

Vinylpyridinium-Salz aus 4-Chlor-2-nitro-benzyl-pyridiniumbromid und *m*-Nitro-benzaldehyd: Die Ausbeute beträgt nach 6 $\frac{1}{2}$ Stdn. bei 80° 1.68 g (57.6% d.Th.). Aus 2 Tln. *n* HBr erscheinen fast farblose, große Prismen mit geradem Endoma. Verlust bei 100° 3.6%; Wiederaufnahme von Wasser 3.6%, ber. für 1 H₂O 3.8%. Schmp. 131–141° (langsame Gasentwicklung).

[C₁₉H₁₃O₄N₃Cl]Br + 1 H₂O (480.7) Ber. C 47.47 H 3.15 N 8.74
Gef. C 47.23 H 3.42 N 9.17 (lufttr.)

Pikrat: Prismen vom Schmp. 158–160°.

Vinylpyridinium-Salz aus 2.4-Dinitro-benzyl-pyridiniumbromid und Benzaldehyd: 1.0 g 2.4-Dinitro-benzyl-pyridiniumbromid, 0.6 ccm Benzaldehyd, 0.4 g Kaliumacetat, 16 ccm Essigsäureanhydrid und 0.8 ccm Eisessig hält man 8 Stdn. bei 80°. Die Reaktionslösung färbt sich schnell dunkel. Nach Zugabe von 1 ccm 8 *n* HBr wird auf wenige ccm eingedampft. Es fällt ein Öl aus, das bei 0° langsam kristallin erstarrt; Ausb. 545 mg (43.3% d.Th.). Das in Aceton leicht lösliche Vinylpyridiniumbromid ließ sich nicht umkristallisieren.

Das mehrmals aus 50-proz. Alkohol umkristallisierte Perchlorat bildet in Drusen vereinigte Blättchen. Kein Verlust bei 100°; Schmp. 154–164°, Meniskus bei 180°.

[C₁₉H₁₄O₈N₃]Cl (447.8) Ber. C 50.96 H 3.15 N 9.38 Gef. C 51.30 H 3.51 N 9.15

Vinylpyridinium-Salz aus 2.4-Dinitro-benzyl-pyridiniumbromid und *o*-Nitro-benzaldehyd: Der Ansatz von 1.0 g 2.4-Dinitro-benzyl-pyridiniumbromid, 0.7 g *o*-Nitro-benzaldehyd, 0.4 g Kaliumacetat, 16 ccm Essigsäureanhydrid und 0.8 ccm Eisessig ergibt nach 8stdg. Erhitzen auf 80° 28.6% d.Th., gewogen als Perchlorat, das zur Reinigung mehrfach aus verd. Alkohol und Aceton umkristallisiert wird. Rhombische Blättchen vom Schmp. 205–209°, die bei 100° keinen Verlust zeigen.

[C₁₉H₁₃O₁₀N₄]Cl (492.8) Ber. C 46.31 H 2.66 N 11.37 Gef. C 46.72 H 2.92 N 11.42

2.4-Dinitro-benzyl-pyridiniumperchlorat bildet aus Wasser farblose, rhombische Blättchen vom Schmp. 158–159°.

59. Otto Dann und Harry Distler: Die Willgerodt-Reaktion mit 2-Acetyl-thiophen

[Aus dem Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen]

(Eingegangen am 3. Dezember 1950)

Die verschiedentlich erfolglos versuchte Willgerodt-Reaktion mit 2-Acetyl-thiophen, welche zum α -Thienylessigsäureamid führen sollte, gelingt glatt bei verbesserten Versuchsbedingungen.

Unter den vielen, substituierten Essigsäuren, welche in den Lilly-Forschungslaboratorien als Zusatz zum Nährmedium bei der Biosynthese von Penicillinen an Stelle von Phenylelessigsäure in Form der *N*- β -Oxy-äthylamide geprüft wurden^{1,2,3}), zeichnete sich ein Zusatz des *N*- β -Oxy-äthylamids der α -Thienylessigsäure^{2,5}) oder auch des α -Thienylessigsäureamids⁴)

¹) J. W. Corse, R. G. Jones, Q. F. Soper, C. W. Whitehead u. O. K. Behrens, Journ. Amer. chem. Soc. **70**, 2837 [1948].

²) R. G. Jones, Q. F. Soper, O. K. Behrens u. J. W. Corse, Journ. Amer. chem. Soc. **70**, 2843 [1948].

³) Q. F. Soper, C. W. Whitehead, O. K. Behrens, J. W. Corse u. R. G. Jones, Journ. Amer. chem. Soc. **70**, 2849 [1948].

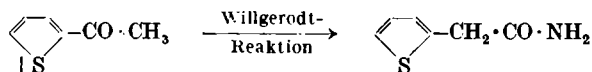
⁴) J. H. Ford, G. C. Prescott u. D. R. Colingsworth, Journ. Amer. chem. Soc. **72**, 2109 [1950] (Forschungslaboratorium der Upjohn Co.).

⁵) O. K. Behrens, J. Corse, J. P. Edwards, L. Garrison, R. G. Jones, Q. F. Soper, F. R. van Abeele u. C. W. Whitehead, Journ. Biol. Chem. **175**, 793 [1948].

dadurch aus, daß die antibakterielle Aktivität des Kulturfiltrates bei den *Penicillium*-Stämmen Q176 und NRRL 1976 etwa verdoppelt wurde^{2,4}), und daß das isolierte Thienyl-(2)-methyl-penicillin⁵) im Blutspiegelversuch am Tier eine vielversprechende Dauerwirkung zeigte⁴).

Für die α -Thienylessigsäure finden sich folgende Darstellungswege und Schmelzpunkte beschrieben: 1) Reduktion der α -Thienylglykolsäure mit Jodwasserstoffsäure, Schmp. 76°⁶); 2) Aufbau aus Thiophen-carbonsäure-(2) mit der Arndt-Eistertsen Diazomethan-Methode, Schmp. 75–76°^{7,8}); 3) Versiefung von Thienyl-(2)-acetonitril⁸), hergestellt aus 2-Chlormethyl-thiophen⁹) und Natriumcyanid, Schmp. 75–76°⁸), 62–63°⁴). Der dritte und bisher wohl annehmbarste Weg setzt das 2-Chlormethyl-thiophen voraus, welches nach F. F. Blicke u. F. Leonard¹⁰) durch Chlormethylierung von Thiophen mit einer Ausbeute von 47% d.Th. bereitet werden kann.

Angesichts dieser wenig ergiebigen Darstellungsmethoden lag es sehr nahe, die α -Thienylessigsäure mit Hilfe der Willgerodt-Reaktion¹¹) aus 2-Acetyl-thiophen darzustellen, welches durch die einfachen Verfahren zur Acylierung des Thiophens von H. D. Hartough u. Mitarbb.¹²) leicht zugänglich geworden ist. In der Tat ist die Willgerodt-Reaktion mit 2-Acetyl-thiophen, allerdings erfolglos, in mehreren Laboratorien versucht worden^{13,14,15}):



Uns leitete im Rahmen unserer Thiophenstudien bei der Darstellung des α -Thienylessigsäureamids mit Hilfe der Willgerodt-Reaktion die Vorstellung, daß für die bisherigen Mißerfolge nur die Empfindlichkeit der unsubstituierten 5-Stellung im 2-Acetyl-thiophen verantwortlich zu machen sei; nach Abschluß unserer Versuche wurde diese Ansicht noch durch die glatte Willgerodt-Kindler-Reaktion^{11,16}) von 5-*tert.*-Butyl-2-acetyl-thiophen⁴) in kochendem Morpholin¹⁷) mit Schwefel bestätigt. Um die Empfindlichkeit des unsubstituierten 2-Acetyl-thiophens zu meistern, verminderten wir einerseits gegenüber den bisher üblichen Ausführungsformen der Willgerodt-Reaktion¹¹) Zeit und Temperatur der Umsetzung. Andererseits erhöhten wir die Konzentration der Reaktionspartner Ammoniak und Polysulfid-Ion möglichst weitgehend dadurch, daß wir die übliche Ammoniumpolysulfid-Lösung mit der ebenfalls schon beschriebenen Mischung von konz. Ammoniak-Lösung und

⁶) F. Ernst, B. **19**, 3281 [1886].

⁷) F. Arndt u. B. Eistert, C. **1937** II, 4390 (Dtsch. Reichs-Pat. 650706).

⁸) F. F. Blicke u. M. F. Zienty, Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 2945 [1941].

⁹) F. F. Blicke u. J. H. Burckhalter, Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 477 [1942]; Org. Syntheses **29**, 31 [1949].

¹⁰) Journ. Amer. chem. Soc. **68**, 1934 [1946].

¹¹) Übersicht von M. Carmack u. M. A. Spielman in „Org. Reactions“, Vol. III, S. 83 [1946].

¹²) Journ. Amer. chem. Soc. **68**, 2639 [1946], **69**, 1012, 1014, 3093, 3098 [1947].

¹³) E. Schwenk u. D. Papa, Journ. org. Chem. **11**, 798 [1946].

¹⁴) Ng. Ph. Buu-Hoi u. Ng. Hoán, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **68**, 32 [1949].

¹⁵) E. V. Brown u. J. A. Blanchette, Journ. Amer. chem. Soc. **72**, 3414 [1950].

¹⁶) J. Kindler, A. **431**, 196, 225 [1923]; J. Kindler u. T. Li, B. **74**, 321 [1941].

¹⁷) E. Schwenk u. E. Bloch, Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 3051 [1942].

Schwefel kombinierten. Wie aus dem Versuchsteil ersichtlich ist, läßt sich α -Thienylessigsäureamid⁴⁾ mit einer Ausbeute von 68% d.Th. in einem Arbeitsgang aus 2-Acetyl-thiophen darstellen. Durch Verseifen des Amids mit wäßriger oder methanolischer Kalilauge erhält man glatt die freie α -Thienylessigsäure vom Schmp. 64°⁴⁾, deren Methylester^{8,4)} kunsthonigartig süß riecht.

Neben der Willgerodt-Reaktion mit 2-Acetyl-thiophen hat uns jene mit 2,5-Dimethyl-3-acetyl-thiophen beschäftigt, welche erstmalig von Ng. Ph. Buu-Hoi u. Ng. Hoán¹⁸⁾ angegeben wurde, und über welche kürzlich E. V. Brown u. J. A. Blanchette¹⁵⁾ ausführlich berichteten. Die Ergebnisse dieser letztgenannten Autoren decken sich mit den unserigen: Das in einer Ausbeute von 57% (66%)¹⁵⁾ d.Th. erhaltene schwach gelbstichige Morpholid der [2,5-Dimethyl-thienyl-(3)]-thioessigsäure schmilzt bei 76° (76–77°)¹⁵⁾ und die durch Verseifung daraus erhaltene [2,5-Dimethyl-thienyl-(3)]-essigsäure schmilzt bei 68° (69 bis 70°)¹⁵⁾, (87°)¹⁸⁾.

Beschreibung der Versuche¹⁹⁾

α -Thienylessigsäureamid: In 3 Bombenröhren aus Glas wurde jeweils folgende Mischung eingeschmolzen: 10 g 2-Acetyl-thiophen, 18 ccm Dioxan, 22 ccm konz. Ammoniak-Lösung, 15 g Schwefel und 12 ccm gelbe Ammoniumpolysulfid-Lösung, welche etwa eine Woche zuvor durch Sättigen von konz. Ammoniak-Lösung mit Schwefelwasserstoff bereit worden war. Nach Einbringen der Röhren in den Schießofen heizte man diesen im Verlauf einer Stunde auf 142°, behielt diese Temperatur 3¼ Stdn. bei und erhöhte die Temperatur im Verlauf der letzten Viertelstunde auf 152°. Nach dem Erkalten des Schießofens kam der schwarze Inhalt der mit Methanol nachgespülten 3 Bombenröhren in eine flache Porzellanschale und wurde im Abzug zur Trockne eingedampft. Den Rückstand kochte man mit Wasser unter Zusatz von Aktivkohle. Aus der filtrierten Lösung kristallisierten 20.3 g vom Schmp. 140°. Von der eingeengten Mutterlauge fielen weitere 2.7 g an; Gesamtmenge 23 g (68% d.Th.). Umlösen aus 50-proz. wäßr. Methanol oder Äthanol brachte den Schmelzpunkt des reinen, in borsäureähnlichen Schuppen oder schmalen Rechtecken kristallisierenden α -Thienylacetamids auf 146.5°, übereinstimmend mit der Literaturangabe von 146–147°⁴⁾.

α -Thienylessigsäure: 700 mg α -Thienylessigsäureamid kochte man in 15 ccm einer 10-proz. Kalilauge 12 Stdn. unter Rückfluß. Die abgekühlte Lösung säuerte man mit konz. Salzsäure an und kristallisierte den abgerutschten Niederschlag aus kochendem Wasser. Es wurden 300 mg α -Thienylessigsäure erhalten vom konstanten Schmp. 64°, übereinstimmend mit der Literaturangabe 62–63°⁴⁾, nicht übereinstimmend mit den älteren Angaben 75–76°^{6,7,8)}.

α -Thienylessigsäure-methylester^{8,4)}: 6 g α -Thienylessigsäure, 30 g Methanol und 1 g konz. Schwefelsäure kochte man 5 Stdn. unter Rückfluß. Die abgekühlte Lösung goß man in etwa 250 ccm Eiswasser, neutralisierte mit Natriumcarbonat-Lösung, schüttelte dreimal mit je 50 ccm Äther aus und trocknete die Ätherlösung über Calciumchlorid. Nach Verjagen des Äthers destillierte die süß, kunsthonigartig riechende Hauptfraktion unter 25 Torr bei 119–122°; n_D^{25} 1.5243, Ausb. 5.45 g (82% d.Th.).

$C_7H_8O_2S$ (156.2) Ber. OCH_3 19.08 Gef. OCH_3 18.74

2,5-Dimethyl-3-acetyl-thiophen: Unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalz-Gemisch tropfte man bei 0° 86 g Zinntetrachlorid im Verlauf von 2 Stdn. zur Mischung von 37.3 g 2,5-Dimethyl-thiophen, 26 g Acetylchlorid und 400 ccm Benzol. Anschließend wurde 3 Stdn. bei 25–30° weitergerührt und wie bei der Darstellung von 2-Acetyl-thiophen²⁰⁾ aufgearbeitet. Hauptfraktion: Sdp.₂ 96–105°; n_D^{25} 1.5404; Ausb. 47 g (91% d.Th.) (mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff Ausb. 60% d.Th.¹⁸⁾). Obwohl

¹⁸⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 67, 309 [1948].

¹⁹⁾ Alle Schmelzpunkte sind im Thiele-Apparat bestimmt und unkorrigiert.

²⁰⁾ Org. Syntheses, Coll. Vol. II, S. 8 [1943].

Benzol sich i. Ggw. von Zinntetrachlorid erst nach 8tägig. Kochen merklich mit Essigsäureanhydrid acetyliert²¹⁾, wurde zur Reinheitskontrolle der Hauptfraktion das Semicarbazon bereitet, welches aus Alkohol umkristallisiert bei 211° schmolz.

$C_9H_{13}ON_3S$ (211.2) Ber. N 19.89 S 15.19 Gef. N 20.16 S 14.96

[2.5-Dimethyl-thienyl-(3)]-thioessigsäure-morpholid: Im Ölbad wurde die Mischung von 132 g 2.5-Dimethyl-3-acetyl-thiophen, 120 g Morpholin und 45 g Schwefelpulver $4\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die schwarze Lösung goß man in 100 ccm eines gleichteiligen Gemisches von Alkohol und Aceton. Nach beginnender Kristallisation konnte in Eis-Kochsalz-Gemisch abgekühlt werden. Das abgenutzte Rohprodukt wog 124 g (56.8% d.Th.) und war geeignet zur Verseifung. Aus Methanol mit Zusatz von 20% Aceton kristallisierte das reine Thiomorpholid in schwach gelbstichigen, glänzenden Blättchen vom Schmp. 76°¹⁵⁾.

[2.5-Dimethyl-thienyl-(3)]-essigsäure: 124 g des obigen Thiomorpholid-Rohproduktes wurden in der Lösung von 120 g Kaliumhydroxyd in 1200 ccm Methanol 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend dampfte man auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Zur Entfernung der Schmierer wurde die alkal. Lösung des Rückstandes in etwa 700 ccm heißem Wasser 6mal mit je 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff behutsam ausgeschüttelt und abschließend mit 100 ccm Äther. Die wäßr. Schicht kochte man hierauf kurz mit Aktivkohle und säuerte das kaffeebraune Filtrat mit verd. Schwefelsäure an. Die ölig ausgefallene [2.5-Dimethyl-thienyl-(3)]-essigsäure wurde in Äther aufgenommen und schließlich destilliert: Sdp._{2.6} 152–153°; Ausb. 41.5 g (50% d.Th.). Aus Wasser kristallisierte sie in glänzenden, muffig riechenden Blättchen vom Schmp. 68°¹⁵⁾.

²¹⁾ H. Gilman u. R. R. Burtner, Journ. Amer. chem. Soc. 57, 911 [1935].