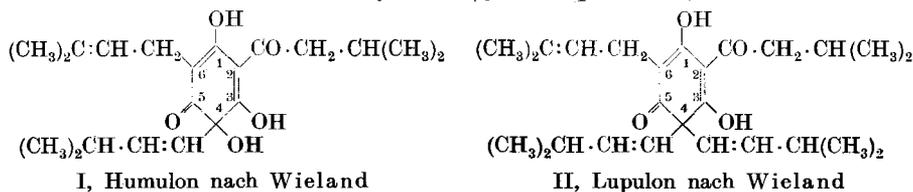


## 118. Wolfgang Riedl: Konstitution und Synthese der Hopfenbitterstoffe *d,l*-Humulon und Lupulon sowie einiger Analoga\*) \*\*) (V. Mitteil.\*\*\*))

[Aus dem Institut für chemisch-technische Analyse der Technischen Hochschule München]  
(Eingegangen am 13. März 1952)

Auf Grund des Ozonabbaus wurde die Wielandsche Konstitutionsformel des Humulons in bezug auf die Lage einer Doppelbindung abgeändert und die neue Formel durch die Synthese des *d,l*-Humulons bewiesen. Die von Govaert in gleichem Sinne kürzlich abgeänderte Wielandsche Konstitutionsformel für das Lupulon wurde ebenfalls durch die Synthese bewiesen. Die Synthesen gelangen durch Kernprenylierung des Phlor-isovalerophenons und chromatographische Trennung der Reaktionsprodukte an Kieselgel. Es werden weiterhin das auf gleichem Weg erhaltene 3-Prenyl-phlor-isovalerophenon und 6-Prenyl-lupulon sowie einige Lupulon-Analoga beschrieben.

Die Dolden des Hopfens (*Humulus Lupulus*) enthalten nach heutigem Wissen drei kristallisierende, näher definierte Bitterstoffe: das Humulon (I)<sup>1,2,3)</sup>, das Lupulon (II)<sup>2,3)</sup> und das erst kürzlich von A. H. Cook und G. Harris<sup>4)</sup> aufgefundene Humulinon. I und II sind die Hauptbestandteile der Bitterstoff-Fraktion und kommen zu je 4–10% im Hopfen vor<sup>5)</sup>.



Der Hopfen wird seit Jahrhunderten zum Bierbrauen verwandt. Insbesondere das Humulon erfährt beim Kochen mit Würze gewisse Umwandlungen und verleiht dann dem Bier den angenehm bitteren Geschmack. Darüber hinaus verdienen die Hopfenbitterstoffe jedoch weitgehend wissenschaftliches Interesse, da diesen chemisch sehr interessanten Stoffen beträchtliche antibiotische Wirksamkeit zukommt. So stellten T. K. Walker und A. Parker<sup>6)</sup> sowie I. L. Shimwell<sup>7)</sup> schon 1937 fest, daß Hopfenextrakt wachstumshemmend auf eine größere Anzahl saprophytischer, grampositiver Bakterien wirkt, nicht aber auf gramnegative. Auch in Zusammenhang mit der hypnotischen Wirkung des Hopfens wurde das Arbeitsgebiet 1947 vom Western Regional Research Centre (Albany, Kalifornien) wieder aufgegriffen. Nach Y. C. Chin und Mitarbeitern<sup>8)</sup> wirkt das

\*) Herrn Geheimrat Professor Dr. Heinrich Wieland zum 75. Geburtstag gewidmet.

\*\*) W. Riedl, Doktordissertat., München 1952; auszugsweise vorgetragen vor der Münchener Chemischen Gesellschaft am 31. 1. 1952.

\*\*\*) IV. (vorläufige) Mitteil.: Brauwissenschaft 1951, 133.

1) H. Wieland, W. Schneider u. E. Martz, B. 58, 102 [1925].

2) H. Wieland, E. Martz u. H. Hock, B. 58, 2012 [1925].

3) H. Wieland u. E. Martz, B. 59, 2352 [1926].

4) Journ. chem. Soc. London 1950, 1873.

5) Über das Humulinon ist noch wenig bekannt und die Entdecker haben sich die weitere Untersuchung vorbehalten.

6) Journ. Inst. Brew. 34, 17 [1937].    7) Journ. Inst. Brew. 34, 111, 191 [1937].

8) Y. C. Chin, N. C. Chang u. H. H. Anderson, Journ. Clin. Investigation 28. 909 [1949].

Lupulon gegen *Staphylococcus aureus* noch bei einer Konzentration von 1 : 640000 wachstumshemmend, gegen *Mycobacterium tuberculosis* (H 37 Rv) bei 1 : 40000<sup>9)</sup>. Es gehört demnach zu den schwächer wirksamen Antibiotica. Interessant ist, daß es bei experimenteller Tbc-Infektion bei Mäusen gut wirksam sein soll<sup>9)</sup>; die LD<sub>50</sub> beträgt etwa 600 mg/kg Maus<sup>9)</sup>.

Humulon (Schmp. 65<sup>0</sup>) ist optisch aktiv und in reinster Form ein blaßgelber, mikrokristalliner Stoff, der sich auf Grund seiner allgemein großen Löslichkeit kaum umkristallisieren, wohl aber über ein Salz mit *o*-Phenylendiamin vom Schmp. 116–117<sup>0</sup> 10) reinigen läßt.

Lupulon (Schmp. 93<sup>0</sup>) ist optisch inaktiv. Die Löslichkeit in Petroläther von –15<sup>0</sup> ist gering; je nach dem Reinheitsgrad kristallisiert Lupulon hieraus mehr oder weniger schnell und vollständig in Form von kleinen, glasglänzenden Prismen<sup>11)</sup>.

Beide Stoffe sind schwache Säuren, die sich mit Natronlauge in Methanol scharf einbasisch titrieren lassen. Humulon verhält sich Schwermetallsalzen gegenüber zweibasisch. Hervorzuheben ist das gelbgrüne Bleisalz, unlöslich in Methanol, löslich im Überschuß des Fällungsmittels, das auch zur Isolierung und Abtrennung vom Lupulon dient. Die Isolierung des letztgenannten bereitete früher häufig Schwierigkeiten, gelangt aber mit Vorteil nach einer in jüngerer Zeit von F. Govaert und M. Verzele<sup>11)</sup> entwickelten, chromatographischen Methode: die aus Hopfen extrahierte, rohe Bitterstoff-Fraktion wird in benzolischer Lösung an ein Spezial-Kieselgel<sup>12)</sup> chromatographiert, das die Eigenschaft hat, die sog. „Weichharze“ und andere Begleiter sehr stark, Humulon und Lupulon dagegen kaum zu adsorbieren<sup>13)</sup>.

Das Verfahren konnte sich bisher wenig durchsetzen, da die Herstellung des Kieselgels umständlich ist. Durch eigene Arbeiten konnte aber aus einer geeigneten deutschen Großhandelsorte ein Kieselgel entwickelt werden, das ähnlich günstige Eigenschaften wie das Govaertsche Gel aufweist, nunmehr im Handel erschienen ist<sup>14)</sup> und das sich bei analytischen Untersuchungen<sup>15)</sup>, vor allem aber bei den unten beschriebenen synthetischen Arbeiten, sehr bewährt hat.

Humulon und Lupulon sind temperatur-, sauerstoff- und lichtempfindlich und beeinflussen sich untereinander und im Gemisch mit Verunreinigungen stark in Löslichkeit, Fällbarkeit und Kristallisationsvermögen<sup>16)</sup>. Ähnliche ungünstige Eigenschaften charakterisieren auch die meisten Abbauprodukte. Die Konstitutionsaufklärung begegnete daher erheblichen Schwierigkeiten und gelang erst in den Jahren 1923–1926 H. Wieland und seinen Mitarbeitern<sup>1,2,3)</sup>.

<sup>9)</sup> Y. C. Chin, H. A. Anderson, G. Alderton u. J. C. Lewis, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 70, 158 [1949].

<sup>10)</sup> W. Wöllmer, B. 49, 780 [1916].

<sup>11)</sup> Congrès International des Industries de Fermentation, Gent 1947, Conférence et Communication, 279.

<sup>12)</sup> M. Beyaert u. P. Cornand, Congrès International des Industries de Fermentation, Gent 1947, Conférence et Communication, 236.

<sup>13)</sup> Hrn. Prof. Dr. F. Govaert, Universität Gent, danke ich auch an dieser Stelle verbindlichst für die Übersendung einiger Proben des Spezial-Kieselgels.

<sup>14)</sup> E. Merck, Darmstadt: „Kieselgel zur chromatographischen Hopfenanalyse, nach Riedl“.

<sup>15)</sup> E. Schild u. W. Riedl, Brauwissenschaft 1951, 21, 38, 177; 1952, 81.

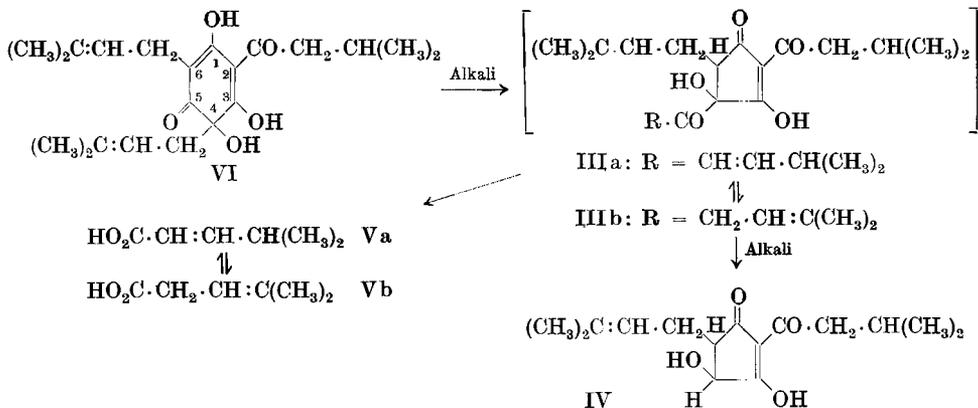
<sup>16)</sup> Weitere Einzelheiten vergl. W. Riedl, Dissertat., München 1952.

## I. Konstitution des Humulons und Lupulons

Humulon (I) und Lupulon (II) konnten eindeutig<sup>17)</sup> als chinolartig gebaute Abkömmlinge des Phloroglucins charakterisiert werden. Das Lupulon enthält an Stelle der Oxy-Gruppe am C-Atom 4 des Humulons einen weiteren Iso-pentenyl-Rest. Bei eingehendem Studium der Wielandschen Arbeiten ergeben sich jedoch einige Unsicherheiten bezüglich der Konstitution der ungesättigten Seitenketten.

Beim Alkali-Abbau von I wurde, über ein von H. Wieland<sup>1)</sup> angenommenes Zwischenprodukt IIIa<sup>18)</sup>, die sog. Humulinsäure (IV), ferner Isohexen-(2)-säure (Va), Essigsäure und Isobutyraldehyd erhalten. Aus den Konstitutionen von IV<sup>19)</sup> und Va rückschließend, formulierte H. Wieland die ungesättigte Seitenkette am C-Atom 6 von I als 3-Methyl-buten-(2)-yl-Gruppe, die am C-Atom 4 als 3-Methyl-buten-(1)-yl-Gruppe.

Bei einer Alkali-Behandlung hat man aber mit möglichen Isomerisierungen der Doppelbindungen zu rechnen und es erschien angezeigt, das Humulon direkt zu untersuchen.



Hierzu wurde Humulon in Chloroform-Lösung ozonisiert. Entsprechend der Wielandschen Formel I war die Bildung von Aceton und Isobutyraldehyd zu erwarten. Es ließen sich aber ausschließlich 1.21 Moll. Aceton isolieren; Humulon muß daher zwei 3-Methyl-buten-(2)-yl-Gruppen<sup>20)</sup> enthalten und

<sup>17)</sup> Vergl. auch bestätigende Nacharbeiten bei Cook u. Harris<sup>4)</sup>, ferner bei J. F. Carson, Journ. Amer. chem. Soc. 73, 1850 [1951] u. S. David u. C. Imer, Bull. Soc. chim. France 1951, 634.

<sup>18)</sup> Das Zwischenprodukt entsteht nach Wieland durch eine Art Pinakolin-Umlagerung, die mit Ringverengung verbunden ist.

<sup>19)</sup> IV ergibt bei der Ozonisierung Aceton (H. Wieland<sup>3)</sup>, bestätigt durch J. F. Carson, Journ. Amer. chem. Soc. 73, 4652 [1951]), ebenso der daraus erhaltene, ungesätt. Kohlenwasserstoff C<sub>15</sub>H<sub>28</sub> (H. Wieland<sup>3)</sup>). Dessen Hydrierungsprodukt (C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>) konnte kürzlich von S. David u. C. Imer, Bull. Soc. chim. France 1951, 634, synthetisiert werden.

<sup>20)</sup> Entsprechend einem Nomenklaturvorschlag von E. Späth, K. Eiter u. Th. Meinhard, B. 75, 1623 [1942], seien im folgenden die 3-Methyl-buten-(2)-yl-Gruppen als Prenyl-Gruppen bezeichnet.

ist als VI<sup>21)</sup> zu formulieren<sup>22)</sup>. Die Konstitution VI ließ sich durch die Synthese des *d,l*-Humulons beweisen.

Beim Nacharbeiten der Wielandschen Ergebnisse konnten Cook und Harris<sup>4)</sup> unter den Alkali-Spaltprodukten des Humulons auch Isohexen-(3)-säure (Vb) und Aceton nachweisen<sup>23)</sup>. Diesen Befund darf man als weitere Bestätigung für die Konstitution VI des Humulons auffassen. Beim Alkali-Abbau von VI tritt also z.Tl. eine Verschiebung der Doppelbindung in der ungesättigten Seitenkette am C-Atom 4 ein und es entsteht ein Gemisch der beiden isomeren Isohexensäuren Va und Vb. Man wird die partielle Isomerisierung aber schon bei der Bildung des Zwischenprodukts III annehmen dürfen, wobei die Doppelbindung von der  $\beta,\gamma$ - in die  $\alpha,\beta$ -Stellung zur neu gebildeten Carbonyl-Gruppe wandert.

III läßt sich isolieren<sup>24, 25)</sup> und stellt wahrscheinlich den Haupt-Bier-Bitterstoff dar. Diesem sog. Isohumulon schrieb man bis jetzt die Konstitution IIIa zu. Es wurde stets als Öl erhalten, während das Tetrahydroprodukt den Schmp. 43° zeigt<sup>25)</sup>. Faßt man es als Gemisch der isomeren Verbindungen IIIa und IIIb auf, so ergibt sich eine naheliegende Erklärung für die ölige Konsistenz. Entsprechend dieser Vorstellung wäre bei der Ozonisierung des Isohumulons die Entstehung von Aceton und Isobutyraldehyd zu erwarten. Eine nähere Untersuchung ist beabsichtigt. Wie sich Essigsäure, Isobutyraldehyd und Aceton aus den Isohexensäuren Va und Vb bilden können, ist bisher ungeklärt. Aus Bilanzgründen wird man den Alkali-Spaltprodukten noch nach u.U. entstehender Propionsäure zu suchen haben.

S. David und C. Imer<sup>26)</sup> erhoben kürzlich einen weitgehenden Einwand gegen die Wielandsche Konstitutionsformel I des Humulons, der sinngemäß auch für VI gelten würde. Darnach sollte man, ähnlich wie das Imperatorin<sup>27)</sup>, auch Humulon (und Lupulon) mit einer Prenyl-äther-Gruppe formulieren<sup>26)</sup>; einen experimentellen Beweis konnten die Autoren jedoch nicht erbringen. Bei der Annahme einer *O*-Prenyl-Gruppe läßt sich aber u.a. der Alkali-Abbau des Humulons nicht erklären. Ferner sei hier nur auf die vergleichenden spektroskopischen Untersuchungen von T. W. Campbell und G. M. Coppinger<sup>28)</sup> hingewiesen, die eindeutig für I bzw. VI sprechen.

Für die Wielandsche Konstitution II des Lupulons ergeben sich dieselben Unsicherheiten wie beim Humulon, da die Lage der Doppelbindungen in den drei ungesättigten Seitenketten seinerzeit lediglich in Analogie zu I formuliert wurde<sup>29, 2, 3)</sup>. Die Verhältnisse wurden von F. Govaert und M. Verzele<sup>30)</sup> bereits 1949 näher untersucht und die Autoren schlugen für das Lupulon die Konstitution VII vor.

<sup>21)</sup> W. Riedl, I. vorläufige Mitteil., Brauwissenschaft 1951, 52.

<sup>22)</sup> J. F. Carson (Journ. Amer. chem. Soc. 73; 4652 [1951]) veröffentlichte ein halbes Jahr später unabhängig das Ozonisierungsergebnis in Eisessig; gefunden wurden 1.26 Moll. Aceton; Carson gelangte ebenfalls zur Konstitution VI für Humulon.

<sup>23)</sup> Inzwischen bestätigt durch J. F. Carson, Journ. Amer. chem. Soc. 73, 4652 [1951] u. durch S. David u. C. Imer, Bull. Soc. chim. France 1951, 634.

<sup>24)</sup> P. Kolbach, W. Windisch u. R. Schleicher, Wschr. f. Brauwissenschaft 44, 453, 473, 485, 497 [1927].

<sup>25)</sup> F. Govaert u. M. Verzele, Congrès International des Industries de Fermentation, Gent 1947, Conférence et Communication, 297.

<sup>26)</sup> Bull. Soc. chim. France 1951, 634.

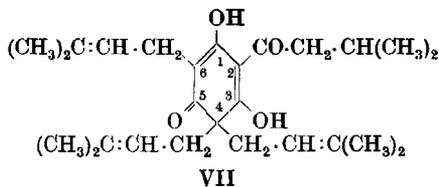
<sup>27)</sup> E. Späth u. H. Holzen, B. 66, 1137 [1933].

<sup>28)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 73, 1849 [1951]. Das UV-Spektrum von XIV (s. S. 700) war fast deckungsgleich mit dem des Humulons.

<sup>29)</sup> W. Wöllmer, B. 58, 672 [1925].

<sup>30)</sup> Bull. Soc. chim. Belg. 58, 432 [1949].

Bei der Ozonisierung des Lupulons in Chloroform-Lösung wurden 1.24 Moll. Aceton erhalten und kein Isobutyraldehyd (vergl. die Formel II). Das Lupulon mußte also ebenfalls mindestens zwei Prenyl-Gruppen enthalten. Über die Konstitution der dritten ungesättigten Seitenkette sagte das Ozonisierungsergebnis nichts aus. Ferner gelang ein Alkali-Abbau, der zu Kohlendioxyd, Isovaleriansäure und einem Gemisch ungesättigter Säuren und Ketone führte, die gemeinsam hatten, daß bei der Ozonisierung stets ausschließlich Aceton erhalten wurde. Hieraus zogen



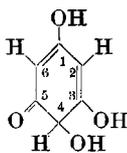
Govaert und Verzele den Schluß, daß auch die dritte ungesättigte Seitenkette eine Prenyl-Gruppe ist (VII).

Da hier wieder aus der Konstitution von Alkali-Abbauprodukten rückgeschlossen wurde, bestanden auch für VII noch gewisse Unsicherheiten. Daher wurden zunächst weitere Ozonisierungsversuche unternommen, in der Hoffnung, gemäß VII doch mehr als 2 Moll. Aceton isolieren zu können. Hierbei konnten jedoch nur die Govaertschen Ergebnisse bestätigt werden: erhalten wurden 1.17 Moll. Aceton und insbesondere kein Isobutyraldehyd. Ein endgültiger Beweis für die Konstitution VII gelang erst durch die Synthese des Lupulons.

Für die Konstitution VII sprachen aber von vorneherein folgende weitere Überlegungen: Natürliches Lupulon ist optisch inaktiv. Nimmt man an, daß die Pflanze nicht gerade das Racemat bildet, so ist für das C-Atom 4 Symmetrie zu fordern. Es muß also Träger der beiden durch die Ozonisierung sicher nachgewiesenen Prenyl-Gruppen sein. Ferner konnten M. Verzele und P. Eugene<sup>31)</sup> wahrscheinlich machen, daß Lupulon in der Pflanze die Muttersubstanz des Humulons ist. In Anbetracht der Konstitution VI des Humulons durfte man annehmen, daß es sich dann bei der dritten ungesättigten Seitenkette (am C-Atom 6) des Lupulons auch um eine Prenyl-Gruppe handelt.

## II. Synthese des Humulons und Lupulons

Die theoretischen Möglichkeiten für eine Synthese von VI und VII sind begrenzt<sup>16)</sup>. Am meisten erfolgversprechend erschien der Weg, vom fertigen Ringsystem auszugehen. Das Lupulon (VII) läßt sich vom Phloroglucin, das Humulon (VI) von der tautomeren Form VIII des 1.3.4.5-Tetraoxy-benzols ableiten, und eine Synthese sollte möglich sein, wenn es gelänge, in die entsprechenden Polyoxy-benzole die einzelnen Substituenten (einen Isovaleryl-Rest und zwei bzw. drei Prenyl-Gruppen) einzuführen.



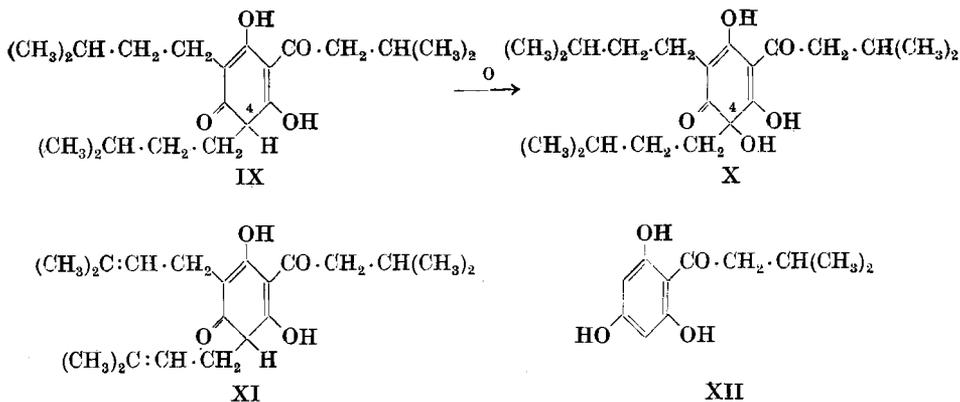
Hierbei boten sich, wie im weiteren noch kurz ausgeführt wird, aber nur für das Phloroglucin von vorneherein theoretisch gewisse Möglichkeiten zu geeigneter Substitution; VIII dagegen ist eine recht empfindliche Substanz<sup>32)</sup>.

In der Tat mußte es aber möglich sein, auch das Humulon (VI) auf Phloroglucin-Basis zu synthetisieren, indem man nach vollzogener Kernsubstitution (durch eine Isovaleryl- und zwei Prenyl-Gruppen zu XI), die vierte OH-

<sup>31)</sup> Fermentation 1948, 95.

<sup>32)</sup> K. Oettinger, Monatsh. Chem. 16, 256 [1895].

Gruppe nachträglich einführt — eine Reaktion, deren Möglichkeit man zunächst zu bezweifeln geneigt sein wird. Glücklicherweise liegt aber gerade hierfür in der Hopfenbitterstoff-Chemie ein Analogie-Beispiel vor: W. Wöllmer<sup>29)</sup> erhielt bei der katalytischen Hydrierung des Lupulons eine Verbindung  $C_{21}H_{34}O_4$ , der die Konstitution IX zukommt.



IX ist nun einer sehr interessanten Oxydationsreaktion zugänglich: in methanolischer, Bleiacetat enthaltender Lösung wird Sauerstoff absorbiert und es bildet sich das gelbgrüne, schwerlösliche Bleisalz des Tetrahydrohumulons (X)<sup>29)</sup>. Man kann IX auch als „4-Desoxy-tetrahydrohumulon“ bezeichnen. Analog mußte sich auch 4-Desoxyhumulon (XI) verhalten und bei der „Wöllmer-Oxydation“ das Bleisalz des Humulons (VI) ergeben. Für die Synthese von VI war also vor allem die von XI von Bedeutung.

Die Einführung des Isovaleryl-Restes in den Kern des Phloroglucins, also die Darstellung des Phlorisovalerophenons (XII), konnte nach einem der üblichen Verfahren zur Darstellung von Phenolketonen erfolgen<sup>33)</sup>.

Schwieriger lagen die Verhältnisse bezüglich der Einführung von Prenyl-Gruppen. Offenkettig-kernalkenylierte Phloroglucine waren bisher unbekannt. Es treten hier außerordentlich leicht Chroman-Ringschlüsse<sup>34)</sup> ein, besonders in saurem Medium<sup>35, 36)</sup>.

Dagegen konnten hauptsächlich Claisen und Mitarbb.<sup>37)</sup> zeigen, daß sich bei der Umsetzung von ungesättigten Alkylhalogeniden mit Alkaliphenolaten unter gewissen Bedingungen die offenkettig-kernalkenylierten Phenole als Haupt-Reaktionsprodukt bilden. Erhitzt man z. B. Natriumkresolat mit Pentenylbromid in benzolischer Lösung, so erhält man rund 75% d. Th. an Mono- und Dipentenylkresol. Als Nebenprodukte bilden sich der Kresyl-pentenyl-äther und das entsprechende Chroman.

<sup>33)</sup> Bezüglich einer (geklärten) Discrepanz, gerade für XII, zwischen den Verfahren nach Hoesch und Friedel-Crafts vergl. jedoch W. Riedl, II. vorläufige Mitteil., Brauwissenschaft 1951, 81.

<sup>34)</sup> Über die Schwierigkeit, 2-Prenylphloroglucin zu isolieren vergl. E. Späth u. K. Eiter, B. 74, 1851 [1941]; es wurde stets das 5.7-Dioxy-2.2-dimethylchroman erhalten.

<sup>35)</sup> P. Karrer u. Mitarbb., Helv. chim. Acta 21, 520, 939, 1234 [1938].

<sup>36)</sup> M. L. Wolfrom u. B. S. Wildi, Journ. Amer. chem. Soc. 73, 235 [1951].

<sup>37)</sup> L. Claisen, F. Kremers, F. Roth u. E. Tietze, A. 442, 210 [1925]; vergl. auch Dtsch. Reichs-Pat. 412169.

Dieser Methode kommt nach Claisen allgemeine Anwendbarkeit<sup>38)</sup> zu, wenn folgende Bedingungen erfüllt bzw. eingehalten werden: im Alkylhalogenid muß das Halogen besonders beweglich sein, als Lösungsmittel sind nicht-dissoziierende Medien, wie Benzol oder Toluol, besonders geeignet; ferner kann man die Chroman-Bildung durch allmähliche Zugabe des Halogenids hintanhalten.

Für das Phloroglucin war bei dessen bekannt großer Neigung zur Bildung von kern-substituierten Produkten von vorseherein eine gute Anwendbarkeit des Claisen-Verfahrens wahrscheinlich<sup>39)</sup>. Als günstige Gegebenheit in diesem Sinne war ferner die Tatsache zu werten, daß es sich gerade um die Einführung von Prenyl-Gruppen handelte. Prenylchlorid ist das bei weitem reaktionsfähigste unter allen Allylchloriden<sup>40)</sup>. Für die Synthesen wurde Prenylbromid verwandt<sup>41)</sup>.

Für die Reihenfolge, mit der die einzelnen Substitutionen vorzunehmen waren, ergab sich zwingend: da die prenylierten Stoffe in saurem Medium Chroman-Ringschlüsse eingehen, mußte zuerst die Acylierung des Phloroglucins zu XII erfolgen, anschließend war die Diprenylierung zu XI zu versuchen, bzw. für die Synthese des Lupulons (VII) die Triprenylierung<sup>42)</sup>. In XI sollte sich dann durch Wöllmer-Oxydation die vierte OH-Gruppe einführen lassen und so *d,l*-Humulon (VI) entstehen. Als Hauptproblem der angestrebten Synthesen von VI und VII ergab sich somit die Frage, inwieweit sich das Claisen-Verfahren zur Kernalkenylierung von Phenolen auf ein Phenolketon wie XII übertragen lassen würde<sup>43)</sup>.

Bei orientierenden Vorversuchen (vergl. Versuchsteil) wurde bei der Triprenylierung des Phloroglucins unter Claisen-Bedingungen<sup>37)</sup> ein harziger Stoff (Sdp.<sub>0.5</sub> > 155°) erhalten, den man auf Grund der Eigenschaften und der Analyse als das erwünschte 2.4.6-Triprenyl-phloroglucin ansehen kann. Bei der Diprenylierung des Phlor-isovalerophenons (XII) wurde unter Claisen-Bedingungen u. a. eine alkaliumlösliche Substanz C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (Schmp. 222°) erhalten, bei der es sich um ein (isovaleryliertes) Chroman oder Benzodipyran handeln dürfte. Bei der Wöllmer-Oxydation des Alkalilöslichen entstand kein Blei-*d,l*-humulat. Auch die Triprenylierung von XII unter Claisen-Bedingungen führte nicht zu Lupulon (VII), wohl aber zu Produkten, die in ihren Eigenschaften eine gewisse Ähnlichkeit mit den Hopfenbitterstoffen zeigten. Die Konstitutionen wurden nicht weiter untersucht.

Es zeigte sich, daß die eigentlichen Claisen-Bedingungen<sup>37)</sup> nicht geeignet sind. Insbesondere erwies sich die angewandte Reaktions-Temperatur (80°) als zu hoch, um u. U. gebildetes 4-Desoxy-humulon (XI) bzw. Lupulon (VII)

<sup>38)</sup> Bezüglich weniger günstiger Erfahrungen bei der Anwendung anderer Phenole vergl. u. a. L. F. Fieser, Journ. Amer. chem. Soc. **49**, 857 [1927].

<sup>39)</sup> Vergl. die Bildung von Hexa-*C*-methyl-phloroglucin schon in dissoziierendem Medium (Wasser) (J. Herzig u. B. Erthal, Monatsh. Chem. **81**, 827 [1910]).

<sup>40)</sup> L. F. Hatch u. L. S. Gerhardt, Journ. Amer. chem. Soc. **71**, 1679 [1949].

<sup>41)</sup> Hrn. Dir. Dr. phil., Dr. phil. nat. h. c., Dr. ing. e. h. W. Reppe, Bad. Anilin- u. Sodafabrik, danke ich auch an dieser Stelle verbindlichst für die liebenswürdige Übersendung von Isopren.

<sup>42)</sup> Für die Synthese des Lupulons (VII) müssen zwei Prenyl-Gruppen an dasselbe Kern-C-Atom treten (C-Atom 4 oder 6 von XII). Es war hierfür sterische Hinderung in ähnlichem Ausmaß zu erwarten wie bei der Darstellung dialkylierter Malonester; vergl. H. Staudinger, O. Muntwyler, L. Ruzicka u. S. Seibt, Helv. chim. Acta **7**, 390 [1924].

<sup>43)</sup> Man muß bei der Prenylierung von XII auch mit der Bildung von  $\omega$ -prenylierten Produkten rechnen. Über die  $\omega$ -Allylierung des Acetophenons vergl. G. Vavon u. J. Conia, Compt. rend. Acad. Sciences **223**, 157 [1946].

unverändert zu lassen. Die Reaktionsfähigkeit des Prenylbromids ist jedoch so groß, daß eine Umsetzung auch bei 0° noch mit befriedigender Geschwindigkeit verläuft. In der Tat gelang auf diese Weise die Synthese des *d,l*-Humulons (VI)<sup>44</sup>).

### Synthese des *d,l*-Humulons

Hierzu wurde Phlor-isovalerophenon (XII) mit Natriummethylat in die Dinatrium-Verbindung übergeführt, das Methanol durch azeotrope Destillation mit Benzol entfernt und die blaßgelb gefärbte, kristallinische Suspension in absol. Benzol bei 0° mit 2 Moll. Prenylbromid umgesetzt<sup>45</sup>) zum nicht in Substanz isolierten 4-Desoxy-humulon (XI).

Nach Abtrennen des Natriumbromids wurde die methanolische Lösung der Reaktionsprodukte nach Wöllmer oxydiert und hierbei wurden insgesamt 21.0% d.Th. an Blei-*d,l*-humulat erhalten, das dem natürlichen Bleihumulat weitgehend gleicht. Hieraus wurde in üblicher Weise und nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel<sup>14</sup>) das bereits sehr reine *o*-Phenylendiamin-Salz des *d,l*-Humulons (Schmp. 109–110°) in einer Gesamtausbeute von 5.7% d.Th. erhalten.

Das *d,l*-Humulon-*o*-phenylendiamin-Salz stimmte nach Analyse und Eigenschaften mit dem aus dem natürlichen Humulon erhaltenen Salz überein. Der um 8° tiefer liegende Schmelzpunkt läßt sich darauf zurückführen, daß es sich um racemisches Humulon<sup>46</sup>) handelt.

Durch Zerlegung des *d,l*-Salzes in üblicher Weise wurde schwach gelblich gefärbtes *d,l*-Humulon<sup>47</sup>) von zäh-ölicher Konsistenz gewonnen. Zur weiteren Identifizierung wurde ein Teil dem Wielandschen Alkali-Abbau<sup>1</sup>) unterworfen. Hierbei ließ sich in der üblichen Ausbeute (55% d.Th.) Humulin-säure (IV) isolieren, die nach Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt mit aus natürlichem Humulon gewonnener Humulinsäure identisch war.

Diese Synthese ist beweisend für die Konstitution VI des Humulons.

Aus dem obigen Ansatz konnten keine weiteren definierbaren Produkte isoliert werden, insbesondere kein 4-Desoxy-humulon (XI). Die Oxydation von nicht isoliertem XI zu Blei-*d,l*-humulat dauerte mehrere Tage und ging in sehr geringem Umfang auch noch nach wochenlangem Stehen an Luft vor sich. Diese Beobachtungen decken sich mit denen von Wöllmer<sup>29</sup>) bei der Oxydation von IX zu X.

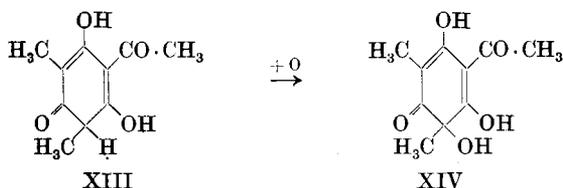
Inzwischen wurde gefunden<sup>48</sup>), daß durch Zusatz einer geringen Menge feinverteilten Palladiums und Schütteln unter Sauerstoff die Oxydation sehr beschleunigt wird (Zeitbedarf etwa 70 Min.). Die Ausbeute an reinem *d,l*-Humulon-*o*-phenylendiamin-Salz betrug hierbei in einem Fall 6% d.Th., bei späteren Wiederholungen auch weniger. Das ursprüngliche Wöllmer-Verfahren verdient daher, trotz seiner Umständlichkeit, den Vorzug. Die Ausbeute an Blei-*d,l*-humulat scheint ferner bei größeren Ansätzen abzunehmen. Es ist beabsichtigt, die Verhältnisse noch näher zu untersuchen.

<sup>44</sup>) W. Riedl, II. vorläufige Mitteil., Brauwissenschaft 1951, 81.

<sup>45</sup>) Das Prenylbromid reagiert mit der Natrium-Verbindung von XII normal. Über anomale SN2'-Reaktionen bei der Umsetzung von Allylhalogeniden mit Nucleophilen vergl. R. E. Kepner, S. Winstein u. W. G. Young, Journ. Amer. chem. Soc. 71, 115 [1949]. <sup>46</sup>) Eine Trennung in die optischen Antipoden ist beabsichtigt.

<sup>47</sup>) Der bakterio-statische Hemmwert des natürlichen (linksdrehenden) Humulons gegen *Staph. aureus* wurde bei 1 : 50000 gefunden. Das Racemat ist weniger wirksam. Die Untersuchungen dauern an. <sup>48</sup>) W. Riedl, III. vorläufige Mitteil., Brauwissenschaft 1951, 85.

Etwa gleichzeitig gelang unabhängig Campbell und Coppinger<sup>28)</sup> die Synthese des einfachsten Humulon-Analogons (XIV), wobei sich die Autoren ebenfalls der Wöllmer-Oxydation bedienten:



XIII entspricht dem bisher nicht isolierten 4-Desoxy-humulon (XI) und ist eine definierte Verbindung (Schmp. 221°<sup>49)</sup>. Bei der Wöllmer-Oxydation wurde hier das Bleisalz von XIV innerhalb einer Stunde mit einer Ausbeute von 30–50% (bez. auf XII) gebildet. Man kann hieraus den Schluß ziehen, daß der langwierige Verlauf der Wöllmer-Oxydation bei der Humulon-Synthese hauptsächlich durch eine sterische Hinderung der Prenyl-Gruppe am C-Atom 4 (oder 6) bedingt ist.

Man muß ferner damit rechnen, daß ein Teil des 4-Desoxy-humulons (XI) und *d,l*-Humulons (VI) bei der Oxydation zerstört wird. Da die Ausbeute an obigem einfachstem Analogon (XIV) maximal 50% d.Th. betrug, wird man (rückschließend aus dem erhaltenen Blei-*d,l*-humulat) die wahre Ausbeute an XI zu etwa 40% d.Th. annehmen dürfen.

### Synthese des Lupulons

Alle Versuche, unter den obigen Bedingungen durch direkte oder stufenweise Triprenylierung von XII, auch zum Lupulon (VII) zu gelangen, waren vergeblich<sup>16)</sup>. Eine Erklärung für diese Schwierigkeiten bot die zu erwartende sterische Hinderung<sup>42)</sup>. Es wurde aber versucht, durch Variation des Reaktionsmediums doch zum Ziel zu gelangen. Als an Stelle des Benzols absoluter Diäthyläther angewandt wurde, gelang in der Tat die Synthese des Lupulons mit der überraschend hohen Ausbeute von 21% d.Th.<sup>50)</sup>.

Nach der üblichen Aufarbeitung und einmaliger Chromatographie an Kieselgel<sup>14)</sup> ließ sich bereits sehr reines Lupulon (VII) (Schmp. 84–90.5°) in einer Ausbeute von 20.8% d.Th. isolieren. Nach einmaligem Umkristallisieren (aus Hexan) zeigte die Substanz den Schmp. 93°. Das synthetische Lupulon stimmt nach Analyse, Eigenschaften und Misch-Schmelzpunkt mit natürlichem überein. Auch in bezug auf die antibiotische Wirksamkeit erwiesen sich natürliches und synthetisches Lupulon als identisch. Beide inhibieren das Wachstum von *Staph. aureus* bei einer Verdünnung von 1 : 500 000.

Diese Synthese des Lupulons ist beweisend für die Govaertsche<sup>30)</sup> Konstitution VII<sup>51)</sup>.

Im weiteren Verlauf der Arbeiten wurde Lupulon noch mehrmals in etwa gleich hoher Ausbeute dargestellt. Dabei wurde die Erfahrung gemacht, daß man auf den chromatographischen Schritt bei der Isolierung verzichten und die Kristallisation auch allein durch längeres Abkühlen bewirken kann (vergl. Versuchsteil).

<sup>49)</sup> XIII wurde dargestellt aus Dimethyl-phloroglucin und Acetonitril; vergl. <sup>28)</sup>.

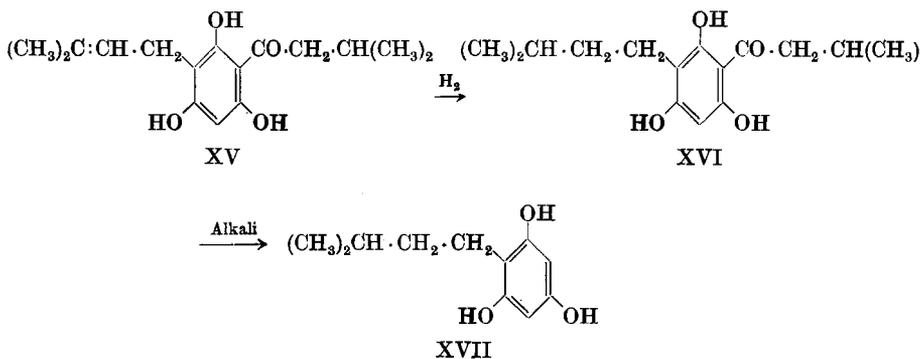
<sup>50)</sup> Vergl. auch W. Riedl, IV. vorläufige Mitteil. über Hopfenbitterstoffe, Brauwissenschaft 1951, 133.

<sup>51)</sup> Einen Monat später veröffentlichte J. F. Carson (Journ. Amer. chem. Soc. 73, 1850 [1951]), daß es ihm bei der Ozonisierung des Lupulons in Eisessig gelang, 1.98 bzw. 2.09 Moll. Aceton zu isolieren; Carson gelangte damit ebenfalls zur Konstitution VII.

Synthese des *d,l*-Humulons unter den Bedingungen der Lupulon-Synthese; 3-Prenyl-phlor-isovalerophenon (XV)

Es war zu erwarten, daß bei Anwendung der neuen Bedingungen auch *d,l*-Humulon (VI) bzw. XI in wesentlich höherer Ausbeute entstehen würde. Diese naheliegende Hoffnung wurde jedoch nicht bestätigt. Merkwürdigerweise waren bei wiederholten Ansätzen die Ausbeuten an Blei-*d,l*-humulat sehr gering und betrugen nur bis zu 25% des beim Arbeiten in Benzol isolierbaren Bleisalzes. Diese Ergebnisse zeigen besonders deutlich, wie groß hier der Einfluß des Lösungsmittels bzw. Reaktionsmediums auf den jeweiligen Reaktionsverlauf ist.

Bei diesen Synthesen des *d,l*-Humulons durch Diprenylierung der Phlor-isovalerophenon-dinatrium-Verbindung in Äther-Methanol ließ sich jedoch als Nebenprodukt (9% Ausbeute) das 3-Prenyl-phlor-isovalerophenon (XV) vom Schmp. 138.5–140° isolieren.



Die Konstitution XV konnte, wie folgt, bewiesen werden: Die Bruttoformel  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$  kann man sich im Sinne der Synthese zerlegt denken in den Phlor-isovalerophenon-Rest  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4$  und die Prenyl-Gruppe  $\text{C}_5\text{H}_9$ . Bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium in Eisessig<sup>52)</sup> wurde innerhalb von 30 Min. 1 Mol.  $\text{H}_2$  aufgenommen. Die erhaltene Dihydro-Verbindung (Schmp. 169–170°) erwies sich als das bisher unbekannte 3-Isoamyl-phlor-isovalerophenon (XVI), da beim Alkali-Abbau 2-Isoamyl-phloroglucin (XVII) und Isovaleriansäure entstanden<sup>53)</sup>. Damit ist auch für das obige Nebenprodukt die Konstitution XV sichergestellt. Von den vier weiteren, denkbaren Konstitutions-Möglichkeiten scheiden *o*- oder  $\omega$ -prenyliertes Phlor-isovalerophenon aus, da sich die kernsubstituierte Verbindung XVII dann nicht bilden könnte; die XV entsprechenden, beiden möglichen Chromane endlich hätten bei obigen Hydrierungsbedingungen unangegriffen bleiben müssen<sup>52)</sup>.

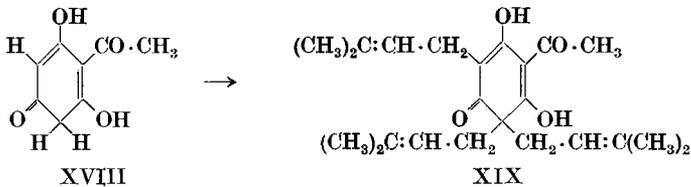
III. Synthese einiger Lupulon-Analoga

Da die Synthese des Lupulons durch eine einfache und mit verhältnismäßig guter Ausbeute verlaufende Reaktion möglich war, erschien es interessant, einige Lupulon-Analoga mit verschiedenem Acyl-Rest darzustellen.

<sup>52)</sup> E. Späth u. K. Eiter, B. 74, 1851 [1941].

<sup>53)</sup> E. Späth u. K. Eiter<sup>52)</sup> beschreiben ein Analogon von XVI, das 3-Isoamyl-phloracetophenon; beim Alkali-Abbau wurde 2-Isoamyl-phloroglucin (XVII) und Essigsäure erhalten.

So wurde, ausgehend vom Phlor-acetophenon (XVIII), in analoger Weise wie bei der Lupulon-Synthese, das 1-Acetyl-3.3.5-triprenyl-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4) (XIX) in einer Ausbeute von 26.2% d.Th. erhalten.



Die höhere Ausbeute gegenüber Lupulon erklärt sich durch die wesentlich günstigeren Löslichkeitseigenschaften von XIX. Auch bei der Darstellung der Benzoyl- und *n*-Butyryl-Verbindung hat sich die Methode bewährt. Eine chromatographische Reinigung war nicht notwendig. Die Verbindungen und ihre wichtigsten Eigenschaften sind in der untenstehenden Tafel zusammengefaßt.

Um die umständliche Nomenklatur, wie z. B. bei XIX, zu umgehen, sei hier folgender Vorschlag gemacht:

Ähnlich wie man vereinfachend und anschaulich z. B. von Chin-, Res- oder Phlor-acetophenon spricht, kann man XIX als „Lupu-acetophenon“, oder geläufiger als „Acetolupuphenon“ bezeichnen. Das eigentliche Lupulon (VII) kann man demnach Isovalerolupuphenon nennen.

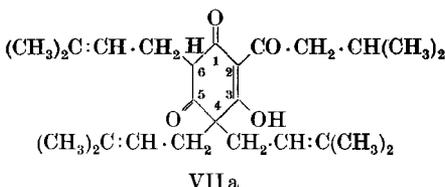
Tafel. Acylo-lupuphenone

Name	Ausb.	Schmp.	Löslichkeit	
			in Hexan	in Methanol
Benzo-lupuphenon	27.0 %	149—152°	1 g/940 ccm	1 g/15 ccm
Aceto- „	26.2 %	119—120°	1 g/400 ccm	1 g/ 5 ccm
<i>n</i> -Butyro- „	21.6 %	106—107°	1 g/100 ccm	—
Isovalero- „ (= Lupulon)	20.8 %	93°	1 g/15.5 ccm	—

Die Analoga lassen sich, wie das Lupulon, scharf einbasig titrieren, geben rotbraun-weinrote Eisenchlorid-Reaktion und kristallisieren in Prismen. Die Schmelzpunkte sinken mit wachsender Länge des Acyl-Restes, die Löslichkeit in Hexan nimmt zu, ebenfalls die Empfindlichkeit gegen Sauerstoff. Sämtliche Analoga zeigen ferner bakteriostatische Wirksamkeit.

#### IV. Synthese des 6-Prenyl-lupulons

Theoretisch ergab sich beim Lupulon (VII) noch ein anderes, interessantes Problem. Schreibt man VII in der nebenstehenden Diketo-Form VIIa<sup>54</sup>), so sieht man, daß am C-Atom 6 noch ein Wasserstoffatom verfügbar ist, das sich ebenfalls durch einen Prenyl-Rest substituieren lassen müßte.

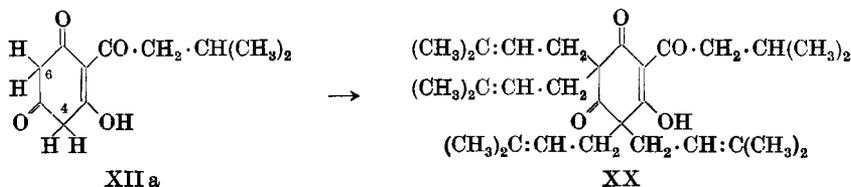


Schreibt man auch XII (s. S. 697) in der Diketo-Form XIIa,

<sup>54</sup>) Im allgemeinen wird man die Schreibweise als Monoketo-cyclohexadien-diol vorziehen (optimale Konjugation).

so wird deutlich, daß zwischen den Verhältnissen am C-Atom 4 und C-Atom 6 keinerlei Unterschiede bestehen.

In der Tat gelang die Synthese des 6-Prenyl-lupulons (XX) durch direkte Tetraprenylierung des Phlor-isovalerophenons (XII a) in Äther-Methanol bei 0°.

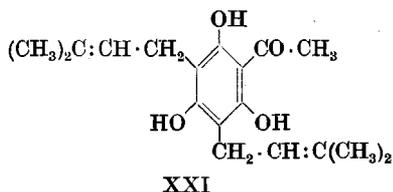


Die Verbindung ähnelt in den meisten Eigenschaften weitgehend dem Lupulon<sup>55</sup>), es bestehen aber deutliche Unterschiede in der Beständigkeit der Eisenchlorid-Färbungen und in der Löslichkeit. XX hemmt ferner das Wachstum von *Staphylococcus aureus* und *Mycobacterium tuberculosis* (H 37 Rv) bei Verdünnungen von 1 : 200000 bzw. 1 : 1000 (Lupulon vergleichsweise noch bei 1 : 500000 bzw. 1 : 50000). An der Luft ist auch die reine Verbindung sehr unbeständig; sie verharzt bei Zimmertemperatur innerhalb weniger Stunden. Bei der Analyse wurde ein um 1.7% zu niedriger C-Wert erhalten<sup>56</sup>). Der saure Charakter des Lupulons ist in XX erhalten geblieben: bei der Titration mit  $n/4$  NaOH wurde das Äquiv.-Gewicht 460 gefunden (ber. für XX 482.7; für Lupulon 414.6). Die angeführten Eigenschaften und die Mol.-Gew.-Bestimmung zeigen an, daß in der Tat die Verbindung XX vorliegen dürfte. Es ist beabsichtigt, die Konstitution noch weiter zu sichern.

### V. Versuche zur Charakterisierung des hypothetischen 4-Desoxy-humulons

Bisher war bereits verschiedentlich erwähnt worden, daß die Isolierung des für die Humulon-Synthese wichtigen Zwischenprodukts 4-Desoxy-humulon (XI) nicht gelang.

Wöllmer<sup>29</sup>) erhielt auch das 4-Desoxy-tetrahydro-humulon (IX) stets nur als Harz; hier gelang aber die Darstellung eines kristallisierten Tribenzoats. Analoge Benzoylierungsversuche, ausgeführt mit dem Gemisch der Reaktionsprodukte, das man bei der Diprenylierung des Phlor-isovalerophenons (XII) erhält, schlugen fehl und es ließen sich auch beim Chromatographieren nur Harze<sup>57</sup>) isolieren<sup>48</sup>).



Eine gewisse Aussicht, wenn auch nicht die diprenylierte Verbindung XI direkt, so doch ihr Analogon XXI zu erhalten, bot folgende Überlegung: Unter den beschriebenen Lupulon-Analogen hat das Aceto-lupuphenon (XIX) besonders günstige Löslichkeitseigenschaften. Ein diprenyliertes Phlor-acetophenon (XXI) konnte sich u. U. ähnlich verhalten und es war zu hoffen, daß die Isolierung hier möglich sein würde.

<sup>55</sup>) Der Misch-Schmp. mit Lupulon (93°) lag bei 89–90°.

<sup>56</sup>) Man hat hier allgemein Schwierigkeiten, die Substanzen analysenrein zu bekommen (vergl. hierzu die Analysenwerte für sechsmal umkristallisiertes Lupulon bei H. D. Michener, N. Snell u. E. F. Jansen, Arch. Biochem. 19, 199 [1948]). XX läßt sich bis jetzt nur aus Hexan umkristallisieren; gerade darin ist aber die Zersetzlichkeit der Hopfenbitterstoffe groß (vergl. H. Lundin, Wall. Lab. Comm. 10, 231 [1947]. Vergl. F. Stitt u. O. P. Baylay, zit. bei J. C. Lewis, G. Alderton, J. F. Carson, D. M. Reynolds u. W. D. Maclay, Journ. Clin. Investigation 28, 916 [1949]).

<sup>57</sup>) Auch Humulon und Lupulon ergeben bei Acetylierungs- und Benzoylierungs-Versuchen zwar alkaliunlösliche, aber stets harzige Produkte (vergl. <sup>1, 10, 11, 29</sup>)).

Bei der Diprenylierung von XVIII (bisher nur in Äther-Methanol durchgeführt) konnte aber lediglich Aceto-lupuphenon (XIX) isoliert werden (Ausb. 15.4% d. Th. = rund  $\frac{2}{3}$  der bei direkter Triprenylierung erhaltenen).

Bisher war es also nicht möglich, das 4-Desoxy-humulon (XI) näher zu charakterisieren. Man wird dies besonders dann als Mangel empfinden, wenn man bedenkt, daß es im Laufe der Untersuchungen gelang, die monoprenylierte (XV), die triprenylierte (Lupulon (VII) und, wie oben ausgeführt, auch die tetraprenylierte Verbindung (XX) darzustellen; XI hat offenbar recht ungünstige Eigenschaften.

Das obige Ergebnis ist jedoch in allgemeinem Zusammenhang von Interesse. Es zeigt, daß man bei der Diprenylierung eines Phlor-acylophenons in Äther-Methanol mindestens 35% d. Th. an offenkettig-kernprenylierten Produkten erhält (9% XV, etwa 10% des nicht isolierten XI und 15% Triprenyl-Körper wie XIX).

Eine weitere Untersuchung der Probleme ist beabsichtigt. Das Verfahren dürfte auch zur Synthese einiger anderer Naturstoffe geeignet sein.

Hrn. Prof. Dr. St. Goldschmidt danke ich herzlich für das der Arbeit entgegengebrachte Wohlwollen und Interesse, Hrn. Prof. Dr. E. Schild für die zeitweilige Befreiung von dienstlichen Obliegenheiten und die Überlassung von Institutsmitteln und den Herren Direktoren Doz. Dr. K. Kraft und Dr. Ph. Zutavern, ferner Hrn. Dr. Kraushaar, Knoll-A.-G., Ludwigshafen, für die Testung der verschiedenen Substanzen auf antibiotische Wirksamkeit. Der Deutschen Gesellschaft für Hopfenforschung e. V. danke ich für eine Forschungsbeihilfe.

### Beschreibung der Versuche

Darstellung von Humulon (VI) und Lupulon (VII): Die Darstellung und Aufarbeitung erfolgte nach der chromatographischen<sup>14)</sup> Methode von F. Govaert und M. Verzele<sup>11)</sup>. Humulon: Schmp. 64–65°; Lupulon: Schmp. 93°.

Zur Ozonisierung von Humulon (VI) vergl. W. Riedl<sup>21)</sup>.

Ozonisierung von Lupulon (VII): 106 mg Lupulon (Schmp. 93°) wurden in 5 cm trockenem und alkoholfreiem Chloroform gelöst und innerhalb von 140 Min. bei –2° mit Ozon gesättigt. Das Chloroform wurde dann i. Vak. bei etwa 20° abdestilliert und das zurückgebliebene, grünlich gefärbte Ozonid mit 8 cm Wasser zersetzt. Hierbei wurde allmählich erwärmt und unter Durchleiten von Stickstoff direkt in eine 3-proz. Lösung von *p*-Nitro-phenylhydrazin in 40-proz. Eisessig überdestilliert. Der gebildete, gelborange Niederschlag wog nach Abfiltrieren und Trocknen 68.8 mg (1.39 Moll.) und zeigte den Schmp. 136–140°. Nach einmaligem Umkristallisieren hinterblieben 58.0 mg Aceton-*p*-nitro-phenylhydrazon (1.17 Moll.) vom Schmp. 146–147°.

$C_9H_{11}O_2N_3$  (193.2) Ber. N 21.70 Gef. N 21.29<sup>58)</sup>

Ein Misch-Schmp. mit einem Vergleichspräparat vom Schmp. 148° ergab keine Schmp.-Erniedrigung. Isobutyraldehyd konnte nicht nachgewiesen werden.

Darstellung von Prenylbromid ( $\gamma$ - $\gamma$ -Dimethyl-allylbromid): vergl. W. Riedl<sup>14)</sup>.

### Darstellung der Phlor-acylophenone

Über die Darstellung von Phlor-isovalerophenon (XII) vergl. W. Riedl<sup>14)</sup>.

Phlor-acetophenon (XVIII): Die Darstellung erfolgte nach K. Hoesch<sup>59)</sup> mit der üblichen Ausbeute; Schmp. 218–220°.

2-Benzoyl-phloroglucin wurde nach der Methode von K. W. Rosenmund und H. Lofert<sup>60)</sup> dargestellt (Schmp. 165°, desgl. Phlor-butyrophenon (Schmp. 179 bis 180°).

<sup>58)</sup> Für die Durchführung der Mikroanalysen danke ich Hrn. Geyer u. Frln. Kraft, Mikroanalyt. Laboratorium des Chem. Universitäts-Laboratoriums München.

<sup>59)</sup> B. 48, 1122 [1915].

<sup>60)</sup> B. 61, 2601 [1928].

Vorversuche zur Synthese des Humulons (VI) und Lupulons (VII)<sup>61</sup>): 2.4.6-Tris- $[\gamma,\gamma$ -dimethyl-allyl]-phloroglucin (2.4.6-Triprenyl-phloroglucin): 10 g Phloroglucin (wasserfrei, 1 Mol.) wurden in 50 ccm absol. Äther gelöst und die Lösung von 5.46 g Natrium (3 Moll.) in 15 ccm absol. Äthanol hinzugegeben. Dann wurde Benzol zugesetzt; Äther und Äthanol (nebst einem Teil des Benzols) wurden i. Vak. abdestilliert; Nach erneutem Zusatz von Benzol (Vol. der Mischung etwa 300 ccm) wurden unter Rühren 35.5 g Prenylbromid (3 Moll.) bei Zimmertemperatur zugetropft und anschließend 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht (Stickstoff-Atmosphäre). Nach Ablauf dieser Zeit befanden sich am Boden des Reaktionskolbens neben ausgeschiedenem Natriumbromid immer noch Reste des Trinatrium-Salzes. Dessenungeachtet wurde nun das Lösungsmittel abdestilliert, bis der Siedepunkt 80° betrug. Die zurückbleibende, rote Lösung wurde durch Filtration vom Unlöslichen (Reste Trinatrium-Salz, Natriumbromid) getrennt und dann i. Vak. eingedampft. Es wurde so ein rotes Öl erhalten, das auch bei längerem Stehen in einer Kältemischung nicht kristallisierte. Es erwies sich als leicht löslich in allen gebräuchlichen organ. Lösungsmitteln, auch in Petroläther, und ergab in wäbr. Methanol positive Eisenchlorid-Reaktion. Dieser Lösung ließ sich das Öl mit 50-proz. alkal. Methanol (1*n* bez. auf NaOH) vollständig entziehen. Beim Ansäuern fielen wieder rote Öltropfen aus, die erneut in Petroläther aufgenommen wurden. Der Rückstand zeigte  $Sdp_{0.5} > 155^\circ$ .

$C_{21}H_{30}O_3$  (330.5) Ber. C 76.32 H 9.15 Gef. C 75.86 H 8.67

Der Hauptteil dieses roten Öls wurde an Kieselgel<sup>14</sup>) chromatographiert (Höhe der Säule 15 cm,  $\varnothing = 2$  cm). Nach der Entwicklung mit 150 ccm Benzol hatten etwa  $\frac{5}{8}$  der Substanz die Säule passiert,  $\frac{1}{8}$  wurde in einer etwa 1.5 cm breiten roten Zone am Kopf der Säule festgehalten. Die durchgelaufene rote, benzolische Lösung wurde i. Vak. eingedampft. Auch dieser Rückstand erwies sich als in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich und konnte nicht kristallin erhalten werden. Zur Analyse wurde mehrere Tage im Vak.-Exsiccator über Paraffin getrocknet.

$C_{21}H_{30}O_3$  (330.5) Ber. C 76.32 H 9.15 Gef. C 76.68 H 8.79

Versuch zur Synthese von 4-Desoxy-humulon (XI) bzw. *d,l*-Humulon (VI) (unter Claisen-Bedingungen<sup>37</sup>): 4.68 g wasserfreies Phlor-isovalerophenon (XII) (1 Mol.) wurden in 20 ccm absol. Äther gelöst, 100 ccm Benzol zugegeben und die Lösung von 1.025 g Natrium (2 Moll.) in 30 ccm absol. Äthanol zugesetzt. Anschließend wurden der Äther, das Äthanol (als azeotropes Gemisch mit Benzol) und ein Teil des Benzols abdestilliert. Das Dinatriumsalz schied sich hierbei als flockiger, blaßgelber Niederschlag ab. Zu dieser Suspension wurden unter Rühren 6.63 g Prenylbromid (2 Moll.) (verdünnt mit 10 ccm absol. Benzol) langsam zugetropft und dann unter Rückfluß erhitzt. Hierbei erfolgte verhältnismäßig schnell die Ausscheidung von Natriumbromid, und die ursprünglich farblose Benzolschicht wurde gelborange. Nach 45 Min. waren die letzten Reste des Phlor-isovalerophenon-dinatrium-Salzes verschwunden. Nach dem Abkühlen wurde das Natriumbromid abfiltriert, mehrmals mit absol. Äther ausgewaschen und das gelborange, äther.-benzolische Filtrat mit Äther auf etwa 250 ccm gebracht.

200 ccm der Hauptlösung wurden erschöpfend mit *n*-NaOH ausgeschüttelt und so in einen alkaliumlöslichen Anteil (A) und einen alkalilöslichen (B) zerlegt.

Aus A ließen sich 11.3% d. Th. eines farblosen, kristallinen Stoffes gewinnen, der leicht löslich in Methanol, Äther, Benzol und Chloroform war, mäßig löslich in Methylenchlorid und unlöslich in Kohlenstofftetrachlorid und Petroläther. Er gab negative Eisenchlorid-Reaktion und war auch in heißer 10-proz. Natronlauge nur wenig löslich. Aus wenig Chloroform wurden seidig schimmernde Nadelchen vom Schmp. 222–223° (korr.) erhalten.

$C_{19}H_{28}O_4$  (320.4) Ber. C 71.23 H 8.81 Gef. C 71.19, 71.17 H 8.46, 8.84

Das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* (H 37 Rv) wurde noch bei einer Verdünnung von 1 : 10000 inhibiert. Es dürfte sich um ein (isovalerilyertes) Chroman oder Benzodipyran handeln. Die Konstitution wurde nicht weiter untersucht.

<sup>61</sup>) Sämtliche Operationen wurden soweit wie möglich in einer  $N_2$ -Atmosphäre durchgeführt (bei Vak.-Destillationen mit  $N_2$ -durchströmter Capillare).

Aus dem alkalilöslichen Teil (B) ließen sich, auch nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel<sup>14</sup>) keine definierbaren Produkte isolieren. Das erhaltene rotgefärbte, zähe Öl zeigte positive Eisenchlorid-Reaktion, war leicht löslich in allen gebräuchlichen organ. Lösungsmitteln, unlöslich jedoch in Petroläther. Die (nicht-chromatographierte) rote Substanz gab bei einer orientierenden Analyse Werte, die annähernd monoprenyliertem XII entsprechen.

$C_{16}H_{22}O_4$  (278.4) Ber. C 69.04 H 7.95 Gef. C 68.76 H 8.32

Wöllmer-Oxydation von B: 1.469 g B wurden in 18.5 ccm Methanol gelöst und 1.284 g  $Pb(CO_2CH_3)_2 \cdot 3 H_2O$  (80% d.Th.) zugesetzt. Diese rote Lösung wurde leicht erwärmt und mehrere Stunden Sauerstoff durchgeleitet. Fällungen traten nicht auf. Die Lösung wurde dann der freiwilligen Verdunstung an der Luft überlassen; sobald Sirupkonsistenz erreicht war (nach 2–3 Tagen), wurden erneut 5–10 ccm Methanol zugegeben. So behandelt, zeigte sich nach etwa 14 Tagen in sehr geringer Menge ein gelbgrüner Niederschlag, der der Farbe nach Blei-*d,l*-humulat sein konnte. Beim Alkali-Abbau (nach Wieland<sup>11</sup>) des vom Blei befreiten, komplexen Oxydationsgemisches ließen sich keine definierbaren Produkte isolieren, insbesondere keine Humulinsäure (IV).

Versuch zur Synthese des Lupulons (VII) (unter Claisen-Bedingungen<sup>87</sup>): 1. Stufe<sup>62</sup>): Die Reaktion wurde mit 3.11 g Phlor-isovalerophenon (XII) (1 Mol.), 0.681 g (2 Moll.) Natrium und 4.41 g Prenylbromid (2 Moll.) wie vorstehend beschrieben durchgeführt, mit dem Unterschied, daß an Stelle von Natriumäthylat Natriummethylat zur Anwendung kam.

2. Stufe: Die durch Filtrieren vom Natriumbromid befreite, rötliche Lösung der Reaktionsprodukte von Stufe 1 wurde erneut mit der Lösung von 340 mg Natrium (1 Mol.) in 8 ccm Methanol versetzt. Hierbei erfolgte Farbvertiefung nach Dunkelrot und Fällung eines dunklen Harzes. Der mit dem Natriummethylat zugesetzte Alkohol wurde wieder als azeotropes Gemisch mit Benzol abdestilliert. Dann wurden 2.20 g Prenylbromid (1 Mol.) zugegeben und unter Rühren und Rückflußkühlung erhitzt (Wasserbad). Hierbei färbte sich das anfänglich farblose Benzol allmählich rötlich, das harzige Natriumsalz verschwand und nach 6 Stdn. schien die Natriumbromid-Ausscheidung beendet. Nach Stehenlassen über Nacht wurde vom Natriumbromid abfiltriert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Die methanol. Lösung des rötlichen, harzigen Rückstands wurde nach Zusatz von Wasser mit Hexan (Sdp. 60–69°) ausgeschüttelt. Der ebenfalls harzige Rückstand der Hexan-Extrakte wurde in 5 ccm absol. Benzol gelöst und dreimal an Kieselgel<sup>14</sup>) chromatographiert (Höhe der Säule 17 cm,  $\varnothing$  2 cm, entwickelt mit 200 ccm Benzol). Falls bei der Synthese Lupulon entstanden war, mußte es in den jeweils am schnellsten laufenden Banden enthalten sein. Die auf diese Weise als letzte gewonnene Fraktion (30 ccm) hinterließ nach dem Eindampfen i. Vak. ein gelborangefarbenes Harz, das auch auf Zusatz von wenig Hexan nicht zur Kristallisation zu bringen war. Die Analyse stimmt nur annähernd auf VII.

$C_{26}H_{38}O_4$  (414.6) Ber. C 75.32 H 9.24 Gef. C 74.30 H 8.89

Der hohe Kohlenstoffwert (74.30%) zeigt, daß eine Triprenylierung zumindest z. Tl. erfolgt sein mußte. Die Kieselgel-Säulen von der 2. und 3. Chromatographie wurden erschöpfend mit Benzol (je 500 ccm) ausgewaschen. Das eluierte Material war zum Großteil in Alkali löslich und ergab folgende Reaktionen: stark bitteren Geschmack der äthanolwäbr. Lösung, violettrote Eisenchlorid-Reaktion, Fällung eines hellgrünen Kupfer- und eines gelbgrünen Bleisalzes (beide im Überschuß des Fällungsmittels leicht löslich); beim Alkali-Abbau entstand keine Humulinsäure (IV).

Synthese des *d,l*-Humulons (VI)<sup>61</sup>): 6.085 g Phlor-isovalerophenon (XII) (1 Mol.) wurden in 80 ccm absol. Äther klar gelöst, 40 ccm absol. Benzol zugesetzt und bei 0° unter Schütteln und weiterer Kühlung mit der Lösung von 1.315 g Natrium (2 Moll.) in 30 ccm absol. Methanol versetzt. Hierbei bildete sich ein Niederschlag, der im Über-

<sup>62</sup>) Da für die Synthese von VII mit starker sterischer Hinderung zu rechnen war<sup>42</sup>), ersuchen es ursprünglich vorteilhafter, die Triprenylierung von XII in zwei Stufen zu versuchen: erst Diprenylierung zu XI, dann weitere Monoprenylierung zu VII.

schrub des Alkohols wieder in Lösung ging. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft, erneut Benzol (100 ccm) zugegeben und wieder auf etwa 40 ccm eingengt. Dabei schied sich die blaßgelbe Dinatrium-Verbindung kristallinisch ab; die überstehende Benzolschicht war farblos. Zu dieser Suspension wurden unter Kühlung (0°) und Schütteln 8.55 g (2 Moll.) Prenylbromid innerhalb von 30 Min. tropfenweise zugegeben. Nach 2stdg. Stehen im Eisschrank hatte sich am Boden des (100 ccm-Schliff-)Kolbens der feinpulvrige, weiße Natriumbromid-Niederschlag abgesetzt. Darüber stand ein schwach rötlich gefärbtes, klares Öl; die Benzolschicht war nur leicht angefärbt. Auf einer G 3-Fritte wurde vom Natriumbromid abgesaugt, zweimal mit 10 ccm absol. Benzol nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. bei maximal 30° Wasserbad-Temperatur zur Trockne eingedampft. Der ölige, orangefarbene Rückstand wurde in 30 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von 1.00 g  $\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (9.1% d.Th.) Sauerstoff eingeleitet. Es bildete sich alsbald eine Trübung, die im Verlauf einiger Stunden stärker wurde. Nach 4 Stdn. auf einer G 4-Fritte abgesaugt, ergaben sich 79 mg dunkelbraun gefärbter Niederschlag, der hauptsächlich aus Bleibromid (von nicht umgesetztem Prenylbromid herührend) bestand.

Das Filtrat wurde zum Eindunsten an der Luft auf drei Bechergläser verteilt. Am nächsten Morgen wurde mit wenig Methanol versetzt und auf einer G 4-Fritte abgesaugt: 1.237 g reingelber Bleiniederschlag, der im Vergleich zu natürlichem Bleihumulat etwas grobkörniger erschien.

Das Filtrat wurde erneut mit 1.00 g Bleiacetat versetzt und dem Eindunsten überlassen. Nach nochmaligem Wiederholen dieser zeitraubenden Operation wurden zusammen 3.475 g gelber Bleiniederschlag erhalten (21.0% d.Th.). Nach der Suspendierung in 45 ccm Methanol wurde mit einem geringen Überschuß einer Mischung von konz. Schwefelsäure + Wasser (1 : 2) zersetzt. Vom Bleisulfat wurde durch Zentrifugieren (2 Min.: 3000 Touren/Min.) abgetrennt und der Niederschlag noch zweimal nachgewaschen. Die vereinten methanol. Lösungen (etwa 70 ccm) wurden mit dem gleichen Vol. Hexan (Sdp. 60–69°) versetzt, 70 ccm Wasser zugefügt und ausgeschüttelt. Nach zweimaligem Nachschütteln mit je 40 ccm Hexan wurden die blaßgelben Hexanauszüge (150 ccm) filtriert und i. Vak. bei maximal 30° im Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ccm Benzol gelöst zur Entfernung von Spuren anderer Lösungsmittel (Hexan, Methanol) auf etwa 5 ccm eingengt und dann an Kieselgel<sup>14</sup>) chromatographiert (Höhe der Säule 9 cm,  $\varnothing$  2 cm). Bei der Entwicklung mit insgesamt 160 ccm absol. Benzol bildete sich am Kopf der Säule eine 13 mm breite, scharfe, dunkelbraune Zone aus, die während des Entwickelns unverändert blieb. Die schwach gelblich gefärbte, chromatographierte Lösung wurde i. Vak. bei 30° eingedampft und noch 15 Min. i. Vak. belassen. Der gelbliche, ölige Rückstand wog 638 mg (6.1% d.Th.). Er wurde als aus reinem *d,l*-Humulon (VI) bestehend angesehen und nach Zusatz der äquimolekularen Menge *o*-Phenylendiamin (189 mg) in 6.2 ccm Benzol heiß gelöst. Nach 4 Stdn. war das *o*-Phenylendiamin-Salz in den charakteristischen Warzen, die aus feinen, blaß gelbgrünen Nadelchen bestehen, völlig auskristallisiert. Isoliert wurden 775 mg des Salzes (5.7% d.Th.) vom Schmp. 105–106°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus 6 ccm Benzol stieg der Schmelzpunkt auf unveränderlich 109–110°. Aus 2 ccm Äthanol kristallisierte das *d,l*-Salz wie das natürliche in langen Nadeln vom Schmp. 109–110°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2$  (470.6) Ber. C 68.90 H 8.14 Gef. C 68.50, 69.02 H 7.99, 8.08

Das in üblicher Weise (Zersetzung mit Salzsäure) hieraus hergestellte *d,l*-Humulon war blaßgelb und von ölicher Konsistenz.

Abbau zu Humulinsäure<sup>1)</sup>: 109 mg *d,l*-Humulon wurden in 0.5 ccm Alkohol gelöst und mit 2 ccm *n*-NaOH 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde kongosauer gemacht, abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Es wurden so 44 mg (55% d.Th.) reiner Humulinsäure (IV) vom Schmp. 92° erhalten. Ein Misch-Schmp. mit aus natürlichem Humulon dargestellter Humulinsäure lag bei 92°.

Aus dem Filtrat der verschiedenen Blei-*d,l*-humulat-Fällungen ließen sich durch Ausfällen des Bleiüberschusses als Bleisulfat, anschließende Extraktion mit Hexan, Eindampfen und zweimalige Chromatographie<sup>14</sup>) der benzolischen Lösung noch weitere geringe Mengen an *d,l*-Humulon isolieren.

Synthese des Lupulons (VII)<sup>61</sup>: 1.50 g (1 Mol.) Phlor-isovalerophenon (XII) wurden in äther. Lösung (5 ccm) mit der Lösung von 0.492 g Natrium (3 Moll.) in 4 ccm absol. Methanol unter Kühlung auf 0° versetzt. Zu der erhaltenen blaßgelben, breiig-schmierigen Suspension wurden unter weiterer Kühlung und Schütteln innerhalb von 45 Min. 3.19 g Prenylbromid (3 Moll.) in 10 ccm absol. Äther zugetropft. Nach 2 Stdn. war die Reaktion praktisch beendet. Nach Abnutschen vom nahezu quantitativ ausgeschiedenen Natriumbromid wurde zweimal mit 10 ccm Äther nachgewaschen, das Filtrat mit Äther auf ein Vol. von etwa 50 ccm verdünnt und je einmal mit verd. Salzsäure, mit Wasser, mit gesätt. wäbr. Natriumhydrogencarbonat, mit verd. Salzsäure und noch zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die blaßgelbe Äther-Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 30 ccm Methanol aufgenommen, mit 50 ccm Petroläther (Sdp. 40 bis 60°) überschichtet und dann 30 ccm 0.5-proz. wäbr. Schwefelsäure zugesetzt. Nach kräftigem Durchschütteln und zweimaligem Nachschütteln mit je 30 ccm Petroläther wurden die blaßgelben vereinten Extrakte zweimal mit 20-proz. wäbr. Methanol gewaschen und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der harzige Rückstand wurde in 5 ccm Benzol aufgenommen und an Kieselgel<sup>14</sup>) chromatographiert. Die ersten 30 ccm (blaßgelb) wurden gesondert aufgefangen und i. Vak. eingedampft; nach Zusatz von 2–3 ccm Petroläther (oder Hexan) erstarrte der Rückstand im Eisschrank zu einem Kristallbrei.

Es wurde später gefunden, daß man auf die chromatographische Reinigung verzichten kann. Die Kristallisation von VII erfolgt dann nur sehr zögernd; wenn man lange genug kühlt, erhält man aber im wesentlichen die gleich hohen Ausbeuten.

Durch Waschen mit Petroläther bei –15° auf einer Glasfritte wurden die harzigen Bestandteile entfernt und nach kurzem Trocknen an der Luft hinterblieben 614 mg Lupulon (VII) (20.8% d.Th.) vom Schmp. 84–90.5°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus 70-proz. Methanol hat die Substanz den richtigen Schmp. 93° (große, gut ausgebildete Prismen). Mit natürlichem Lupulon (Schmp. 93°) ergab eine Mischung keine Schmelzpunkterniedrigung. Zur Analyse wurde dreimal aus Hexan (Sdp. 40–60°) umkristallisiert<sup>63</sup>).

$C_{26}H_{38}O_4$  (414.6) Ber. C 75.32 H 9.24 Gef. C 75.05 H 9.08

Das synthet. Lupulon stimmt mit natürlichem in allen Eigenschaften überein. Die Löslichkeit in siedendem Petroläther beträgt 1 g/15.5 ccm. In Methanol ist die Eisenchlorid-Reaktion rotbraun-weinrot; die alkohol.-wäbr. Lösung schmeckt bitter und läßt sich mit Natronlauge (Indicator Phenolrot) scharf einbasig titrieren.

Ber. Mol.-Gew. 414.6 Gef. Mol.-Gew. 403 (titrimetr.)

Synthese des *d,l*-Humulons (VI) unter den Bedingungen der Lupulon-Synthese<sup>61</sup>): Phlor-isovalerophenon (XII) (1 Mol.) wurde mit 2 Moll. Natriummethylat und 2 Moll. Prenylbromid in Äther-Methanol-Lösung umgesetzt, wie bei der Lupulon-Synthese beschrieben. Im Verlauf der Aufarbeitung, beim Ausschütteln mit Hexan, blieb die wäbr.-methanol. Schicht trüb und schied nach längerem Stehen im Eisschrank zu Büscheln vereinte, gelbliche Prismen vom Schmp. 110–111° aus. Die Substanz erwies sich als 3-Prenyl-phlor-isovalerophenon (XV) (Aush., auf XV ber., 9% d.Th.).

3-Prenyl-phlor-isovalerophenon (1-Isovaleryl-3-[ $\gamma$ - $\gamma$ -dimethyl-allyl]-2.4.6-trioxy-benzol; XV) läßt sich aus 50–60-proz. Methanol zu gelblichen Prismen, die denen des Lupulons ähneln, umkristallisieren. Die Löslichkeit in siedendem Hexan (Sdp. 60–69°) beträgt etwa 1 g/400 ccm. Es kristallisiert hieraus in mikroskopisch kleinen Prismen vom Schmp. 138.5–140°.

$C_{16}H_{22}O_4$  (278.4) Ber. C 69.04 H 7.95 Gef. C 69.00 H 7.95

Die Verbindung gibt in wäbr.-methanol. Lösung eine rotstichig blaue Eisenchlorid-Reaktion. Der saure Charakter ist nicht so stark ausgeprägt, daß eine Titration mit Natronlauge möglich wäre.

Aus der hexanlöslichen Fraktion ließen sich keine kristallisierenden Anteile isolieren, insbesondere kein 4-Desoxy-humulon (XI). Bei der Aufarbeitung auf *d,l*-Humulon (VI)

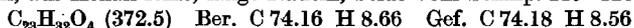
<sup>63</sup>) Die Substanz wurde bis 30 Min. vor der Analyse bei 0° und unter N<sub>2</sub> aufbewahrt. Auch die weiter unten beschriebenen Lupulon-Analoga und das 6-Prenyl-lupulon wurden zur Analyse stets in ähnlicher Weise vorbereitet.

wurde Blei-*d,l*-humulat nur mit Ausbeuten zwischen 3–5% d.Th. erhalten, ebenso in gleichen Ansätzen, bei denen auf eine Trennung in hexanlöslichen und -unlöslichen Anteil verzichtet wurde.

Hydrierung von XV zu 3-Isoamyl-phlor-isovalerophenon (XVI): Die Hydrierung erfolgte unter Bedingungen, die Chromane praktisch unangegriffen lassen<sup>64</sup>). 202 mg XV wurden in 12 ccm Eisessig gelöst, 60 mg Palladium-Mohr zugegeben und in einer 50-ccm-Schüttelbirne durchhydriert. Innerhalb von 25 Min. wurde die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen (18.85 ccm, 18°/709 Torr). Dann wurde abfiltriert, mit viel Äther nachgewaschen und dieser klaren, farblosen Lösung durch dreimaliges Ausschütteln mit 5-proz. wäbr. Kaliumhydrogencarbonat die Essigsäure entzogen. Nach dem Waschen mit verd. Salzsäure und zweimal mit Wasser wurde während einer Nacht über Natriumsulfat getrocknet. Die Äther-Lösung wurde i.Vak. eingedampft, dann etwas Hexan (Sdp. 60–69°) zugesetzt und erneut eingedampft. Der fast farblose, mikrokristalline Rückstand wurde aus 350 ccm siedendem Hexan (Sdp. 60–69°) umkristallisiert. Die erhaltenen, sehr kleinen Kriställchen (165 mg = 81% d.Th.) zeigten den Schmp. 169–170°. In wäbr. Methanol wie bei XV rotstichig-blaue Eisenchlorid-Reaktion.

Alkali-Abbau des 3-Isoamyl-phlor-isovalerophenons (XVI)<sup>61</sup>): 102 mg 3-Isoamyl-phlor-isovalerophenon (XVI) (Schmp. 169–170°) wurden im Stickstoff-Strom mit 25 ccm 10-proz. Kalilauge 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Hierbei löste sich die Substanz unter Gelbfärbung, die nach einiger Zeit etwas schwächer wurde. Dann wurde, unter Kühlung, mit halbverdünnter Schwefelsäure angesäuert und die trübe, ranzig riechende (Isovaleriansäure) Flüssigkeit zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Nach 3maligem Ausschütteln mit 5-proz. wäbr. Kaliumhydrogencarbonat wurde mit verd. Salzsäure und dann noch zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde die farblose Äther-Lösung i.Vak. eingedampft. Es hinterblieb ein schwach gelblich gefärbtes Öl, das in 2 ccm Benzol warm gelöst wurde. Beim Lagern im Eisschrank schieden sich alsbald Kristalle ab, deren Menge bei längerem Stehen wesentlich zunahm: 42.6 mg (61% d.Th.) vom Schmp. 108–114°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus je 2.5 ccm Benzol stieg der Schmelzpunkt auf 124–125°. Späth und Eiter<sup>62</sup>) gaben für mehrfach umkristallisiertes 2-Isoamyl-phloroglucin (XVII) den Schmp. 125 bis 126° an. Die Übereinstimmung, auch in den Eigenschaften, war befriedigend.

Synthese einiger Lupulon-Analoga<sup>61</sup>): Aceto-lupuphenon (XIX) (1-Acetyl-3.3.5-tris-[ $\gamma$ - $\gamma$ -dimethyl-allyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4)): 3.00 g Phlor-acetophenon (XVIII) (1 Mol.), 1.261 g Natrium (3 Moll.), gelöst in 7 ccm absol. Methanol, und 7.98 g Prenylbromid (3 Moll.) wurden in der bei der Lupulon-Synthese beschriebenen Weise umgesetzt (Reaktionsmedium: 45 ccm absol. Äther + obige 7 ccm Methanol). Bei der üblichen Aufarbeitung wurden, z.Tl. durch Auskristallisieren aus der wäbr.-methanol., z.Tl. aus der Hexan-Schicht, zusammen 1.739 g (26.2% d.Th.) schwach rötlich gefärbte Prismen vom Schmp. 111–116° gewonnen. Die Löslichkeit in siedendem Methanol beträgt 1 g/5 ccm, in siedendem Hexan 1 g/400 ccm. Aus Methanol ergaben sich reinweiße, derbe Prismen, aus Hexan feine, lange Nadeln, beide vom Schmp. 119–120°.



Die Verbindung gibt, wie Lupulon (VII), eine rotbraun-weinrote Eisenchlorid-Reaktion, schmeckt in wäbr.-alkohol. Lösung schwach bitter und läßt sich in methanol. Lösung mit Natronlauge (Indicator: Phenolrot) scharf einbasisig titrieren.

Ber. Mol.-Gew. 372.5 Gef. Mol.-Gew. 382 (titrimetr.)

Benzo-lupuphenon (1-Benzoyl-3.3.5-tris-[ $\gamma$ - $\gamma$ -dimethyl-allyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4)): 3.50 g 2-Benzoyl-phloroglucin (1 Mol.), 1.050 g Natrium (3 Moll.), gelöst in 6 ccm absol. Methanol, und 6.80 g Prenylbromid (3 Mol.) wurden, wie bei XIX angegeben, umgesetzt und aufgearbeitet. Die gereinigte Äther-Lösung hinterließ hier nach dem Eindampfen einen tiefgelben, krist. Rückstand, der in 30 ccm warmem Methanol gelöst wurde. Nach 3stdg. Aufbewahren bei etwa 0° wurde abgenutscht und viermal mit je 5 ccm eiskaltem Methanol nachgewaschen. Nach dem Trocknen wurden so 1.306 g

<sup>64</sup>) Vergl. E. Späth u. K. Eiter<sup>52</sup>).

(20% d. Th.) derbe, glänzende, farblose Prismen vom Schmp. 147–150° (unkorr.) erhalten. Aus dem gelb gefärbten, methanol. Filtrat ließen sich durch die übliche Behandlung mit Petroläther (Sdp. 40–60°) weitere 450 mg vom Schmp. 140–146° isolieren (Gesamtausbeute 27.0% d. Th.). Leicht löslich in den meisten organ. Lösungsmitteln; in siedendem Methanol lösen sich etwa 1 g/15 cm, in siedendem Petroläther 1 g/940 cm. Die aus Methanol zweimal umkristallisierte Verbindung hat den Schmp. 148–150°; wird sie dann nochmals aus viel Petroläther (Sdp. 40–60°) umkristallisiert, so tritt sie in Form sehr feiner, seidiger Nadelchen vom Schmp. 149–152° (unkorr.) auf.

$C_{26}H_{34}O_4$  (434.6) Ber. C 77.39 H 7.89 Gef. C 77.60 H 7.76 Mol.-Gew. 434 (titrimetr.)

Benzo-lupuphenon ähnelt, wie XIX, weitgehend dem Lupulon.

*n*-Butyro-lupuphenon (1-Butyryl-3.3.5-tris- $[\gamma$ -dimethyl-allyl]-cyclohexadien-(1.5)-diol-(2.6)-on-(4)): 3.00 g Phlor-butyrophenon (1 Mol.), 1.057 g Natrium (3 Moll.), gelöst in 6 cm absol. Methanol, und 6.84 g Prenylbromid (3 Moll.) wurden, wie bei der Synthese des Lupulons (VII) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. *n*-Butyro-lupuphenon kristallisiert aus der Petroläther-Schicht zum Großteil bereits bei Zimmertemperatur, der Rest beim Abkühlen auf etwa  $-15^\circ$ . Die Löslichkeit in Methanol ist ziemlich groß, in siedendem Petroläther (Sdp. 40–60°) beträgt sie etwa 1 g/100 cm. Erhalten wurden 1.326 g (21.6% d. Th.) farblose Prismen vom Schmp. 99–104°; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther Schmp. 106–107°.

$C_{25}H_{36}O_4$  (400.5) Ber. C 74.96 H 9.06 Gef. C 74.73 H 8.89 Mol.-Gew. 412 (titrimetr.)

*n*-Butyro-lupuphenon ähnelt, wie die vorigen Analoga, weitgehend dem Lupulon.

Synthese des 6-Prenyl-lupulons (XX) (1-Isovaleryl-3.3.5.5-tetra- $[\gamma$ -dimethylallyl]-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6)): 2.00 g Phlor-isovalerophenon (XII) (1 Mol.), 0.874 g Natrium (4 Moll.), gelöst in 4 cm absol. Methanol, und 5.66 g Prenylbromid (4 Moll.) wurden, wie bei der Triprenylierung zu VII üblich, umgesetzt und aufgearbeitet. Die blaßgelbe Lösung in Hexan (Sdp. 60–69°) hinterließ nach dem Eindampfen i. Vak. 4.06 g (84.5% d. Th.) eines blaßgelben, klaren Öls, das für sich allein nicht zur Kristallisation zu bringen war. Nach Zusatz von 2 cm Hexan (Sdp. 60–69°) jedoch bildeten sich beim Lagern im Eisschrank innerhalb einiger Stunden bis zu 5 mm lange, derbe Prismen. Bei  $-15^\circ$  abgesaugt und viermal mit je 5 cm Hexan gewaschen, hinterblieben 0.9547 g (19.8% d. Th.) vom Schmp. 90–92°. Die Verbindung ähnelt weitgehend dem Lupulon. In methanol.-wäbr. Lösung ergibt sich mit Eisenchlorid die rotbraun-weinrote Färbung des Lupulons, die aber länger als 24 Stdn. beständig ist (die Färbungen von VII und der Lupulon-Analoga verblassen innerhalb weniger Stunden). Die Löslichkeit in siedendem Petroläther beträgt 1 g/32 cm, ist also geringer als die des Lupulons. Ferner ist die Kristallisationsneigung wesentlich geringer, die Prismen selbst sind derber und stärker lichtbrechend. Zweimal aus Petroläther (Sdp. 40–60°) umkristallisiert, ergab sich der Schmp. 92–93°<sup>55</sup>); die alkohol. wäbr. Lösung schmeckt bitter.

6-Prenyl-lupulon  $C_{31}H_{46}O_4$  (482.7) Ber. C 77.13 H 9.61

Lupulon  $C_{26}H_{38}O_4$  (414.6) Ber. C 75.32 H 9.24 Gef. C 75.40 H 8.93<sup>56</sup>)

Ber. für XX Mol.-Gew. 482.7 Gef. Mol.-Gew. 460 (titrimetr.)

Versuch zur Synthese von XXI: 2.70 g Phlor-acetophenon (XVIII) (1 Mol.), 0.739 g Natrium (2 Moll.) und 4.79 g Prenylbromid (2 Moll.) wurden miteinander umgesetzt und, wie bei der Lupulon-Synthese beschrieben, aufgearbeitet. Als einzige, kristallisierende Fraktion ließen sich 917 mg (15.4% d. Th.) Aceto-lupuphenon (XIX) isolieren. Nach dem Umkristallisieren Schmp. und Misch-Schmp. 119–120°.