochsalz-Lösungen wurden zusammen mit dem Wasserdampf-Destillat aus der alkalischen Lösung ausgeäthert. Die getrocknete Ätherlösung wurde unter Benutzung eines Aufsatzes vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltene kleine Menge Keton wurde mit dem Hauptanteil vereinigt. Es wurden im ganzen 6 g an Ketonen erhalten, das sind 52% der Theorie, wenn man annimmt, daß die Spaltung nach beiden Richtungen zu gleichen Teilen gegangen sei.

Bei der Fraktionierung des Gemisches hat uns der von Widmer^{6a)} angegebene Spiraleinsatz vorzügliche Dienste geleistet. Es gelang, in einer Operation die beiden Ketone zu trennen. Nach einem geringfügigen Vorlauf ging die erste Fraktion konstant bei $117-118^{\circ}$ über. Dann sank die Innentemperatur am Thermometer und stieg bei stärkerem Anheizen des Metallbades auf 162° . Das zweite Keton ging, ebenfalls konstant, bei $162-163^{\circ}$ über.

Methyl-isobutyl-ke-ton (Sdp. $117-118^{\circ}$; in der Literatur [siehe Beilstein 4. Aufl., I, S. 691] ist er mit 115.5° , 117° , 118° angegeben); sehr angenehm, etwa wie Amylacetat riechende Flüssigkeit, wenig löslich in Wasser.

^{6a)} Helv. 7, 59 [1924].

0.1328 g Subst.: 0.3500 g CO₂, 0.1446 g H₂O.
C₈H₁₂O (100). Ber. C 72.0, H 12.0. Gef. C 72.18, H 12.18.

Zur Sicherheit wurde das Semicarbazon aus 0.2 g Keton und 0.4 g Semicarbazid-Chlorhydrat in wäßriger Suspension unter Zugabe der zur Neutralisation nötigen Menge Kaliumcarbonat dargestellt. Das gemäß den Angaben von Schlotterbeck⁶⁾ erhaltene Rohprodukt (0.25 g) schmolz bei 110—111°, erreichte aber nach dem Umkrystallisieren aus Äther, aus dem es in perlmutterglänzenden Schuppen herauskommt, den von dem genannten Autor angegebenen Schmp. 129—130°.

Methyl-isohexyl-ke-ton (Sdp. 162—163°; nach Beilstein I, S. 706: 162—163°, 170—171°, 165°, 166°). Der Geruch dieses Ketons ist auch angenehm esterartig, aber strenger als der des vorigen.

0.1561 g Subst.: 0.429 g CO₂, 0.175 g H₂O.
C₈H₁₆O (128). Ber. C 75.0, H 12.5. Gef. C 74.52, H 12.5.

Das Semicarbazon krystallisierte aus der wäßrig-alkoholischen Lösung von 0.2 g Keton mit 0.4 g Semicarbazidsalz und 1 g Natriumacetat nach einigem Stehen aus. Nach 24 Stdn. wurde abgesaugt und das getrocknete Rohprodukt (0.3 g) aus Benzol umkrystallisiert. Dadurch stieg der Schmelzpunkt von 147—148° auf 153°, wie ihn Windaus und Resau⁷⁾ für diese Verbindung angeben.

3.967 mg Subst.: 0.7987 ccm N (18°, 719 mm).
C₉H₁₉ON₃ (185). Ber. N 22.69. Gef. N 22.34.

Damit ist die Konstitution der beiden aus Isohumulinsäure hervorgehenden Ketone mit aller Schärfe festgestellt.

Die beiden Säuren.

Das Wasserdampf-Destillat, auf dem zahlreiche Öltropfen schwammen, wurde nach Sättigung mit Kochsalz ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers blieben 9 g Säuregemisch zurück, das sind 76% der theoretisch möglichen Menge. Offenbar sind die Ketone gegen die starke Alkaliwirkung in der Schmelze weniger widerstandsfähig als die Säuren.

Die Trennung der Säuren hat, obwohl ihre Siedepunkte um nahezu 40° auseinanderliegen, erhebliche Schwierigkeiten bereitet. Zwar wurde die höher siedende Säure schon bei der ersten Destillation fast rein, bei der Rektifikation konstant bei 212—214° siedend gewonnen, die flüchtigere jedoch ließ sich erst nach viermaliger Destillation mit Widmer-Spirale und nur in kleiner Menge völlig rein erhalten (Sdp. 174—176°).

Isovaleriansäure, C₆H₁₀O₂: Ihr Siedepunkt ist zu 174 und 175° angegeben (Beilstein II, S. 310). Im Geruch und in der Löslichkeit stimmte unser Präparat mit den gleichen Eigenschaften der bekannten Säure überein.

0.1739 g Subst.: 0.3698 g CO₂, 0.1504 g H₂O.
C₆H₁₀O₂ (102). Ber. C 58.8, H 9.8. Gef. C 58.24, H 9.68.

Titration. 0.1199 g Subst.: 11.6 ccm n₁₆-KOH.
Äquivalent: Ber. 102. Gef. 103.5.

Um unsere Valeriansäure von der bei gleicher Temperatur siedenden Methyl-äthyl-essigsäure einwandfrei zu unterscheiden, wurde sie in ihr Amid übergeführt. 0.7 g Säure wurden mit 1 g PCl₃ eine Stunde am Rückflußkühler gekocht, dann wurde das entstandene Chlorid überdestilliert, wobei wegen der geringen Menge nur eine Siedetemperatur von 106° (anstatt 113 bis 114°) am Thermometer beobachtet wurde. Das Chlorid wurde in 3—4 ccm

⁶⁾ B. 40, 483 [1907]; siehe auch W. Dilthey, B. 34, 2123 [1901].

⁷⁾ B. 46, 1248 [1913].

25-proz. Ammoniak unter Eiskühlung und kräftigem Schütteln langsam eingetropt. Das ausgeschiedene Amid saugte man ab und gewann so nach dem Trocknen ein Präparat vom Schmp. 125°; durch Umkrystallisieren aus wenig Wasser wurde der Schmp. 131° erreicht.

Das aus reiner Isovaleriansäure auf gleiche Weise bereitete Isovalerylamid schmolz roh bei 126°, nach der Reinigung bei 132°. Unsere Präparate, das rohe und das reine, hielten, mit den zur Kontrolle dargestellten gemischt, scharf die angegebenen Schmelzpunkte. Im Beilstein (Band II, S. 315) sind die Schmelzpunkte 135° und 137° angegeben, ältere Autoren finden ihn zu 126—128°. Methyl-äthyl-acetamid schmilzt bei 112°.

3.178 mg Sbst.: 0.383 ccm N (21°, 737 mm).

$C_8H_{11}ON$ (101). Ber. N 13.86. Gef. N 13.57.

Isoheptylsäure (Isoamyl-essigsäure), $C_7H_{14}O_2$: Die Siedepunkte dieser Säure sind zu 208—210°, 212—213°, 216—218° angegeben (Beilstein II, S. 342); unsere Säure siedete bei 212—214°. Herb ranzig riechendes Öl, schwer löslich in Wasser.

0.1365 g Sbst.: 0.3221 g CO_2 , 0.1332 g H_2O .

$C_7H_{14}O_2$ (130). Ber. C 64.61, H 10.77. Gef. C 64.60, H 10.92.

Titration. 0.1785 g Sbst.: 13.6 ccm $n/10$ -KOH.

Äquivalent: Ber. 130. Gef. 131.

Auch von dieser Säure wurde, um ihre Identität ganz außer Zweifel zu stellen, das Amid hergestellt, indem man 0.4 g mit einem Überschuß von Thionylchlorid kurze Zeit kochte, dann fraktionierte (beobachteter Siedepunkt des Chlorids 164° anstatt 168—169°) und das Chlorid, wie für die Darstellung des Isovalerylamids angegeben, in konz. Ammoniak einbrachte. Das in reichlicher Menge erhaltene Amid schmolz direkt bei 99—100°, nach dem Umkrystallisieren aus Wasser (lange, glänzende Nadeln) bei 102—103°. Für Isoamyl-acetamid ist der Schmp. zu 103° angegeben⁸⁾.

4.585 mg Sbst.: 0.4439 ccm N (18°, 723 mm).

$C_7H_{15}ON$ (129). Ber. N 10.87. Gef. N 10.80.

⁸⁾ Fournier, Bl. [4] 5, 925 [1909].