

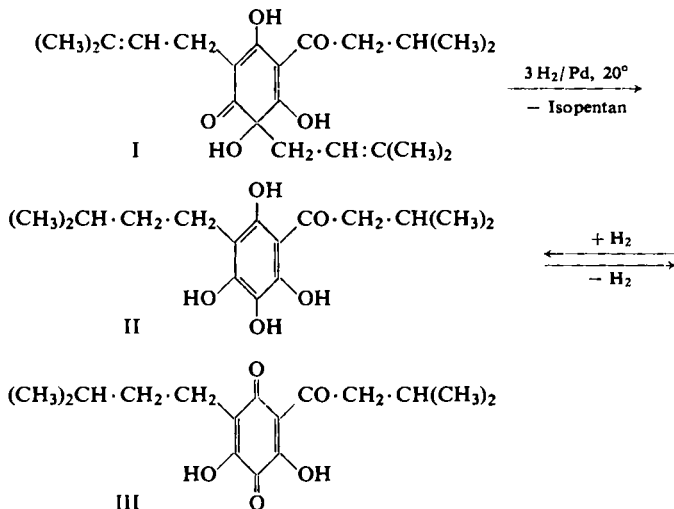
WOLFGANG RIEDL und EMIL LEUCHT

Über Hopfenbitterstoffe, XIV¹⁾Synthese des Humulo-chinons und -hydrochinons^{2,3)}

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München
(Eingegangen am 23. August 1958)

Die Modellsubstanz 2,4,5,6-Tetrahydroxy-3-methyl-acetophenon (VII) läßt sich auf zwei Wegen aus 3-Methyl-phloracetophenon (IV) synthetisieren, entweder über den Dimethyläther durch Hydroxylierung in 5-Stellung nach Elbs und anschließende Entmethylierung oder durch Kupplung mit Diazoaminobenzol, reduktive Spaltung und Hydrolyse. Die Übertragung des zweiten Verfahrens auf 3-Isoamyl-phlorisovalerophenon liefert Humulo-hydrochinon (II) bzw. das entsprechende Chinon III.

Der Hopfenbitterstoff *Humulon* (I bzw. tautomere Formen) erleidet bereits unter milden Bedingungen eine interessante *C.C-Hydrogenolyse* zu II und Isopentan⁴⁻⁶⁾.



Das Hydrochinon II wird schon durch Luftsauerstoff leicht zum sog. *Humulo-chinon*⁵⁾ (III bzw. tautomere Formen) dehydriert.

Diesen Abbauprodukten kam zentrale Bedeutung zu bei der von H. WIELAND und Mitarbeitern^{5,7)} durchgeführten Konstitutionsaufklärung des Humulons (I). Die Richtigkeit der

¹⁾ XIII. Mitteil.: W. RIEDL und H. HÜBNER, *Angew. Chem.* **70**, 343 [1958].

²⁾ E. LEUCHT, Dissertat. Techn. Hochschule München 1958; Diplomarbeit ebenda 1956.

³⁾ Auszugsweise vorgetragen auf der Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Berlin am 4. 10. 1957; vgl. *Angew. Chem.* **69**, 723 [1957].

⁴⁾ W. WÖLLMER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **49**, 789 [1916]; **58**, 672 [1925].

⁵⁾ H. WIELAND, W. SCHNEIDER und E. MARTZ, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **58**, 102 [1925].

⁶⁾ W. RIEDL und J. NICKL, *Chem. Ber.* **89**, 1838 [1956].

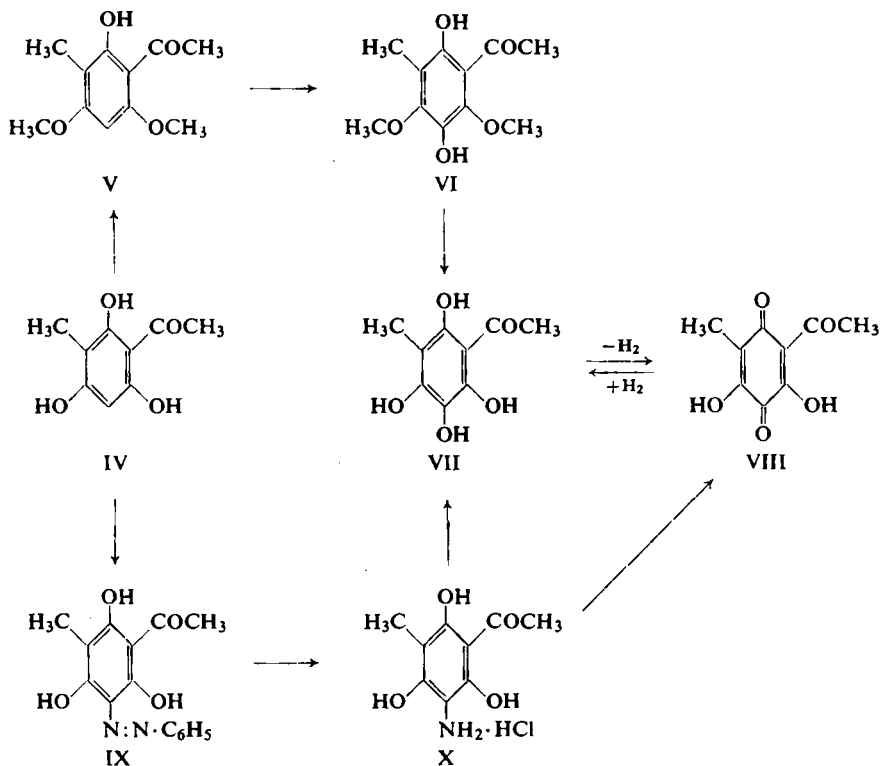
⁷⁾ H. WIELAND, E. MARTZ und H. HOCK, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **58**, 2012 [1925]; **59**, 2352 [1926].

WIELANDSchen Ableitungen war in der Folgezeit wiederholt angezweifelt worden^{8,9)}, selbst dann noch, als die Totalsynthese des *d,l*-Humulons im Sinne von I bereits gelungen war¹⁰⁾.

Versuche zu einer Synthese des Humulo-chinons (III) waren von S. DAVID und C. IMER¹¹⁾ unternommen worden. Die französischen Autoren scheiterten jedoch an der Schwierigkeit, 3-Isoamyl-phlorisovalerophenon¹⁰⁾ herzustellen. Bei einem zweiten Weg gelangten sie zwar zum 4-Isoamyl-6-isovaleryl-pyrogallol, das sich jedoch nicht zu III oxydieren ließ.

Humulo-chinon (III) bzw. Humulo-hydrochinon (II) sind sehr unbeständig und verharzen alsbald an der Luft oder bei höheren Temperaturen. Unsere Untersuchungen galten daher zunächst der Synthese einfacher Analoga.

Hierzu gingen wir aus vom bekannten¹²⁾ 3-Methyl-phloracetophenon-4.6-dimethyläther (V), führten durch Elbs-Oxydation (Kaliumpersulfat in Pyridin-Wasser)¹³⁾ eine weitere Hydroxylgruppe ein und entmethylierten das entstandene 2.5-Dihydroxy-4.6-dimethoxy-3-methyl-acetophenon (VI) mittels Aluminiumbromids in Chlorbenzol. Das Hydrochinon VII wurde schon durch Luftsauerstoff leicht zum Chinon VIII (bzw. tautomere Formen) dehydriert, das sich nach allgemeinen Eigenschaften



8) S. DAVID und C. IMER, Bull. Soc. chim. France 1951, 634.

9) G. HARRIS, G. A. HOWARD und J. R. A. POLLOCK, J. chem. Soc. [London] 1952, 1906; J. Inst. Brewing 58, 413 [1952].

10) W. RIEDL, Chem. Ber. 85, 692 [1952].

11) Bull. Soc. chim. France 1953, 183.

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

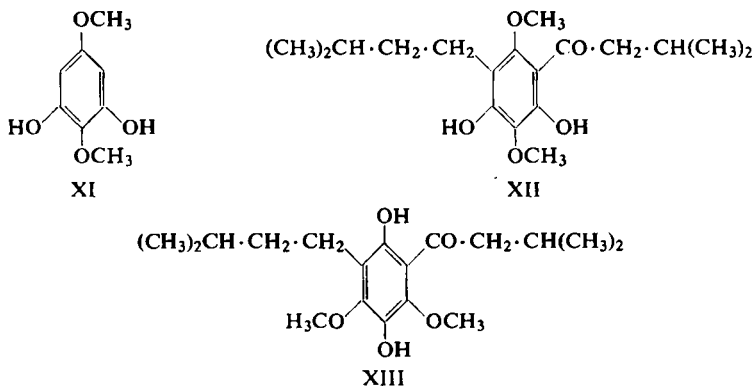
13) S. M. SETHNA, Chem. Reviews 49, 91 [1951].

(Farbreaktionen, Azin, Semicarbazon, Phenylhydrazon) und UV-Spektrum⁹⁾ als das erwartete Analogon des Humulo-chinons (III) erwies.

Die Übertragung dieser Methode auf *3-Isoamyl-phlorisovalerophenon-4,6-dimethyläther* scheiterte jedoch an der Empfindlichkeit dieses langkettig-substituierten Phloroglucinderivats bei der Elbs-Oxydation.

Die Darstellung des 3-Isoamyl-phlorisovalerophenons gelang leicht, ausgehend von Phlorisovalerophenon¹⁴⁾, Clemmensen-Reduktion zu 2-Isoamyl-phloroglucin¹⁵⁾ und dessen Umsetzung mit Isovalerylchlorid, nach der beschriebenen, schonenden Friedel-Crafts-Variante¹⁴⁾. Es erwies sich als identisch mit dem durch Hydrierung von 3-[γ , γ -Dimethyl-allyl]-phlorisovalerophenon erhaltenen¹⁰⁾ Produkt. Die Umsetzung mit Methyljodid/Kaliumcarbonat in Aceton lieferte den V-analogen Dimethyläther.

Ein ähnlicher Mißerfolg war einem zweiten Weg beschieden, bei dem das Startmaterial XI bereits die vier Hydroxyl-Funktionen enthielt, der schließlich erhaltene Humulo-hydrochinon-dimethyläther XII sich aber für eine Entmethylierung (Aluminiumbromid in Chlorbenzol) als zu empfindlich erwies.



Die Synthese des 3,6-Dimethoxy-5-isoamyl-resoivalerophenons (XII) erfolgte, ausgehend von 2,5-Dimethoxy-resorcin (XI)¹⁶⁾, über 3,6-Dimethoxy-resoivalerophenon, anschließende Clemmensen-Reduktion und erneute C-Isovalerylierung. XII war erwartungsgemäß nicht identisch mit dem von G. A. HOWARD und Mitarbb.⁹⁾ durch direkte Einwirkung von Diazomethan auf „natürl.“ Humulo-hydrochinon (II) erhaltenen Dimethyläther. Aus Analogiegründen¹²⁾ dürfte letzterem die Konstitution XIII zukommen. — Bei 3,6-Dimethoxy-resoivalerophenon verlief die Entmethylierung noch glatt zu 2,3,4,6-Tetrahydroxy-isovalerophenon. Erst bei XII traten die Schwierigkeiten auf.

Erfolgreich war schließlich ein dritter Weg, bei dem ebenfalls vom *Phloroglucin-derivat* IV ausgegangen wurde, die *vierte Hydroxylgruppe* aber über eine Azo-Gruppierung und deren reduktive Spaltung und Hydrolyse eingeführt wurde.

Die *Azo-Verbindung* IX bildete sich beim Zusammengießen äquimolekularer alkoholischer Lösungen von 3-Methyl-phloracetophenon (IV) und Diazoaminobenzol¹⁷⁾. Die Reduktion mittels Zinn(II)-chlorid lieferte *5-Amino-3-methyl-phloracetophenon-hydrochlorid* (X) (Zers.-P.

¹⁴⁾ W. RIEDL, Liebigs Ann. Chem. **585**, 38 [1954].

¹⁵⁾ E. SPÄTH und K. EITER, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1851 [1941].

¹⁶⁾ A. ROBERTSON und J. A. CLARKE, J. chem. Soc. [London] **1949**, 304.

¹⁷⁾ H. BROCKMANN und K. MAIER, Naturwissenschaften **25**, 460 [1937]; W. RIEDL und K. H. RISSE, Liebigs Ann. Chem. **585**, 218 [1954].

210–211°, Tetrabenzoat, Schmp. 174–176°), dessen Hydrolyse mit 89 % Ausbeute 2.4.5.6-Tetrahydroxy-3-methyl-acetophenon (VII) ergab.

Die danach in sehr guten Ausbeuten ($\geq 80\%$ in allen Stufen) erhaltenen Modellsubstanzen VII bzw. VIII erwiesen sich nach Schmp., Misch-Schmp. und allen Eigenschaften als identisch mit den nach dem ersten Weg (Elbs-Oxydation) gewonnenen Produkten. An ihnen ließen sich auch alle für die eigentliche Synthese von II bzw. III wichtigen Operationen studieren und vervollkommen, insbesondere: die Hydrierung des Chinons VIII zum Hydrochinon VII mittels Schwefeldioxyds in wäbr.-alkohol. Lösung, die Dehydrierung von VII zu VIII durch Sauerstoff oder salzsaure, wäbr.-alkohol. Eisen(III)-chloridlösung und schließlich die direkte Überführung des Aminhydrochlorids X in das Chinon VIII mittels salzsaurer, wäbr.-alkohol. Eisen(III)-chloridlösung.

Die Übertragung der Methode auf 3-Isoamyl-phlorisovalerophenon lieferte dann in der Tat *Humulo-chinon* (III) und *-hydrochinon* (II) in sehr guten Ausbeuten ($> 75\%$ d. Th. in allen Stufen).

Die reduktive Spaltung des 5-Benzolazo-3-isoamyl-phlorisovalerophenons stellte das Hauptproblem bei diesem Syntheseweg dar: Die übliche Ausführung (Zinn(II)-chlorid in konz. Salzsäure) bewirkt nämlich nebenher auch die Abspaltung der Acyl-Seitenkette. Durch Abänderung der Reaktionsbedingungen (vgl. Versuchsteil) konnte diese Schwierigkeit umgangen werden (77 % reduktive Spaltung unter Erhalt der Acyl-Gruppe).

Im Gegensatz zum einfachsten Analogon X ließ sich das 5-Amino-3-isoamyl-phlorisovalerophenon-hydrochlorid nicht in reiner Form isolieren, aber in salzsaurer, wäbr.-alkohol. Lösung direkt oxydieren und hydrolysieren (Eisen(III)-chlorid) zu *Humulo-chinon* (III), dessen Reduktion *Humulo-hydrochinon* (II) ergab. Auch die rohe, das Amin-hydrochlorid enthaltende Lösung, die man durch Reduktion der Azo-Verbindung erhält, ergibt beim Durchleiten von Sauerstoff *Humulo-chinon* (III) in 40-proz. Ausbeute.

Die synthetischen Produkte II und III wurden noch durch die Darstellung einiger Derivate charakterisiert (vgl. Tab.). Sie erwiesen sich in allen Eigenschaften als identisch mit den aus natürl. Humulon erhaltenen.

Vergleich von synthetischem und aus natürlichem Humulon erhaltenem *Humulo-chinon* bzw. *Humulo-hydrochinon* und Derivaten

| Schmp., synthet. | | Schmp., „natürl.“ |
|------------------|--|---|
| | a) <i>Humulo-chinon und Derivate</i> | |
| 75–76° | <i>Humulo-chinon</i> | 63–64 ⁴ , 18), 63 ⁶) |
| 113.5–114° | Azin | 109 ⁴), 111 ¹⁸) |
| 187–188° | Semicarbazon | 184–186 ⁶) |
| 143° | Phenylhydrazon (= 5-Benzolazo-3-isoamyl-phlorisovalerophenon) | 142–143° |
| 141.5–142° | Isolumulinsäure | 143 ⁶), 143–144 ¹⁹) |
| | b) <i>Humulo-hydrochinon und Derivate</i> | |
| 128–130° | <i>Humulo-hydrochinon</i> | 123–125 ⁴), 118 ⁶), 126–128 ⁹) |
| 172–172.5° | Tetrabenzoat | 168 ⁴), 167 ⁹) |

¹⁸) Reines Co-humulo-chinon (Schmp. 72–73°) ergibt ein Azin vom Schmp. 129–130°, dessen Misch-Schmp. mit „natürl.“ Azin (Schmp. 111°, englischer Hopfen) bei 93–100° liegt (G. A. HOWARD und A. R. TATCHELL, Chem. and Ind. 1953, 436).

¹⁹) G. A. HOWARD, J. R. A. POLLOCK und A. R. TATCHELL, J. chem. Soc. [London] 1955, 174.

Im allgem. liegen aber die *Schmelzpunkte* der synthet. Verbindungen um einige Grade höher, da der Naturstoff „Humulon“ eine Mischung aus Humulon (I) und Co- und Ad-humulon (Isobutyryl- bzw. Methyl-äthyl-acetyl- anstelle des Isovaleryl-Restes in I) darstellt²⁰⁾. Deutscher Hopfen enthält hauptsächlich Humulon (I), englischer mehr Co-humulon²¹⁾. Das bei der Hydrogenolyse entstehende „natürl.“ Humulo-hydrochinon enthält also, je nach Herkunft des „Humulons“, wechselnde Mengen an Co- und Ad-humulo-hydrochinon. Dasselbe gilt für das Chinon III¹⁸⁾. So erklären sich die unterschiedlichen Schmp.-Angaben verschiedener Arbeitskreise (vgl. Tab.).

Das 5-Benzolazo-3-isoamyl-phlorisovalerophenon läßt sich in einer tautomeren Form als Phenylhydrazon des Humulo-chinons anschreiben. In der Tat erhielten wir bei der Umsetzung von („natürl.“ oder synthet.) Humulo-chinon (III) mit Phenylhydrazin dieselbe Verbindung wie bei der Umsetzung von 3-Isoamyl-phlorisovalerophenon mit Diazoaminobenzol. Ebenso erwies sich 5-Benzolazo-3-methyl-phloracetophenon (IX) als identisch mit dem Phenylhydrazon des 4.6-Dihydroxy-3-acetyl-toluchinons (VIII).

Die Synthese ist beweisend für die Konstitution II des Hydrogenolyseprodukts aus Humulon.

Wir danken auch an dieser Stelle der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Unterstützung unserer Arbeiten durch Sachbeihilfen und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, für ein Stipendium (E. L.). Den Firmen KALLE & Co., Wiesbaden-Biebrich, insbesondere Herrn Dr. OSKAR SÜS, ferner der RINGWOOD CHEMICAL CORPORATION, Woodstock, Illinois, verdanken wir Phloroglucin- bzw. 2-Methyl-phloroglucin-Spenden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE²²⁾

2.4.5.6-Tetrahydroxy-3-methyl-acetophenon (VII)

1. aus 3-Methyl-phloracetophenon-4.6-dimethyläther (V)

Elbs-Oxydation zu 2.5-Dihydroxy-4.6-dimethoxy-3-methyl-acetophenon (VI): 2.1 g (10 mMol) V¹²⁾ wurden in 25 ccm Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 2 g Natriumhydroxyd (5×10 mMol) in 18 ccm Wasser versetzt. Zu der orangefarbenen Emulsion ließ man dann bei 10–14° unter Rühren innerhalb von 4 Stdn. die Lösung von 2.7 g (10 mMol) Kaliumpersulfat in 60 ccm Wasser zutropfen. Am andern Morgen wurde mit halbkonz. Salzsäure versetzt (p_H 3) und zur Abtrennung von unverändertem Ausgangsmaterial mit 160 ccm Äther extrahiert (0.36 g (17 % d. Th.) V vom Schmp. 142°). Nach Zusatz von weiteren 40 ccm konz. Salzsäure wurde das Kaliumsulfat-Derivat durch $\frac{1}{2}$ stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad zersetzt. Das alsbald ausfallende 2.5-Dihydroxy-4.6-dimethoxy-3-methyl-acetophenon (VI) (0.78 g; 34.5 % d. Th.) kristallisierte aus SO₂-gesätt. Methanol in gelben, unregelmäßig verwachsenen Prismen vom Schmp. 122–123°, aus Wasser in eisblumenähnlichen Kristallen und sublimierte bei 100–115°/0.2 Torr. VI war unlöslich in wäbr. Hydrogencarbonat- und Natriumcarbonatlösung, schwer löslich in Hexan und kaltem Wasser, leicht in Natronlauge (gelb), Benzol und Aceton. Die Eisenchlorid-Reaktion in Äthanol war zu-

²⁰⁾ F. L. RIGBY und J. L. BETHUNE, J. Amer. chem. Soc. **74**, 6118 [1952].

²¹⁾ G. A. HOWARD und A. R. TATCHELL, Kongreß-Berichte der European Brewery Convention 1955, 119 (Elsevier Publishing Company, Amsterdam).

²²⁾ Alle Schmp. sind unkorrigiert.

nächst grün und schlug dann nach Gelbbraun und Rot um (wahrscheinlich Oxydation zum Chinon). *UV-Absorptionsspektrum* (in Äthanol): λ_{\max} 277.5 m μ (ϵ 12200), 365.0 m μ (ϵ 3760).

$C_{11}H_{14}O_5$ (226.2) Ber. C 58.40 H 6.24 OCH₃ 27.44 Gef. C 58.59 H 6.28 OCH₃ 27.4

Entmethylierung: 0.30 g (1.33 mMol) *Dimethyläther VI*, gelöst in 6 ccm Chlorbenzol, wurden mit 1.85 g wasserfreiem *Aluminiumbromid* (5.2×1.33 mMol) 5 Stdn. auf 80–85° erwärmt (offenes Steigrohr, das das Abziehen des entwickelten *Methylbromids* gestattet). Dann wurde auf ein Gemisch aus 10 ccm Eiswasser und 1 ccm konz. Salzsäure gegossen, mit 60 ccm Äther extrahiert, Äther und Chlorbenzol unter Stickstoff i. Vak. bei 40° durch Wasserdampfdestillation entfernt und der Rückstand bei 140–150°/0.2 Torr sublimiert. *2.4.5.6-Tetrahydroxy-3-methyl-acetophenon (VII)* (160 mg; 61 % d. Th.) kristallisierte aus SO₂-gesätt. Wasser in blaßgelben, feinen Nadeln vom Schmp. 191–192°. Es war leicht löslich in Äthanol, Äther und Aceton, schwer in Benzol und Wasser, unlöslich in Hexan und wäbr. Hydrogencarbonatlösung. Die zunächst gelbe Lösung in wäbr. Natriumcarbonat (CO₂-Entwicklung) oder Natronlauge schlug an der Luft alsbald nach Violett um. Mit Eisenchlorid in Äthanol ergab sich eine Rotfärbung, mit Bleiacetat in Methanol eine Blauviolett-färbung, die beim Schütteln an der Luft rasch in Gelb überging. Die analogen Farbreaktionen sind vom Humulo-hydrochinon (II) bekannt⁴). Entsprechend der hohen Oxydationsempfindlichkeit von VII erhält man bei der Messung des UV-Absorptionsspektrums unter normalen Bedingungen das Spektrum des Chinons VIII (vgl. dort).

$C_9H_{10}O_5$ (198.2) Ber. C 54.54 H 5.09 Gef. C 54.72 H 5.02

2. aus 5-Benzolazo-3-methyl-phloracetophenon (IX)

Reduktion zu 5-Amino-3-methyl-phloracetophenon-hydrochlorid (X): 2.2 g (7.7 mMol) IX¹⁷, gelöst in 65 ccm siedendem Eisessig, wurden unter Rühren zu einer heißen Lösung (85–90°) von 4.88 g SnCl₂·2H₂O (2.8×7.7 mMol) in 6.6 ccm konz. Salzsäure gegeben. Nach rund 10 Min. war die reduktive Spaltung beendet. Die nun gelbe Lösung wurde i. Vak. unter CO₂ eingedampft, der Rückstand in 80 ccm 70-proz. Methanol aufgenommen und mit Schwefelwasserstoff entzinnt. Das Filtrat schied nach Einengen i. Vak. und Stehenlassen bei 0° farblose, seidigglänzende Prismen aus vom Schmp. 208–209° (Zers. unter Verfärbung), nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol/Äther (unter Zugabe eines Tropfens konz. Salzsäure) Schmp. 210–211° (Zers.). *5-Amino-3-methyl-phloracetophenon-hydrochlorid (X)* war leicht löslich in Wasser und Äthanol, weniger in 2*n* HCl, schwer löslich in Aceton und unlöslich in Äther. In 2*n* NaOH löste es sich mit gelbbrauner Farbe, die allmählich in Rötlichviolett überging, in 10-proz. Natriumcarbonatlösung nur langsam (CO₂-Entwicklung). Die Eisenchlorid-Reaktion in Äthanol war rotviolett mit Umschlag nach Gelbbraun. In trockenem Zustand ist X ziemlich beständig.

$C_9H_{11}NO_4 \cdot HCl$ (233.7) Ber. Cl 15.18 N 5.99 Gef. Cl 15.0 N 5.68

Tetrabenzoat (Pyridin/Benzoylchlorid): Farblose, verwachsene Nadelchen vom Schmp. 174–176° (aus Aceton/Hexan).

$C_{37}H_{27}NO_8$ (613.6) Ber. C 72.42 H 4.44 N 2.28 Gef. C 72.36 H 4.87 N 2.43

Hydrolyse: 100 mg X wurden, in 3 ccm N₂-gesätt. Wasser gelöst, 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Die ausgefallenen, gelbbraunen Prismen (75 mg; 88.5 % d. Th.) zeigten sich nach Schmp. und Misch-Schmp. 191–192° identisch mit dem nach 1. erhaltenen *2.4.5.6-Tetrahydroxy-3-methyl-acetophenon (VII)*. Aus der Mutterlauge ließ sich in 85-proz. Ausb. *Ammoniumchlorid* isolieren.

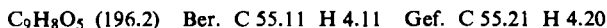
3. aus 4.6-Dihydroxy-3-acetyl-toluchinon (VIII)

150 mg VIII wurden in 10 ccm 90-proz. Methanol unter gelindem Erwärmen und etwa 2stdg. Einleiten von Schwefeldioxyd reduziert: 140 mg (92 % d. Th.) 2.4.5.6-Tetrahydroxy-3-methyl-acetophenon (VII) vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit VII nach 1. und 2.) 191 bis 192°.

4.6-Dihydroxy-3-acetyl-toluchinon (VIII)

1. aus 2.4.5.6-Tetrahydroxy-3-methyl-acetophenon (VII)

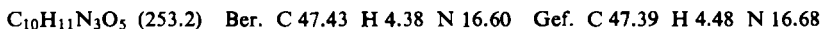
a) *Dehydrierung mit Sauerstoff*: 60 mg VII, gelöst in 10 ccm Methanol, wurden bei 20° unter Sauerstoff geschüttelt. Nach 24 Stdn. hatte die nun rein rote Lösung 8.2 ccm O₂ (ber. 7.65 ccm) aufgenommen. Nach Einengen i. Vak. und Stehenlassen bei 0° wurden 10 mg (16.9 % d. Th.) dunkelrote, verwachsene Prismen vom Schmp. 144–145° erhalten. 4.6-Dihydroxy-3-acetyl-toluchinon (VIII) sublimierte bei 100–110°/0.2 Torr, war schwer löslich in Wasser und ergab mit Eisenchlorid in Äthanol eine dunkelbraune Färbung. Mit methanol. Bleiacetatlösung fiel, ähnlich wie bei Humulo-chinon⁴⁾, ein gelbgrünes Bleisalz aus. In gesätt. Hydrogencarbonat-Lösung löste es sich mit rotbrauner Farbe, in 10-proz. Natriumcarbonat-Lösung mit rotvioletter Farbe, jeweils unter CO₂-Entwicklung. Aus letzterer kristallisierten nach kurzer Zeit braune Kriställchen aus (Natriumsalz?). Die gleiche Erscheinung beobachtete man in 2*n* NaOH. *UV-Absorptionsspektrum* (in Äthanol): λ_{max} 289.0 mμ (ε 24100), 377.0 mμ (ε 960).



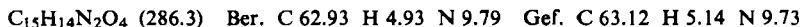
Azin: 100 mg VIII (0.51 mMol) und 55 mg *o*-Phenylendiamin (0.51 mMol) wurden in je 3 ccm Äthanol gelöst und bei Raumtemperatur zusammengewaschen: Aus der blauvioletter Lösung kristallisierte das Azin in roten Nadeln (90 mg, 66 % d. Th.) aus, die sich bei 160°/0.1 Torr sublimieren ließen, Schmp. 215–216° (Zers.). Aus Eisessig erhielten wir rote Nadeln vom selben Schmp., aus viel Äthanol gelegentlich blauviolette Blättchen vom Zers.-P. 208 bis 211° (Sintern ab 204–205°). Das Azin war in Methanol, Äthanol und Eisessig in der Kälte mit blauvioletter, in der Hitze mit rotvioletter Farbe löslich, in Benzol mit roter Farbe. In 2*n* NaOH und konz. Salzsäure löste es sich dunkelblau. Mit methanol. Bleiacetat entstand ein blaues, mit Kupferacetat ein dunkelgrünes Salz.



Monosemicarbazon: Rote Nadeln (aus Methanol) vom Zers.-P. 245–250° (ab 240° Verfärbung).



Monophenylhydrazon (bzw. 5-Benzolazo-3-methyl-phloracetophenon (IX)): 200 mg (1.02 mMol) des Chinons VIII, gelöst in 10 ccm Methanol, wurden innerhalb einer Stunde mit einer Lösung von 0.14 ccm Phenylhydrazin (1.4 × 1.02 mMol) in 5 ccm Methanol versetzt. Die alsbald beginnende Ausscheidung roter, feiner Kristalle wurde über Nacht vervollständigt: 100 mg (34 % d. Th.) vom Schmp. 196–200°, nach Sublimation bei 150 bis 170°/0.2 Torr vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit IX) 201–202°.



b) *Dehydrierung mit Eisen(III)-chlorid*: 90 mg Hydrochinon VII (0.455 mMol) wurden unter gelindem Erwärmen in einer Mischung aus 2 ccm Methanol und 1 ccm 2*n* HCl gelöst und nach dem Abkühlen mit einer Lösung von 246 mg Eisenchlorid (FeCl₃·6H₂O; 2 × 0.455 mMol) in 2 ccm 1*n* HCl versetzt. Nach kurzem Umschütteln schieden sich aus der tiefroten Lösung 70 mg (79 % d. Th.) VIII aus; nach Umkristallisieren aus 0.5 ccm Methanol Schmp. und Misch-Schmp. (mit durch O₂-Oxydation hergestelltem Chinon VIII) 144–145°.

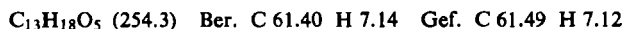
2. aus 5-Amino-3-methyl-phloracetophenon-hydrochlorid (X)

500 mg (2.14 mMol) X wurden in 12 ccm Wasser und 1 ccm Methanol gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 1.16 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2×2.14 mMol) in 10 ccm 2*n* HCl versetzt. Das ausgefallene Chinon (370 mg; 88 % d. Th.) wurde sublimiert und erwies sich nach allen Eigenschaften, Schmp. und Misch-Schmp. 144–145°, als identisch mit dem nach 1. erhaltenen 4,6-Dihydroxy-3-acetyl-toluchinon (VIII).

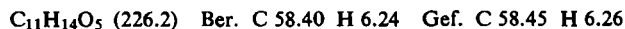
Humulo-hydrochinon-dimethyläther (XII)

2,5-Dimethoxy-resorcin (XI): Zur Vermeidung der von A. ROBERTSON und Mitarb.¹⁶⁾ angegebenen großen Lösungsmittelmengen, haben wir, wie folgt, gearbeitet: 12 g 1,4-Dimethoxy-2,6-dibenzoyloxy-benzol wurden in nur 240 ccm Methanol suspendiert und nach Zugabe von 4 g 5-proz. Palladium/Kohle-Katalysator hydriert, wobei sich der Bodenkörper allmählich auflöste. Die Entbenzylierung war erst nach 255 Min. beendet (H_2 -Aufnahme 1880 ccm, ber. 1870 ccm): 5.11 g (88 % d. Th.) vom Schmp. 86–88°. XI löst sich in 10-proz. Natriumcarbonatlösung mit grünlicher Farbe.

3,6-Dimethoxy-resisovalerophenon: 1.75 g (10.3 mMol) XI wurden in 7 ccm Schwefelkohlenstoff aufgeschlämmt und mit 3.0 g Aluminiumchlorid (2.2×10.3 mMol) versetzt. Nach Zugabe von 5.20 ccm Nitrobenzol wurde das Reaktionsgemisch 15 Min. bis zum Sieden des Schwefelkohlenstoffs erwärmt, wobei unter HCl-Entwicklung allmählich Auflösung erfolgte. Hierauf ließ man innerhalb von 10 Min. 1.9 ccm Isovalerylchlorid (1.5×10.3 mMol) zutropfen. Nach weiterem 1stdg. Erwärmen wurde das gelbbraune, zähe Reaktionsgemisch mit 80 ccm Eiswasser und 4 ccm konz. Salzsäure zersetzt, erschöpfend ausgeäthert und der rotbraune Ätherextrakt zur Entfernung von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial XI mit insgesamt 200 ccm 10-proz. Natriumcarbonatlösung extrahiert. Der Ätherrückstand kristallisierte aus verd. Äthanol in feinen, farblosen Nadeln vom Schmp. 93.5°. 3,6-Dimethoxy-resisovalerophenon sublimierte bei 85°/0.1 Torr, zeigte sich wasserdampfflüchtig und ergab in Äthanol eine rötlichviolette Eisenchlorid-Reaktion. Es war schwer löslich in Wasser und wäbr. Hydrogencarbonat- und Natriumcarbonatlösung, leicht löslich in Äthanol, Benzol, Aceton und 2*n* NaOH.



2,4,5,6-Tetrahydroxy-isovalerophenon: 500 mg 3,6-Dimethoxy-resisovalerophenon wurden mit 2.73 g Aluminiumbromid in 8 ccm Chlorbenzol entmethyliert und aufgearbeitet, wie bei VI → VII beschrieben. 2,4,5,6-Tetrahydroxy-isovalerophenon (370 mg; 83 % d. Th.) kristallisierte aus mit SO_2 -gesätt. Wasser in gelben Prismen vom Schmp. 178–179°, die sich bei 130–140°/0.2 Torr sublimieren ließen. Es war unlöslich in Benzol, Hexan und wäbr. Hydrogencarbonatlösung, löslich in Methanol, Aceton, 10-proz. wäbr. Natriumcarbonatlösung (gelb) und 2*n* NaOH (orange). Mit einer methanol. *o*-Phenylendiaminlösung ergab sich beim Schütteln an der Luft allmählich eine rotviolette Färbung (wahrscheinlich Azinbildung unter Oxydation). Die Eisenchlorid-Reaktion in Äthanol war rot; mit Bleiacetat wurde ein grünlichgelbes Bleisalz gebildet. Die Tetrahydroxyverbindung ist viel beständiger als erwartet¹⁰⁾.



2,5-Dimethoxy-4-isoamyl-resorcin: Eine Mischung von 3.0 g 3,6-Dimethoxy-resisovalerophenon, 120 ccm Äthanol und 80 ccm konz. Salzsäure wurde zu 90 g amalgamiertem Zinkstaub gegeben und 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde, nach Zugabe von 40 ccm konz. Salzsäure, noch 7 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Filtration und Einengen i. Vak. wurde das Reaktionsgemisch in Äther (200 ccm) aufgenommen und der Ätherextrakt nacheinander ausgeschüttelt mit 18-proz. Salzsäure, 10-proz. Natriumcarbonatlösung

(250 ccm) und 2*n* NaOH (150 ccm). Das durch Ansäuern der letzteren erhaltene Rohprodukt (2.04 g; 72 % d. Th.) vom Schmp. 68–72° ließ sich nicht umkristallisieren, wohl aber durch Destillation (90–100°/0.01 Torr) rein erhalten: farblose Blättchen vom Schmp. 83–85°. 2,5-Dimethoxy-4-isoamyl-resorcin ergab in Äthanol eine grünlichgelbe Eisenchlorid-Reaktion.

$C_{13}H_{20}O_4$ (240.3) Ber. C 64.98 H 8.39 Gef. C 65.15 H 8.36

3,6-Dimethoxy-5-isoamyl-resisovalerophenon (*Humulo-hydrochinon-dimethyläther*) (XII): 500 mg (2.08 mMol) 2,5-Dimethoxy-4-isoamyl-resorcin und 0.306 ccm Isovalerylchlorid (1.2 × 2.08 mMol) wurden in Gegenwart von 885 mg Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff/Nitrobenzol, wie beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Das durch Wasserdampfdestillation i. Vak. von Nitrobenzol befreite Reaktionsprodukt wurde destilliert: die bei 120–140°/0.2 Torr übergehende Fraktion (gelbliches Öl, 370 mg; 55 % d. Th.) ergab in Äthanol eine rotbraun-violettstichige Eisenchlorid-Reaktion. UV-Absorptionsspektrum (in Äthanol): λ_{max} 280.0 m μ (ϵ 3645), 340.0 m μ (ϵ 748).

$C_{18}H_{28}O_5$ (324.4) Ber. C 66.64 H 8.70 Gef. C 66.78 H 8.71

Der von G. A. HOWARD und Mitarbb.⁹⁾ aus „natürl.“ Humulo-hydrochinon (II) mit Diazomethan erhaltene Dimethyläther (Sdp.-0.00001 100–115°) ergab eine grüne Eisenchlorid-Reaktion und dürfte das 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-3-isoamyl-isovalerophenon (XIII) darstellen.

Entmethylierung von XII: Bei dem mit Aluminiumbromid in Chlorbenzol durchgeführten Versuch wurde nur ein rotbraunes Harz erhalten. Humulo-hydrochinon (II) ist offenbar zu empfindlich.

Synthese des Humulo-chinons (III) und -hydrochinons (II)

3-Isoamyl-phlorisovalerophenon²³⁾: 1.0 g Isoamyl-phloroglucin¹⁵⁾ (5.1 mMol) und 0.615 g Isovalerylchlorid (5.1 mMol) wurden nach der mehrfach beschriebenen Friedel-Crafts-Variante (2.0 g Aluminiumchlorid, 6 ccm Schwefelkohlenstoff, 4 ccm Nitrobenzol) umgesetzt und aufgearbeitet: 0.74 g (52 % d. Th.) farblose Prismen (aus Hexan) vom Schmp. 167–168°, die sich nach Eigenschaften und Misch-Schmp. 167–169° mit durch Kernprenylierung und Hydrierung hergestelltem 3-Isoamyl-phlorisovalerophenon¹⁰⁾ als identisch erwiesen.

3-Isoamyl-phlorisovalerophenon-4,6-dimethyläther: 3.0 g 3-Isoamyl-phlorisovalerophenon (10.7 mMol), gelöst in 30 ccm Aceton, wurden mit 6 ccm Methyljodid (9 × 10.7 mMol) und 5.18 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat (3.5 × 10.7 mMol) versetzt und 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtration, Eindampfen i. Vak. und Aufnehmen in Äther wurde erschöpfend mit 2*n* NaOH extrahiert. Der Ätherrückstand ergab nach Destillation (100°/0.2 Torr) und Umkristallisieren aus Methanol den gesuchten 3-Isoamyl-phlorisovalerophenon-4,6-dimethyläther (0.87 g; 27 % d. Th.) in gelblichen Prismen vom Schmp. 86°. Er war, wie das von A. ROBERTSON und Mitarb.¹²⁾ beschriebene einfachste Analogon V, unlöslich in 2*n* NaOH. In Äthanol ergab er braunviolette Eisenchlorid-Reaktion.

$C_{18}H_{28}O_4$ (308.4) Ber. C 70.10 H 9.15 OCH₃ 20.13 Gef. C 70.38 H 9.01 OCH₃ 20.23

Versuch zur Elbs-Oxydation: Der, wie bei VI beschrieben, durchgeführte Versuch lieferte, neben 40 % Ausgangsmaterial nur rötliche Harze.

5-Benzolazo-3-isoamyl-phlorisovalerophenon: Warme Lösungen von 5 g (17.85 mMol) 3-Isoamyl-phlorisovalerophenon und 3.52 g Diazoaminobenzol (17.85 mMol) in je 15 ccm Methanol wurden zusammengeworfen und 15 Min. auf 60° erwärmt. Die alsbald ausfallende Azo-Verbindung kristallisierte aus Methanol in orangeroten Nadeln vom Schmp. 143°. Sie

²³⁾ K. H. Risse, Dissertat. Techn. Hochschule München 1955.

löste sich in Äthanol, Eisessig und 2*n* NaOH (rotbraun), war unlöslich in 10-proz. Natriumcarbonat- und gesätt. Hydrogencarbonatlösung und ergab in Äthanol allmählich eine dunkelrotbraune Eisenchlorid-Reaktion.

$C_{22}H_{28}N_2O_4$ (384.5) Ber. C 68.72 H 7.34 N 7.29 Gef. C 68.47 H 7.12 N 6.95

5-Amino-3-isoamyl-phlorisovalerophenon-hydrochlorid: 2.0 g der vorstehenden *Azo-Verbindung* wurden, wie bei IX beschrieben, mit Zinn(II)-chlorid reduziert und aufgearbeitet. Im Gegensatz zum einfachsten Analogon IX konnte hier nur ein gelblichbraunes Pulver (1.33 g; 77 % d. Th.) vom Erweichungspunkt 125–130° erhalten werden, das sich nicht weiter reinigen ließ. Die allgem. Eigenschaften entsprachen IX, nur war die Verbindung, entsprechend den hier vorliegenden hydrophoben Seitenketten, in Wasser und wäbr. Alkalien schwerer löslich. Bei der *Benzoylierung* entstand ein Produkt vom Schmp. 163–168° (Sintern ab 150°; Prismen aus Methanol), das ein Gemisch aus dem *Tetra-* (a) und *Pentabenzooat* (b) darstellen dürfte.

a) $C_{44}H_{41}NO_8$ (711.8) Ber. C 74.24 H 5.81 N 1.97

b) $C_{51}H_{45}NO_9$ (815.9) Ber. C 75.07 H 5.56 N 1.72 Gef. C 74.88 H 5.67 N 1.37

2.6-Dihydroxy-3-isoamyl-5-isovaleryl-benzochinon-(1.4), „*Humulo-chinon*“ (III)

a) aus *5-Amino-3-isoamyl-phlorisovalerophenon-hydrochlorid*: 1.3 g *Amin-hydrochlorid* (3.92 mMol) wurden in 80 ccm 60-proz. Methanol gelöst und nach Zugabe von 2 ccm 2*n* HCl unter Eiskühlung allmählich mit einer Lösung von 2.12 g *Eisenchlorid* ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$; 2×3.92 mMol) in 20 ccm Wasser versetzt. Aus der violett werdenden Lösung schieden sich dunkelrotbraune Nadeln aus: 1.01 g, die ab 65° sinterten und bei 95° unter Dunkelfärbung schmolzen. Qualitative Bestimmungen ergaben noch einen Gehalt an Stickstoff und Chlor. Zur Vervollständigung der Hydrolyse wurde in einem siedenden Gemisch aus 100 ccm Methanol und 10 ccm konz. Salzsäure gelöst und durch Zugabe von Wasser gefällt: 850 mg (74 % d. Th.) hellrotbraune Kristalle vom Schmp. 72–73.5°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol zeigte *synthet. Humulo-chinon* (III) den Schmp. 75–76° (methanolfrei); mit aus *natürl. Humulon* hergestelltem *Humulo-chinon* (Schmp. 65–67°) lag der Misch-Schmp. bei 65–75° (vgl. Tab.). *Synthet. III* besaß sonst alle für „*natürl.*“ *Humulo-chinon* beschriebenen^{4,6} Eigenschaften (UV-Absorptionsspektrum vgl. i.c.⁹). Die zur weiteren Identifizierung dargestellten *Derivate* sind im Schlußabschnitt zusammengestellt.

$C_{16}H_{22}O_5$ (294.4) Ber. C 65.29 H 7.53 Gef. C 65.35 H 7.50

b) aus *5-Benzolazo-3-isoamyl-phlorisovalerophenon*: 2 g der *Azo-Verbindung* wurden in der beschriebenen Weise bei 85–90° mit Zinn(II)-chlorid reduziert, mit Schwefelwasserstoff entzint und letzterer durch Einleiten von Kohlendioxyd verdrängt. Anschließend wurde durch das blaßgelbe Filtrat (210 ccm 60-proz. Äthanol) 6 Stdn. Sauerstoff geleitet. Aus der roten Lösung kristallisierten 590 mg (38.6 % d. Th.) *Humulo-chinon* (III) aus; nach Umkristallisieren aus Methanol Schmp. und Misch-Schmp. (mit nach a) gewonnenem III) 75–76°.

2.4.5.6-Tetrahydroxy-3-isoamyl-isovalerophenon, „*Humulo-hydrochinon*“ (II): In die rote Lösung von 500 mg *synthet. Humulo-chinon* (III) in 24 ccm 80-proz. Äthanol wurde bis zur Farbaufhellung nach Rötlichgelbbraun Schwefeldioxyd eingeleitet (ca. 1½ Stdn.), anschließend gekühlt und durch Zugabe von N_2 -gesätt. Wasser gefällt: 460 mg (92 % d. Th.) graugelbe Kristalle vom Schmp. 124–126°. Nach Umkristallisieren aus Benzol unter N_2 und Destillation bei 135–140°/0.2 Torr zeigte *synthet. Humulo-hydrochinon* (II) den Schmp. 128–130° (vgl. Tab.). In allen anderen Eigenschaften^{4,6,9} stimmte es mit dem aus *natürl. Humulon* entstehenden *Humulo-hydrochinon* überein.

$C_{16}H_{24}O_5$ (296.4) Ber. C 64.84 H 8.16 Gef. C 64.90 H 8.20

Derivate aus synthet. Humulo-chinon und -hydrochinon (vgl. Tab.)

*Humulo-chinon-azin*⁴⁾: Schmp. 113.5–114°.

$C_{22}H_{26}N_2O_3$ (366.5) Ber. C 72.10 H 7.15 N 7.65 Gef. C 71.92 H 7.10 N 7.24

*Humulo-chinon-semicarbazon*⁶⁾: Schmp. 187–188°.

$C_{17}H_{25}N_3O_5$ (351.4) Ber. C 58.10 H 7.17 N 11.96 Gef. C 58.20 H 7.26 N 11.81

Humulo-chinon-phenylhydrazon (bzw. 5-Benzolazo-3-isoamyl-phlorisovalerophenon): 200 mg (0.68 mMol) *synthet. III*, gelöst in 6 ccm Methanol, wurden unter Umschütteln allmählich mit einer Lösung von 0.11 ccm *Phenylhydrazin* (1.6×0.68 mMol) in 2 ccm Methanol versetzt; die ausfallenden orangefarbenen Nadeln (150 mg; 58 % d. Th.) vom Schmp. 143° erwiesen sich nach allen Eigenschaften und Misch-Schmp. 143° als identisch mit *5-Benzolazo-3-isoamyl-phlorisovalerophenon*.

$C_{22}H_{28}N_2O_4$ (384.5) Ber. C 68.72 H 7.34 N 7.29 Gef. C 68.53 H 7.38 N 7.61

Die analoge Umsetzung mit aus *natürl. Humulon* (Hallertauer Hopfen) gewonnenem III ergab ein identisches Produkt vom Schmp. 142–143°.

Isohumulinsäure^{6,9)}: Schmp. 141.5–142° (nach Umkristallisieren aus Hexan und Sublimation bei 100–110°/0.2 Torr).

$C_{15}H_{22}O_4$ (266.3) Ber. C 67.64 H 8.33 Gef. C 67.91 H 8.41

Deren weiterer Abbau⁹⁾ lieferte *3-Isoamyl-cyclopentan-trion-(1.2.4)* vom Schmp. und Misch-Schmp. (mit *synthet. 9)* Material) 102°; *Azin*: Schmp. 210–211° (*Zers.*)⁹⁾.

Humulo-hydrochinon-tetrabenzoat^{4,9)}: Schmp. 172–172.5°.

$C_{44}H_{40}O_9$ (712.8) Ber. C 74.14 H 5.66 Gef. C 74.24 H 5.71

MAXIMILIAN ZANDER und WALTER FRANKE

Dicoronyl und Dicoronyle

Aus dem Zentrallaboratorium der Rütgerswerke-AG., Castrop-Rauxel
(Eingegangen am 10. September 1958)

Bei der Decarboxylierung von Coronen-dicarbonsäure-(1.2)-anhydrid (I) mit Kalilauge bei 350° wird als Nebenprodukt Dicoronyl (II) erhalten. Ein ringgeschlossenes Kondensationsprodukt des Coronens der wahrscheinlichen Struktur IIIa erhält man aus Coronen in der Natriumchlorid/Aluminiumchlorid-Schmelze.

Kürzlich wurde über eine einfache Synthese des Coronens berichtet¹⁾. 1.12-Benzperylene²⁾, das leicht aus kommerziell zugänglichem Perylen³⁾ dargestellt werden kann, reagiert mit Maleinsäure-anhydrid bei Anwesenheit von Chloranil als Dehydrierungsmittel zu Coronen-dicarbonsäure-(1.2)-anhydrid (I). Die Decarboxylierung von I liefert mit guter Ausbeute Coronen.

1) E. CLAR und M. ZANDER, J. chem. Soc. [London] 1957, 4616.

2) E. CLAR, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 846 [1932].

3) RÜTGERSWERKE-AG., Frankfurt am Main.