

Thomas Balwé*), Wolfgang Riedl † und Helmut Simon

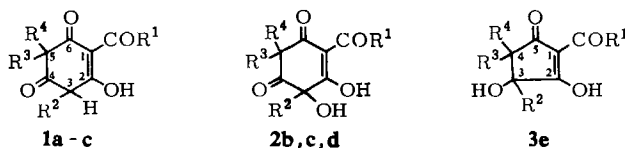
Ringverengungsprodukte von substituierten Phloracylophenonen des Humulon- und Lupulion-Typs

Aus dem Chemischen Institut der Fakultät für Landwirtschaft und Gartenbau Weihenstephan der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 24. Februar 1966)

Ausgehend von 3-Brom-3.5.5-trimethyl-1-acetyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6) (**4**) wurden **2c**, das einfachste Analogon des Lupulionons, sowie **8** und **7**, die Ringverengungsprodukte von **2c**, dargestellt. Durch Oxydation von **7** entstand das einfachste Hulupon-Analogon **6**. Die Isomerisierung des Humulons (**2d**) zu Cyclopentanderivaten wird mit verschiedenen Analoga und **2c** verglichen. **2c** läßt sich auch sauer isomerisieren. Von der Humulinsäure (**3e**) und dem Benzylanalogon **9** werden Wasserabspaltungsprodukte erhalten.

Vor etwa 40 Jahren entdeckten *H. Wieland* und Mitarbb.¹⁾ die Ringverengung von Humulon (**2d**) zur Humulinsäure (**3e**) durch Alkali.



	R ¹	R ² = R ³	R ⁴
a	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂
b	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
c	CH ₃	CH ₃	CH ₃
d	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H
e	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂

Im Gegensatz zu **2d** läßt sich Lupulon (**1a**) nur oxydativ, durch Einwirkung von alkalischem Wasserstoffperoxid, zum Fünfring umwandeln^{2,3)}. Es ist anzunehmen, daß hierbei zunächst geminal zur Dimethylallylgruppe an C-3 eine OH-Gruppe eingeführt wird. Diese Oxydation gelang *Stevens* und *Wright*⁴⁾ am Hexahydrocolupulon (**1b**) zum Lupulinderivat **2b**, das bereits durch Erhitzen in die isomere Fünfringverbindung zu überführen war.

*) Auszug aus der am 16. 6. 1965 eingereichten Dissertationsarbeit.

1) *H. Wieland, W. Schneider* und *E. Martz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 102 (1925); *H. Wieland, E. Martz* und *H. Hoek*, ebenda **58**, 102 (1925); **59**, 2352 (1926).

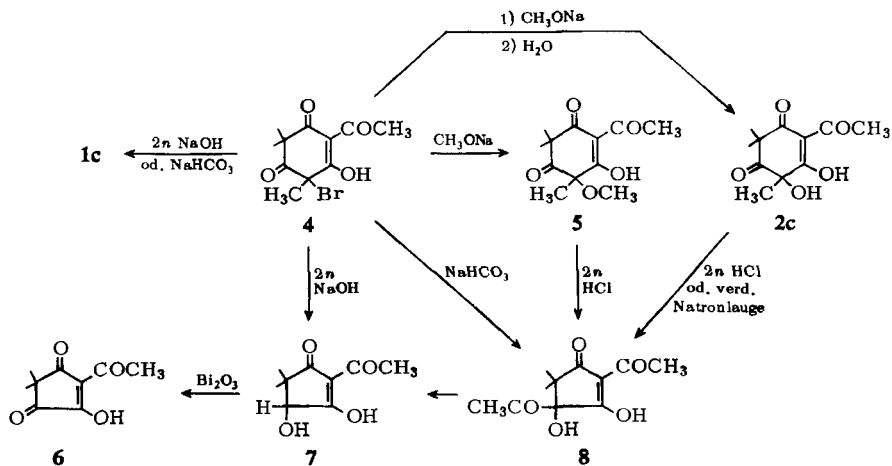
2) *G. A. Howard, J. R. A. Pollock* und *A. R. Taichell*, J. chem. Soc. [London] **1925**, 174.

3) *W. Riedl* und *J. Nickl*, Chem. Ber. **89**, 1871 (1956).

4) *R. Stevens* und *D. Wright*, Proc. chem. Soc. [London] **1960**, 417; J. chem. Soc. [London] **1963**, 1763.

Vor einigen Jahren wurden diese Isomerisierungen an Modellverbindungen studiert^{5,6}). Dabei konnte das Methylderivat **1c** nicht zu der **2b** analogen Verbindung hydroxyliert werden⁷). Deshalb wurde nun aus **1c** durch Bromierung in Chloroform Brom-trimethyl-phloracetophenon **4** in 94-proz. Ausbeute dargestellt und dieses unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt.

Wie das folgende Schema zeigt, lassen sich dabei je nach den angewandten Bedingungen eines oder mehrere von 6 verschiedenen Produkten erhalten.



Mit $2n$ NaOH liefert **4** mit 50% Ausbeute **7**. Die Strukturzuordnung erfolgte aufgrund der Elementaranalyse, der Darstellungsmöglichkeit aus **2c** über **8** und schließlich durch das PMR-Spektrum. Dieses zeigt drei Methylgruppensingulets bei 8.77, 8.58 und 7.45 τ , ein Proton bei 5.88 und 2 Protonen bei 0.60 τ . Allerdings läßt sich eine tautomere Form, bei der die enolische Doppelbindung zwischen C-1 und C-5 liegt, nicht ausschließen. Im übrigen erfolgt die Formulierung in Analogie zur Humulinsäure (**3e**), bei der die alkoholische Hydroxylgruppe an C-3 steht⁸). Die Verbindung **7** wurde inzwischen auch von Stevens und Mitarbb.⁹) beschrieben.

Die Einwirkung von Natriummethylat in Methanol liefert mit 50% Ausbeute **5**. Daneben fallen noch 44% eines Öls an, dessen UV-Spektrum, CH- und Methoxylanalyse mit den Daten von **5** übereinstimmen und das ebenfalls in **8** umwandelbar ist.

Bei der Einwirkung von Natriumhydrogencarbonat auf **4** entsteht in 82-proz. Ausbeute eine Substanz vom Schmp. 84–86°. Wir nahmen aufgrund der Bildungsweise zunächst die Struktur **2c** an, wie dies auch in einer nach Abschluß unserer Untersuchungen publizierten Arbeit⁹) getan wird. Auch unser Befund, wonach sich die

⁵) P. M. Brown und G. A. Howard, J. chem. Soc. [London] 1960, 164.

⁶) W. Riedl und E. Leucht, Liebigs Ann. Chem. 669, 55 (1963).

⁷) B. Murin, Dissertat., Techn. Hochschule München 1958.

⁸) J. S. Burton, J. A. Elvidge und R. Stevens, J. chem. Soc. [London] 1964, 3816.

⁹) P. R. Ashurst, P. M. Brown, J. A. Elvidge und R. Stevens, J. chem. Soc. [London] 1965, 6543.

Methoxyilverbindung **5** mit $2n$ HCl in 53-proz. Ausbeute in die Substanz vom Schmp. $84-86^\circ$ umwandeln ließ, sprach dafür, da bis jetzt unseres Wissens Umlagerungen in dieser Reihe nur in alkalischen oder neutralen Pufferlösungen bekannt waren.

Klarheit brachte schließlich das Auffinden einer Verbindung vom Schmp. $113-115^\circ$, die zu der vom Schmp. $84-86^\circ$ isomer ist. Diese entsteht zu 28%, wenn man den Reaktionsansatz, der zu **5** führt, vorsichtig mit Wasser versetzt und bei Raumtemp. stehenläßt (s. Versuch 9, S. 3283). Das UV-Spektrum dieser Substanz stimmt mit dem von **5** in saurer und neutraler Lösung praktisch überein. In alkalischer Lösung (auf 25 ccm einer $10^{-4} m$ Lösung in Äthanol 0.2 ccm $2n$ NaOH) stimmt es jedoch mit dem der Substanz vom Schmp. $84-86^\circ$ überein; dies gilt auch, wenn diese Lösung nach einiger Zeit wieder angesäuert wird. Den endgültigen Beweis, daß die Substanz vom Schmp. $113-115^\circ$ als **2c** vorliegt und das Produkt vom Schmp. $84-86^\circ$ als **8** zu formulieren ist, ließ sich dadurch erbringen, daß **2c** sowohl sauer wie alkalisch mit 45 bzw. 80% Ausbeute in **8** umgewandelt werden kann. Eine Umkehrung ist jedoch nicht möglich.

Die Struktur von **8** ließ sich auch durch das Auftreten von 4 Methylgruppensignalen im PMR-Spektrum beweisen. Die CH_3 -Gruppen der zwei Acetylgruppen erscheinen bei 8.10 bzw. 7.87 τ und die an C-4 bei 9.18 bzw. 9.14 τ .

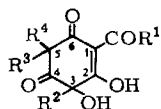
2c stellt somit das einfachste Lupulinon-Analogon dar.

Durch Dehydrierung von **7** mit Wismuttrioxid erhielten wir **6**, das einfachste Analogon eines Hulupons. Auch diese Verbindung wurde inzwischen von *Stevens* und Mitarbeitern⁹⁾ beschrieben. Allerdings hatten die Autoren nach unseren Untersuchungen als Zwischenprodukt nicht **2c**, sondern **8** in Händen. Das UV-Spektrum von **6** stimmt gut mit dem in der Literatur für Hulupon angegebenen¹⁰⁾ überein.

Beim Versuch, das Brom von **4** mit Natriumäthylat gegen die Äthoxygruppe auszutauschen, wurde mit 18% Ausbeute bereits **7** und mit 32% Ausbeute **1c** erhalten. Letzteres wurde auch aus **4** beim Behandeln mit wäßrigem Alkali bzw. Hydrogencarbonat als Nebenprodukt erhalten.

Vergleich der Umlagerung verschieden substituierter Humulone und Lupulinone in Cyclopentanderivate

Nach unserem Wissen gibt es keine vergleichbaren Angaben über die Geschwindigkeit der Umlagerung von Verbindungen des Humulon- oder Lupulinontyps in Abhängigkeit von den Resten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 in der allgemeinen Formulierung **2**.



2c, d, f-h

(Reste R s. Tab. 1)

Wir haben UV-spektroskopisch die Umwandlung folgender 5 Verbindungen in 25.0 ccm Äthanol + 5.0 ccm $2n$ NaOH bei 20° verglichen (Tab. 1): 1. Humulon (**2d**), 2. Tetrahydrohumulon (**2f**), 3. das Methylanalogon **2g**, 4. das Benzylanalogon **2h** und 5. das Methylanalogon **2c** des Lupulinons.

¹⁰⁾ L. O. Spetsig und M. Steninger, J. Inst. Brewing **66**, 413 (1960); P. M. Brown, J. S. Burton und R. Stevens, J. chem. Soc. [London] **1964**, 4774.

2g wurde durch Oxydation von 3.5-Dimethyl-phloracetophenon mit Sauerstoff und Bleiacetat in Methanol nach *Wöllmer*¹¹⁾ gewonnen¹²⁾. Die Darstellung von **2h** erfolgte nach *A. Wieland*¹³⁾ durch Hydrogenolyse von 3.5.5-Tribenzyl-phloracetophenon zu 3.5-Dibenzyl-phloracetophenon und Oxydation durch Sauerstoff und Bleiacetat.

Tab. 1. Vergleich der Isomerisierungsgeschwindigkeit von Humulon und verschiedener Analoga sowie eines Lupulinon-Analogons (Einzelheiten im Text)

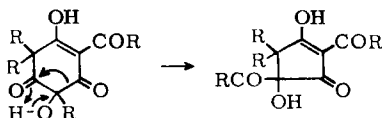
	R ¹	Verbindung R ² = R ³	R ⁴	Halbwertszeit (Min.)
2d	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	90
2f	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	55
2g	CH ₃	CH ₃	H	310
2h	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	nach 420 Min. noch keine Veränderung
2c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	unmeßbar rasch

Wie Tab. 1 zeigt, ergeben sich starke Unterschiede in der Geschwindigkeit der Ringverengung.

Wie bereits erwähnt, läßt sich **2c** auch sauer isomerisieren. Versuche, Humulon (**2d**) sauer zu isomerisieren, schlugen fehl. Es ist jedoch fraglich, ob die Isomerisierung in Säure eine Eigenschaft ist, die die Lupulinone von den Humulonen unterscheidet, da sich die verglichenen Substanzen auch in ihren Seitenketten unterscheiden.

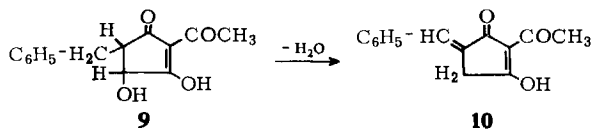
Die leichte Isomerisierung des Lupulinon-Typs macht einen mechanistischen Vorschlag von *Anteunis* und *Verzele*¹⁴⁾ für die Humulon-Isomerisierung jedoch unwahrscheinlich, da hierbei die Verschiebung einer Doppelbindung zwischen C-4 und C-5 nach C-5 und C-6 stattfindet. Solche Formen sind beim Lupulinon-Typ nicht möglich.

Wir schlagen daher folgende Formulierung vor:



Besonders auffallend ist das Verhalten des Benzylderivates **2h**.

Wurde **2h** in 1*n* NaOH gekocht, so ließ sich neben dem Humulinsäure-Analogon **9** ein Wasserabspaltungsprodukt **10** isolieren.



¹¹⁾ *W. Wöllmer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 780 (1916); **58**, 672 (1925).

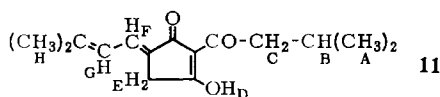
¹²⁾ *K. Hoefler*, Dissertat., Techn. Hochschule München 1963.

¹³⁾ *A. Wieland*, Diplomarb., Techn. Hochschule München 1957.

¹⁴⁾ *M. Anteunis* und *M. Verzele* (Ghent), Bull. Soc. chim. belges **68**, 102 (1959).

Beim Versuch, auch aus der Humulinsäure (**3e**) Wasser abzuspalten, ließen sich nach 15stdg. Kochen in 1*n* NaOH mit 3% Ausbeute hellgelbe Nadeln (**11**) isolieren, die ein mit **10** übereinstimmendes UV-Spektrum lieferten. Durch Behandeln von Humulinsäure (**3e**) mit Natriumäthylat ließ sich **11** zu 68% erhalten. Geht man vom Humulon (**2d**) aus, so erreicht man die Umwandlung zum Cyclopentanderivat durch Kochen in 2*n* Natriumäthylatlösung in ca. 2 Std. und die Wasserabspaltung nach ca. 20 Std. Die Wasserabspaltung läßt sich aus Humulinsäure auch in Methanol/2*n* HCl, allerdings mit wesentlich geringerer Ausbeute, erzielen. Das PMR-Spektrum von **11** ist in Tab. 2 wiedergegeben.

Tab. 2. Übersicht über das PMR-Spektrum von **11** in CCl₄



τ	Form	J (Hz)	Intensität	Zuordnung
9.01	Dublett	7	6	H _A
8.02	Singulett		6	H _H
7.35–7.06	Multipllett		5	H _C + H _B + H _E
4.03	Dublett	11.5	1	H _G
2.85	Dublett	11.5	1	H _F
–3.98	Singulett		1	H _D

Wir haben es also bei **11** nicht mit einem Cyclopentadienderivat zu tun, sondern die zweite Doppelbindung ist exocyclisch.

Da die UV-Spektren von **10** und **11** völlig übereinstimmen, ist auch bei **10** eine exocyclische Doppelbindung anzunehmen.

Wir danken Fräulein *M. Rachals* für fleißige und sorgfältige Mitarbeit. Den Herren Professoren Dr. *F. Weygand* und Dr. *G. Kresze* schulden wir Dank für Elementaranalysen und PMR-Spektren. Weiterhin gilt unser Dank der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für großzügige finanzielle Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

Allgemeines: Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die verwendeten Lösungsmittel wurden über eine Kolonne destilliert.

Das Eindampfen von Reaktionslösungen erfolgte stets unter Stickstoff. Die Messung der UV-Spektren wurde in Äthanol mit dem Zeiss-Spektralphotometer PMQ II durchgeführt. Der Zusatz „sauer“ bzw. „alkalisch“ bedeutet, wenn nicht anders vermerkt, daß je 25 ccm der 10⁻⁴ *m* Lösung zur Aufnahme der UV-Spektren zunächst mit zwei Tropfen 2*n* HCl und dann mit 0.2 ccm 2*n* NaOH versetzt wurden.

Die Messung der IR-Spektren erfolgte mit dem Spektrophotometer „Infracord“ der Fa. Perkin-Elmer.

Die PMR-Spektren in CCl₄ gegen TMS als inneren Standard wurden mit einem Varian A-60-Gerät aufgenommen. Die p*K**-Werte wurden durch potentiometrische Titration (Glaselektrode) von 10⁻² *m* Lösungen in 80-proz. wäßr. Methanol mit 0.4*n* NaOH bestimmt.

1. *Humulon* (**2d**): Die Darstellung erfolgte aus Lupulin durch Fällung des Humulons als Bleisalz in methanol. Lösung und Reinigung über das *o*-Phenylendiamin-Salz nach *O. Füglein*¹⁵⁾. Ausb. 6%, Schmp. 63°.

2. *Humulinsäure* (**3e**): Nach dem Standardverfahren¹⁾ wurden aus *Humulon* 61% farblose kleine Blättchen vom Schmp. 91–93° erhalten.

3. *3,5-Dimethyl-phloracetophenon und dessen Oxydation zu 3,5-Dimethyl-1-acetyl-cyclohexadien-(1,5)-triol-(2,3,6)-on-(4)* (**2g**): *3-Methyl-phloracetophenon* wurde nach *Robertson* und *Whalley*¹⁶⁾ mit *Zinkcyanid/Chlorwasserstoff* in absol. Äther zu *3-Methyl-5-formyl-phloracetophenon* formyliert und dieses durch *Clemmensen-Reduktion* zu *3,5-Dimethyl-phloracetophenon* reduziert¹²⁾. Nach Oxydation mit *Sauerstoff* und *Bleiacetat* in Methanol aus Wasser blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 155–157°, Ausb. 23%¹²⁾.

4. *3,5-Dibenzyl-phloracetophenon und dessen Oxydation zu 3,5-Dibenzyl-1-acetyl-cyclohexadien-(1,5)-triol-(2,3,6)-on-(4)* (**2h**): *Tribenzylphloracetophenon*¹⁷⁾ wurde mit *Gummiarabicum/Palladiumchlorid* als Katalysator hydrogenolysiert¹³⁾; Ausb. 83%, Schmp. 128 bis 129°. Durch Oxydation mit *Sauerstoff* und *Bleiacetat* in methanol. Lösung wurde **2h** gewonnen¹³⁾.

5. *3-Brom-3,5,5-trimethyl-1-acetyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4,6)* (**4**) in *Anlehnung an Murin*⁷⁾: 13.7 g (65 mMol) *Trimethylphloracetophenon* wurden unter Feuchtigkeitsausschluß (*Calciumbromid*) in der Siedehitze in 750 ccm Chloroform (äthanolfrei und trocken) gelöst. Unter Stickstoffeinleiten und Eiskühlung wurden langsam 3.48 ccm (1.05 × 65 mMol) *Brom*, verdünnt mit 100 ccm Chloroform, zutropft. Erst gegen Ende der Reaktion blieb eine schwach rötlich-gelbe Farbtönung erhalten. Nach weiterem 4stdg. Einleiten von Stickstoff wurde i. Vak. eingedampft, wobei 19.5 g eines gelblichen Öls hinterblieben. Nach Aufnehmen in Methanol und Wasserzugabe bis zur Trübung ergaben sich 16.6 g **4** in Form blaßgelber prismenförmiger Kristalle vom Schmp. 45–47°. Aus der Mutterlauge ließen sich nach Wasserzusatz noch 0.98 g mit gleichem Schmp. isolieren. Ausb. 17.6 g (93%).

$C_{11}H_{13}BrO_4$ (289.1) Ber. C 45.69 H 4.53 Br 27.64 Gef. C 45.55 H 4.64 Br 27.18

Äquiv.-Gew. gef. 281 (potentiometrische Titration), $pK^* = 5.0$. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Äthanol ergibt eine tieforange Färbung.

UV (neutral): λ_{max} (log ϵ) 280 m μ (4.009), 215 (3.763), λ_{min} 233 (3.667).

6. *4,4-Dimethyl-1-acetyl-cyclopenten-(1)-diol-(2,3)-on-(5)* (**7**): 5.78 g (20.0 mMol) **4** wurden in 100 ccm 2*n* NaOH 24 Std. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Ansäuern mit halbkonz. Salzsäure auf pH 4 unter Eiskühlung wurde ausgeäthert (4 × 20 ccm), der Ätherextrakt gewaschen, getrocknet und i. Vak. unter Stickstoff eingedampft. Es hinterblieben 247 mg (5.9%) ölige, gelbliche Blättchen, die in Äthanol eine weinrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigten und nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser durch Schmp. (160 bis 161°) und Misch-Schmp. (160–161°) als *Trimethylphloracetophenon* (**1c**) identifiziert wurden. Die wäbr. Mutterlauge wurde i. Vak. bei 45–50° auf 1/3 ihres Volumens eingeengt und anschließend mit Äther (5 × 20 ccm) extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers i. Vak. ergaben sich 1.94 g blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 100–105°, aus Cyclohexan 1.79 g (49%) vom Schmp. 105–107° (Lit.⁹⁾: 105–106°). Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Äthanol: orangefarben.

Äquiv.-Gew. gef. 182.5 (ber. 184.2) (potentiometrische Titration), $pK^* = 3.9$.

UV: neutral: λ_{max} (log ϵ) 266 m μ (4.045), 227 (3.973), λ_{min} 237 (3.924); sauer: λ_{max} 265 (3.959), 223 (4.059), λ_{min} 243 (3.754); alkalisch: λ_{max} 268.5 (4.233), 248.5 (4.314), λ_{min} 260 (4.215).

¹⁵⁾ *O. Füglein*, Diplomarb., Techn. Hochschule München 1962.

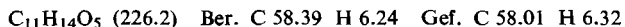
¹⁶⁾ *A. Robertson* und *W. B. Whalley*, J. chem. Soc. [London] 1951, 3355.

¹⁷⁾ *J. Nickl* und *W. Riedl*, Chem. Ber. 89, 1838 (1956).

7. *Abbau von 4 mit wäbr. Hydrogencarbonatlösung zu 4.4-Dimethyl-1.3-diacetyl-cyclopenten-(1)-diol-(2.3)-on-(5) (8)*: 3.00 g (10.4 mMol) **4** wurden in 70 ccm wäbr. gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (82 mMol) unter Stickstoffeinleiten gelöst und gut verschlossen 4 Tage im Dunkeln bei Raumtemp. stehengelassen. Die rötliche Lösung wurde unter Eiskühlung mit halbkonz. Salzsäure auf pH 3 angesäuert, wobei sich ein Niederschlag bildete, der nach 1 Stde. weiterem Kühlen abfiltriert wurde und sich nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser als *Trimethylphloracetophenon (1c)* erwies, 50 mg (2%), identifiziert durch Schmp. (160–161°) und Misch-Schmp. (160–161°).

Die Mutterlauge wurde mit Äther (5 × 20 ccm) ausgeschüttelt. Nach Eindampfen des Extrakts i. Vak. verblieben 0.46 g **8**, gelbliche Kristalle vom Schmp. 80–85°, die in Äthanol eine orangefarbene Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigten, in Äther, Äthanol, Benzol und wäbr. Natriumhydrogencarbonat leicht löslich, in Hexan und Wasser merklich löslich waren.

Die wäbr. Reaktionslösung wurde auf ca. 10 ccm i. Vak. (Badtemp. 40°) eingedampft und mit Äther (3 × 20 ccm), sowie Essigester (3 × 20 ccm) extrahiert. Nach Eindampfen der vereinigten Auszüge i. Vak. hinterblieben 1.67 g gelbliche, ölige Kristalle, die aus Hexan 1.47 g blaßgelbe lange Nadeln vom Schmp. 81–86° ergaben. Schmp. nach Sublimation bei 80°/0.05 Torr und anschließender Umkristallisation aus Hexan 84–86° (Lit.⁹): 83°, dort als **2c** formuliert). Gesamtausb. an **8**: 1.93 g (82%).



UV: neutral: λ_{\max} (log ϵ) 271.5 m μ (4.101), 254 (4.143), λ_{\min} 266 (4.095); sauer: λ_{\max} 277 (4.031), 226 (3.967), λ_{\min} 246 (3.776); alkalisch: λ_{\max} 270 (4.142), 251.5 (4.234), λ_{\min} 265 (4.137).

8. *Umsetzung von 4 mit Natriummethylat zu 3-Methoxy-3.5.5-trimethyl-1-acetyl-cyclohexen-(1)-ol-(2)-dion-(4.6) (5)*: Zu einer Lösung von Natriummethylat aus 2.3 g (0.1 g-Atom) Natrium in 50 ccm Methanol wurden 867 mg (3.0 mMol) **4** gegeben. Die Reaktionslösung wurde 1/2 Stde. unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht, anschließend unter Rühren über 3 Stdn. auf Raumtemp. abgekühlt und sodann zur Lösung etwas Eis gegeben, mit Eis/Kochsalz auf –5° abgekühlt und vorsichtig mit 2*n* HCl auf pH 3 angesäuert. (Dabei ist besonders darauf zu achten, daß die Innentemperatur nicht über –2° ansteigt.) Nach Ausschütteln mit Äther (2 × 20 ccm) wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Essigester (4 × 20 ccm) ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden i. Vak. eingedampft, wobei 700 mg gelbliches Öl zurückblieben. Durch Umlösen aus Hexan ergaben sich 360 mg (50%) drusenförmig angeordnete Nadeln vom Schmp. 63–66°, die in Äthanol eine orangefarbene Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigten. Nach Sublimation bei 80–85°/0.05 Torr und wiederholter Umkristallisation aus Hexan Schmp. 65.5–66.5°.



UV: neutral: λ_{\max} (log ϵ) 278.5 m μ (4.075), 245 (3.863), λ_{\min} 252 (3.849); sauer: λ_{\max} 278.5 (4.000), 241.5 (3.878), λ_{\min} 256 (3.803); alkalisch: λ_{\max} 274 (4.224).

Aus der Mutterlauge (Hexan) ließen sich nach Eindampfen noch 320 mg (44%) gelbliches Öl, das bei 60–65°/0.05 Torr destillierte, erhalten. Die Substanz zeigte in Äthanol eine orangefarbene Eisen(III)-chlorid-Reaktion und ist nach Elementaranalyse sowie UV- und IR-Spektren mit **5** identisch. Gef. C 59.92 H 6.63 OCH₃ 12.65.

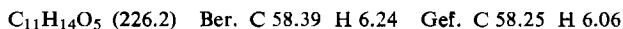
UV: neutral: λ_{\max} (log ϵ) 277 m μ (4.080); sauer: λ_{\max} 278.5 (4.023), 241.5 (3.901), λ_{\min} 256 (3.845); alkalisch: λ_{\max} 275 (4.212), λ_{\min} 227 (3.489).

IR (CCl₄): 1725, 1675/cm.

9. *Umsetzung von 4 mit Natriummethylat zu 5 sowie 3.5.5-Trimethyl-1-acetyl-cyclohexen-(1)-diol-(2.3)-dion-(4.6) (2c)*: Zu einer Lösung von Natriummethylat aus 2.3 g (0.1

g-Atom) Natrium in 50 ccm Methanol wurden 867 mg (3.00 mMol) **4** gegeben. Die Reaktionslösung wurde $1/2$ Stde. unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht, anschließend bei Raumtemp. 3 Stdn. gerührt, schließlich bei 5° mit Wasser auf das Doppelte verdünnt, wobei die Temperatur auf 20° anstieg. Nach $1/2$ Stde. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde mit halbkonz. Salzsäure rasch auf pH 3 angesäuert und die Lösung mit Äther (3×15 ccm) und nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Essigester (3×15 ccm) ausgeschüttelt. Nach Eindampfen der vereinigten Auszüge blieben 670 mg gelbliche ölige Kristalle zurück. Aus Benzol/Hexan 190 mg (28%) farblose prismenförmige Kristalle vom Schmp. $100-105^\circ$. Nach Sublimation bei $85^\circ/0.05$ Torr und noch zweimaliger Umkristallisation aus Benzol/Hexan wurde der Schmp. $113-115^\circ$ erreicht. Die Substanz ist leicht löslich in Äthanol, Benzol und wäbr. Hydrogencarbonatlösung, merklich löslich in Hexan sowie Wasser und zeigt in Äthanol eine orangefarbene Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

Nach Eigenschaften, UV- und IR-Spektren sowie Elementaranalyse erwies sich die Substanz als **2c**.



UV: neutral: λ_{\max} (log ϵ) 277 m μ (4.096), 244 (3.887), λ_{\min} 250 (3.873); sauer: λ_{\max} 278.5 (4.003), 238.5 (3.898), λ_{\min} 257 (3.762); alkalisch: λ_{\max} 270 (4.143), 251.5 (4.237), λ_{\min} 265 (4.141), 221.5 (3.775); wieder sauer (d. h. neutralisiert + 0.07 ccm 2*n* HCl auf 25 ccm der $10^{-4}M$ Lösung): λ_{\max} 276 (3.998), 226 (3.903), λ_{\min} 244 (3.766).

Das Filtrat der 1. Umkristallisation (Benzol/Hexan) wurde i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand aus Hexan umgelöst. Nach 12 Stdn. im Kühlschränk konnten 255 mg (35%) farblose Nadeln abfiltriert werden, die sich nach Schmp. ($65-67^\circ$), Misch-Schmp. ($65-67^\circ$), Eigenschaften und UV-Spektrum als **5** erwiesen.

Die Mutterlauge (hexanlösliche Fraktion) lieferte nach Abdampfen des Hexans i. Vak. 100 mg (14%) eines farblosen Öls, das bei $60^\circ/0.05$ Torr destillierte und ein mit **5** identisches UV-Spektrum lieferte.

10. *Behandlung von 5 mit 2n HCl*: 240 mg (1.0 mMol) **5** (Schmp. $65.5-66.5^\circ$) in 1 ccm Methanol wurden mit 10 ccm 2*n* HCl versetzt, wobei sich an der Glaswand Kristalle abschieden, und anschließend das Gemisch 45 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei sich die klare Reaktionslösung tiefgelb färbte. Nach Abkühlen wurde mit Äther (3×10 ccm) und nach Sättigen mit Natriumchlorid mit Essigester (3×10 ccm) ausgeschüttelt. Eindampfen der vereinigten Auszüge i. Vak. lieferte 210 mg gelbliches Öl, das durch Umlösen in Hexan 200 mg Nadeln vom Schmp. $75-85^\circ$ lieferte. Die Substanz erwies sich nach weiterer Umkristallisation als **8**, identifiziert durch Schmp. ($83-85^\circ$), Misch-Schmp. ($83-86^\circ$), UV-Spektrum und Eigenschaften. Reinausb. 120 mg (53%).

Analogue wurde mit dem als Öl anfallenden **5** sowie mit **2c** verfahren und **8** in gleicher bzw. mit 45% Ausb. erhalten.

11. *Isomerisierung von 2c mit verd. Natronlauge zu 8*: 10 mg (0.044 mMol) **2c** wurden in 1 ccm Äthanol mit 0.06 ccm (0.12 mMol) 2*n* NaOH versetzt. Die Reaktionslösung wurde 20 Min. bei Raumtemp. stehengelassen, anschließend mit 0.07 ccm 2*n* HCl angesäuert und i. Vak. (Badtemp. $30-35^\circ$) eingedampft. Nach Trocknen wurde der Rückstand mit heißem Hexan digeriert, wobei Natriumchlorid zurückblieb. Nach kurzer Zeit im Kühlschränk konnten 8.2 mg (82%) **8** abfiltriert werden, bewiesen durch Schmp. ($84-85^\circ$), Misch-Schmp. ($84-85^\circ$), Eigenschaften, sowie übereinstimmendes IR-Spektrum mit authent. Material.

12. *Umsetzung von 4 mit Natriumäthylat zu 7 und 1c*: Zu einer Lösung von Natriumäthylat aus 2.3 g (0.1 g-Atom) Natrium in 50 ccm absol. Äthanol wurden 867 mg (3.00 mMol) **4** gegeben und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß (CaCl_2) 3 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Die Lösung wurde anschließend bei -5° mit Wasser auf das Doppelte ver-

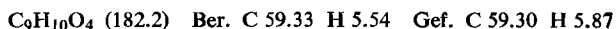
dünnt und mit halbkonz. Salzsäure auf pH 3 angesäuert, wobei die Temperatur nicht über $+3^\circ$ anstieg. Es wurde nun mit Äther (2×20 ccm) und nach Sättigen mit Natriumchlorid mit Essigester (3×20 ccm) ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge dampfte man i. Vak. ein, wobei 690 mg bräunliche, ölige Kristalle zurückblieben, die mit 30 ccm kaltem Benzol digeriert wurden. Die unlösliche Fraktion erwies sich nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser als *Trimethylphloracetophenon* (1c), identifiziert durch Schmp. ($160-161^\circ$) und Misch-Schmp. ($160-161^\circ$), sowie weinrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Äthanol. Ausb. 200 mg (32%).

Die in Benzol lösliche Fraktion wurde i. Vak. eingedampft, wobei 450 mg gelbliches Öl zurückblieben. Nach Aufnehmen in Cyclohexan ließen sich 150 mg blaßgelbe Nadeln vom Schmp. $90-102^\circ$, die in Äthanol eine orangefarbene Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigten, isolieren. Nach Sublimation sowie noch zweimaliger Umkristallisation verblieben 99 mg (18%) 7, bewiesen durch Schmp. ($105.5-107^\circ$), sowie Misch-Schmp. ($106-107^\circ$) und Eigenschaften.

Die cyclohexanolösliche Fraktion lieferte nach dem Eindampfen i. Vak. ein tiefgelbes Öl, das sich nicht weiter charakterisieren ließ.

13. *Oxydation von 7 zu 4,4-Dimethyl-1-acetyl-cyclopentantrion-(2,3,5)* (6): 300 mg (1.63 mMol) 7 wurden zusammen mit 500 mg (0.66×1.63 mMol) *Wismuttrioxid* und 240 mg (1.5×1.63 mMol) wasserfreiem Kaliumacetat in 35 ccm Eisessig gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich die Lösung sofort tiefgelb färbte. Nach 30 Min. wurden nochmals 500 mg (0.66×1.63 mMol) *Wismuttrioxid* zugegeben, wobei weitere Farbvertiefung auftrat.

Die Reaktionslösung wurde unter Eiskühlung mit 2*n* HCl auf pH 4 angesäuert, i. Vak. zur Trockne eingedampft, 2 mal mit je 10 ccm Methanol aufgenommen und eingedampft, anschließend der gelbe Rückstand in 35 ccm Wasser + 35 ccm 2*n* HCl gelöst, die Lösung mit Natriumcarbonat gesättigt und mit Essigester (4×15 ccm) ausgeschüttelt. Nach Eindampfen i. Vak. und Trocknen verblieben 280 mg (94%) tiefgelbe drusenförmige Kristalle vom Schmp. $76-84^\circ$ (Lit.⁹⁾: 87° , $92-93^\circ$). Weder durch Sublimation (bei $50-60^\circ/0.05$ Torr) noch durch Umkristallisieren mit den verschiedensten Lösungsmitteln konnte der Schmp. wesentlich verbessert werden. Die Substanz war leicht löslich in wäbr. Hydrogencarbonat sowie bereits merklich löslich in Cyclohexan, Hexan, Diisopropyläther und Wasser. Sie zeigte in Äthanol eine orangefarbene Eisen(III)-chlorid-Reaktion.



UV: neutral: λ_{max} (log ϵ) 323 m μ (3.901), 253 (4.072), λ_{min} 283 (3.519), 217 (3.483); sauer: λ_{max} 317 (3.768), 253 (3.961), λ_{min} 297 (3.744); stark sauer (d. h. 6 Tropfen halbkonz. Salzsäure auf 25 ccm der 10^{-4} *m* Lösung): λ_{max} 284 (3.870), 260 (3.833), λ_{min} 266 (3.827), 237 (3.643); alkalisch: λ_{max} 325 (3.866), 250 (4.109), λ_{min} 287 (3.613).

IR (KBr): 1760, 1680, 1620/cm.

14. *Alkaliabbau von 3,5-Dibenzyl-1-acetyl-cyclohexadien-(1,5)-triol-(2,3,6)-on-(4)* (2h) mit 1*n* NaOH: 1.6 g (4.4 mMol) 2h in 3.2 ccm Äthanol und 22.4 ccm 1*n* NaOH wurden 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 2*n* H₂SO₄ unter Eiskühlung auf pH 5 angesäuert, vom ausfallenden, öligen Harz abfiltriert, anschließend weiter auf pH 2 angesäuert und einige Stdn. im Kühlschränk stengelassen. Es ergaben sich 1.05 g eines bräunlichen Niederschlags vom Schmp. $79-127^\circ$ und orangefarbener Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Äthanol. Aus Methanol 140 mg gelbe Nadeln vom Schmp. $165.5-166^\circ$; aus der Mutterlauge erhielt man nach Versetzen mit Wasser nochmals 42 mg vom Schmp. $135-150^\circ$.

Nach erneutem Umkristallisieren aus Methanol verblieben zusammen 158 mg (16%) *4-Benzyliden-1-acetyl-cyclopenten-(1)-ol-(2)-on-(5)* (**10**) vom Schmp. 165–166°.

$C_{14}H_{12}O_3$ (228.4) Ber. C 73.67 H 5.30 Gef. C 73.51 H 5.36

Äquiv.-Gew. 228 (ber. 228.4), $pK^* = 4.4$ in Methanol (potentiometrische Titration).

UV: neutral: λ_{max} (log ϵ) 336 $m\mu$ (4.408), 267 (3.993), 232 (4.060), λ_{min} 277 (3.962), 246 (3.876); sauer: λ_{max} 340 (4.456), 236 (4.055), λ_{min} 273 (3.731); alkalisch: λ_{max} 320 (4.396), 267.5 (4.306), 230 (4.068), 225 (4.086), λ_{min} 287 (4.207), 240 (3.806), 228.5 (4.041).

Das methanol. Filtrat wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther (4×20 ccm) extrahiert. Nach Eindampfen der Ätherlösung i. Vak. verblieben 520 mg einer gelblichen, schmierigen, teilweise kristallinen Substanz vom Schmelzbereich 70–93°. Aus Benzol/Hexan 331 mg (Schmelzbereich 82–109°) gelbe, ölige Kristalle, die mit eiskaltem Äther digeriert wurden. Mehrmaliges Umkristallisieren der zurückbleibenden Kristalle aus Benzol/Hexan lieferte 53 mg (4.9%) gelbliche, drusenförmig angeordnete Nadeln vom Schmp. 103–104°, die, bei 75–80°/0.05 Torr sublimiert, 15 mg farbloses, feinkristallines, analysenreines *Humulinsäure-Analagon 9* vom Schmp. 105–107° lieferten.

$C_{14}H_{14}O_4$ (246.2) Ber. C 68.28 H 5.73 Gef. C 68.41 H 5.78

UV: neutral: λ_{max} (log ϵ) 253 $m\mu$ (4.186), λ_{min} 226 (3.872); sauer: λ_{max} 267 (3.938), λ_{min} 243 (3.745); alkalisch: λ_{max} 268.5 (4.212), 250 (4.286), λ_{min} 260 (4.207).

15. **10** durch Behandlung von **2h** mit Natriumäthylat: 912 mg (2.50 mMol) **2h** wurden in einer Lösung von Natriumäthylat aus 1.15 g (50 mg-Atom) Natrium in 25 ccm absol. Äthanol unter Stickstoffeinleiten und Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 und 4.0 Stdn. wurden jeweils 0.05 ccm der Reaktionslösung herauspipettiert und UV-spektroskopisch untersucht. Nach 4 Stdn. war keine weitere Umsetzung mehr zu erkennen. Die Reaktionslösung wurde nach Abkühlen mit Wasser auf 100 ccm verdünnt und mit halbkonz. Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Nach 2 stdg. Aufbewahren im Kühlschrank konnte von 560 mg braunen, öligen Kristallen abfiltriert werden, die nach Trocknen mit 35 ccm warmem Benzol digeriert wurden. Die benzollösliche Fraktion ergab nach Eindampfen i. Vak. 270 mg gelborangefarbenes Öl, das nach Destillation bei 100–110°/0.05 Torr und Umkristallisation der erhaltenen gelben Kristalle aus Methanol/Wasser 50 mg (8.9%) **10** lieferte.

16. *Dehydratisierung von Humulinsäure (3e) mit Natriumalkoholat zu 4-[3-Methyl-buten-(2)-yliden]-1-isovaleryl-cyclopenten-(1)-ol-(2)-on-(5) (11)*: Zu einer Lösung von Natriumäthylat aus 1.73 g (75 mg-Atom) Natrium in 35 ccm absol. Äthanol wurden 200 mg (0.75 mMol) **3e** vom Schmp. 91–93° gegeben und 14 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen und Verdünnen mit Wasser auf ca. 150 ccm wurde unter Eiskühlung mit 2 *n* HCl auf pH 3 angesäuert. Nach mehrstdg. Stehenlassen im Kühlschrank konnte von 200 mg gelben Nadeln mit Schmp. 82.5–86° abfiltriert werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser 127 mg (68%) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 85–86°, die in Methanol, Äther, Tetrachlorkohlenstoff leicht löslich, in wäßr. Hydrogencarbonat etwas und in Wasser fast unlöslich waren. Eisen-(III)-chlorid-Reaktion in Äthanol orangefarben.

$C_{15}H_{18}O_3$ (248.3) Ber. C 72.51 H 8.10 Gef. C 72.60 H 8.10

Mit 2 *n* HCl ergaben sich etwa 20% Ausb.

UV: neutral: λ_{max} (log ϵ) 355 $m\mu$ (4.470), 264 (3.895), λ_{min} 283 (3.810), 233 (3.729); sauer: λ_{max} 355 (4.524), 258.5 (3.782), λ_{min} 283 (3.649), 235 (3.695); alkalisch: λ_{max} 323 (4.441), 273 (4.227), λ_{min} 283 (4.193).

17. **11** durch Behandlung von Humulon (**2d**) mit Natriumäthylat: 1.81 g (5.0 mMol) **2d** wurden in einer Lösung von Natriumäthylat aus 2.3 g (0.1 g-Atom) Natrium in 50 ccm absol. Äthanol 21 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Nach 0.5, 1.0, 1.5, 2.5 und 21 Stdn. wurden jeweils 0.05 ccm der Reaktionslösung herauspipettiert und UV-spektroskopisch untersucht. Dann wurde abgekühlt, mit Wasser auf 100 ccm verdünnt und mit halbkonz. Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Nach 5stdg. Aufbewahren im Kühlschrank konnte von feinen Nadeln abfiltriert werden; aus Methanol/Wasser 715 mg (57%) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 84–85°, die in Äthanol eine orangefarbene Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigten. Die Substanz erwies sich nach Misch-Schmp. (84–85°), Eigenschaften und UV-Spektrum als **11**.

[78/66]