

EKKEHARD WINTERFELDT

Strukturaufklärung und Synthese einer Thiophenverbindung aus *Chrysanthemum frutescens* L.

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität
Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 11. Juli 1963)

Die Konstitution I für eine Thiophenverbindung aus *Chrysanthemum frutescens* L. wird aufgestellt und durch Synthese bewiesen. Die starke Alkaliempfindlichkeit solcher Systeme wird mit der der Benzolanalogen verglichen. Der Unterschied in der sauren Solvolyse bei Methoxystyrol und den im Laufe der Synthese erhaltenen Thiophenanalogen läßt sich durch die stärkere Donatorwirkung des Thiophens erklären.

Die Chromatographie der Inhaltsstoffe der auf Teneriffa heimischen *Chrysanthemum frutescens* L. liefert aus den polaren Anteilen eine kristalline Verbindung vom Schmp. 105° mit einem ausgeprägten UV-Maximum bei 252 m μ . Die Elementaranalyse und die Molekulargewichtsbestimmung ergibt die Summenformel C₁₄H₁₉NOS. Eine zweite kristalline Verbindung, die bei dieser Chromatographie anfiel, ließ sich mit Hilfe von Schmelzpunkt (123°), Analyse (C₂₀H₁₈O₆) sowie UV- und IR-Spektrum als (+)-Sesamin¹⁾ identifizieren.

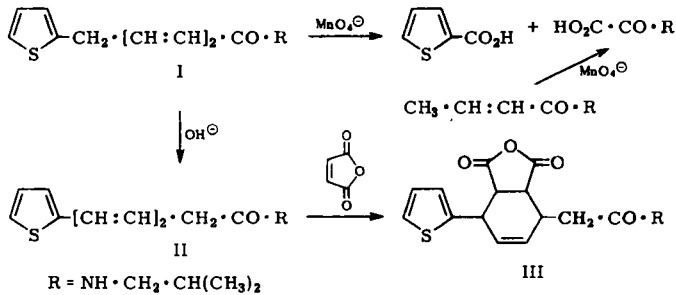
Bei der Untersuchung der schwefelhaltigen Substanz gibt das IR-Spektrum bereits wichtige Aufschlüsse. Eine scharfe Bande bei 3450/cm sowie starke Absorption bei 1680 und 1540/cm (Amid II-Bande) weisen auf das Vorliegen eines sekundären Amids hin. Banden bei 1645, 1630 und 1000/cm deuten auf konjugierte Doppelbindungen, und da die Substanz Schwefel enthält, könnte eine Bande bei 855/cm einem monosubstituierten Thiophenkern zuzuordnen sein. Diese Befunde werden durch das Kernresonanzspektrum²⁾ belegt und erweitert. Sieben Protonen finden sich in einem bei τ -Werten von 3.7 bis 3.0 liegenden Multipllett, d. h. es handelt sich um olefinische bzw. Thiophen-Protonen. Bei 2.2 τ liegt eine Bande für ein Proton, die nach Form (breit) und Lage als typisch für ein Proton an einer Amidgruppe anzusehen ist. Im Bereich der aliphatischen Protonen ist ein scharfes Dublett bei einem τ -Wert von 9.1 (6) zusammen mit einem breiten Multipllett bei 8.2 (1) typisch für eine Isopropylgruppe. Am besten mit allen Daten vereinbar ist die Konstitution I, die auf folgendem Wege bewiesen wird.

Die Permanganat-Oxydation von I liefert neben Thiophen-carbonsäure-(2), deren Identität mit authentischem Material durch Vergleich des Schmelzpunktes und des IR-Spektrums des Methylesters gesichert wird, noch das Oxalsäure-monoisobutyl-

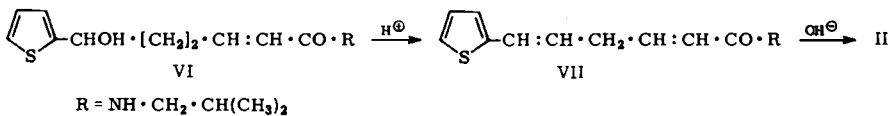
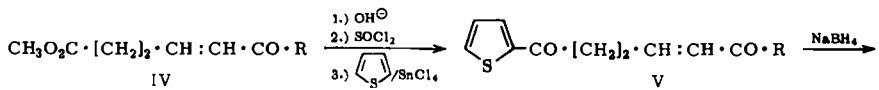
¹⁾ K. FREUDENBERG und G. S. SIDHU, Chem. Ber. 94, 851 [1961].

²⁾ Die NMR-Spektren wurden im Varian DP 60 vermessen; die τ -Werte sind auf Tetramethylsilan als inneren Standard bezogen (in Klammern die elektronisch integrierten Protonenzahlen).

amid, das sich mit einem aus Crotonsäure-isobutylamid durch Oxydation gewonnenem Präparat als identisch erweist. Das aus diesem Amid durch Verseifung erhaltene Isobutylamin wird außerdem noch als Benzoylderivat charakterisiert.

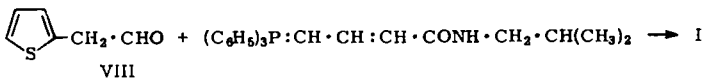


Durch milde Behandlung mit Alkali wird I zu einer Verbindung II isomerisiert mit einem UV-Maximum bei 306 m μ , das typisch ist für ein konjugiertes Thienyldien. Das aus II zu gewinnende Dienaddukt III zeigt erwartungsgemäß Absorption für einen monosubstituierten Thiophenkern bei 231 m μ . Wegen der hohen Alkaliempfindlichkeit von I wurde diese Deutung der Ergebnisse zunächst durch die relativ einfach durchzuführende Synthese von II untermauert. Der aus Bernsteinsäure-halbaldehyd und Malonsäure gewonnene Dihydromuconsäure-monoester wird in das Isobutylamid IV und anschließend in das Keton V übergeführt. Bei der Boranreduktion von V erhält man den Alkohol VI, der bei der Behandlung mit einer Spur *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol das Amid VII ergibt. Die Alkaliisomerisierung von VII führt dann zu II.



Durch Synthese von I, die auf folgendem Wege gelingt, wird die Konstitution des Naturstoffes endgültig sichergestellt.

Nach WITTIG³⁾ wird der Thiophen-aldehyd-(2) durch Umsetzung mit dem Triphenylphosphoniumsalz aus Chlormethyläther in den entsprechenden Enoläther (s. u.) übergeführt, der bei der sauren Spaltung in guter Ausbeute den Thienyl-(2)-acetaldehyd (VIII) liefert⁴⁾.

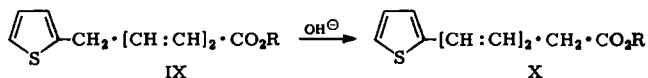


³⁾ G. WITTIG und E. KNAUSS, *Angew. Chem.* **71**, 127 [1959].

⁴⁾ Die beschriebene Methode zur Darstellung dieses Aldehyds (M. E. DULLAGHAN und F. F. NORD, *J. org. Chemistry* **18**, 878 [1953]) aus der Glycidsäure ist schwer reproduzierbar und gibt schlechte Ausbeuten.

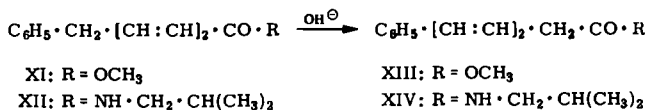
Umsetzung dieses Aldehyds mit dem Ylid aus γ -Brom-crotonsäure-isobutylamid liefert bei Verwendung von nur einem Mol. Alkali und Reaktionsführung bei Raumtemperatur den Naturstoff I neben II, von dem er jedoch durch Chromatographie abgetrennt werden kann. Das Syntheseprodukt ist in allen Eigenschaften, wie UV-, IR-Spektrum und Schmelzpunkt, mit dem Naturstoff identisch.

Es gelingt nicht, I aus dem Ester IX zu synthetisieren, der ganz analog unter Verwendung des Phosphoniumsalzes von γ -Brom-crotonester dargestellt werden kann.



Bei allen Versuchen, den Ester zu spalten oder der Aminolyse zu unterwerfen, tritt sofort Isomerisierung zu X ein, erkennbar an der Verschiebung des UV-Maximums von 255 m μ nach 306 m μ .

Bei der quantitativen Untersuchung dieser Isomerisierung werden auch die entsprechenden Benzolanaloge XI und XII mit in die Betrachtung einbezogen, die unter Verwendung von Phenylacetaldehyd nach WITTIG gewonnen werden und bei der Umlagerung XIII bzw. XIV ergeben.

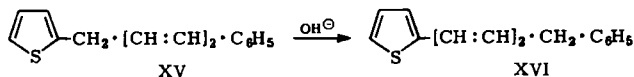


Ein Vergleich der Umlagerung in 5-proz. methanolischer Kalilauge bei Raumtemperatur, die sich durch Messung des UV-Spektrums verfolgen läßt, liefert folgende Halbwertszeiten:

Tab. 1. Umlagerungsgeschwindigkeit mit 5-proz. methanolischer Kalilauge bei Raumtemperatur

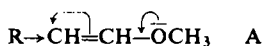
Reaktion	Halbwertszeiten (Min.)
IX (255.5 m μ) \longrightarrow X (306 m μ)	0.5
XI (256.5 m μ) \longrightarrow XIII (282 m μ)	5 ⁵⁾
I (252 m μ) \longrightarrow II (306 m μ)	3
XII (252 m μ) \longrightarrow XIV (286 m μ)	28 ⁵⁾

Die Tabelle zeigt, daß die Thiophenverbindungen ungefähr zehnmal so schnell wie die Benzolanaloge umgelagert werden. Entsprechend wird auch die Verbindung XV, die durch WITTIG-Reaktion aus Thienylacetaldehyd und dem Phosphoniumsalz aus Cinnamylbromid gewonnen wird, durch 5-proz. methanolische Kalilauge auf dem Wasserbad quantitativ in XVI umgelagert.








⁵⁾ Diese Werte können wegen der Überlappung der Banden nur angenähert angegeben werden.

Dieser Befund kann nicht durch eine leichtere Ablösbarkeit des α -ständigen Protons durch den Thiophenkern erklärt werden — die Donatorwirkung des Thiophenkerns sollte diesen Schritt eher erschweren —, die Erklärung muß vielmehr in einem größeren Energiegewinn bei der Umlagerung in der Thiophenreihe gesehen werden. Im Laufe der Synthese war aufgefallen, daß der Enoläther XVII sehr viel langsamer hydrolysiert wird, als das Methoxystyrol. Nimmt man an — wie es u. a. von WITTIG als wahrscheinlicher formuliert wurde⁶⁾, daß die Reaktion über Addition eines Protons an die β -Stellung verläuft (Carbenium-Ion-Mechanismus), so ist es verständlich, daß die Donatorwirkung des Thiophenkerns der hierfür wichtigen Polarisierung A entgegengerichtet ist.



Um diesen Effekt zu überprüfen, wird die saure Solvolyse von XVII (methanolische HCl) mit der von XVIII bis XXI verglichen. (Alle Enoläther wurden mit Hilfe der WITTIG-Reaktion gewonnen). Auch hier ist der zeitliche Verlauf durch Messung des UV-Spektrums leicht zu verfolgen⁷⁾. Man erkennt aus den auf diese Weise ermittelten Halbwertszeiten (s. Tab. 2), daß die Aminoverbindung XIX genau so langsam

Tab. 2. Reaktionsgeschwindigkeit der sauren Solvolyse der Enoläther
 $R-\text{CH}=\text{CH}-\text{OCH}_3$ (s. Versuchsteil)

Verbindung	Halbwertszeiten (Min.)	Verbindung	Halbwertszeiten (Min.)
XVII: R = 	62	XX: R = 	54
XVIII: R = 	15	XXI: R = 	7
XIX: R = $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ 	62		

hydrolysiert wird wie XVII und XX — der Benzolkern ist ebenfalls zur Donatorgruppe geworden —, während in der Thienyl-(3)-Verbindung XVIII, in der die Donatorwirkung nur noch schwach zum Zuge kommt, die Geschwindigkeit der Solvolyse mit der des Methoxystyrols vergleichbar ist. Auch diese Ergebnisse sprechen also für den Carbenium-Ion-Mechanismus der Enolätherspaltung.

Herrn Professor Dr. F. BOHLMANN danke ich für das stete Interesse an dieser Arbeit und für viele anregende Diskussionen.

⁶⁾ G. WITTIG, W. BÖLL und K. H. KRÜCK, Chem. Ber. **95**, 2514 [1962].

⁷⁾ Mit Ausnahme von XVIII; hier wird die Extinktion der bei 1650/cm liegenden Enolätherbande im IR-Spektrum vermessen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden in Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform mit dem Beckman-Recording-Spectrophotometer Modell IR 4 und die UV-Spektren in Äther im Beckman DK I gemessen. Die Destillationen wurden im Kugelrohr durchgeführt, die angegebenen Siedepunkte sind Luftbadtemperaturen. Für die Chromatographien wurde annähernd neutrales Aluminiumoxyd (Guilini) benutzt. Die Analysen wurden in der Mikroanalytischen Abteilung des Organisch-Chemischen Institutes der Technischen Universität Berlin unter der Leitung von Frau Dr. FAASS durchgeführt.

Isolierung von 5-[Thienyl-(2)]-pentadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-isobutylamid (I): 8.5 kg gemahlene Wurzeln von *Chrysanthemum frutescens* wurden mit Petroläther erschöpfend extrahiert. Bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt.-Stufe I) wurde nach Abtrennung der unpolaren Anteile mit Äther/5% Methanol eine Fraktion erhalten, die 25 g öligere Substanz enthielt und die UV-Absorption bei 252 m μ zeigte. Diese 25 g wurden erneut an Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe II) chromatographiert, wobei folgende Fraktionen erhalten wurden:

1. 500 ccm Petroläther/20% Äther 200 mg, UV: —
2. 500 ccm Petroläther/50% Äther 700 mg, UV: 252 m μ
3. 500 ccm Petroläther/50% Äther 2 g, UV: 252 m μ
4. 500 ccm Petroläther/50% Äther 1 g, UV: 252 m μ
5. 500 ccm Petroläther/50% Äther 750 mg, UV: 252 m μ

Die Fraktionen 3 und 4 konnten kristallin erhalten werden. Schmp. 105° (aus Äther). λ_{\max} 252 m μ ($\epsilon = 30000$).

IR-Spektrum: —CONH— 3450, 1680, 1540/cm; —CH=CH— 1645, 1630, 1000/cm.

C₁₄H₁₉NOS (249.3) Ber. C 67.44 H 7.68 N 5.62 S 12.86
Gef. C 67.31 H 7.66 N 6.06 S 13.01
Mol.-Gew. 298.5 (in Benzol)

Erneute Chromatographie der unpolaren Anteile an Aluminiumoxyd (Akt.-Stufe I) lieferte mit Äther 8 g (~0.1%) *Sesamin* vom Schmp. 123° (aus Äther).

Isomerisierung von I zu 5-[Thienyl-(2)]-pentadien-(2.4)-carbonsäure-(1)-isobutylamid (II): 10 mg I wurden in 2 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge 30 Min. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit 5 ccm Wasser verdünnt und dreimal mit je 5 ccm Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft, wobei 10 mg leicht gelbliche Kristalle erhalten wurden. Aus Äther farblose Kristalle vom Schmp. 115°. λ_{\max} 306 m μ ($\epsilon = 29000$).

IR-Spektrum: —CONH— 3400, 1680, 1540/cm; —CH=CH— 990/cm.

C₁₄H₁₉NOS (249.3) Ber. C 67.44 H 7.68 N 5.62 S 12.86
Gef. C 67.85 H 7.84 N 4.98 S 13.07

Dienaddukt III aus dem Isoamid II: 20 mg II und 50 mg *Maleinsäureanhydrid* wurden in einem zugeschmolzenen Röhrchen 3 Std. lang in 1 ccm Benzol erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Inhalt mit Äther in einen Kolben gespült und das Lösungsmittel abgedampft. Das überschüssige Maleinsäureanhydrid wurde an der Quecksilber-Hochvakuumpumpe absublimiert und der feste Rückstand in Äther aufgenommen. Nach mehrstündigem Aufbewahren im Eisschrank wurden farblose, flockige Kristalle erhalten. Schmp. 147° (aus Äther). Ausb. 65%. λ_{\max} 233 m μ ($\epsilon = 8800$).

IR-Spektrum: $-\text{CONH}-$ 3450, 1670, 1540/cm; $-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-$ 1780, 1850/cm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ (347.3) Ber. C 62.24 H 6.10 N 4.04 S 9.23

Gef. C 62.07 H 6.51 N 4.03 S 9.83

Oxydativer Abbau des Naturstoffes: 200 mg I wurden in 10 ccm Aceton/Wasser (1 : 1) aufgenommen und unter Kühlung so lange tropfenweise mit verd. Kaliumpermanganatlösung versetzt, bis der letzte Tropfen die Lösung länger als eine Minute färbte. Es wurde dann mit einem Tropfen gesätt. Natriumsulfidlösung reduziert, vom Mangandioxyd abfiltriert und letzteres mehrmals mit Aceton gewaschen. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wurde zunächst die schwach alkalische Lösung zweimal mit Äther extrahiert. Sodann säuerte man mit einigen Tropfen konz. Salzsäure an und extrahierte die wäßrige Phase 6 Stdn. im Flüssigkeitsextraktor mit Äther. Nach dem Abdampfen des Äthers wurden 160 mg saurer Substanz gewonnen, die bei der Sublimation im Kugelrohr bei 80°/0.1 Torr übergangen und in der Vorlage kristallisierten. Ausb. 120 mg.

Diese 120 mg wurden in 10 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend verdünnte man mit 60 ccm dest. Wasser und destillierte sodann das Wasser unter Normaldruck in eine Vorlage, die mit 2 ccm 10-proz. Salzsäure beschickt war. Nachdem das Wasser weitgehend abdestilliert war, wurde der Rückstand mit konz. Salzsäure angesäuert und mehrfach mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen des Äthers wurde i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (25 mg) kristallisierte sofort und zeigte nach dem Umkristallisieren aus Petroläther einen Schmp. von 129.5°. Misch-Schmp. mit authent. *Thiophen-carbonsäure-(2)* 129.5°.

Das IR-Spektrum des Methylresters, der durch Veresterung mit Diazomethan erhalten wurde, ist identisch mit dem eines authent. Präparates.

Sodann wurde das in die Vorlage abdestillierte Wasser abgedampft. Das als Rückstand erhaltene kristalline Hydrochlorid wurde sofort ohne weitere Reinigung in 2 ccm 50-proz. Kalilauge aufgenommen und dann mit einem Überschuß an *Benzoylchlorid* kräftig geschüttelt; anschließend wurde mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurden 23 mg kristalliner Substanz erhalten. Schmp. 55° (aus Petroläther). Misch-Schmp. mit authent. *N-Isobutyl-benzamid* 55°.

Das IR-Spektrum ($-\text{CONH}-$ 3450, 1670, 1540/cm; Phenyl 1610, 1500/cm) ist identisch mit dem Spektrum authent. Materials.

Erschöpfender Kaliumpermanganat-Abbau von I zum Oxalsäure-monoisobutylamid: 100 mg I wurden in der oben angegebenen Weise mit gesätt. Kaliumpermanganatlösung 12 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Bei der Isolierung der sauren Substanzen wurde eine kristalline Substanz erhalten. Farblose Sternchen vom Schmp. 97° (aus Äther/Petroläther).

IR-Spektrum: $-\text{CONH}-$ 3400, 1715, 1560/cm; $-\text{COOH}-$ 1800/cm.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (145.1) Ber. C 49.65 H 7.65 N 9.65 Gef. C 50.20 H 7.77 N 8.55

Oxydation von Crotonsäure-isobutylamid: 100 mg *Crotonsäure-isobutylamid* wurden in der oben angegebenen Weise oxydiert und aufgearbeitet. Das saure Oxydationsprodukt wurde i. Hochvak. sublimiert: 65 mg farblose Sternchen vom Schmp. 97° (aus Äther/Petroläther). Misch-Schmp. mit dem Abbauprodukt 97°.

IR-Spektrum: identisch mit dem Abbauprodukt.

Dihydromuconsäure-monomethylester: 18 g *Bernsteinsäure-methylester-halbaldehyd* erhitzte man mit 90 ccm Pyridin, 1 ccm Piperidin und 50 g *Malonsäure* 8 Stdn. auf dem Wasserbad. Anschließend wurde das Gemisch noch 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Pyridins wurde in 20-proz. Salzsäure aufgenommen und mehrfach mit Methylen-

chlorid ausgeschüttelt. Der nach dem Eindampfen verbleibende Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Ausb. 12 g krist. Säure (50% d. Th.). Schmp. 53–55° (aus Petroläther).

IR-Spektrum: $-\text{CO}-$ 1750/cm; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1670/cm.

Dihydromuconsäure-methylester-monoisobutylamid (IV): 2.0 g *Dihydromuconsäure-mono-methylester* wurden in 20 ccm *Thionylchlorid* 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Thionylchlorids i. Vak. destillierte man die Substanz an der Ölpumpe im Kugelrohr. Sdp._{0,1} 110–120°. Ausb. 2.2 g (100% d. Th.).

IR-Spektrum: $-\text{CO}-$ 1750, 1780/cm.

Das ölige Säurechlorid (2 g) wurde in 10 ccm absol. Äther gelöst und mit einer Lösung von *Isobutylamin* in absol. Äther tropfenweise versetzt, bis basische Reaktion zu beobachten war. Die Ätherlösung schüttelte man mit verd. Salzsäure aus, sodann mit gesätt. Hydrogencarbonatlösung und schließlich mit gesätt. Kaliumchloridlösung. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man einen wachsartigen Rückstand, der im Kugelrohr destilliert wurde. Sdp._{0,1} 160–170°. Ausb. 2 g (80% d. Th.).

IR-Spektrum: $-\text{COOR}$ 1740/cm; $-\text{CONH}-$ 3450, 1680, 1540/cm; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1650/cm.

5-[Thienyl-(2)]-5-oxo-penten-(1)-carbonsäure-(1)-isobutylamid (V): 2.0 g *IV* wurden in 20 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge 6 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen, anschließend wurde mit 20 ccm Wasser verdünnt und zweimal mit je 10 ccm Äther zur Abtrennung der Neutralteile ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern mit 2*n* HCl schüttelte man dreimal mit je 10 ccm Äther aus. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat dampfte man den Äther i. Vak. ab und kristallisierte den Rückstand aus Äther um. Ausb. 1.9 g (90% d. Th.). Schmp. 150 bis 151° (aus Äther).

IR-Spektrum: $-\text{CONH}-$ 3450, 1680, 1540/cm.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (199.2) Ber. C 60.29 H 8.6 N 7.03 Gef. C 59.58 H 8.61 N 7.09

1.00 g der *Amidsäure* wurde in 6 ccm *Thiophen* gelöst und mit 2 ccm *Thionylchlorid* versetzt. Nach 3 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur dampfte man das Thionylchlorid zusammen mit einem Teil des Thiophens vorsichtig ab. Bei Eiskühlung versetzte man sodann mit 1 ccm Zinntetrachlorid. Das Reaktionsgemisch ließ man auf Raumtemperatur kommen und beließ es noch 2 Stdn. bei dieser Temperatur. Anschließend wurde mit Eiswasser zersetzt und mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde an Aluminiumoxyd (Akt.-Stufe III) chromatographiert. Mit Äther/Petroläther (1 : 1) wurden 600 mg (46% d. Th.) Substanz eluiert, die beim Eindampfen kristallin erhalten wurde. Aus Äther farblose Nadeln vom Schmp. 103°.

UV-Spektrum: λ_{max} 271 m μ ($\epsilon = 21500$), 257 m μ ($\epsilon = 23200$).

IR-Spektrum: $-\text{CO}-$ 1680/cm, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1650/cm; $-\text{CONH}-$ 3450, 1540/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (265.3) Ber. C 63.37 H 7.22 S 12.08 Gef. C 63.19 H 7.33 S 11.77

Isoamid II: 100 mg *V* wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit 50 mg *Natriumborhydrid* versetzt. Nachdem noch 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt worden war, wurde das überschüssige Hydrid mit einem Tropfen Essigsäure zersetzt. Es wurde in 10 ccm Wasser aufgenommen und dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt; nach dem Abdampfen des Lösungsmittels blieben 80 mg öliges *Alkohol VI* zurück, der durch IR- und UV-Spektrum charakterisiert wurde.

IR-Spektrum: $-\text{CONH}-$ 3450, 1680, 1540/cm; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1650/cm.

UV-Spektrum: λ_{max} 230.5 m μ ($\epsilon = 8100$).

Zur Wasserabspaltung wurden 50 mg *VI* in 2 ccm absol. Benzol gelöst und mit einer Spur *p*-Toluolsulfonsäure 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend nahm man in Äther

auf und schüttelte mit Hydrogencarbonatlösung aus. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man 40 mg *VII* vom Schmp. 101° (aus Äther).

UV-Spektrum: λ_{\max} 272 m μ ($\epsilon = 20400$).

IR-Spektrum: —CONH— 3450, 1680, 1540/cm; —CH=CH— 1650/cm.

$C_{14}H_{19}NOS$ (249.3) Ber. C 67.44 H 7.68 Gef. C 67.93 H 7.79

Die Isomerisierung von *VII* mit 5-proz. methanol. Kalilauge wurde nach der oben angegebenen Methode durchgeführt.

Thienyl-(2)-acetaldehyd (VIII): In die erkaltete Lösung von 230 mg Natrium in 10 ccm absol. Äthanol trug man langsam 3.8 g des *Triphenylphosphoniumsalzes aus Chlormethyläther* ein. Das Gemisch wurde 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1 g *Thiophen-aldehyd-(2)* versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann eingedampft. Man nahm in wenig Äther auf, wobei anorganische Salze und Triphenylphosphinoxyd ausfielen. Nach dem Filtrieren wurde der Äther abgedampft und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Sdp._{0.01} 80°. Ausb. 660 mg (52% d. Th.) *Enoläther XVII*.

UV-Spektrum: λ_{\max} 282 m μ ($\epsilon = 13300$).

IR-Spektrum: Enoläther 1650, 1100/cm; Thiophen 855/cm.

3.0 g des *Enoläthers* wurden in 30 ccm Methanol und 3 ccm mit Salzsäure gesätt. *Methanol* 5 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen. Anschließend wurde mit Hydrogencarbonatlösung neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde i. Hochvak. destilliert. Man gewann auf diese Weise 2.8 g (80% d. Th.) des *Acetals*. Sdp._{0.01} 90°.

UV-Spektrum: λ_{\max} 231 m μ ($\epsilon = 8050$).

IR-Spektrum: Acetal 1130, 1075/cm; Thiophen 855/cm.

2.5 g des *Acetals* wurden in 10 ccm Dioxan/Wasser (1 : 1) gelöst und mit 1 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nachdem man 12 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde mit Äther extrahiert, der Äther mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung neutral gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat abgedampft. Als Rückstand erhielt man 1.8 g (95% d. Th.) eines leicht beweglichen Öls, das i. Hochvak. destilliert wurde. Sdp._{0.01} 85°.

UV-Spektrum: λ_{\max} 232 m μ ($\epsilon = 8300$).

IR-Spektrum: —CHO— 2730, 1740/cm; Thiophen 855/cm.

5-[Thienyl-(2)]-pentadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-methylester (IX): 340 mg Natrium wurden in 40 ccm absol. Äthanol gelöst, anschließend versetzte man langsam mit 7 g des *Triphenylphosphoniumsalzes aus γ -Brom-crotonsäure-methylester* und rührte noch 15 Min. bei Raumtemperatur. Nachdem man 1.7 g *Thienyl-(2)-acetaldehyd* zugegeben hatte, rührte man noch 12 Stdn. bei Raumtemperatur, sodann wurde eingedampft, in wenig Äther aufgenommen, um Triphenylphosphinoxyd und anorganische Salze abzutrennen, und nach dem Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels i. Hochvak. destilliert. Sdp._{0.01} 155°. Ausb. 1.5 g (58% d. Th.).

UV-Spektrum: λ_{\max} 255.5 m μ ($\epsilon = 25500$).

IR-Spektrum: —COOR 1720/cm; —CH=CH— 1650/cm.

γ -Brom-crotonsäure-isobutylamid: 1.0 g *γ -Brom-crotonsäure* löste man in 10 ccm Petroläther und erhitzte nach Zugabe von 2 ccm *Thionylchlorid* 2 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach dem Eindampfen destillierte man im Kugelrohr und erhielt 1.0 g (85% d. Th.) *Säurechlorid* vom Sdp._{0.01} 50°.

Man löste das *Säurechlorid* in 5 ccm absol. Äther und versetzte bei 0° tropfenweise mit einer 50-proz. Lösung von *Isobutylamin* in absol. Äther. Nach Erreichen des Neutralpunktes schüttelte man zuerst mit verd. Salzsäure aus, anschließend mit gesätt. Hydrogencarbonatlösung sowie mit gesätt. Kaliumchloridlösung. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt man 1.2 g (100% d. Th.) Kristalle. Schmp. 93–94° (aus Äther/Petroläther).

IR-Spektrum: —CONH— 3450, 1670, 1520/cm; —CH=CH— 1630, 970/cm.

$C_8H_{14}BrNO$ (220.1) Ber. C 43.65 H 6.41 Br 36.31 N 6.37

Gef. C 44.03 H 6.57 Br 36.62 N 6.46

Bildung des Triphenylphosphoniumsalzes: Die Lösung von 600 mg des oben dargestellten *Amids* in 3 ccm Benzol vereinigte man mit der Lösung von 800 mg *Triphenylphosphin* in 3 ccm Benzol; nach 24stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausb. 1.2 g.

Synthese des Naturstoffes (I): Zu einer Lösung von 23 mg Natrium in 3 ccm absol. Äthanol gab man 500 mg des oben dargestellten *Phosphoniumsalzes* und rührte 15 Min. Dann versetzte man mit 120 mg *Thienyl-(2)-acetaldehyd* und rührte 12 Stdn. bei Raumtemperatur. Nach dem Eindampfen nahm man in Äther auf, filtrierte von den ausgefallenen Salzen und dem Triphenylphosphinoxid ab und dampfte den Äther i. Vak. ab. Den Rückstand chromatographierte man an Aluminiumoxyd (Akt.-Stufe I) und erhielt folgende Fraktionen:

1. 20 ccm Petroläther/75% Äther 10 mg	} λ_{\max} 252 m μ
2. 20 ccm Petroläther/75% Äther 10 mg	
3. 20 ccm Petroläther/75% Äther 13 mg	
4. 20 ccm Petroläther/75% Äther 17 mg	} λ_{\max} 306 m μ
5. 20 ccm Petroläther/75% Äther 12 mg	
6. 20 ccm Petroläther/75% Äther 4 mg	
7. 20 ccm Petroläther/75% Äther 2 mg	

Die Fraktionen 1–4 wurden vereinigt und ergaben 40 mg des kristallinen Naturstoffes.

Physikalische Daten s. dort.

Die Verbindung zeigte nach IR- und UV-Spektrum volle Übereinstimmung mit dem natürlichen Produkt. Misch-Schmp. 105° (keine Depression).

5-Phenyl-pentadien-(1.3)-carbonsäure-(1)-isobutylamid (XII): Völlig analog der eben beschriebenen Darstellungsweise wurde das Benzolanaloge XII durch Umsetzung von 100 mg *Phenylacetaldehyd* mit dem *Phosphoniumsalz* gewonnen. Bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt.-Stufe I) erhielt man 168 mg (70% d. Th.) kristalliner Substanz mit einem UV-Maximum bei 252 m μ . Schmp. 97° (aus Äther/Petroläther (1 : 1)).

UV-Spektrum: λ_{\max} 252 m μ ($\epsilon = 29500$).

IR-Spektrum: —CONH— 3430, 1670, 1530/cm; —CH=CH— 1640, 1625, 1000/cm.

$C_{16}H_{21}NO$ (243.3) Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76 Gef. C 79.14 H 8.77 N 6.34

5-Phenyl-pentadien-(2.4)-carbonsäure-(1)-isobutylamid (XIV): 10 mg XII wurden mit 5-proz. methanol. Kalilauge 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde mehrfach mit Methylchlorid extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Man erhielt 8 mg Kristalle vom Schmp. 108° (aus Äther).

UV-Spektrum: λ_{\max} 286 m μ ($\epsilon = 42500$), 272.5 m μ ($\epsilon = 42500$).

IR-Spektrum: —CONH— 3420, 1680, 1540/cm; —CH=CH— 995/cm; Phenyl 1600/cm.

$C_{16}H_{21}NO$ (243.3) Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76 Gef. C 78.91 H 8.81 N 5.83

1-Phenyl-5-[thienyl-(2)]-pentadien-(1.3) (XV): In eine Lösung von 230 mg Natrium in 10 ccm absol. Äthanol gab man 5 g des *Phosphoniumsalzes aus Zimbromid* und rührte 15 Min. bei Raumtemperatur. Dann versetzte man mit 1.3 g *Thienyl-(2)-acetaldehyd* und kochte das Reaktionsgemisch 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Eindampfen versetzte man mit 10 ccm Äther und filtrierte vom Niederschlag ab. Den Äther verdampfte man i. Vak. und destillierte den Rückstand an der Ölpumpe. Ausb. 1.6 g (70% d. Th.). Sdp._{0.1} 170°.

UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 306 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 47000$).

IR-Spektrum: $-\text{CH}=\text{CH}-$ 3030, 985/cm; Phenyl 1610/cm; Thiophen 860/cm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{S}$ (226.3) Ber. C 79.60 H 6.23 Gef. C 79.90 H 6.36

Allgemeine Vorschrift für die Messung der Umlagerungsgeschwindigkeit der Verbindungen I, IX, XI und XII: Es wurden jeweils 10 mg der Substanz in 10 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge gelöst und bei Raumtemperatur stehengelassen. Zunächst wurden alle 2 Min. — bei geringer Reaktionsgeschwindigkeit später alle 10 Min. — eine Probe abgenommen und in 2 ccm 2*n* HCl einfließen gelassen. Dann schüttelte man mit Äther aus und verglich die Extinktionen der Banden des Ausgangsmaterials und des Endproduktes.

Enoläther XVIII bis XXI: Darst. s. unter Thienyl-(2)-acetaldehyd.

1-Methoxy-2-[thienyl-(3)]-äthylen (XVIII): Sdp._{0.1} 80°.

UV-Spektrum: λ_{\max} 219 m μ ($\epsilon = 17600$), 248 m μ ($\epsilon = 12100$).

IR-Spektrum: Enoläther 1650, 1105/cm.

1-Methoxy-2-[4-dimethylamino-phenyl]-äthylen (XIX): Sdp._{0.1} 110°.

UV-Spektrum: λ_{\max} 287 m μ ($\epsilon = 28000$).

IR-Spektrum: Enoläther 1650, 1620, 1100/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$ (177.2) Ber. C 74.56 H 8.53 N 7.90 Gef. C 74.77 H 8.56 N 8.58

1-Methoxy-2-[furyl-(2)]-äthylen (XX): Sdp._{0.1} 70°.

UV-Spektrum: λ_{\max} 269 m μ ($\epsilon = 24300$).

IR-Spektrum: Enoläther 1660, 1110/cm.

β -Methoxy-styrol (XXI): Sdp._{0.1} 80°.

UV-Spektrum: λ_{\max} 260 m μ .

IR-Spektrum: Enoläther 1650, 1110/cm.

Allgemeine Vorschrift zur Verfolgung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Alkoholaddition an die Enoläther XVII—XXI: 10 mg des *Enoläthers* löste man in 9 ccm *Methanol* und versetzte mit 1 ccm gesätt. methanol. Salzsäure. In Abständen von 3 Min. — später von 5 bzw. 10 Min. — entnahm man der Lösung 0.1 ccm, verdünnte mit Äther auf 10 ccm und bestimmte sodann die Extinktion der entsprechenden UV-Bande. Die Logarithmen der Extinktion trug man gegen die Zeit auf.

Beim Enoläther XVIII wurde grundsätzlich genauso verfahren, nur daß größere Probenmengen entnommen wurden und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels die Extinktion der bei 1650/cm liegenden Bande ermittelt wurde.