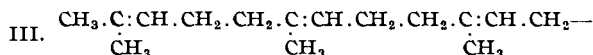
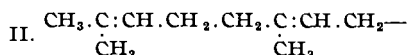
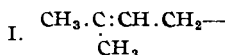


452. Ernst Späth und Johann Bruck: Konstitution und Synthese des Foeniculins (VIII. Mittel. über natürliche Äther von Phenolen mit prenologen Alkoholen *).

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 19. November 1938.)

Von L. Ruzicka¹⁾ stammt die Auffassung, daß als Aufbauprinzip der Terpene, Sesquiterpene, Polyterpene und verschiedener anderer Körperklassen der Isopren-Gruppierung eine wichtige Rolle zukommt. Auch von anderen Autoren sind ähnliche Überlegungen ausgesprochen worden²⁾. In der Reihe der natürlichen Cumarine, die besonders in unserem Laboratorium bearbeitet worden sind, wurde gleichfalls eine auffällige Regelmäßigkeit beobachtet: Als Seitenketten der natürlichen Cumarine kommen häufig, bald an Sauerstoff ätherartig, bald an Kohlenstoff direkt gebunden, die folgenden Reste vor:



II stellt den Rest des Geraniols vor, III den des Farnesols; für den primären Alkohol, welcher den Rest I enthält und der demnach γ, γ -Dimethyl-allylalkohol ist, schlagen wir die Bezeichnung Prenol vor, um dessen nahe Verwandtschaft zum Isopren zum Ausdruck zu bringen. Der Rest I erhält damit den Namen Prenyl. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß sich I, II und III jeweils um eine Gruppe C_5H_8 mit gesetzmäßig angeordneter Doppelbindung und seitenständiger Methylgruppe unterscheiden. Die gleiche Beziehung wie bei den diese Reste enthaltenden Alkoholen herrscht auch zwischen den zugehörigen Säuren (z. B. Angelicasäure, Geraniumsäure), man könnte daher die Glieder dieser Reihen in Anlehnung an das Wort Homologe als Prenologe bezeichnen. In den natürlichen Cumarinen kommen nicht allein unveränderte prenologe Ketten vor, sondern es finden sich auch Vertreter dieser Naturstoffklasse, in welchen diese Seitenketten cyclisiert sind, so daß z. B. Isopropyl-furocumarine und Dimethyl-chromeno-Gruppierungen entstehen, ferner gibt es noch Cumarine, in welchen die ungesättigten Reste mit Sauerstoff beladen als Oxyde (Oxypeucedanin), Dirole (Toddalolacton) oder in anderer Weise (Ostruthol) auftreten.

Unter den genannten Abkömmlingen der natürlichen Cumarine interessierten uns im vorliegenden Falle besonders die, welche einen prenologen

* I. Mittel.: B. **66**, 914 [1933]; II.: B. **66**, 1137 [1933]; III.: B. **66**, 1146 [1933]; IV.: B. **66**, 1150 [1933]; V.: B. **68**, 1123 [1935]; VI.: B. **70**, 2272 [1937]; VII.: B. **71**, 1667 [1938].

¹⁾ Helv. chim. Acta **5**, 354 [1922].

²⁾ F. G. Fischer, L. Ertel u. K. Löwenberg, B. **64**, 30 [1931]; H. Emde, Helv. chim. Acta **14**, 888 [1931]; Th. Wagner-Jauregg, A. **496**, 52 [1932].

Rest ätherartig an Phenolsauerstoff gebunden enthalten. Solche Äther sind von uns zum ersten Male als Naturprodukte erhalten und erkannt worden. Einfachere aromatische Verbindungen, welche solche ätherartig gebundenen Prenyl- oder Poly-prenyl-Reste besitzen, sind bisher noch nicht in der Pflanzenwelt aufgefunden worden.

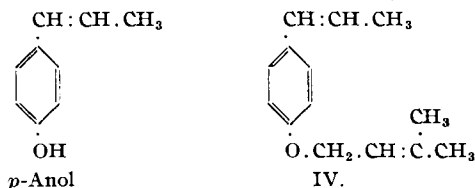
Bei der Suche nach solchen Stoffen erregte eine interessante Arbeit von E. Takens³⁾, die vor längerer Zeit veröffentlicht worden ist, unsere Aufmerksamkeit. Dieser Autor hat aus dem Nachlauf des Fenchel- und des Sternanis-Öles nach Abtrennung von Anisaldehyd und Anethol eine charakteristische Verbindung isoliert, welche bei 5 mm und 147° destillierte, einen Erstarrungspunkt von 21.5° zeigte, $d_{15} = 0.967$ besaß und keine optische Aktivität aufwies. Die Verbindung hatte einen schwachen und faden Geruch, der entfernt an die höheren Äther des Eugenols erinnerte. Die Analyse stimmte auf die Formel $C_{14}H_{18}O$. Beim Erhitzen auf 260° entstand ein Phenol, das mit dem *p*-Anol identisch war. Vergleicht man die Formel der Verbindung von Takens, $C_{14}H_{18}O$, mit der des *p*-Anols, $C_9H_{10}O$, so ergibt sich eine Differenz von C_5H_8 . Dieser Befund macht wahrscheinlich, daß der beim Erhitzen des Naturstoffes abgesprengte Rest Isopren sein könnte, und daß diese Verbindung demnach den Prenyläther des *p*-Anols vorstelle. Hr. Dr. Takens hat uns letzthin mitgeteilt, daß er das Auftreten von Isopren bei der Spaltreaktion wahrscheinlich gemacht hat. Da uns dieser Autor 20 g der von ihm aufgefundenen Verbindung in dankenswerter Weise zur Verfügung stellte, waren wir imstande, unsere Vermutungen experimentell zu überprüfen. Die übersandte Verbindung wurde mit Rücksicht auf das Vorkommen im Fenchel (*Foeniculum vulgare* Mill.) als Foeniculin bezeichnet.

Das Foeniculin erhielten wir durch Umlösen aus 90-proz. Äthylalkohol bei —80° und Destillation bei 1 mm zunächst als wasserhelles Öl, das beim Abkühlen leicht krystallisierte und dann bei 23.5—24.5° wieder flüssig wurde. Die Analyse führte zu einer vollen Bestätigung der Bruttoformel $C_{14}H_{18}O$, die Takens aufgestellt hatte. Ebenso wie Takens erhielten wir bei der thermischen Spaltung des Foeniculins *p*-Anol. Unsere Verbindung nahm bei der katalytischen Hydrierung die für 2 Doppelbindungen erwartete Menge Wasserstoff auf. Durch Destillation des flüssigen Tetrahydro-foeniculins mit konstant siedender Jodwasserstoffsäure wurden zwei Spaltprodukte erhalten: Das in Alkali lösliche Dihydro-*p*-anol und Isoamyljodid. Das Phenol wurde durch die Darstellung einer Bromverbindung mit dem *p*-*n*-Propyl-phenol identifiziert. Das Isoamyljodid wurde durch Addition an Trimethylamin und Umsetzung mit Natriumpikrat in das charakteristische Trimethyl-isoamyl-ammoniumpikrat übergeführt und so nachgewiesen. Dieses Salz schmolz ebenso wie ein Vergleichspräparat bei 109—110°.

Da diese Abbauergebnisse die von uns angenommene Formel IV des Foeniculins in hohem Grade stützen, haben wir die Synthese des Äthers IV vorgenommen. Wir brachten das Natriumsalz des *p*-Anols in methanolischer Lösung mit Prenylbromid unter milden Bedingungen zur Reaktion, befreiten das Reaktionsgemisch von phenolischen Anteilen und erhielten in

³⁾ Die Riechstoffind. 4, 8 [1929] (C. 1929 I, 1755).

guter Ausbeute einen *p*-Anol-prenyl-äther, der durch Umlösen aus 90-proz. Äthylalkohol rein vom Schmp. 23.5—24.5° erhalten werden konnte. Gleiche Teile dieser Verbindung und von Foeniculin schmolzen im Gemisch bei derselben Temperatur. Damit ist auf synthetischem Wege erwiesen, daß diesem Naturstoff die Konstitution IV zukommt und daß er zur Gruppe der natürlichen Prenyl-äther gehört.



Eine charakteristische Eigentümlichkeit dieser Prenyläther ist ihre leichte Spaltbarkeit durch Eisessig, der eine geringe Menge Schwefelsäure enthält, und die Zersetzungsfähigkeit beim Erhitzen, wobei entweder Wanderung des Prenylrestes von Sauerstoff an Kohlenstoff erfolgt, oder Abspaltung unter Bildung von Isopren eintritt. Wahrscheinlich kommen Prenyl- oder Poly-prenyl-äther weit verbreitet im Pflanzenreich vor. Bei den systematischen Untersuchungen der Pflanzen auf diese Verbindungen wird ihre leichtere Zersetzlichkeit und ihre thermische Unbeständigkeit berücksichtigt werden müssen.

Beschreibung der Versuche.

Das von Dr. E. Takens (Amsterdam) übersandte Foeniculin wurde aus 90-proz. Alkohol unter Kohlensäureschnee-Alkohol-Kühlung umgelöst und bei 0.04 mm und 130—135° (Luftbad) überdestilliert. Das wasserhelle Destillat konnte leicht zum Erstarren gebracht werden und schmolz bei 23.5—24.5° (Vak.-Röhrchen).

4.320 mg Sbst.: 13.210 mg CO₂, 3.460 mg H₂O.

C₁₄H₁₈O. Ber. C 83.11, H 8.97. Gef. C 83.40, H 8.96.

2 g Foeniculin wurden in methanol. Lösung bei Gegenwart von Pd-Mohr katalytisch hydriert. Aufgenommen wurden 541 ccm Wasserstoff bei 740 mm und 18° (ber. für 2 Doppelbindungen: 486 ccm). Das Tetrahydrofoeniculin stellt ein bei 0.03 mm und 100—110° (Luftbad) übergehendes Öl vor.

5.774 mg Sbst.: 17.270 mg CO₂, 5.385 mg H₂O.

C₁₄H₂₂O. Ber. C 81.49, H 10.75. Gef. C 81.57, H 10.43.

1 g Tetrahydrofoeniculin wurde mit 15 ccm Jodwasserstoffsäure (*d* 1.7) versetzt und durch einen aufgeschliffenen Dephlegmator langsam am absteigenden Kühler destilliert. Das Destillat wurde mit Wasser auf 60 ccm verdünnt und mit 40 ccm Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde durch Behandeln mit wenig Bisulfitlösung entfärbt und 2-mal mit 3-proz. Kalilauge ausgeschüttelt (alkalische Lösung L). Der Äther wurde getrocknet

und mit 2 ccm absol. Trimethylamin in einer Bombe 14 Stdn. auf 100° erhitzt. Die an der Bombenwandung abgeschiedenen Krystalle wurden aus Methanol-Äther umgefällt, im Eisschrank krystallisieren gelassen und mit wäßriger Natriumpikrat-Lösung umgesetzt. Schmp. 109—110°, keine Depression im Gemisch mit synthet. Trimethyl-isoamyl-ammonium-pikrat.

3.487 mg Sbst.: 5.980 mg CO₂, 2.035 mg H₂O.

C₁₄H₂₂O₇N₄. Ber. C 46.90, H 6.19. Gef. C 46.77, H 6.53.

Die alkalische Lösung L wurde angesäuert, ausgeäthert und der Ätherrückstand bei 1 mm und 95—100° (Luftbad) übergetrieben. Das erhaltene Dihydro-*p*-anol (*p-n*-Propylphenol) wurde mit der 6-fachen Menge Brom (in Form von 2-proz. Bromwasser) bei 20° längere Zeit kräftig geschüttelt, 20 Stdn. stehen gelassen und die ausgeschiedene Bromverbindung bei 1 mm und 110—115° (Luftbad) übergetrieben. Sie schmolz nach dem Umlösen aus Petroläther bei 93—94°. In gleicher Weise wurde synthet. Dihydro-*p*-anol bromiert; das erhaltene Bromderivat erwies sich durch Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit dem bromierten Spaltprodukt des Tetrahydro-foeniculins. Über ein Bromierungsprodukt des Dihydro-*p*-anols hat auch A. Klages⁴⁾ berichtet.

Zur Synthese des Foeniculins gingen wir vom *p*-Anol aus, das nach der Methode von E. Späth⁵⁾ aus Anethol mit einer Ausbeute von 35% glatt darstellbar ist. 2 g *p*-Anol wurden in einer Lösung von 0.4 g Natrium in 6 ccm Methanol gelöst und 2 ccm Prenylbromid (γ,γ-Dimethyl-allylbromid) zugefügt. Sofort trat Reaktion unter Erwärmung und Abscheidung von KBr ein. Nach 12-stdg. Stehenlassen bei 20° wurde 1 Stde. auf 70° erwärmt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mehrmals mit 3-proz. Lauge und einmal mit gesättigter Lauge ausgeschüttelt, um unverändertes *p*-Anol sicher zu entfernen. Der Ätherrückstand wurde bei 0.04 mm und 130—140° (Luftbad) übergetrieben (1.95 g) und 2-mal aus 90-proz. Alkohol unter Tiefkühlung umkrystallisiert. Die erhaltene Verbindung ging im Hochvakuum als farbloses Öl über, das leicht krystallisierte. Schmp. 23.5—24.5°; im Gemisch mit natürlichem Foeniculin trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

4.721 mg Sbst.: 14.410 mg CO₂, 3.840 mg H₂O.

C₁₄H₁₈O. Ber. C 83.11, H 8.97. Gef. C 83.25, H 9.10.

⁴⁾ B. **32**, 1436 [1899].

⁵⁾ Monatsh. Chem. **35**, 326 [1914].