

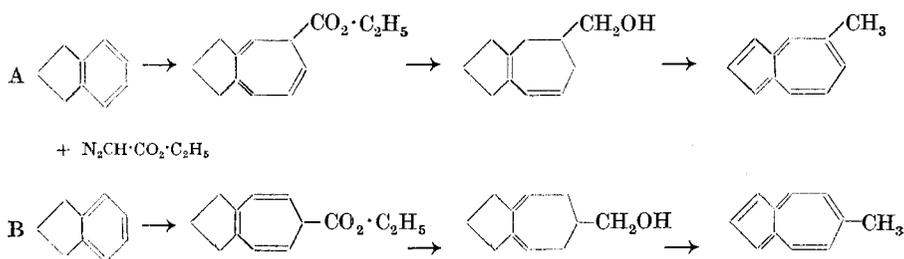
28. Herbert Arnold: Untersuchungen zur Darstellung 6-alkylierter Azulene, III. Mitteil.*): Die Darstellung des 6-Methyl-1-isopropyl-azulens und des 5 (bzw. 7)-Methyl-1-isopropyl-azulens.

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts „Georg-Speyer-Haus“, Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 23. September 1946.)

Die Anwendung des in der vorangegangenen Mitteilung beschriebenen Diazoessigesterverfahrens auf 1-Isopropyl-indan führte ausschließlich zum 6-Methyl-1-isopropyl-azulen. Da sich hier im Gegensatz zur Synthese mit dem unsubstituierten Indan ein 6-Methyl-azulen gebildet hat, kann der lenkende Einfluß des am C-Atom 1 des Indans stehenden Substituenten auf die Diazoessigester-Anlagerung als erwiesen gelten. Im Zusammenhang mit den gegebenen theoretischen Formulierungen der Synthese ergibt sich, daß für das 1-Isopropyl-indan bei der Addition des Diazoessigesters eine andere Verteilung der Doppelbindungen maßgebend ist als für das Indan.

In der vorangegangenen Arbeit*) wurde gezeigt, daß aus dem Anlagerungsprodukt von Diazoessigester an Indan durch Abwandlung der Carbäthoxygruppe zur Methylgruppe das bereits bekannte 5-Methyl-azulen entsteht¹⁾. Dieses Ergebnis läßt erkennen, daß das Indan nur im Sinne der Kekulé-Form A mit Diazoessigester reagiert hat. Die andere Form (B) hätte zur Bildung von 6-Methyl-azulen führen müssen:



Die Frage, in welcher Kekulé-Form substituierte Indane mit Diazoessigester in Reaktion treten, ist im Zusammenhang mit Azulensynthesen schon mehrfach erörtert worden. Das hier formelmäßig wiedergegebene Diazoessigester-Verfahren dürfte geeignet sein, bei systematischer Übertragung auf Alkylindane diese Frage in bestimmten Fällen zu klären. Th. Wagner-Jauregg u. Mitarbeiter²⁾ haben darauf hingewiesen, daß „Stellung und vielleicht auch Natur (Größe) von Substituenten im hydrierten Fünfring des Indanskeletts „reaktionslenkend“ bei der Diazoessigester-Anlagerung wirken. Dieser Einfluß

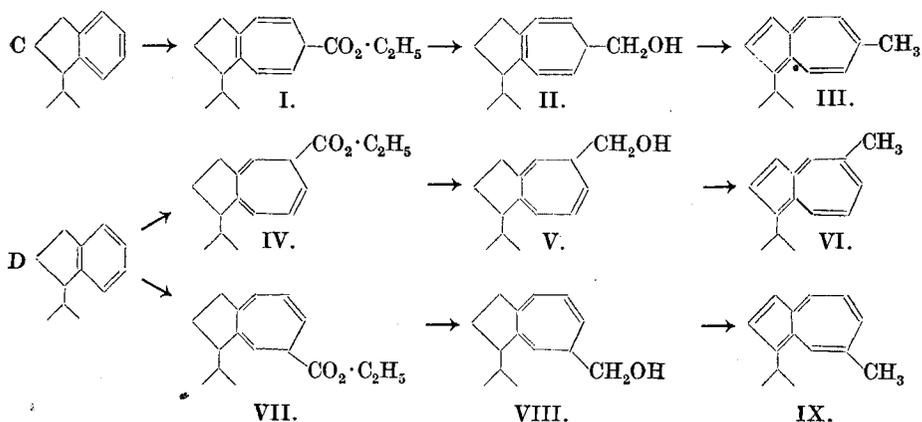
*) II. Mitteil.: B. 80, 123 [1947].

¹⁾ Pl. A. Plattner u. H. Roniger, Helv. chim. Acta 25, 590 [1942]; H. Arnold, B. 76, 777 [1943].

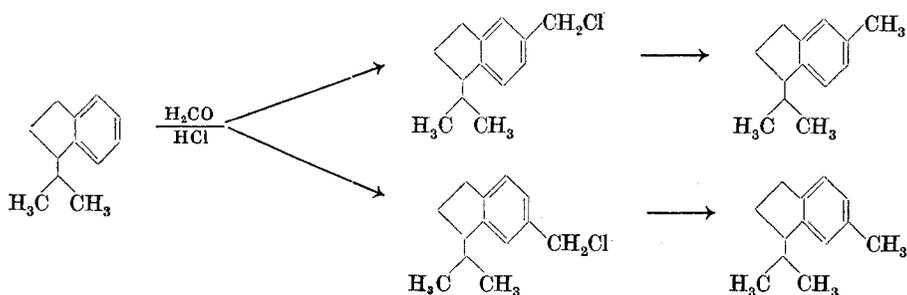
²⁾ Th. Wagner-Jauregg, E. Friess, H. Hippenhan u. F. Prier, B. 76, 1157 [1943]

könnte auch auf einer durch den Substituenten im Fünfring veranlaßten Festlegung der Doppelbindungen im Benzolring beruhen.

Geht man von dem leicht zugänglichen 1-Isopropyl-indan aus, dann bestehen unter Berücksichtigung der beiden möglichen Kekulé-Formen die unter C und D formulierten Anlagerungsmöglichkeiten für den Diazoessigester:

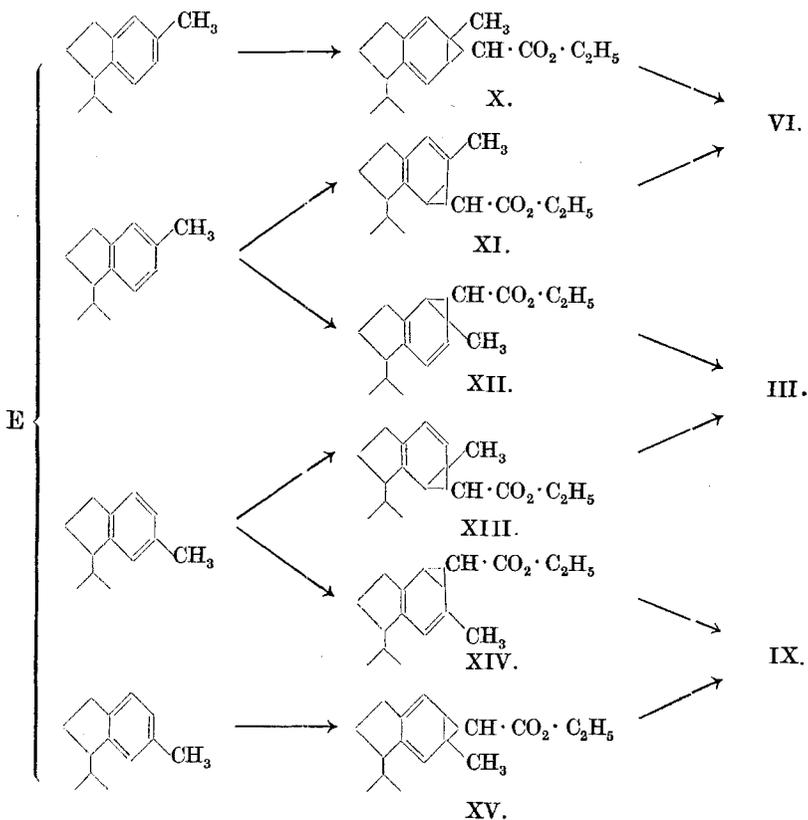


Als Endprodukte dieser Synthese sind entweder 6-Methyl-1-isopropylazulene (III), 5-Methyl-1-isopropylazulene (VI) oder 7-Methyl-1-isopropylazulene (IX) zu erwarten. Zum Vergleich wurden die Azulene VI und IX auf einem anderen, der üblichen Azulensynthese entsprechenden Wege hergestellt. Als Ausgangsprodukt diente das aus 1-Isopropylindan durch Chlormethylierung und anschließende Reduktion gewonnene 5- bzw. 6-Methyl-1-isopropylindan:



Als Oxydationsprodukt dieses Indans wurde Trimellithsäure erhalten. Danach konnte 5-Methyl-1-isopropylindan oder das 6.1-Isomere vorliegen; eine experimentelle Entscheidung darüber war noch nicht möglich. Man muß daher bei den weiteren Formulierungen beide Isomere und ihre Kekulé-Formen berücksichtigen. Wie die folgenden Überlegungen zeigen, ist dies für die eigentliche Untersuchung belanglos.

Theoretisch sind für die Anlagerungsprodukte des Diazoessigesters an 5- bzw. 6-Methyl-1-isopropyl-indan die nachfolgenden Formeln X—XV möglich.



Sehr unwahrscheinlich ist eine im Sinne von XII bzw. XIII verlaufende, an der von einer Methylgruppe blockierten Doppelbindung erfolgende Addition, bei der die unblockierte Doppelbindung frei bliebe. Demzufolge war zu erwarten, daß das bei der darauf folgenden Verseifung, Decarboxylierung und Dehydrierung erhaltene Azulen nicht die Konstitution III, sondern VI bzw. IX besitzt.

Nach den Untersuchungen von Pl. A. Plattner³⁾4) bestehen bei Azulenen zwischen Farbe und Konstitution gesetzmäßige Zusammenhänge, die es gestatten, aus den Absorptionsspektren im Sichtbaren weitgehende Schlüsse auf die Konstitution unbekannter Azulene zu ziehen. Danach muß sich auch aus den Spektren der beiden nach C, D und E dargestellten Azulene ein klares Bild ihrer Konstitution ergeben. Gegenüber dem als Vergleichsobjekt dargestellten 1-Isopropyl-azulen ist das Spektrum des nach C, D erhaltenen Azu-

³⁾ Pl. A. Plattner u. H. Roniger, *Helv. chim. Acta* **26**, 909 [1943].

⁴⁾ Pl. A. Plattner, *Helv. chim. Acta* **24**, 283 E [1941].

lens um durchschnittlich 260 cm^{-1} nach längeren Wellen, des nach E erhaltenen Azulens dagegen um durchschnittlich 320 cm^{-1} nach kürzeren Wellen verschoben (siehe die Tafel). Dieser Befund steht in voller Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Plattner³⁾⁴⁾, wonach eine „Alkylsubstitution in 6-Stellung eine Farbaufhellung von etwa 350 cm^{-1} gegenüber dem unsubstituierten Azulen bringt“, während „Substituenten in 5- und 7-Stellung eine Verschiebung der Absorption nach längeren Wellen bedingen“. Somit kann mit großer Sicherheit angenommen werden, daß es sich bei Azulen III um das 6-Methyl-1-isopropyl-azulen, bei VI bzw. IX um das 5- bzw. 7-Methyl-1-isopropyl-azulen handelt, daß also die vom 1-Isopropyl-indan ausgehende Synthese im Sinne der Formelreihe C verläuft.

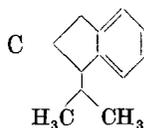
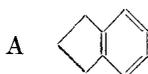
Tafel.

Absorptionsspektren von Methyl-isopropyl-azulen.

6-Methyl-1-isopropyl-azulen		1-Isopropyl-azulen		5(7)-Methyl-1-isopropyl-azulen	
λ	$\tilde{\nu}$	λ	$\tilde{\nu}$	λ	$\tilde{\nu}$
725	13800 m	738	13550 f	759	13180 f
688	14500 f	705	14180 m	720	13900 f
658	15180 m	666	14950 f	684	14600 mf
627	15950 s	636	15670 m	649	15400 m
599	16700 m	607	16470 f	621	16100 m
577	17350 m	580	17180 s	593	16850 m
553	18080 ss	558	17920 s	569	17600 s
		537	18620 s	546	18350 s

λ in $m\mu$; $\tilde{\nu} = 1/\lambda$ in cm^{-1} . Die Bezeichnungen ff (sehr stark), f (stark), mf (mittelstark), s (schwach), ss (sehr schwach) geben die Intensität der einzelnen Banden an⁴⁾.

Da die Anwendung des „methylierenden Diazoessigester-Verfahrens“ auf das unsubstituierte Indan entsprechend A zum 5-alkylierten, beim 1-Isopropylindan zum 6-alkylierten Azulen geführt hat, kann der lenkende Einfluß der im hydrierten Fünfring am C-Atom 1 stehenden Isopropylgruppe auf die Diazoessigester-Anlagerung als erwiesen gelten. Dementsprechend muß angenommen werden, daß Indan in der Kekulé-Form A, 1-Isopropylindan in der Kekulé-Form C mit Diazoessigester in Reaktion tritt:



Hinsichtlich der Reihenfolge der Bandenintensitäten steht das 5- bzw. 7-Methyl-1-isopropyl-azulen dem 5-Methyl-azulen nahe, während sich das Spektrum des 6-Methyl-1-isopropyl-azulens in keiner Weise in eine der von Plattner⁴⁾ angegebenen Gruppen eingliedern läßt. Die letztgenannte Verbindung liefert ziemlich verwaschene Banden mittlerer Intensität, von denen die zweite ($\lambda = 688\text{ m}\mu$) am stärksten hervortritt. Als Ursache dieses abweichenden Verhaltens könnte man das Zusammentreffen der bezüglich der Lichtabsorption konträren Alkylsubstitution an den C-Atomen 1 und 6 ansehen.

Die Trinitrobenzol-Verbindung des 5- bzw. 7-Methyl-1-isopropyl-azulens kristallisiert in gut ausgebildeten dunkelbraunen Nadeln vom Schmp. 149–150°, während die Trinitrobenzol-Verbindung des 6-Methyl-1-isopropyl-azulens aus kleinen, verfilzten, braunen Nadeln vom Schmp. 98–98,5° besteht.

Das Anlagerungsprodukt des Diazoessigesters an 1-Isopropyl-indan, die Carbäthoxy-Verbindung I, ließ sich mit Natrium und Äthanol nach Bouveault-Blanc glatt zum entsprechenden primären Alkohol reduzieren. Der Alkohol II stellt ein viscoses, blaß gelbliches Öl dar. Die Dehydrierung zum 6-Methyl-1-isopropyl-azulen (III) wurde nach dem in der II. Mitteil. beschriebenen Auftropf-Verfahren unter Verwendung palladinierter Tierkohle vorgenommen. Beim direkten Erhitzen des Alkohols II mit dem Katalysator tritt nur ganz geringe Azulbildung ein. Offenbar erfordert die gleichzeitig verlaufende Dehydrierung und Absättigung der primär entstehenden extracyclischen Doppelbindung einen Katalysatorüberschuß wie er beim Auftropf-Verfahren gegeben ist. Bei der Dehydrierung mit Schwefelpulver tritt ebenfalls, aber mit schlechteren Ausbeuten Azulbildung ein. Die weitere Reinigung der Azulene wurde über die Phosphorsäure-Additionsverbindungen und die Trinitrobenzol-Verbindungen erzielt.

Beschreibung der Versuche.

1) 1-Isopropyl-indan.

Eine Lösung von 300 g Dimethylbenzofulven⁵⁾ in 500 ccm Äthanol wird mit 2 g 15-proz. Palladium-Kohle in der üblichen Weise hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff wird vom Katalysator abgetrennt, das Äthanol im Vak. verdampft und das zurückgebliebene Öl im Vak. destilliert. Sdp.₁₇ 98–100°; n_D²⁰ 1.5206.

2) 1-Isopropyl-azulen.

Man erwärmt 105 g 1-Isopropyl-indan auf 130° und läßt im Verlauf einer Stde. 30 g Diazoessigester zutropfen. Dann steigert man die Temperatur langsam auf 160° und destilliert die Reaktionslösung nach weiterem 3-stdg. Erhitzen auf 160° im Hochvakuum. Bei 2 Torr geht bis 125° unverändertes Ausgangsprodukt über. Die zwischen 125° und 160° siedende Fraktion (45 g) ist im wesentlichen das Diazoessigester-Anlagerungsprodukt.

Verseifung: 45 g des Anlagerungsprodukts werden mit 45 g Kaliumhydroxyd in 45 ccm Wasser und 165 ccm Äthanol 5 Stdn. gekocht. Das Äthanol wird dann im Vak. verdampft und die wäßr. Lösung mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt. Der dabei ungelöste Anteil wird mit Äther entfernt. Die beim Ansäuern der wäßr.-alkalischen Lösung ausgefallene Säure wird in Äther aufgenommen, die äther. Lösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Decarboxylierung und Dehydrierung: 20 g der erhaltenen Säure werden mit 2 g 30-proz. Palladium-Kohle destilliert, das übergegangene Blauöl in Äther aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Verdampfen des Äthers im Vak. fraktioniert. Die bei 130–150°/1.5 Torr siedende Fraktion wird mit 1 g Trinitrobenzol in wenig Alkohol aufgekocht, die beim Erkalten abgeschiedene Trinitrobenzol-Verbindung auf Ton gepreßt und in Cyclohexan chromatographisch an Aluminiumoxyd zerlegt; Ausb. 500 mg 1-Isopropyl-azulen.

Trinitrobenzol-Verbindung: Sie wird beim Erhitzen von 500 mg 1-Isopropyl-azulen und 300 mg Trinitrobenzol in wenig Alkohol erhalten. Aus Alkohol schöne braune Nadeln vom Schmp. 114–115°.



⁵⁾ J. Thiele u. K. Merck, A. 415, 262 [1918].

Zur Messung des sichtbaren Spektrums des 1-Isopropyl-azulens wurde die analysenreine Trinitrobenzol-Verbindung in Cyclohexan an Aluminiumoxyd zerlegt und die Cyclohexanlösung des Azulens untersucht. Sichtbares Spektrum siehe in der Tafel.

3) 5(6)-Chlormethyl-1-isopropyl-indan.

Ein Gemisch von 300 g 1-Isopropyl-indan, 1000 ccm Salzsäure (d 1.19) und 330 g 35.5-proz. wäfr. Formaldehydlösung werden unter dauerndem Rühren und Einleiten von Chlorwasserstoff 40 Stdn. auf 90–100° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt, das Öl in Äther aufgenommen und nach dem Neutralwaschen und Trocknen über Natriumsulfat der Ätherrückstand im Vak. fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 120 g geht die Monochlormethyl-Verbindung bei 150–170°/14 Torr über. Ausb. 190 g; n_D^{21} 1.5410.

$C_{13}H_{17}Cl$ (208.6) Ber. Cl 17.09 Gef. Cl 17.29.

Oxydation des 5(6)-Chlormethyl-1-isopropyl-indans: 1 g der Monochlormethyl-Verbindung wird mit 5 ccm Salpetersäure (d 1.42) 20 Stdn. im Rohr auf 145° erhitzt. Das beim Verdunsten des Rohrinhaltes in einer Menge von 1 g erhaltene Oxydationsprodukt schmilzt nach dem Umlösen aus Aceton-Benzol und Aceton-Chloroform bei 219–220° (Trimellithsäure).

4) 5(6)-Methyl-1-isopropyl-indan.

Eine Lösung von 200 g 5(6)-Chlormethyl-1-isopropyl-indan in 300 ccm Äthanol wird mit 2 g 15-proz. Palladium-Kohle bis zum Aufhören der Wasserstoff-Aufnahme in der Hydrierente geschüttelt. Nach dem Verdampfen des Äthanol im Vak. wird das Reduktionsprodukt destilliert. Man erhält ein farbloses, halogenfreies Öl vom Sdp.₁₆ 114 bis 115°.

$C_{13}H_{18}$ (174.2) Ber. C 89.50 H 10.42 Gef. C 89.28 H 10.49.

5) 5(7)-Methyl-1-isopropyl-azulen (VI oder IX).

Man läßt bei 130° 11 g Diazoessigester in 42.5 g 5(6)-Methyl-1-isopropyl-indan tropfen und steigert nach der Zugabe die Temperatur langsam bis 160°. Nachdem man 3 Stdn. bei 160° belassen hat, wird die Reaktionslösung im Hochvak. fraktioniert. Die bei 4 Torr zwischen 140° und 180° übergegangene Fraktion wird weiter verarbeitet. Aus 4 solcher Ansätze wurden insgesamt 27 g Diazoessigester-Anlagerungsprodukt erhalten.

Verseifung: Das Anlagerungsprodukt (27 g) wird mit einem Gemisch von 40 ccm 10*n* NaOH und 120 ccm Äthanol 4 Stdn. gekocht. Die erhaltene, durch Destillation gereinigte Säure stellt ein viscoses Öl dar; Sdp.₅ 180–200°.

Decarboxylierung und Dehydrierung: 12 g der Säure werden mit 1 g 15-proz. Palladium-Tierkohle destilliert und das dabei übergegangene Blauöl nach dem Trocknen im Vak. fraktioniert. Die am stärksten blau gefärbte Fraktion (5 g, Sdp. 134–146°) wurde mit 5.5 g Trinitrobenzol in wenig Alkohol in die Trinitrobenzol-Verbindung übergeführt. Diese wurde in Petroläther (Sdp. 40°) an Aluminiumoxyd in die Komponenten zerlegt und das Azulene durch nochmalige Vakuumdestillation gereinigt.

Trinitrobenzol-Verbindung: Die aus 100 mg Azulene und 100 mg Trinitrobenzol bereitete Trinitrobenzol-Verbindung krystallisiert in braunen Nadeln und schmilzt bei 149 bis 150°.

$C_{20}H_{19}O_6N_3$ (397.2) Ber. C 60.50 H 4.81 N 10.58
Gef. C 60.40 H 5.09 N 10.34.

Zur Aufnahme des Spektrums (s. allgem. Tl.) wurde die analysenreine Trinitrobenzol-Verbindung wiederum in Petroläther (Sdp. 40°) an Aluminiumoxyd zerlegt.

6) 6-Oxymethyl-1-isopropyl-bicyclo-[0.3.5]-decatrien (II).

100 g des Anlagerungsprodukts von Diazoessigester an 1-Isopropyl-indan werden in 500 ccm absol. Äthanol gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß rasch auf 66 g

Natrium in Stückchen in einem auf 100° erwärmten Kolben gegossen. Nach dem Abklingen der Reaktion wird noch vorhandenes Natrium durch Zugabe von weiteren 200 cem absol. Äthanol gelöst und noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Verdünnen des Kolbeninhaltes mit Wasser auf das doppelte Volumen wird das Äthanol im Vak. verdampft und das ölig abgeschiedene Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen. Nach Abtrennung der wäßr.-alkal. Schicht wird die äther. Lösung mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Destillation im Hochvak. ergab:

I) Sdp.₄ 145–150°, n_D^{22} 1.5180; II) Sdp.₄ 150–158°, n_D^{22} 1.5220.

Beide Fraktionen lieferten bei der Dehydrierung mit Palladium-Kohle oder mit Schwefel 6-Methyl-1-isopropyl-azulen. Fraktion II wurde analysiert.

$C_{14}H_{20}O$ (204.0) Ber. C 82.40 H 9.80
Gef. C 82.95, 82.99 H 9.60, 9.93.

3-Nitro-phthalat: 0.5 g Fraktion II werden mit 0.51 g 3-Nitro-phthalsäureanhydrid in 3.5 cem trockenem Pyridin gelöst. Dabei wurde schwache Erwärmung beobachtet. Nach 24-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde mit Äther verdünnt und das Pyridin mit verd. Salzsäure herausgewaschen. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurde der Ätherrückstand 3 mal aus Petroläther (Sdp. 90–100°) umkrystallisiert. Schmp. konstant 130°, nach Erweichen bei 123°.

$C_{22}H_{25}O_6N$ (399.2) Ber. N 3.51 Gef. N 3.74, 4.02.

7) 6-Methyl-1-isopropyl-azulen (III).

Darstellung durch Dehydrierung von II mit Schwefel: 6 g Fraktion I des Alkohols II werden mit 2 g Schwefelpulver in einem schräg gestellten Claisen-Kölbchen 1 Stde. auf 290–300° erhitzt. Dann wird das Kölbchen gerade gestellt, so daß Azulen und Wasser abdestillieren können. Das Destillat wird in Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit verd. Natronlauge, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers wird das Azulen in Petroläther (Sdp. 40°) gelöst und mit 90-proz. Phosphorsäure ausgezogen. Das beim Zerlegen der Phosphorsäure-Verbindung freigewordene Azulen, 17 mg, wird zur weiteren Reinigung mit 19 mg Trinitrobenzol umgesetzt und die Trinitrobenzol-Verbindung aus Alkohol umkrystallisiert. Kleine braune Nadeln; Schmp. 98–98.5°.

Darstellung durch Dehydrierung von II mit Palladium-Kohle: In einem mit Tropftrichter versehenen Claisen-Kölbchen von 25 cem Inhalt werden 2 g 15-proz. Palladium-Kohle im Metallbad auf 380° erhitzt. Auf den heißen Katalysator läßt man 20 g der Fraktion II des unter 6) erhaltenen Alkohols langsam tropfen. Das gebildete Azulen destilliert mit dem Reaktionswasser ab und wird wie oben über die Phosphorsäure-Additionsverbindung und die Trinitrobenzol-Verbindung gereinigt, wobei 500 mg reines Azulen erhalten werden.

Trinitrobenzol-Verbindung: Die beim Erwärmen von 500 mg Azulen und 500 mg Trinitrobenzol in wenig Alkohol erhaltene Trinitrobenzol-Verbindung schmilzt nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol bei 98–98.5°.

$C_{20}H_{19}O_6N_3$ (397.2) Ber. C 60.50 H 4.81 N 10.58
Gef. C 60.61, 60.33 H 5.14, 5.23 N 10.60, 10.56.

Die spektroskopische Untersuchung erfolgte mit der durch Zerlegung der analysenreinen Trinitrobenzol-Verbindung gewonnenen petroläther. Azulenlösung (Tafel).

Fräulein Carla Luther danke ich für fleißige und geschickte Mitarbeit.