

DIE KATALYTISCHE BESCHLEUNIGUNG DER ISOMERISIERUNG
VON HUMULON ZU ISOHUMULONEN DURCH METALLIONEN

Horst Köller

Atlantic Research Institute Ltd.

Forschungsinstitut München, Georg Reismüllerstr. 7

(Received in Germany 5 July 1968; received in UK for publication 10 July 1968)

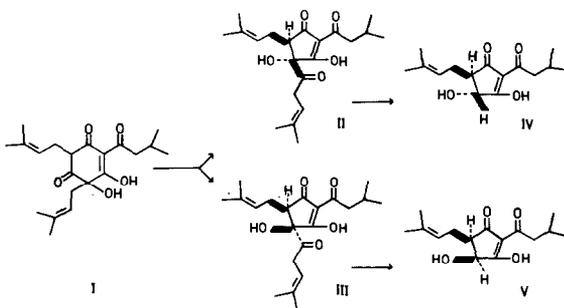
Die Isomerisierung des Hopfenbitterstoffes Humulon (I) zu den intensiv bitteren und auch pharmakologisch wirksamen Isohumulonen (II, III) läßt sich in wässrigen, alkoholischen Lösungen (pH 5-8) durch Zusatz von mehrwertigen Metallionen erheblich beschleunigen.

Zur präparativen Darstellung der Isohumulone dient die Umsetzung von Humulon in wässrigen, alkalischen Lösungen (100°C; 20 min.; pH 10); mit zunehmendem pH-Wert der Reaktionslösung findet aber Weiterreaktion zu den nicht bitteren Humulinsäuren (IV, V) statt (1).

Die durch Metallionen katalysierte Humulonumlagerung dagegen liefert in kurzer Reaktionszeit (10 min.) und quantitativer Ausbeute die stereoisomeren Isohumulone (II, III) ohne Bildung von Neben- oder Folgeprodukten (2).

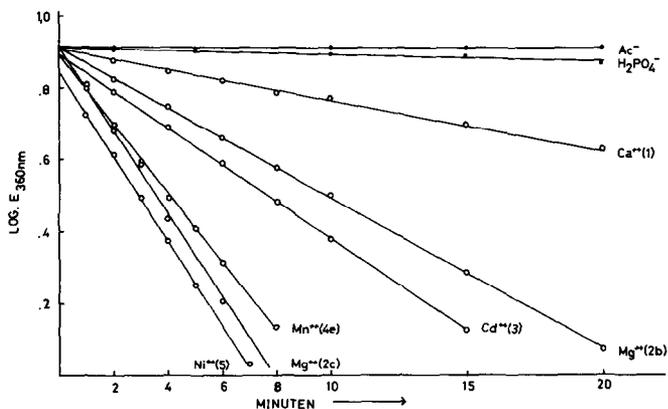
Hier soll zunächst über eine reaktionskinetische Untersuchung der Einwirkung von mehrwertigen

Metallkationen auf die Isomerisierung von Humulon berichtet werden. Die Reaktionsbeschleunigung durch die Kationen: Ca^{++} , Mg^{++} , Cd^{++} , Mn^{++} und Ni^{++} wurde in Natriumacetatlösungen (0,1 M/l; Wasser-Methanol 85:15) bei 80°C und 70°C gemessen. Die spektralphotometrisch verfolgte Abnahme der Humulonkonzentration (7×10^{-5} M/l) verläuft bei konstantem pH-Wert, konstanter Acetationen- und konstanter Metallionenkonzentration nach einem Zeitgesetz



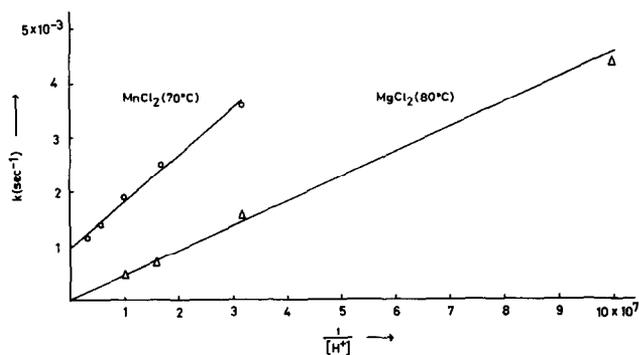
1. Ordnung.

Abb. 1
Beschleunigung der Humulon-
umlagerung durch Metall-
ionen (vgl. Tabelle 1)



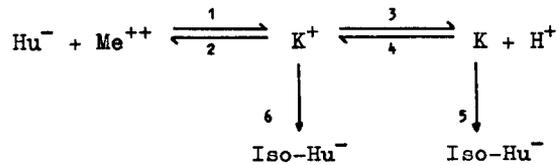
Mit steigender Konzentration der Reaktionslösung an OH⁻-Ionen nimmt die Geschwindigkeit der Humulonumlagerung je nach zugesetztem Metallion unterschiedlich zu (Abb.2, Tabelle 1).

Abb. 2



Die katalytische Beschleunigung der Metallkationen auf die Humulonisomerisierung nimmt bei konstantem pH-Wert und konstanter Acetationenkonzentration in der Reihe der Kationen Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Cd⁺⁺, Mn⁺⁺ und Ni⁺⁺ stark zu. Da die Reaktionsbeschleunigung dieser Kationen erst ab pH 5-6 merklich einsetzt, scheinen die Kationen mit dem Humulation und nicht mit dem neutralen Humulonmolekül ($pK_a = 5,5$ (1a)) in eine Wechselwirkung zu treten, die über eine rein elektrostatische Beeinflussung hinausgeht. Wir vermuten, daß Komplexbildung zwischen Kation und Humulation eintritt. Darüber hinaus scheinen auch Salzeffekte die Reaktion zu beeinflussen, da die Reaktionsgeschwindigkeit mit Erhöhung der Pufferkonzentration je nach zugesetztem Kation unterschiedlich abfällt. Eine genauere Untersuchung dieser Effekte muß einer späteren Arbeit vorbehalten werden.

Folgendes Reaktionsschema stimmt mit den bisherigen Ergebnissen überein:



Hierzu bedeuten Hu^- das Humulation, Me^{++} die Metallkationen, K^+ und K die dissoziierte und undissoziierte Form des als Zwischenprodukt der katalytischen Reaktion angenommenen Komplexes und Iso-Hu^- das Isohumulation. Wenn die Gleichgewichte 1-2 und 3-4 während der gesamten Reaktion eingestellt sind und die Zwischenprodukte nur in kleiner Konzentration vorliegen, läßt sich die experimentelle Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung darstellen durch:

$$\begin{array}{l}
 7. \quad k = \frac{A}{\text{H}^+} + B \qquad 8. \quad A = \frac{k_5}{K_{1,2} \cdot K_{3,4}} \cdot b \qquad 9. \quad B = \frac{k_6}{K_{1,2}} \cdot b \\
 (b = \text{Metallionenkonzentration})
 \end{array}$$

Im Falle der durch Magnesiumionen katalysierten Isomerisierung ist $B \ll \frac{A}{\text{H}^+}$ im untersuchten pH-Bereich (vgl. Abb. 2, Tabelle 1). Kinetisch äquivalent mit dem angegebenen Reaktionsschema wäre die Formulierung von 3:



Zu diskutieren wären ferner auch die Bildung von Acetatkomplexen der Metallionen, doch sollen diese Einzelheiten hier nicht näher betrachtet werden.

Für erfolgreiche experimentelle Unterstützung danke ich Frau W. Grammüller, für die Diskussion der Ergebnisse bin ich den Herren Drs. G.v. Büнау, M.P.I. Mülheim-Ruhr, G. Kirchner und A. Hartl, A.R.I., zu Dank verpflichtet.

Tabelle 1

Geschwindigkeitskonstanten und Halbwertszeiten der durch Metallionen katalysierten Humulonisomerisierung in Natriumacetatlösung (0,1 M/l) unter N_2 .

Kurven Abb. 1	Metallsalz 10^{-2} M/l	ph,	Temp. °C	t 1/2	k · 10 ³ sec ⁻¹	A/b · 10 ⁹ sec ⁻¹ c)
H ₂ PO ₄ ⁻	a) _	5,5,	98,5	2 Stdn	0,09 ± 0,01	
Ac ⁻	_	7,0,	80	6 Stdn	0,018 ± 0,005	
1	CaCl ₂	8,0,	80	22 Min.	0,53 ± 0,03	
2 a	MgCl ₂	7,0,	80	25 Min.	0,47 ± 0,03	4,7
2 d	"	7,2,	80		0,70 ± 0,05	4,4
2 b	"	7,5,	80	7,3 Min.	1,59 ± 0,03	5,0
2 c	"	8,0,	80	2,6 Min.	4,4 ± 0,3	4,4
2 e	5 · 10 ⁻³ M/l	7,5,	80		0,67 ± 0,03	4,2
2 f	10 ⁻³ M/l	7,5,	80		0,14 ± 0,02	4,4
3	CdCl ₂	7,0,	70	5,9 Min.	1,96 ± 0,03	B/b d)
4 a	MnCl ₂	6,5,	70	10 Min.	1,15 ± 0,04	6,3
4 b	"	6,75,	70		1,40 ± 0,07	8,0 9,5 · 10 ⁻²
4 c	"	7,0,	70	6 Min.	1,9 ± 0,1	9,5 1 · M ⁻¹ · sec ⁻¹
4 d	"	7,22,	70		2,50 ± 0,05	9,3
4 e	"	7,5,	70	3,2 Min.	3,6 ± 0,2	8,4
5	NiSO ₄	6,5,	70	2,5 Min.	4,5 ± 0,1	

a) Reaktion in Phosphatpuffer (0,1 M/l) ohne Zusatz von Na-acetat ausgeführt.

c) Gleichung 8 d) Gleichung 9

Literatur:

1. Umfassende Uebersichten über die Chemie der Hopfenbitterstoffe geben:

a) R. Stevens, Chem.Rev. 67, 19 (1967)

b) P.R. Ashurst, Fortschritte der Chemie org. Naturstoffe,
Bd. XXV, 63 - 89. Springer Verlag (1967)

2. H. Köller, Publikation in Vorbereitung