

240. Herbert Arnold und Hannelore Schachtner: Synthese des 1.5-Dimethyl-azulens

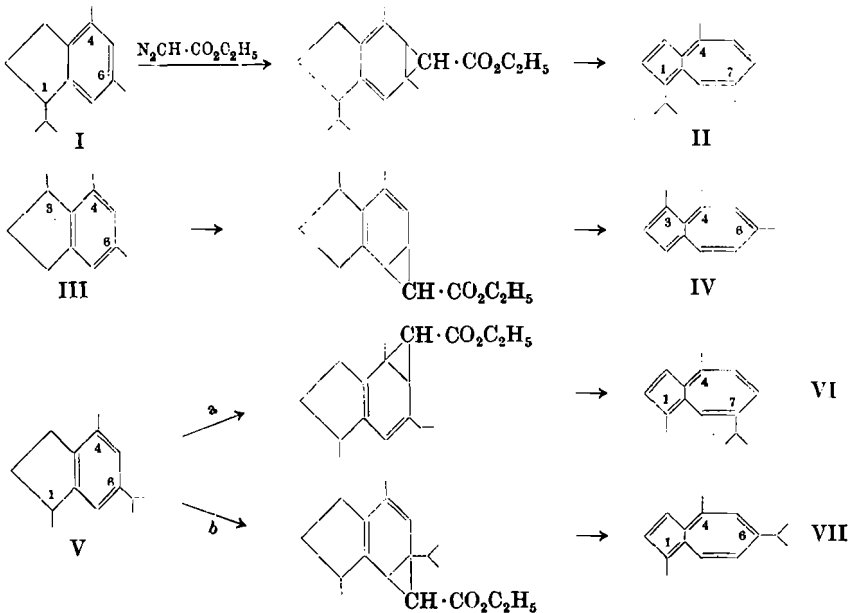
[Aus dem Chemischen Forschungslaboratorium der Asta-Werke A.-G., Brackwede (Westfalen)]

(Eingegangen am 25. September 1953)

Die Umsetzung von 1.5-Dimethyl-indan mit Diazoessigester führt ohne gleichzeitige Bildung von Isomeren zum 1.5-Dimethyl-azulen, dessen Konstitution durch Vergleich mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat gesichert ist.

Es ist schon mehrfach dargelegt worden¹⁾, daß die unter Ringerweiterung mit Hilfe von Diazoessigester verlaufende Azulen-Synthese bei Verwendung von Indanen mit Substituenten in 5- oder 6-Stellung als Ausgangsmaterial unübersichtlich verläuft und dementsprechend Unsicherheit in der Beurteilung der Konstitution des Endproduktes bestehen kann.

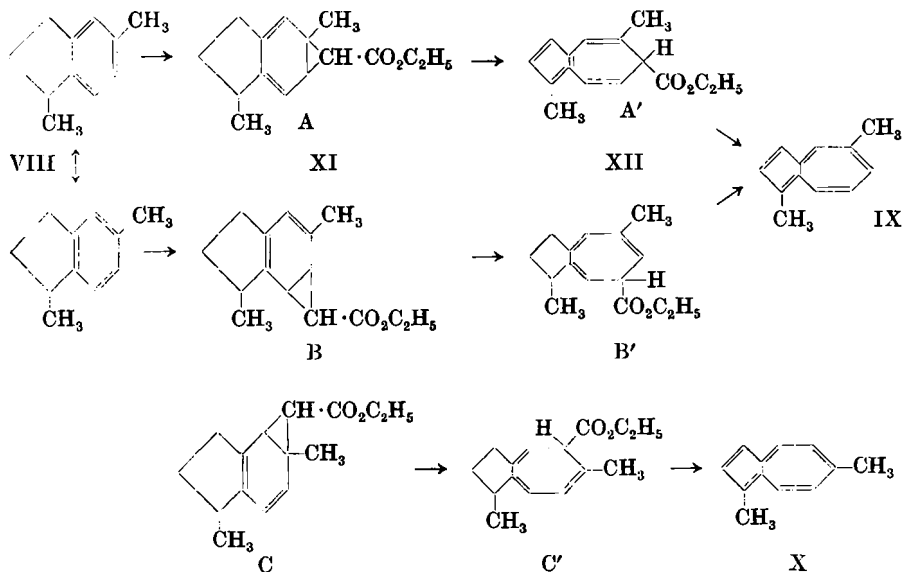
Erstmals haben Pl. A. Plattner und H. Roniger²⁾ bei der Synthese des 5-Methyl-azulens aus 5-Methyl-indan auf diese durch die verschiedenen Anlagerungsmöglichkeiten des Diazoessigesters an den Indan-Sechsering bedingte Problematik hingewiesen, die sich am besten durch die folgende Gegenüberstellung einiger Beispiele der Literatur veranschaulichen läßt:



Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold und F. Hüter³⁾ erhielten aus 1-Isopropyl-4.6-dimethyl-indan (I) vorzugsweise das 1-Isopropyl-4.7-dimethyl-azulen (II), während unter gleichen Versuchsbedingungen 3.4.6-Trimethyl-indan (III) das 3.4.6-Trimethyl-azulen (IV)

¹⁾ H. Pommer, *Angew. Chem.* **62**, 281 [1950]. ²⁾ *Helv. chim. Acta* **25**, 590 [1942].
³⁾ *Ber. dtsh. chem. Ges.* **75**, 1293 [1942].

lieferte⁴). Andererseits nahm die vom 1.4-Dimethyl-6-isopropyl-indan (V) ausgehende Synthese im Sinne der beiden Pfeilrichtungen a und b einen zweiseitigen Verlauf, wobei sich neben dem 1.4-Dimethyl-7-isopropyl-azulen (VI, Guaj-azulen) auch das Isomere mit der Isopropylgruppe in 6-Stellung (VII) bildete⁵). Die Gegensätzlichkeit der beiden ersten Synthesen (I–II und III–IV) besteht darin, daß bei gleicher Alkyl-Stellung am Indan-Sechsering im einen Falle die Methylgruppe in 6-Stellung am C-Atom 7, im andern Falle am C-Atom 6 des jeweils resultierenden Azulens erscheint. Das vorliegende Material reicht noch nicht zur Erkennung irgendeiner Gesetzmäßigkeit bezüglich dieser strukturell divergierenden Reaktionsabläufe aus. Da weiterhin durch exakte spektroskopische Prüfungen nachgewiesen werden konnte, daß selbst das einfache 5-Methyl-azulen⁶) durch Ringerweiterungsreaktion nicht rein erhältlich ist, sondern nachweisbar immer Spuren des 6-Isomeren enthält, war zu erwarten, daß auch 1.5-Dimethyl-azulen (IX) bei analoger Herstellung aus 1.5-Dimethyl-indan (VIII) nicht frei von dem entsprechenden 1.6-Dimethyl-azulen (X) sein würde.



Um die verschiedenen Anlagerungsmöglichkeiten des Diazoessigesters deutlicher zu zeigen, sind unter VIII die beiden mesomeren Grenzformen des 1.5-Dimethyl-indans und unter A, B und C die möglichen, daraus sich bildenden Additionsformen angegeben.

Das 1.5-Dimethyl-azulen ist bereits von H. Pommer⁶) auf einem anderen ohne Ringerweiterung verlaufenden Wege dargestellt worden, und es war daher möglich, über die Konstitution des Endproduktes der nachstehend beschriebenen, vom 1.5-Dimethyl-indan (VIII) ausgehenden Diazoessigesters-Synthese an Hand der bekannten physikalischen Daten sichere Anhaltspunkte zu gewinnen.

Das für die Synthese des 1.5-Dimethyl-azulens (IX) als Ausgangsprodukt benötigte 1.5-Dimethyl-indan (VIII) wurde durch Clemmensen-Reduktion von 3.6-Dimethyl-indanon-(1)⁷) bereitet. Die weitere Synthese bestand wie üblich

⁴) Th. Wagner-Jauregg u. Mitarbb., Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 694 [1943].

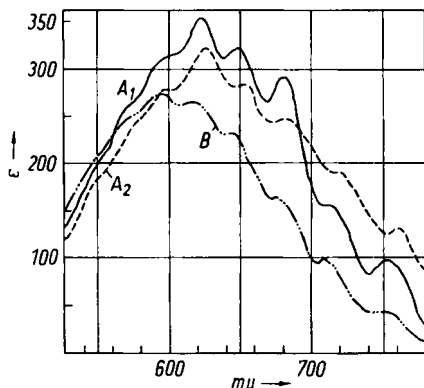
⁵) Pl. A. Plattner u. Mitarbb., Helv. chim. Acta 32, 2137, 2452 [1949].

⁶) Liebigs Ann. Chem. 579, 47 [1953].

⁷) Th. Wagner-Jauregg u. H. Hippchen, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 694 [1943].

in der Anlagerung von Diazoessigester an VIII, Verseifung des hierbei gebildeten Esters XI zur entsprechenden Säure XII und anschließendem Erhitzen derselben mit palladierter Tierkohle, wobei das durch Decarboxylierung und Dehydrierung entstehende Azulen überdestillierte.

Das erhaltene Azulen wurde über das Phosphorsäure-Addukt abgetrennt und über das Trinitrobenzolat gereinigt. Das in der Abbildung aufgetragene Absorptionsspektrum im Sichtbaren*) zeigt gute Übereinstimmung der Maxima mit demjenigen, das Pommer für das von ihm gewonnene authentische Präparat angegeben hat**). Die Abweichungen in den Extinktionen und der steilere Verlauf unserer Kurve deuten auf besondere Reinheit hin, da erfahrungsgemäß schon geringe Verunreinigungen eine Verflachung bedingen. Dies zeigt sich besonders eindrucksvoll bei der Kurve B, die von einem 1-Isopropyl-5-methyl-azulen-Präparat stammt, das nach einer früheren Vorschrift⁸⁾ aus Inden über verschiedene Zwischenstufen hergestellt worden war und das noch geringe Beimischungen von Isomeren enthielt.



Absorptionsspektren von 1.5-Dimethyl-azulen nach Diazoessigester-Methode (A₁), nach H. Pommer (A₂) und von unreinem 1-Isopropyl-5-methyl-azulen (B)

Absorptions-Spektren

1.5-Dimethyl-azulen				1-Isopropyl-5-methyl-azulen*)		
nach Pommer		durch Ringerw. mit Diazoessigester				
λ in mμ	ε	λ in mμ	ε	λ in mμ		ε
546	184	546	171	546*)	550**)	207
566	238	566	225	569	570	245.5
596	278	596	286	593	590	268
623	322	623	325	621	620	263
651	296	651	288	649	650	224.1
680	250	680	279.2	684	680	158.2
716	190	716	147	720	720	79.5
763	134	763	50	759	750	43.3

*) Hergestellt aus Inden⁸⁾; Ableseung im Löwe-Schumm-Gitterspektroskop.

***) Gemessen mit Zeiss-Opton-Spektralphotometer.

*) Die Spektren wurden mit dem Zeiß-Opton-Spektralphotometer aufgenommen. Herrn Hasso Bartling danken wir für die Mithilfe bei den Messungen.

***) Herrn Privatdozent Dr. Horst Pommer von der Bad. Anilin- & Soda-Fabrik danken wir für Überlassung der Originalkurve sowie für wertvolle Hinweise bezüglich der Beurteilung der Absorptionskurven. ⁸⁾ H. Arnold, Chem. Ber. 80, 172 [1947].

Eine auffallende Diskrepanz scheint hinsichtlich des Schmelzpunktes der beiden Dimethyl-azulen-Präparate zu bestehen. Pommer⁶⁾ gibt für sein Präparat einen unscharfen Schmelzpunkt von 30–33° an und weist darauf hin, daß eine Weiterreinigung durch Umkristallisieren nicht möglich ist. Auch wir mußten infolge der leichten Löslichkeit dieses Azulens in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln auf diese Reinigungsmöglichkeit verzichten, erreichten aber durch Aufpressen des Azulenkristallisats auf Ton und anschließendes kurzes Abkühlen im Kühlschränk einen Schmelzpunkt von 68–70°, der bei nochmaliger chromatographischer Reinigung konstant blieb. Erfahrungsgemäß wird der Schmelzpunkt eines Azulens schon durch die Anwesenheit geringster Spuren von Isomeren stark erniedrigt, so daß der wesentlich höhere Schmelzpunkt unseres Präparates zweifellos ein Kriterium für seine besondere Reinheit bzw. Einheitlichkeit darstellt, was auch die Absorptionskurve zeigt.

Eine Verunreinigung unseres Präparates mit 1.6-Dimethyl-azulen (X), dessen gleichzeitige Bildung gemäß dem angegebenen Schema möglich wäre, kann nach diesen eindeutigen Befunden mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Es dürfte somit kein Zweifel bestehen, daß die Ringerweiterung von 1.5-Dimethyl-indan (VIII) mit Diazoessigester ausschließlich im Sinne der Formulierungen A' bzw. B' zu 1.5-Dimethyl-azulen (IX) geführt hat.

Die von Pommer vermerkte Eigenschaft des 1.5-Dimethyl-azulens, unter Lichteinwirkung in ein grünes Produkt überzugehen, konnten wir bei unserem Präparat wohl infolge zu kurzer Beobachtungszeit noch nicht mit der beschriebenen Prägnanz feststellen. Sie besitzt jedoch besonderes Interesse, da auch das Chamazulen und das oben erwähnte 1-Isopropyl-5-methyl-azulen das gleiche Verhalten zeigen und diese Lichtempfindlichkeit möglicherweise mit der den letztgenannten Azulen zugesprochenen entzündungswidrigen Wirkung im Zusammenhang steht. Einblicke in die chemische Natur dieser grünen Umwandlungsprodukte würden vielleicht zur weiteren Klärung der ange deuteten pharmakologischen Frage beitragen.

Beschreibung der Versuche

1.) 1.5-Dimethyl-indan (VIII): Es werden 100 g 3.6-Dimethyl-indanon-(1)⁷⁾, 200 g amalgamierte Zinkspäne, 65 ccm Eisessig, 250 ccm konz. Salzsäure und 200 ccm Toluol vermischt und nach Abklingen der sofort einsetzenden Reaktion 14 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Toluolschicht abgetrennt und die wäßrig-saure Schicht mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Toluol-Lösung und Äther-Lösung werden gesondert neutral gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und verdampft. Die hierbei erhaltenen Rückstände werden vereinigt und unter vermindertem Druck fraktioniert. Das entstandene 1.5-Dimethyl-indan geht bei Sdp.₁₂ 87–95° über; $n_D^{19.5}$ 1.5232, Ausb. 166.2 g (80.5% d. Th.).

C₁₁H₁₄ (146.22) Ber. C 90.41 H 9.59 Gef. C 90.34, 90.18 H 9.13, 9.01

2.) 1.5-Dimethyl-azulen (IX): Anlagerung von Diazoessigester: Je 83 g 1.5-Dimethyl-indan werden in getrennten Ansätzen bei 130° in langsamer Tropfenfolge mit 28 g Diazoessigester versetzt. Nach der Zugabe wird die Badtemperatur im Verlaufe von 2 Stdn. auf 160° gesteigert und weitere 3 Stdn. auf dieser Höhe gehalten. Aus der Reaktions-Lösung wird anschließend das nicht umgesetzte Indan abdestilliert und der Rückstand bei 0.01 Torr zwischen 120–160° fraktioniert. Die Diazoessigester-Anlagerung wird mit dem jeweils zurückgewonnenen Indan mehrmals wiederholt und die vereinigten Destillate des Anlagerungsproduktes (A, B) noch einmal fraktioniert: Sdp._{0.01} 122–155°, n_D^{20} 1.5150, Ausb. 145 g.

Decarboxylierung und Dehydrierung: Die bei der Verseifung der erhaltenen 145 g Anlagerungsester (A, B) mit 5 Mol.-Äquiv. Kalilauge in Wasser-Alkohol erhaltene Säure wird in kleineren Portionen mit 15-proz. Pd-Kohle im Destillierkölbchen erhitzt und das sich bildende Blauöl überdestilliert. Aus dem Destillat wird das Azulen in der

üblichen Weise mit 85-proz. Phosphorsäure abgetrennt und nach entsprechender Aufbereitung an Al_2O_3 (Brockmann) chromatographiert. Es destilliert mit rein blauer Farbe bei Sdp_{18} 145–152°. Das Destillat wird mit der berechneten Menge Trinitrobenzol in wenig Feinsprit aufgekocht, wobei das Trinitrobenzolat in Form schwarzer Nadeln erhalten wird. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus $\frac{1}{4}$ mit Trinitrobenzol gesättigtem Methanol schmilzt es konstant bei 150–151°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_6\text{N}_3$ (369) Ber. N 11.38 Gef. N 11.25, 11.31

Nach der chromatographischen Zerlegung des reinen Trinitrobenzolats erstarrt das Azulen zu stahlblauen Nadeln, die nach Aufpressen auf Ton und anschließender kurzer Kühlung bei 66–68° konstant schmelzen (Kofler-Block = 66–74°).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}$ (156.22) Ber. C 92.25 H 7.75 Gef. C 91.91 H 8.16

Das sichtbare Spektrum (s. Abbild. und Tafel) wurde mit dem Zeiß-Opton-Spektralphotometer mit Monochromator M4Q bei Schichtdicke von 1 cm einer $1.923 \cdot 10^{-3}$ molaren Lösung in Petroläther (30–50°) aufgenommen.

241. Otto Dann und Michael Kokorudz: Über den Ringschluß von Aryl-thioglykolsäuren zu 3-Oxy-thionaphthenen in Fluorwasserstoff (Mehrkernige Thiophene, I. Mittel.)

[Aus dem Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen]

(Eingegangen am 4. Juni 1953)

Es wird die Umsetzung einiger Aryl-thioglykolsäuren in technischer, wasserfreier Flußsäure zu Oxy-thionaphthenen beschrieben und der Einfluß der Reaktionsbedingungen studiert.

In dem ausführlichen amerikan. Patent 2174118¹⁾ werden die Vorzüge beim Ringschluß von aromatischen Verbindungen mittels Fluorwasserstoffs²⁾ am Beispiel der *S*-Naphthyl-(2)-thioglykolsäure unter anderem auch für die Herstellung von 3-Oxy-thionaphthenen beansprucht. Später haben anscheinend nur mehr D. S. Tarbell und D. K. Fukushima³⁾ ihre Zufucht bei dieser Methode gesucht, um den Ringschluß der *S*-*m*-Tolyl-thioglykolsäure befriedigend durchzuführen.

Gegenüber den für diesen Zweck sonst üblichen Kondensationsmitteln wie Schwefelsäure, Chlorsulfonsäure u. dergl. zeichnet sich Fluorwasserstoff dadurch aus, daß er leicht durch Abdestillieren zurückzugewinnen ist, und daß mit ihm keine unerwünschten Oxydationen oder Sulfonierungen auftreten können, welche gelegentlich bei der Herstellung von Thioindigo-Farbstoffen die Friedel-Crafts-Reaktion mit dem Säurechlorid oder andere Umwege notwendig gemacht haben. Angesichts dieser offensichtlichen Vorzüge des Fluorwasserstoffes für den direkten Ringschluß von Aryl-thioglykolsäuren zum Aufbau kondensierter Thiophen-Ringsysteme haben wir die Reaktion bei einigen weiteren Aryl-thioglykolsäuren geprüft.

¹⁾ C. 1940 I, 3450; Amer. Pat. vom 30. Sept. 1936, ausgegeben am 26. Sept. 1939 an E. I. du Pont de Nemours & Comp.

²⁾ Verwendung von Fluorwasserstoff für organisch-chemische Reaktionen siehe z. B. J. H. Simons, Ind. Engng. Chem. 32, 178 [1940]; K. Wiechert, Angew. Chem. 56, 333 [1943].

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 68, 1456 [1946].