

geschiedenen Kristalle abgesaugt und aus Äther sowie mehrmals aus Benzol/Äthanol umkristallisiert. Glänzende Blättchen vom Schmp. 150–151°, $[\alpha]_D^{20} -13,9^\circ$ (in Chloroform, $c = 0,680$ g/100 ml).

0,5 g des Benzoessäureesters wurden mit 20 ml 5proz. alkohol. Kalilauge 1 Std. unter Rückfluß erhitzt und das Sterin durch Wasserzusatz ausgefällt. Schmp. 139–140° (aus absol. Alkohol), $[\alpha]_D^{20} -36,7$ (in Chloroform, $c = 0,558$ g/100 ml).

Ein Vergleichspräparat von β -Sitosterin wurde in gleicher Weise ins Benzoat überführt und wieder verseift. Schmelzpunkt und Spezifische Drehung beider Stoffe waren identisch mit den oben angegebenen Werten. Übereinstimmend waren auch die IR-Spektren der beiden Benzoessäureester (Abb. 3).

1785. K. E. Schulte und N. Jantos*)

Synthese des 2-Propinyl-5-formyl-thiopens (Junipal)**)

Aus der Abteilung II des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 27. Februar 1959)

Aus den wasserdampfflüchtigen Anteilen der Stoffwechselprodukte von *Daedalea juniperina* Murr. haben J. H. Birkinshaw und P. Chaplen¹⁾ neben Anisaldehyd zwei schwefelhaltige Verbindungen isoliert. Für eine dieser Schwefelverbindungen, die als Junipal bezeichnet wurde, konnte durch Abbaureaktionen die Konstitution eines 2-Propinyl-5-formyl-thiophen (I) bewiesen werden. Im Rahmen von Untersuchungen über ungesättigte Thiolactone²⁾ und alkinylsubstituierte Thiophene stellten wir u. a. auch das Junipal dar, dessen Synthese u. W. bisher noch nicht beschrieben wurde.

Die Substanz ist zugänglich durch Einführung der Formyl-Gruppe in das 2-(α -Propinyl)-thiophen (II). Letztere Verbindung wurde auf folgendem Wege gewonnen:

Nach einer von W. S. Emerson u. T. M. Patrick³⁾ für die Darstellung von 2-Vinyl-thiophen angegebenen Methode ist auch das 2-Propenyl-thiophen (III) zugänglich. In eine konzentrierte Suspension von Propionaldehyd und Thiophen in konz. Salzsäure wird Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Das entstehende 2-(1-Chlorpropyl-1)-thiophen wird in Pyridin eingetropft; es entsteht 2-Propenyl-thiophen, eine blaßgelb gefärbte, aromatisch riechende Flüssigkeit, die sich an der Luft unter Braunfärbung zersetzt. Mit Kaliumpermanganat in Aceton entsteht daraus die Thiophen-(2)-carbonsäure, die schon länger bekannt ist.⁴⁾ Die Überführung des 2-Propenyl-thiophens in das Dibromderivat⁵⁾ und anschließende Abspaltung

*) Teil der Dissertation N. Jantos, Freie Universität Berlin, 1959.

***) Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. P. Kaufmann zum 70. Geburtstag gewidmet.

1) J. H. Birkinshaw und P. Chaplen, *Biochem. J.* 60, 255 (1955).

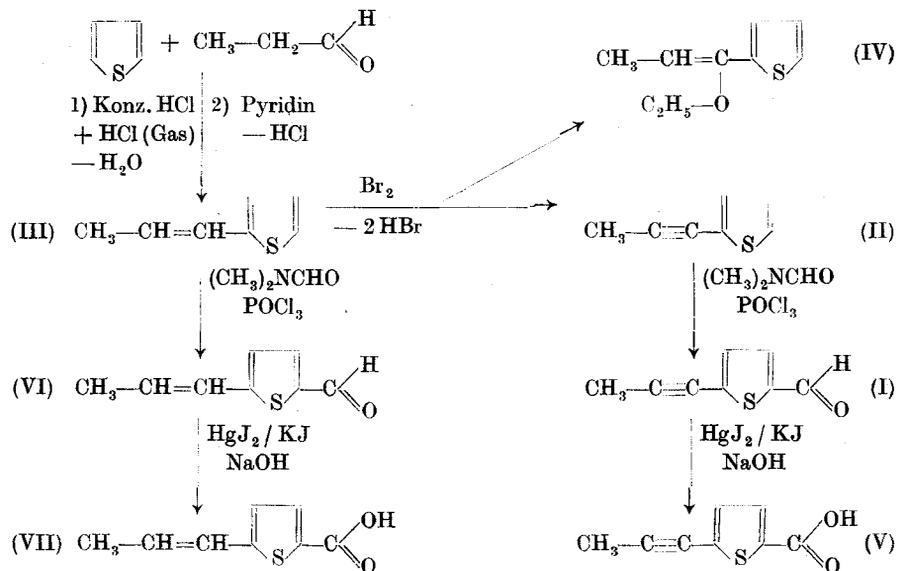
2) K. E. Schulte und N. Jantos, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges.*, 292/64, 221 (1959).

3) W. S. Emerson und T. M. Patrick, *J. org. Chemistry* 13, 729 (1948).

4) K. Egli, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 18, 546 (1885); K. W. Rosenmund und E. Struck, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 52, 1749 (1919); H. D. Hartough und L. G. Conley, *J. Amer. chem. Soc.* 69, 3096 (1947).

5) H. Keskin, R. E. Miller und F. F. Nord, *J. org. Chemistry* 16, 199 (1951).

von Bromwasserstoff nach *J. V. Nef*⁶⁾ mit Kaliumhydroxyd in alkoholischer Lösung führt zum 2-Propinyl-thiophen, einem farblosen Öl, aus dem bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton ebenfalls die Thiophen-(2)-carbonsäure erhalten wird. Als Nebenprodukt entsteht bei der Bromwasserstoffabspaltung nach *Nef* durch Anlagerung von Äthylalkohol an die Dreifachbindung das 2-(Äthoxy-propenyl)-thiophen (IV). Aus letzterem bildet sich bei der Behandlung mit verdünnter Schwefelsäure in der Wärme das 2-Propionyl-thiophen, das nach *H. D. Hartough* u. *A. I. Kossak*⁷⁾ aus Thiophen, Propionsäure und Phosphorpentoxyd in Benzol-Lösung ebenfalls zugänglich ist.



In das erhaltene 2-Propinyl thiophen läßt sich die Formylgruppe in 5-Stellung nach *E. Campaigne* u. *W. L. Archer*⁸⁾ mit Dimethylformamid in Phosphoroxychlorid einführen. Das erhaltene 2-Propinyl-5-formyl-thiophen (Junipal) ist ein gelbes Öl, das sich durch einen süßlichen Geruch auszeichnet und nicht zur Kristallisation zu bringen ist. Die dargestellte Verbindung besitzt die gleichen Eigenschaften wie die von *J. H. Birkinshaw* u. *P. Chaplen* für das Stoffwechselprodukt von *Daedalea juniperina* Murr. beschriebenen. Für das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Substanz wurde jedoch ein etwas höherer Schmelzpunkt gefunden: 172° (165°); UV-Max. 250, 320, 395 m μ . Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht daraus die Thiophen-(2.5)-dicarbonsäure, die schon bekannt ist.⁹⁾ Bei der

⁶⁾ *J. V. Nef*, Liebigs Ann. Chem. 308, 269 (1889).

⁷⁾ *H. D. Hartough* und *A. I. Kossak*, J. Amer. chem. Soc. 69, 3098 (1947), U.S.Pat. 2 478 484 v. 9. 8. 1949.

⁸⁾ *E. Campaigne* und *W. L. Archer*, J. Amer. chem. Soc. 75, 989 (1953).

⁹⁾ *E. Schleicher*, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 3020 (1885); *I. M. Griffing* und *L. F. Salisbury*, J. Amer. chem. Soc. 70, 3416 (1948).

Oxydation nach *J. Doeuve*¹⁰⁾ entsteht die 2-Propenyl-thiophen-(5)-carbonsäure (V).

Auf dem gleichen Wege ließ sich auch das 2-Propenyl-5-formyl-thiophen (VI) und die zugehörige 2-Propenyl-thiophen-(5)-carbonsäure (VII) darstellen.

Beschreibung der Versuche

2-(α -Propenyl)-thiophen

In eine Mischung von 168 g (2 Mol) Thiophen, 111 g (1,9 Mol) Propionaldehyd und 150 ml konz. HCl wurde unter Rühren bei 10–12° Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Der Kolbeninhalt wurde anschließend auf Eis gegossen und die organische Phase mehrmals mit 200 ml Eiswasser gewaschen. Die organische Schicht wurde nun unter Kühlung zu 158 g Pyridin, welche 1 g α -Nitroso- β -naphthol enthielten, tropfenweise hinzugefügt und über Nacht stehen gelassen. Die Destillate einer Vorfraktionierung (aufgefangen über α -Nitroso- β -naphthol) wurden vereinigt und auf eine Mischung von zerstoßenem Eis mit konz. Salzsäure gegossen. Die organische Phase wurde mit verdünnter Salzsäure und anschließend mit verdünntem Ammoniak gewaschen. Nach der Trocknung über Natriumsulfat wurde im Vakuum fraktioniert.

Ausbeute: 56,2 g (22,6% d. Th.) 2-(α -Propenyl)-thiophen, Sdp.₃₄ 84–85°, n_D^{20} 1,5730.

C_7H_8S (124,19)	ber.: C 67,73%	H 6,49%	S 25,82%
	gef.: C 67,75%	H 6,49%	S 27,50%

Thiophen-(2)-carbonsäure

1 g (0,008 Mol) 2-(α -Propenyl)-thiophen wurde in 100 ml Aceton gelöst und in der Kälte solange mit fein pulverisiertem Kaliumpermanganat versetzt, bis die violette Farbe etwa 3 Stunden lang bestehen blieb. Der dunkelbraune Niederschlag wurde abgesaugt und mit warmem Wasser extrahiert. Beim Ansäuern des wäßrigen Auszuges schied sich die Thiophen-(2)-carbonsäure in farblosen Nadeln ab. Die in der Mutterlauge zurückbleibende Substanz wurde mittels Ätherextraktion gewonnen und das Ganze aus heißem Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 0,62 g (59,9% d. Th.) Thiophen-(2)-carbonsäure, Schmp. 126–127° (Lit. 126,5°⁴⁾).

2-(α -Propenyl)-5-formyl-thiophen

Aus 23 g (0,19 Mol) 2-(α -Propenyl)-thiophen, 17,1 g (0,24 Mol) Dimethylformamid und 35,5 g (0,23 Mol) Phosphoroxychlorid wurde in der beim Junipal beschriebenen Weise die Formylverbindung hergestellt.

Ausbeute: 16,3 g (57,1% d. Th.) 2-(α -Propenyl)-5-formyl-thiophen, gelbes Öl von cumarinartigem Geruch, Sdp._{0,15} 68–69°, gibt durch Kaliumpermanganat-Oxydation Thiophen-(2.5)-dicarbonsäure.

Phenylhydrazon: gelbe Blättchen (aus Methanol, unter Stickstoff), Schmp. 171–172°

$C_{14}H_{14}N_2S$ (243,33)	ber.: C 69,38%	H 5,82%	S 13,23%
	gef.: C 69,37%	H 5,83%	S 13,14%

Semicarbazon: gelbe Blättchen (aus Methanol), Schmp. 210–212°

$C_9H_{11}ON_3S$ (209,26)	ber.: C 51,66%	H 5,30%	S 15,32%
	gef.: C 51,73%	H 5,37%	S 15,34%

Thiosemicarbazon: gelbe Nadeln (aus 50% Äthanol), Schmp. 168–170°

$C_9H_{11}N_3S_2$ (225,33)	ber.: C 47,97%	H 4,92%	S 28,46%
	gef.: C 48,3 %	H 5,04%	S 28,73%

¹⁰⁾ *J. Doeuve*, Bull. Soc. chim. France 41, 1145 (1927).

2-(α -Propenyl)-thiophen-(5)-carbonsäure

3 g (0,02 Mol) 2-(α -Propenyl)-5-formyl-thiophen wurden nach *J. Doeuve*¹⁰⁾ in 600 ml Wasser aufgeschlämmt und mit einer Lösung von 16,7 g Quecksilber-II-jodid und 133 g Kaliumjodid in 330 ml Wasser versetzt. Unter Schütteln erfolgte die Zugabe von 8 g Natriumhydroxyd in 300 ml Wasser. Nach zweitägigem Stehen unter häufigem Umschütteln wurde filtriert und die wäßrige Lösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert.

Ausbeute: 1,5 g (45,2% d. Th.) 2-(α -Propenyl)-thiophen-(5)-carbonsäure, weiße Nadeln (aus 40% Methanol), Schmp. 138–139°.

$C_8H_8O_2S$ (168,20)	ber.: C 57,2%	H 4,79%	S 19,02%
	gef.: C 56,8%	H 4,90%	S 18,33%

2-(α -Propinyl)-thiophen

38 g (0,31 Mol) 2-(α -Propenyl)-thiophen wurden in 600 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und auf 70–80° erhitzt. In mehreren Portionen wurden unter Rühren 49 g (0,31 Mol) elementares Brom, gelöst in Tetrachlorkohlenstoff, hinzugefügt. Nach 30 Min. wurde das Lösungsmittel im Vakuum unter Stickstoff abgezogen.

Ausbeute: 86,2 g Rohprodukt von 2-(α · β -Dibrompropyl)-thiophen. Dieses wurde in 100 ml abs. Alkohol mit 10 g festem Kaliumhydroxyd versetzt und 3½ Stdn. lang unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert und die ätherische Phase mit Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit Calciumchlorid wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand unter Stickstoff im Vakuum fraktioniert. Es wurden zwei Verbindungen erhalten:

a) Ausbeute: 12,8 g (34,2% d. Th.) 2-(α -Propinyl)-thiophen, Sdp.₅ 50–51°, $n_D^{20,5}$ 1,5890.

C_7H_6S (122,17)	ber.: C 68,90%	H 4,96%	S 26,22%
	gef.: C 68,87%	H 4,94%	S 26,38%

b) Ausbeute: 14,2 g 2-(Äthoxy-propenyl)-thiophen, Sdp.₅ 77–78°, $n_D^{20,5}$ 1,5465

$C_9H_{12}OS$ (168,25)	ber.: C 64,25%	H 7,15%	S 19,06%
	gef.: C 63,23%	H 7,08%	S 19,13%

2-Propionyl-thiophen

10 g (0,06 Mol) 2-(α -Äthoxy-propenyl)-thiophen wurden mit 20 ml verd. Schwefelsäure (1 : 5) 1½ Stdn. lang am Rückflußkühler bei 140° Badtemperatur erhitzt. Nach wiederholter Extraktion mit Äther wurden die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum unter Stickstoff fraktioniert.

Ausbeute: 4,8 g (57,7% d. Th.) 2-Propionyl-thiophen, blaßgelbes Öl; Sdp.₁₅ 103,5 bis 104°, n_D^{20} 1,5550.

Semicarbazon: weiße Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 173–174°.

$C_8H_{11}ON_3S$ (197,24)	ber.: C 48,7 %	H 5,63%	S 16,24%
	gef.: C 48,89%	H 5,63%	S 16,77%

Das nach *H. D. Hartough* u. *A. I. Kossak*⁷⁾ dargestellte Propionyl-thiophen besaß die gleichen Eigenschaften. Die Semicarbazone zeigten keine Schmelzpunktdpressionen.

2-(α -Propinyl)-5-formyl-thiophen (Junipal)

Zu 12,8 g (0,1 Mol) 2-(α -Propinyl)-thiophen und 9,0 g (0,13 Mol) Dimethylformamid wurden unter kräftigem Rühren bei Zimmertemperatur 19,5 g (0,13 Mol) frisch destilliertes Phosphoroxychlorid tropfenweise hinzugefügt. Beim Erhitzen auf dem Wasserbad setzte eine heftige exotherme Reaktion ein, nach deren Abklingen der Kolbeninhalt noch eine Stunde weiter erhitzt und anschließend auf zerstoßenes Eis gegossen wurde. Es wurde

mit konz. Sodalösung neutralisiert, ausgeäthert und die ätherische Phase mit verd. Natriumbicarbonatlösung durchgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der dunkelbraune ölige Rückstand einer Wasserdampfdestillation unterworfen, das überdestillierende blaßgelbe Öl in Äther aufgenommen und dieser nach dem Trocknen über Natriumsulfat abgezogen. Der ölige Rückstand war schwach braun gefärbt und besaß einen süßlichen Geruch; er konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ausbeute: 5,5 g.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: rote Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 172–173° (Lit. 165°)¹⁾
 $C_{14}H_{10}O_4N_4S$ (330,31) ber.: C 50,9% H 3,05% S 9,7%
 gef.: C 48,1% H 3,17% S 9,9%

UV-Abs.-Max. (in Äthanol): 395 μ , 320 μ , 250 μ .

In äthanolischer Lösung entsteht mit verdünnter Natronlauge eine kirschrote Färbung.

Oxydation nach *J. Doeuve*¹¹⁾:

2-(α -Propinyl)-thiophen-(5)-carbonsäure, gelbe Nadeln (aus Methanol/Wasser), Schmp. 179–180° (Lit. 180°)¹⁾.

Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton:

Thiophen-(2,5)-dicarbonsäure, Subl. unter 300°.

Anschrift: Prof. Dr. K. E. Schulte, Institut f. Pharmazie u. Lebensmittelchemie Münster (Westf.), Piusallee 7.

1786. H. Auterhoff und F. Moll

Dehydroyohimbin*)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Technischen Hochschule Braunschweig und dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 15. April 1959)

Nachdem Emetin mit Formaldehyd leicht unter Bildung von N-Methylol-emetin bzw. Bis-emetino-methan reagiert¹⁾, haben wir auch andere Alkaloide mit sekundären Aminogruppen mit Formaldehyd umzusetzen versucht. Erfahrungsgemäß war ein glatter Reaktionsverlauf nur mit sekundären Aminogruppen basischen Charakters zu erwarten, es mußten versuchsweise aber auch Stoffe mit geringer Basizität eingesetzt werden, denn es sind N-Methylol-Verbindungen sogar von Säureimiden beschrieben worden (Phthalimid²⁾). Von den Purinen gibt Theophyllin eine 7-N-Methylol-Verbindung, die sich aber bereits in wäßriger Lösung zersetzt, und Theobromin eine 1-N-Methylol-Verbindung, die stabiler ist und sich im Gegensatz zur Theophyllinverbindung bereits auf Papier chromatographieren läßt³⁾. Wir setzten nun Yohimbin unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit Formaldehyd um, gewannen aber stets das unveränderte Alkaloid wieder. Zur

*) Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. P. Kaufmann in Verehrung gewidmet.

¹⁾ H. Auterhoff und F. Moll, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291/63, 555 (1958).

²⁾ F. Sachs, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 3230 (1898).

³⁾ Die Darstellung der Purinverbindungen ist im DRP 254 488 von 1912 beschrieben worden; Frdl. Fortschr. Teerfarben Fabrik. 11, 963 (1912–1914). Unsere diesbezüglichen, erweiterten Versuche werden in der Dissertation von F. Moll, Tübingen 1959, dargestellt.