

6-Hydroxycolupulon und 5-(3-Methyl-2-butenyl)isocohumulon, zwei neue Umwandlungsprodukte aus Colupulon

Wolfgang Reininger

Atlantic Research Institute Ltd., Forschungsinstitut München,
D-8000 München 50, Georg-Reismüller-Straße 7

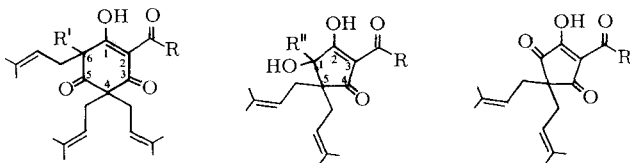
Eingegangen am 27. Dezember 1972

6-Hydroxycolupulon (**3b**) und 5-(3-Methyl-2-butenyl)isocohumulon (**4b**) wurden dargestellt. Sie sind keine Zwischenprodukte der Autoxidation von Colupulon (**1b**) zu Cohulupon (**6b**).

6-Hydroxycolupulone and 5-(3-Methyl-2-butenyl)isocohumulone, two new Products from Colupulone

6-Hydroxycolupulone (**3b**) and 5-(3-methyl-2-butenyl)isocohumulone (**4b**) have been synthesized. They are not intermediates in the autoxidation of colupulone (**1b**) to cohulupone (**6b**).

Seit den Arbeiten von *Stevens* und *Wright*^{1, 2)} über die Autoxidation von Lupulonen **1** zu Hulupulonen **6** wurden Hydroxylupulone als instabile Zwischenprodukte gefordert. Ebenso sollten in derselben Reaktion 5-(3-Methyl-2-butenyl)isocohumulone **4** als die Isomerisierungsprodukte der 6-Hydroxylupulone **3** auftreten.



- 1:** R' = H **4:** R'' = (CH₃)₂C=CHCH₂CO **6**
2: R' = OOH **5:** R'' = H
3: R' = OH
a: R = i-C₄H₉ = Normal-Produkte
b: R = i-C₃H₇ = Co-Produkte

Nach *Stevens* und *Wright*¹⁾ verläuft die Lupulon-Autoxidation entweder auf dem Weg A: **1** → **2** → **3** → **4** → **5** → **6** oder auf dem Weg B: **1** → **2** → **6**. Die Autoren konnten keine Unterscheidung zwischen den zwei Wegen treffen.

Außerdem sollen 5-(3-Methyl-2-butenyl)isocohumulone **4**, 5-(3-Methyl-2-butenyl)humulinsäuren **5** sowie die Hulupone **6** zur Bitterkeit von Bier beitragen, das mit gealtertem Hopfen gebittert wird³⁾, wobei **3** ein instabiles Zwischenprodukt darstellen soll.

¹⁾ R. Stevens und D. Wright, J. Chem. Soc. 1963, 1763.

²⁾ D. Wright, J. Chem. Soc. 1963, 1769.

Ergebnisse

Um das Schema von *Stevens* und *Wright*^{1, 2)} zu prüfen, wurden die Co-Verbindungen **3b**, **4b**, **5b** hergestellt.

3b wird durch Hydroxylierung von Colupulon (**1b**) mit „Caroat“^{*)} in gepuffertem alkalischen Medium hergestellt. Man kann es ebenso mit Persäuren wie z. B. *m*-Chlorperbenzoesäure oder Peressigsäure darstellen. Es ist gegen Oxidation wesentlich beständiger als Lupulon und kann z. B. bei Raumtemperatur monatelang an der Luft ohne Veränderung aufbewahrt werden. Dagegen ist **3b** äußerst empfindlich gegen Alkali. Von 0.01 N NaOH wird es bei Raumtemperatur innerhalb weniger Minuten vollständig zu **4b** isomerisiert.

4b fällt bei der Isomerisierung von **3b**, die entweder mit Alkali oder katalytisch⁴⁾ durchgeführt wird, normalerweise als fast farbloses semikristallines Öl an, das nur äußerst schwierig kristallisiert. In reinster Form bildet es niedrig schmelzende Nadeln. Die Stabilität gegen Oxidation und Alkaliabbau entspricht etwa dem Isohumulon.

5b erhält man durch kurzes Kochen von **4b** in alkalischer Lösung. Die Verbindung ist bereits bekannt und wird gewöhnlich durch Reduktion von Cohulupon (**6b**) mit Natriumborhydrid dargestellt⁵⁾. Sie stellt ein fast farbloses Öl dar.

Alle drei Verbindungen fallen nach den obigen Herstellungsmethoden als Racemate an, wie sich aus den NMR-Spektren ergibt.

Überraschenderweise zeigte sich nun, daß keine der drei Verbindungen unter den Bedingungen der Autoxidation²⁾ zu Cohulupon (**6b**) abgebaut wird. Daraus muß geschlossen werden, daß die Lupulon-Oxidation zu Hulupon nicht den Weg A einschlägt.

Ich danke Fräulein *A. K. Probst* für ihre praktische Unterstützung sowie Herrn *A. Hartl*, Atlantic Research Institute Ltd., für die Diskussion der Ergebnisse.

Experimenteller Teil

6-Hydroxycolupulon (3b): Man löst 4.0 g Colupulon (**1b**) (10 mmol) in 0.5 M Pufferlösung (Trinatriumphosphat/Dinatriumhydrogenphosphat 1:1) unter Rühren und leichtem Erwärmen, filtriert und tropft unter Rühren und Kühlen mit Eis langsam 12–15 mmol Kaliummonopersulfat zu. Es bildet sich dabei ein harzartiger weißer Niederschlag. Nach beendeter Reaktion säuert man auf pH 3 an, löst das Harz in Methanol und extrahiert zweimal mit je 100 ml *n*-Hexan. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man 3.6–3.8 g (86–91%) fast farbloses Öl, das beim Aufbewahren im Kühlschrank langsam kristallisiert. Nach Umkristallisation aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 48°C. Der R_F -Wert auf gepufferten Kieselgelplatten (pH 6 Phosphatpuffer, Laufmittel Benzol/*tert*-Butylalkohol 4:1) entspricht dem von **1b**, doch unterscheidet sich **3b** durch die ziegelrote Farbe mit FeCl_3 . pK_s 6.8–6.9 (80proz. Methanol; Lupulon pK_s 5.9). – Das UV-Spektrum ist typisch für ein tetrasubstituiertes Acylphloroglucin: λ_{\max} 284 nm ($\epsilon = 9350$), 240 (8220), λ_{\min} 261 (6250) in saurem Methanol; λ_{\max} 280 nm (15300), λ_{\min} 237 (6050) in alk. Methanol. NMR (CCl_4):

*) Produkt der Firma Degussa: Aktiver Bestandteil KHSO_5 .

3) *J. P. Regan*, Eur. Brew. Conv., Congr. 1969 (Pub. 1970), 12, 471–80.

4) *H. Köller*, Tetrahedron Lett. **1968**, 4317.

5) *J. S. Burton* und *R. Stevens*, J. Chem. Soc. **1963**, 4382.

δ 1.15 und 1.30 ppm (zwei d) ($J = 7$ Hz) [6]; 1.4–1.8 (m) [18]; 2.6 (m) [6]; 3.35 (q + s) [2]; 4.85 (m) [3]. — IR: 3450, 1730, 1675 cm^{-1} . — Massenspektrum: m/e 416 (30%) (M^+); 348 (46%); 347 (53%); 329 (26%) 280 (100%); 279 (65%).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (416.5) Ber. C 72.08 H 8.71 Gef. C 71.89 H 8.88

5-(3-Methyl-2-butenyl)isocohumulon (**4b**): Man löst 4.16 g (10 mmol) **3b** in 120 ml Methanol, versetzt mit 4 g Magnesiumacetat und 8 g Natriumacetat und erwärmt unter Stickstoff zum Sieden. Man verfolgt die Umsetzung dünn-schichtchromatographisch (ca. 40 min). Nach Abkühlen säuert man mit 2 N H_2SO_4 an, verdünnt mit 200 ml Wasser und extrahiert 3 mal mit je 100 ml *n*-Hexan. Nach Trocknen und Eindampfen verbleiben 3.95 g **4b** (95%) als schwach gelbliches Öl, das im Kühlschrank semikristallin wird. Aus Hexan (Gefrierschrank) farblose nadelige Kristalle, Schmp. 44–45°C, R_F auf pH 6-Kieselgelplatten wie Humulon, Farbe mit FeCl_3 ziegelrot. pK_s 4.0 (Isohumulon 3.4). — Das UV-Spektrum ist ein Isohumulonspektrum: λ_{max} 276 nm ($\epsilon = 10700$), 224 (9180), λ_{min} 252 (6470) in saurem Methanol; λ_{max} 279 nm (sh) (12500), 254 (15800) in alkal. Methanol. — NMR (CCl_4): δ 1.13 und 1.18 ppm (zwei d) ($J = 7$ Hz) [6]; 1.45–1.75 (m) [18]; 2.35 (m) [4]; 3.37 (d) [2]; 3.42 (q) [1]; 5.12 (m) [3]. — IR: 3450, 2980, 2920, 1720, 1700, 1625 cm^{-1} . — Massenspektrum: m/e 416 (43%) (M^+); 347 (43%); 320 (8%); 251 (100%).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (416.5) Ber. C 72.08 H 8.71 Gef. C 71.95 H 8.81

5-(3-Methyl-2-butenyl)humulinsäure (**5b**): Man kocht **4b** in 0.1 N NaOH 15–30 min unter Rückfluß. Nach Ansäuern und Extrahieren mit Hexan erhält man **5b** als hellgelbes Öl in fast reiner Form. Zur weiteren Reinigung chromatographiert man über acetyliertes Polyamid (Laufmittel Hexan). Die Verbindung konnte nicht kristallisiert werden. R_F und Farbe mit FeCl_3 wie **4b**. pK_s 4.7–4.8 (Humulinsäure 4.0). — UV und IR siehe l. c.⁵⁾. — NMR (CCl_4): δ 1.13 und 1.15 (zwei d) ($J = 7$ Hz) [6]; 1.5–1.7 (m) [12]; 2.42 (m) [4]; 3.5 (q+s) [2]; 4.11 (s) [1]; 5.0 (m) [2]. — Massenspektrum: m/e 320 (48%) (M^+); 251 (100%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (320.4) Ber. C 71.20 H 8.82 Gef. C 71.05 H 8.78

[468/72]