

## Thermische Azulen-Umlagerungen. Synthese und Thermolyse von [6-<sup>13</sup>C]Azulen

Hansjörg Gugel<sup>a</sup>, Klaus-Peter Zeller\*<sup>a</sup> und Curt Wenstrup<sup>b</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen<sup>a</sup>,

Auf der Morgenstelle, D-7400 Tübingen 1, und

Fachbereich Chemie der Universität Marburg<sup>b</sup>,

Hans-Meerwein-Straße, D-3500 Marburg

Eingegangen am 9. Dezember 1982

Es wird eine gezielte Synthese von [6-<sup>13</sup>C]Azulen (**24**) beschrieben. Die angegebene Synthesesequenz (Schema 3) erfordert zunächst den Aufbau von [4-<sup>13</sup>C]Toluol (**17**), der ausgehend von [<sup>13</sup>C]Paraformaldehyd in 8 Stufen erfolgt. Die auf der Dehydrierungsstufe **16** → **17** zu befürchtende Verteilung der <sup>13</sup>C-Markierung im Benzolring kann durch geeignete Reaktionsbedingungen unterdrückt werden. Nach Verlängerung der Seitenkette um 3 Kohlenstoffatome zu 1-Diazo-4-([4-<sup>13</sup>C]phenyl)-2-butanon (**21**) wird entsprechend der Scottschen Azulensynthese (**21** → **22** → **23** → **24**) das markierte Azulen erhalten. Die Vakuumthermolyse von **24** (1050 °C, 10<sup>-3</sup>–10<sup>-2</sup> Torr) liefert in Übereinstimmung mit dem Norcaradien-Vinyliden-Mechanismus als Hauptprodukt [β-<sup>13</sup>C]Naphthalin (**25**) (91% des gebildeten Naphthalins). Die restlichen 9% entfallen auf [α-<sup>13</sup>C]Naphthalin. Neben der Naphthalin-Bildung (15% Umsatz) erleidet **24** in geringem Umfang eine Automerisierung zu [5-<sup>13</sup>C]- und [1-<sup>13</sup>C]Azulen (ca. 3 bzw. 1%).

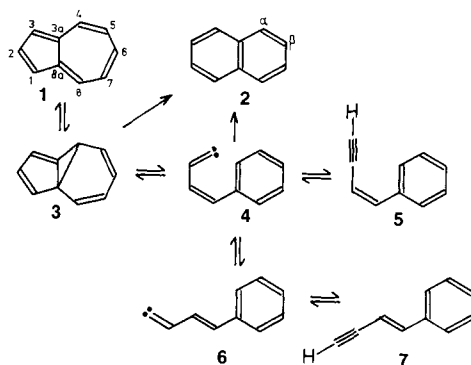
### Thermal Azulene Rearrangements. Synthesis and Thermolysis of [6-<sup>13</sup>C]Azulene

A specific synthesis of [6-<sup>13</sup>C]azulene (**24**) is described. The synthetic sequence outlined in scheme 3 begins with the construction of [4-<sup>13</sup>C]toluene (**17**) which is performed in 8 steps starting from [<sup>13</sup>C]-paraformaldehyde. The suspected scrambling of the label in the dehydrogenation step **16** → **17** can be suppressed by suitable reaction conditions. After extension of the side chain by 3 carbon atoms to give 1-diazo-4-([4-<sup>13</sup>C]phenyl)-2-butanone (**21**), the labelled azulene is obtained according to Scott's azulene synthesis (**21** → **22** → **23** → **24**). The vacuum thermolysis of **24** (1050 °C, 10<sup>-3</sup>–10<sup>-2</sup> torr) yields [β-<sup>13</sup>C]naphthalene (**25**) as the main produkt (91% of the naphthalene formed) in accordance with the norcaradiene-vinylidene mechanism. The remaining 9% consist of [α-<sup>13</sup>C]-naphthalene. Besides the formation of naphthalene (15% conversion), **24** suffers automerisation to a small extent yielding [5-<sup>13</sup>C]- and [1-<sup>13</sup>C]azulene (ca. 3 and 1%, respectively).

Die Aufklärung der thermischen Umlagerung von Azulen (**1**) in Naphthalin (**2**) fand in den letzten Jahren große Aufmerksamkeit, die zu verschiedenen mechanistischen Vorschlägen führte<sup>1)</sup>. Die Bildung der *cis-trans*-isomeren 1-Phenylbuten-3-ine **5** und **7** als Nebenprodukte der Azulen-Naphthalin-Umlagerung unter Blitzthermolyse-Bedingungen, der Nachweis der thermischen Isomerisierung von **5** und **7** in Azulen und Naphthalin und schließlich die Bildung von Azulen und Naphthalin neben **5** und **7** bei unabhängiger Erzeugung der Vinylidene **4** und **6** beweisen die Beteiligung der in Schema 1 wiedergegebenen Isomerisierungssequenz bei der Azulen-Naphthalin-Um-

lagerung<sup>2)</sup>. Wegen des intermediären Auftretens des Norcaradien-Isomeren **3** des Azulens und des Vinylidens **4** als reaktive Zwischenstufen wird dieser Mechanismus als Norcaradien-Vinyliden-Reaktionsweg<sup>2)</sup> bezeichnet.

Schema 1



In früheren Mitteilungen haben wir berichtet, daß bei der Thermolyse von [4-<sup>13</sup>C]-Azulen<sup>2)</sup> und [4,7-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]Azulen<sup>3)</sup> die Markierung im Naphthalin im wesentlichen in die Positionen eingeht, die von diesem Mechanismus vorhergesagt werden<sup>4)</sup>. Auch die von Scott und Mitarb.<sup>6)</sup> beschriebenen Thermolysen von [1-<sup>13</sup>C]- und [3a-<sup>13</sup>C]Azulen führen zu einer Isotopenverteilung im Naphthalin, die auf eine starke Beteiligung des Norcaradien-Vinyliden-Mechanismus schließen läßt<sup>1)</sup>.

Die <sup>13</sup>C-Markierungsstudien am Azulen<sup>1,6)</sup> deckten ferner auf, daß die Ringatome des Azulens bei hohen Temperaturen ihre Plätze tauschen können (Automerisierung). Wie am Beispiel der 1-Phenylazulen → 2-Phenylazulen-Isomerisierung gezeigt werden konnte, beruhen auch die früher als Substituenten-Wanderungen charakterisierten Umlagerungen 1-substituierter Azulene auf Gerüstisomerisierungen<sup>7)</sup>.

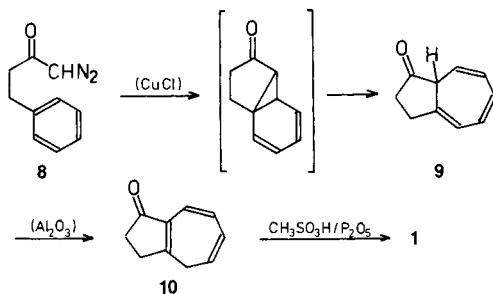
Um das Ausmaß des Norcaradien-Vinyliden-Mechanismus und die bevorzugte 1,2-Wanderung bei der Automerisierung zu erhärten, werden in dieser Arbeit Synthese und thermische Umlagerungsreaktionen von [6-<sup>13</sup>C]Azulen (**24**) beschrieben.

## Synthese

Zur Darstellung des [6-<sup>13</sup>C]Azulens (**24**) wählten wir die neu entwickelte Azulensynthese von Scott<sup>8)</sup>, die ausgehend von 1-Diazo-4-phenyl-2-butanon (**8**) unter Stickstoffabspaltung, intramolekularer Cycloaddition und Wasserabspaltung zum Azulen (**1**) führt (Schema 2).

Diese Methode wurde von Scott<sup>6)</sup> bereits erfolgreich zur Markierung der C-Atome 1/3 und 3a/8a des Azulengerüsts herangezogen. Während die hierzu erforderliche <sup>13</sup>C-Dotierung der entsprechenden Positionen in der aliphatischen Seitenkette von **8** relativ einfach ist, setzt die in dieser Arbeit beabsichtigte Markierung des Azulens an C-6 die aufwendige Synthese des am *para*-Kohlenstoff <sup>13</sup>C-angereicherten Toluols voraus, wofür unseres Wissens in der Literatur noch kein Weg angegeben wird.

Schema 2



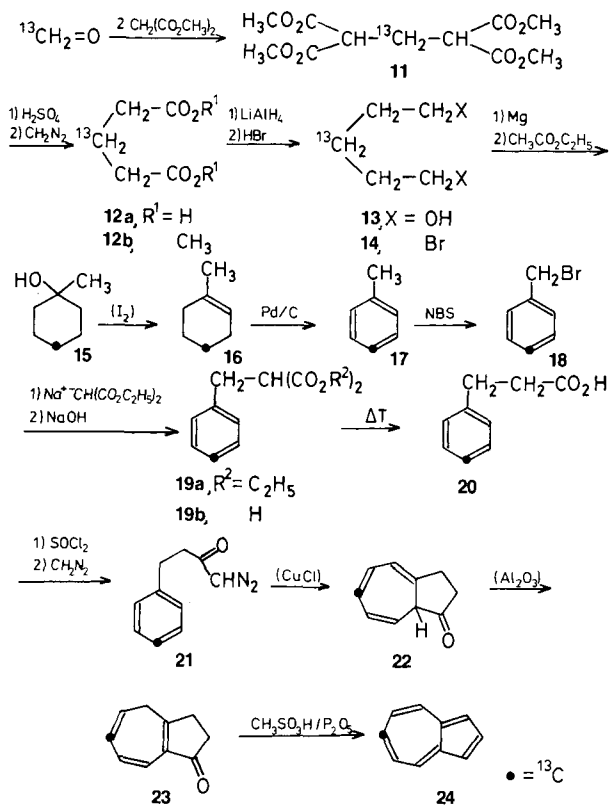
Der von uns beschrittene Syntheseweg ist in Schema 3 skizziert. Die einzelnen Schritte gehen auf Literaturvorschriften zurück, die jedoch auf die Besonderheiten einer Markierungssynthese übertragen werden mußten. Als Quelle für den markierten Kohlenstoff diene polymerer [ $^{13}\text{C}$ ]Paraformaldehyd (90%  $^{13}\text{C}$ ). Das in situ gebildete Monomere reagiert mit Dimethylmalonat zunächst im Sinne einer Knoevenagel-Kondensation, an die sich eine Michael-Addition unter Bildung von [2- $^{13}\text{C}$ ]Propan-1,1,3,3-tetracarbonsäure-tetramethylester (**11**) anschließt<sup>9</sup>). Der Tetraester **11** wird durch Hydrolyse und Decarboxylierung zur [3- $^{13}\text{C}$ ]Glutarsäure (**12a**) abgebaut. Nach Veresterung mit Diazomethan und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhält man [3- $^{13}\text{C}$ ]Pentan-1,5-diol (**13**), das ohne Reinigung mit Bromwasserstoff zu [3- $^{13}\text{C}$ ]-1,5-Dibrompentan (**14**) umgesetzt wird.

Im nächsten Schritt soll die Bis-Grignardverbindung von **14** mit Ethylacetat zu [4- $^{13}\text{C}$ ]-1-Methylcyclohexanol (**15**) kondensiert werden. Diese bereits auf Grignard<sup>10</sup>) zurückgehende Cyclisierungsreaktion wurde inzwischen verschiedentlich zur Darstellung von [1- $^{13}\text{C}$ ]- bzw. [ $\alpha$ - $^{13}\text{C}$ ]-1-Methylcyclohexanol benutzt<sup>11</sup>). Da die Markierung in diesen Fällen über das Ethylacetat eingebracht wird, kann hierbei die in Konkurrenz zur Cyclisierung stehende Bildung oligomerer Kondensationsprodukte zwischen der Bis-Grignardverbindung und Ethylacetat durch einen Überschuß an Pentamethylen-dimagnesiumbromid zurückgedrängt werden. Bei der Umsetzung einer markierten Grignardverbindung verbietet sich dies aus Kostengründen. Durch langsames Eintropfen (mindestens 12 Stunden) bei Raumtemperatur eines geringen Überschusses Ethylacetat in die vorgelegte Lösung der Bis-Grignardverbindung von **14** in Tetrahydrofuran konnte der Cyclisierungsschritt schließlich in befriedigender Ausbeute realisiert werden (Verdünnungsprinzip). Aus dem Alkohol **15** gewinnt man anschließend durch Iod-katalysierte Dehydratisierung [4- $^{13}\text{C}$ ]-1-Methylcyclohexen (**16**).

Die dann vorgesehene katalytische Dehydrierung von **16** zu [4- $^{13}\text{C}$ ]Toluol (**17**) erwies sich als besonders problematisch, da *Marshall* und Mitarbb.<sup>12</sup>) bei der Aromatisierung von [1- $^{13}\text{C}$ ]-1-Methylcyclohexen eine beträchtliche Verteilung der Markierung (bis 32%) beobachtet haben. Zur Unterdrückung der Markierungsverteilung ist es wahrscheinlich günstig, bei möglichst niedriger Temperatur und mit Katalysatoren, die kein polares Trägermaterial enthalten, zu arbeiten. Allerdings macht sich bei zu niedriger Reaktionstemperatur als Nebenreaktion zur Dehydrierung eine Disproportionierung des 1-Methylcyclohexens bemerkbar, die neben Toluol auch Methylcyclohexan liefert.

In Optimierungsversuchen wurden die mildesten Bedingungen für die Dehydrierung ausgearbeitet. Dazu wird das Olefin einmal durch eine Kolonne destilliert, die 10% Palladium auf Kohle enthält und auf 400 °C erhitzt ist. Da wegen der relativ großen Flüchtigkeit von Toluol Verluste bei der Rückgewinnung aus  $\text{CDCl}_3$  zu befürchten waren, haben wir darauf verzichtet, das markierte Toluol **17** direkt auf die Position der  $^{13}\text{C}$ -Anreicherung mit Hilfe der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie zu überprüfen. Nach Bromierung von **17** mit *N*-Bromsuccinimid und destillativer Reinigung wird Benzylbromid (**18**) erhalten, das im Rahmen der Meßgenauigkeit (über 99%) die gesamte  $^{13}\text{C}$ -Markierung in der *para*-Stellung aufweist [ $\delta(^{13}\text{C}) = 128.3$ ].

Schema 3



Der weitere Aufbau der Seitenkette erfolgt über die Stufen **19a, b** zur 3-([4- $^{13}\text{C}$ ]-Phenyl)propionsäure (**20**), aus der auf üblichem Weg das  $\alpha$ -Diazoketon **21** erhalten wird. Durch Kupfer(I)-chlorid-katalysierte Zersetzung von **21** in Brombenzol gelangt man über **22** nach Isomerisierung an Aluminiumoxid zu [6- $^{13}\text{C}$ ]-3,4-Dihydro-1(2*H*)-azulenon (**23**). Den Abschluß der Markierungssynthese bildet die Dehydratisierung von **23** mit Phosphorpentoxid in Methansulfonsäure. Die Gesamtausbeute über alle 16 Stufen beträgt, bezogen auf eingesetzten [ $^{13}\text{C}$ ]Paraformaldehyd, 1,2%. Der niedrige Wert

wird vor allem von den mäßigen Ausbeuten auf den letzten Stufen vom Diazoketon **21** zum Azulen **24** verursacht.

Die Überprüfung der  $^{13}\text{C}$ -Anreicherung des im Dehydratisierungsschritt erhaltenen [ $6\text{-}^{13}\text{C}$ ]Azulens (**24**) durch Niedervolt-Massenspektrometrie ergibt in Übereinstimmung mit dem Markierungsgrad der Ausgangsverbindung einen Gehalt von  $90.2 \pm 0.5\%$   $^{13}\text{C}$ . Zur Charakterisierung von **24** sind in Tab. 1 die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten zusammengefaßt<sup>13)</sup>. Hervorzuheben ist die bemerkenswert große Kopplungskonstante  $^5J(\text{C-6}, \text{C-2}) = 2.56 \text{ Hz}$ , die die Annahme einer  $\pi$ -Übermittlung der  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$ -Kopplung in aromatischen Molekülen bestätigt<sup>14)</sup>. Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum belegt zweifelsfrei, daß die gesamte Markierung in **24** an C-6 angetroffen wird, im Zuge der Markierungssynthese folglich auf keiner Stufe eine Verteilung der  $^{13}\text{C}$ -Anreicherung eingetreten ist.

Tab. 1.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von [ $6\text{-}^{13}\text{C}$ ]Azulen (**24**), gemessen in  $\text{CDCl}_3$

C-i	$\delta$ -Wert	$J(\text{C-6}, \text{C-i})$ [Hz]
1/3	118.8	2.07
2	136.9	2.56
4/8	136.5	1.65
5/7	122.6	58.63
6	137.1	—
3a/8a	140.1	3.15

## Thermolyse

Das Azulen **24** wird bei  $10^{-3}$  bis  $10^{-2}$  Torr durch ein ca.  $1050^\circ\text{C}$  heißes Quarzrohr (Innendurchmesser 2.8 cm, beheizte Zone ca. 25 cm) sublimiert. Das anfallende Kondensat enthält 15% Naphthalin, das durch Säulenchromatographie abgetrennt wird. Naphthalin und zurückgewonnenes Azulen machen zusammen über 97% des eingesetzten **24** aus. Die  $^{13}\text{C}$ -Verteilung im Naphthalin ergibt sich aus  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messungen und Vergleich mit den Peakintensitäten im Spektrum des normalen Naphthalins mit natürlichem  $^{13}\text{C}$ -Gehalt in allen Positionen zu 91% [ $\beta\text{-}^{13}\text{C}$ ]Naphthalin und 9% [ $\alpha\text{-}^{13}\text{C}$ ]Naphthalin. Eine Markierung der  $\gamma$ -Position (C-4a) ist nicht nachweisbar.

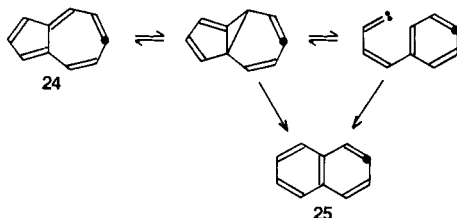
Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des zurückgewonnenen Azulens weist im Bereich der C-Atome 5/7 ( $\delta = 122.6$ ) und 1/3 ( $\delta = 118.0$ ) deutliche Unterschiede zum Spektrum vor der Thermolyse auf. Die C-Atome C-i (vgl. Tab. 1) bilden in **24** durch Kopplung mit C-6 jeweils ein Dublett mit einem intensitätsschwächeren, zentralen Signal, das auf das Vorhandensein von etwa 10% [ $6\text{-}^{12}\text{C}$ ]Azulen zurückzuführen ist<sup>15)</sup>. Die zentralen Signale im Bereich von C-5/7 und C-1/3 zeigen nach der Thermolyse eine eindeutige Intensitätszunahme. Folglich ist ein Teil der Markierung aus C-6 in diese Positionen abgewandert. Durch Vergleich der Integrale der zentralen Signale mit denjenigen der zugehörigen Dubletts läßt sich der Anteil an  $^{13}\text{C}$ -Wanderung mit hoher Genauigkeit bestimmen. Man erhält so einen Gehalt von 2.7% [ $5\text{-}^{13}\text{C}$ ]Azulen und 1.4% [ $1\text{-}^{13}\text{C}$ ]Azulen.

## Diskussion

Das bei der Thermolyse von **24** gebildete Naphthalin besteht zu 91% aus dem  $\beta\text{-}^{13}\text{C}$ -Isotopomeren, das vom Norcaradien-Vinyliden-Mechanismus gefordert wird (Schema 4).

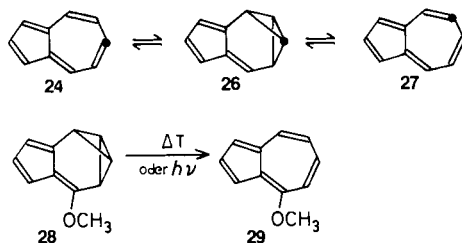
In untergeordnetem Umfang wird neben **25** auch die Bildung von  $[\alpha\text{-}^{13}\text{C}]$ Naphthalin (9%) beobachtet. Dies schließt an die Ergebnisse anderer  $^{13}\text{C}$ -markierter Azulene<sup>2,3,6</sup> an, wo ebenfalls in vergleichbarem Ausmaß  $^{13}\text{C}$ -markierte Naphthaline auftreten, die nicht unmittelbar mit dem Norcaradien-Vinyliden-Mechanismus vorhergesagt, jedoch möglicherweise durch die Azulen-Automerisierung erklärt werden können.

Schema 4



Die kürzlichen Untersuchungen zur Thermolyse des Azulens haben gezeigt, daß die Kohlenstoffatome des Azulengerüsts in meßbarem Ausmaß einem Platzwechsel unterliegen. Das C-Atom 4 gelangt dabei in die Positionen C-5/7 und C-1/3<sup>2)</sup> und das C-Atom 1 in die Positionen C-2, C-3a/8a und C-4/8<sup>6)</sup>. In dieser Arbeit wird nun mit dem Auffinden von  $[\text{5-}^{13}\text{C}]$ - und  $[\text{1-}^{13}\text{C}]$ Azulen im Thermolysat die Teilnahme von C-6 an den Automerisierungsprozessen nachgewiesen. Obwohl nicht alle Einzelheiten der Automerisierungsreaktionen gegenwärtig verstanden werden, ist es auffällig, daß bevorzugt benachbarte C-Atome den Platz tauschen. Dies ließe sich durch das intermediäre Auftreten von „Azulvalen“-Zwischenstufen erklären. So könnte die Automerisierung von **24** zu  $[\text{5-}^{13}\text{C}]$ Azulen (**27**) durch die Bicyclobutan-Zwischenstufe **26** erfolgen (Schema 5).

Schema 5



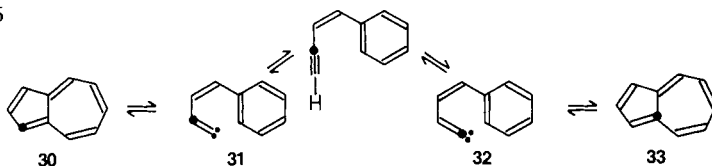
Bemerkenswerterweise ist kürzlich *Murata* und Mitarbb.<sup>16)</sup> die Darstellung von 6-Methoxytetracyclo[5.3.0.0<sup>2,4</sup>.0<sup>3,5</sup>]deca-6,8,10-trien (**28**), einem Derivat von **26**, in einer mehrstufigen Synthese gelungen. Das Azulvalen **28** isomerisiert in glatter Reaktion thermisch und photochemisch zu 4-Methoxyazulen (**29**).

Auf analoge Weise lassen sich die C-4 → C-5<sup>-2)</sup> und die C-1 → C-2-Verschiebungen<sup>7)</sup> verstehen.

Die Beobachtung von *Scott* und *Kirms*<sup>6)</sup>, daß  $[\text{1-}^{13}\text{C}]$ Azulen (**30**) zu gleichen Teilen  $[\text{2-}^{13}\text{C}]$ - und  $[\text{3a-}^{13}\text{C}]$ Azulen ergibt, kann zwanglos mit Hilfe des Norcaradien-Vinyliden-Mechanismus (Schema 1) erklärt werden. Die Vinyliden-Vinyliden-Isomerisierung<sup>2,17)</sup> **31** ⇌ **32** sagt die Bildung von  $[\text{3a-}^{13}\text{C}]$ Azulen (**33**) voraus. Das gleichzeitige

Entstehen von  $[2-^{13}\text{C}]$ Azulen ist im Einklang mit einer 1,2-Isomerisierung über eine entsprechende „Azulvalen“-Zwischenstufe<sup>7)</sup>.

Schema 6



Für Austauschprozesse zwischen entfernteren C-Atomen (z. B. C-6 und C-1/3) gibt es im gegenwärtigen Stadium noch keine begründeten, mechanistischen Vorstellungen<sup>1a)</sup>.

Die thermische Isotopenverteilung in **24** erklärt zumindest zum Teil das Auftreten von  $[\alpha-^{13}\text{C}]$ Naphthalin. Nach dem Norcaradien-Vinyliden-Mechanismus kann sowohl  $[5-^{13}\text{C}]$ - als auch  $[1-^{13}\text{C}]$ Azulen als Nebenprodukt  $[\alpha-^{13}\text{C}]$ Naphthalin ergeben. Dabei ist zu berücksichtigen, daß ein Azulen-Molekül, das einen Automerisierungsschritt (z. B. über eine „Azulvalen“-Zwischenstufe) durchlaufen hat, chemisch aktiviert vorliegt. Unter den Versuchsbedingungen (niedriger Druck) besteht deshalb eine hohe Wahrscheinlichkeit, daß automerisierendes Azulen auch bevorzugt zu Naphthalin isomerisiert.

Für Sachbeihilfen danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Projekt Ze 143/6-2) und dem *Fonds der Chemischen Industrie*. Herrn Dr. U. Siehl, Tübingen, gilt unser Dank für aufwendige  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messungen.

## Experimenteller Teil

Die Massenspektren wurden mit einem MAT-711A-Gerät (Finnigan MAT) und die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren mit einem Bruker-WM-400-Instrument (100.61 MHz) registriert.

$[2-^{13}\text{C}]$ Propan-1,1,3,3-tetracarbonsäure-tetramethylester<sup>9)</sup> (**11**): In einem 25-ml-Kolben werden 1.0 g  $[^{13}\text{C}]$ Paraformaldehyd (32 mmol, 90.2%  $^{13}\text{C}$ ; Fa. Amersham-Buchler) mit 20 g Malonsäure-dimethylester auf 70 °C erhitzt. In der Wärme wird mit 10 Tropfen 10proz. Kaliumhydroxid in Ethanol versetzt. Die Temperatur wird auf 95 °C gesteigert, der Ansatz nach 20 min erneut mit 4 Tropfen ethanolischer Kalilauge versetzt und dann 6 h bei 95 °C belassen. Nach dem Abkühlen neutralisiert man mit einigen Tropfen ethanolischer Salzsäure und destilliert i. Vak. Dabei fällt zunächst überschüssiger Malonester (Sdp. 32 °C/0.3 Torr) und dann 8 g (89%) **11** mit Sdp. 125 bis 130 °C/0.02 Torr an. –  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 33.3$  ( $^{13}\text{CH}_2$ ).

$[3-^{13}\text{C}]$ Glutarsäure (**12a**): 8 g (29 mmol) **11** werden mit einem Gemisch aus 14 ml konz. Schwefelsäure und 14 ml Wasser unter Rühren auf 120 °C erhitzt, wobei Kohlendioxid-Entwicklung einsetzt. Im Verlauf von 6 h wird die Badtemp. auf 160 °C gesteigert. Nach Abkühlen und Verdünnen mit 200 ml Wasser tropft man unter Eiskühlung eine Lösung von 33 g Kaliumhydroxid in 200 ml Wasser zu und extrahiert im Anschluß zweimal mit 50 ml Ether. Die wäßrige Phase wird mit 4 ml konz. Salzsäure angesäuert und dann im Rotationsverdampfer bei 60–70 °C vom Wasser befreit. Der Rückstand wird mit 100 ml Ether digeriert und die etherische Lösung dekantiert. Der Vorgang wird neunmal wiederholt. Nach Entfernen des Ethers i. Vak. bleiben 3.7 g (96%) kristallines **12a** zurück, die ohne Reinigung weiterverarbeitet werden; Schmp. 94–96 °C (Lit.<sup>18)</sup>: 99 °C).

$[3-^{13}\text{C}]$ -1,5-Dibrompentan (**14**): 3.7 g (28 mmol) **12a** werden in 50 ml absol. Ether gelöst und bis zur bleibenden Gelbfärbung mit etherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 1stdg. Stehen-

lassen wird der Ether und überschüssiges Diazomethan i. Vak. entfernt und der rohe Dimethylester **12b** (4.34 g) in 50 ml absol. Ether aufgenommen und zu einer Aufschlammung von 2 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml Ether getropft. Anschließend wird 20 h bei einer Badtemp. von 45 °C gerührt. Danach werden unter Eiskühlung 2 ml Wasser, 2 ml 15proz. Natronlauge und nochmals 2 ml Wasser tropfenweise zugefügt<sup>19)</sup>. Man filtriert über eine Glasfritte und wäscht mit 250 ml Aceton nach. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeengt. Der ölige Rückstand wird in 100 ml Benzol aufgenommen und im Wasserabscheider durch azeotrope Destillation vom Wasser befreit. Die dabei anfallenden 2.5 g rohes Diol **13** werden in einer dickwandigen Glasampulle (ca. 100 ml) zusammen mit 50 ml konz. Bromwasserstoffsäure eingeschmolzen und in einem Bombenrohr 8 h auf 100–105 °C erhitzt<sup>20)</sup>. Nach dem Abkühlen und Aufbrechen der Ampulle überführt man das Reaktionsgut in einen Scheidetrichter und extrahiert dreimal mit 15 ml Dichlormethan. Nach dem Trocknen (Magnesiumsulfat) wird das Lösungsmittel über eine Vigreuxkolonne bei Normaldruck abdestilliert (Badtemp. ca. 55 °C). Der Rückstand wird in einer kleinen Destillationsapparatur bei ca. 15 Torr destilliert, wobei die Vorlage mit Eis/Kochsalzmischung gekühlt wird; Ausb. 4.2 g (65.5% bez. auf **12a**), Sdp. 88–93 °C/9 Torr.

[4-<sup>13</sup>C]-1-Methylcyclohexanol (**15**): Zur Durchführung werden alle Geräte, Reagenzien und Lösungsmittel sorgfältig getrocknet. In einem 100-ml-Zweihalskolben werden 0.88 g Magnesium (angeätzt mit wenig Iod) im leichten Stickstoffstrom unter Feuchtigkeitsausschluß so mit 4.2 g (18.2 mmol) **14** in 35 ml Tetrahydrofuran versetzt, daß die Reaktion unter Kontrolle bleibt. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. wird ein Gemisch von 1.66 g Ethylacetat und 30 ml Tetrahydrofuran sehr langsam zugetropft (1–2 Tropfen pro min). Nach insgesamt 20 h zersetzt man mit 30 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, löst ausfallende Salze durch Wasserzugabe und trennt die organische Schicht ab. Die wäßrige Phase wird zweimal mit 20 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im kalten Wasserbad bei ca. 100 Torr entfernt. Der Rückstand wird in einer Mikroapparatur destilliert, wobei 1.2 g (57.5%) **15** mit Sdp. 61–65 °C/15 Torr (Lit.<sup>11)</sup>: 61–65 °C/15 Torr anfallen.

[4-<sup>13</sup>C]-1-Methylcyclohexen<sup>11b)</sup> (**16**): 1.2 g (10.4 mmol) **15** werden mit wenig Ether in ein kleines Destillationskölbchen mit Kolonne (Länge 10 cm, Durchmesser 1.5 cm) übergeführt. Durch die mit Glasringen gefüllte Kolonne destilliert man im schwachen Vakuum vorsichtig den Ether ab, gibt zum Rückstand ein Körnchen Iod und erhitzt 45 min auf eine Badtemp. von 150 °C. Nach 2 h hat sich in der Vorlage (mit Eis/Kochsalz gekühlt) das Produkt angesammelt. Zur Entfernung des Reaktionswassers wird über wenig Calciumsulfat filtriert und mit wenig Pentan nachgewaschen. Die Hauptmenge des Pentans wird bei einer Badtemp. von 45 °C abdestilliert. Der Rückstand besteht nach GC-Analyse (gepackte Apiezon M-Säule, 110 °C) zu etwa 40% aus **16**, entsprechend 0.96 g (95%). Der Rest ist Pentan, das beim Weiterverarbeiten nicht stört.

[4-<sup>13</sup>C]Toluol (**17**): Die Kolonne einer kleinen Destillationsapparatur wird mit 1.6 g 10% Palladium auf Kohle (Fa. Merck) gefüllt, wobei die Enden mit Glaswolle locker verschlossen sind. Anschließend wird die Kolonne mit einem Heizband im schwachen Stickstoffstrom bei 420–440 °C 15 h ausgeheizt. Dann regelt man die Kolonnentemp. auf 400 °C und gibt das mit Pentan vermischte **16** in das Destillationskölbchen. Innerhalb von 2 h erwärmt man den Kolbeninhalt unter Stickstoff langsam auf 110 °C. Nach Durchströmen des Katalysators fängt man in einer mit Eis/Kochsalz gekühlten Vorlage auf. Das Destillat enthält außer Pentan und einer Spur Methylcyclohexan 0.885 g **17** (96%); bestimmt durch GC-Analyse (gepackte Apiezon M-Säule, 100 °C).

[4-<sup>13</sup>C]Benzylbromid (**18**): Das Gemisch aus 0.885 g (9.5 mmol) **17** und ca. 1 g Pentan wird mit 1.7 g *N*-Bromsuccinimid und 20 ml absol. Tetrachlormethan gemischt. Nach Zugabe einer Spatelspitze Azobis(isobutyronitril) taucht man in ein 85 °C warmes Ölbad ein. Nach Beendigung der Reaktion läßt man abkühlen, filtriert und wäscht mit wenig Tetrachlormethan. In einer kleinen



Destillationsapparat wird zunächst das Lösungsmittel entfernt und dann der Rückstand rektifiziert; Ausb. 1.05 g (64%) **17**, Sdp. 77–80°C/9 Torr. –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 128.3$  ( $^{13}\text{C-4}$ ).

$[4\text{-}^{13}\text{C}]$ Benzylmalonsäure-diethylester (**19a**): 0.142 g Natrium werden in 25 ml absol. Ethanol gelöst. Dazu tropft man 2 g Malonsäure-diethylester in 6.5 ml absol. Ethanol und rührt 15 min. Danach gibt man tropfenweise 1.05 g (6.1 mmol) **18** in 6 ml absol. Ethanol zu und erhitzt im Ölbad 3 h auf 85°C. Anschließend wird die Hauptmenge des Alkohols bei 50°C/60 Torr abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Ether aufgenommen. Nach Filtration und Entfernung des Ethers wird destilliert. Nach einem Vorlauf (überschüssiger Malonester) erhält man 1.2 g (78%) **19a** als gelbliche Flüssigkeit mit Sdp. 102–104°C/0.2 Torr (Lit.<sup>21</sup>): 140°C/1.5 Torr). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 127.1$ .

$[4\text{-}^{13}\text{C}]$ Benzylmalonsäure (**19b**): 1.2 g (4.8 mmol) **19a** werden mit 0.75 g Kaliumhydroxid und 0.6 ml Wasser vermischt und vorsichtig auf 85°C erwärmt. Die Mischung bleibt 15 min bei dieser Temp. stehen und wird nach dem Abkühlen zweimal mit 20 ml Ether extrahiert. Nach dem Ansäuern der wäßrigen Phase mit 1 ml halbkonz. Salzsäure schüttelt man fünfmal mit 20 ml Ether aus, trocknet mit Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird mit Petrolether überschichtet, wobei allmählich **19b** kristallisiert; Ausb. 0.875 g (94%) **19b** mit Schmp. 119–122°C (Lit.<sup>22</sup>): 121–122°C). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 127.1$ .

3- $[4\text{-}^{13}\text{C}]$ Phenylpropionsäure (**20**): 0.875 g (4.5 mmol) **19b** werden in einem 10-ml-Kölbchen 45 min auf ca. 180°C erhitzt. Nach dem Abkühlen nimmt man mit 0.62 g Natriumhydroxid in 30 ml Wasser auf, wäscht zweimal mit 20 ml Ether und säuert mit konz. Salzsäure an. Die freigesetzte Säure wird mit Ether (5 × 30 ml) extrahiert, der Auszug mit Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Ethers erhält man ein farbloses, im Kühlschrank kristallisierendes Öl; Ausb. 0.665 g (87%) **20** mit Schmp. 44–47°C (Lit.<sup>22</sup>): 48.6°C).

1-Diazo-4- $[4\text{-}^{13}\text{C}]$ phenyl-2-butanon (**21**): 0.665 g (4.4 mmol) **20** werden mit 0.85 ml Thionylchlorid 2 h auf 65°C erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 20 ml absol. Ether aufgenommen. Die etherische Lösung tropft man bei 0°C unter Rühren zu einer Lösung von Diazomethan (aus 2.4 g *N*-Nitrosomethylharnstoff) in 35 ml Ether. Nach mehrstündigem Röhrenlassen wird filtriert und im Rotationsverdampfer im kalten Wasserbad eingengt. Das ölige Produkt [0.74 g (96%)] wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

$[6\text{-}^{13}\text{C}]$ -3,4-Dihydro-1(2H)-azulenon<sup>8</sup> (**23**): Das erhaltene rohe **21** (0.74 g, 4.2 mmol) wird in 50 ml frisch über Calciumhydrid getrocknetem Brombenzol gelöst und bei 80°C innerhalb 12 h zu einer Suspension von 25 mg Kupfer(I)-chlorid in 150 ml absol. Brombenzol getropft. Die abgekühlte Mischung wird durch eine Säule, die mit 20 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Wölm; neutral, Aktivität S I) gefüllt ist, filtriert. Die ersten 100 ml Eluat werden verworfen. Die Säule wird mit 500 ml Essigester gewaschen. Die aufgefangenen Eluate enthalten das durch Isomerisierung von **22** an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  gebildete **23** und werden bei 10 Torr/30°C eingengt. Der ölige Rückstand wird an 50 ml Kieselgel mit Petrolether (60–90°C)/Essigester 85:15 chromatographiert. Nach einem Vorlauf von ca. 270 ml werden die folgenden 300 ml eingengt, wobei 0.216 g (35%) **23** als gelbbraunes, zersetzliches Öl anfallen, die zweckmäßig sofort weiterverarbeitet werden.

$[6\text{-}^{13}\text{C}]$ Azulen (**24**): 0.216 g (1.5 mmol) **23** werden in einer Mischung aus 3.9 g Phosphorpentoxid und 26 ml Methansulfonsäure gelöst und im Stickstoffstrom unter Feuchtigkeitsausschluß 7.5 h bei 60°C gerührt. Dann wird in 230 ml Eis/Wasser gegeben und zweimal mit 80 ml Petrolether (30–50°C) ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit wenig Magnesiumsulfat wird eingengt und an Kieselgel mit Petrolether (30–50°C) chromatographiert. Man erhält 51 mg (27%) **24**, das laut Dünnschichtchromatographie einheitlich ist. Gesamtausbeute bez. auf eingesetzten  $[^{13}\text{C}]$ -Paraformaldehyd: 1.2%. –  $^{13}\text{C-NMR}$  siehe Tab. 1.

Thermolyse von  $[6-^{13}\text{C}]$ Azulen (**24**): 15 mg **24** werden in einem Revolverkolben, der mit einem Pyrolyserohr verbunden ist, unter Vakuum und Kühlung mit flüssigem Stickstoff eingefroren bis  $10^{-3}$  Torr erreicht sind. Das Pyrolyserohr befindet sich in einem Heraeus-Rohröfen (ROS 3/20) und wird bei einer Ofentemp. von  $1500^\circ\text{C}$  erhitzt. Dabei wird in der Mitte des Quarzrohres eine Innentemp. von ca.  $1050^\circ\text{C}$  erreicht (Länge der beheizten Zone ca. 25 cm, Rohrdurchmesser 2.8 cm). Das Kältebad wird etwas zurückgezogen bis durch das verdampfende Azulen ein Druck von etwa  $3 - 5 \cdot 10^{-3}$  Torr entsteht und der Kolbeninhalt allmählich durch das Pyrolyserohr sublimiert. Das Thermolysat wird in einer mit flüssigem Stickstoff gekühlten Falle aufgefangen und nach beendeter Thermolyse durch Kapillar-GC (Carbowax 20 M,  $150^\circ\text{C}$ ) analysiert. Bei drei unabhängigen Thermolysen werden im Pyrolyseprodukt zwischen 14 und 17% Naphthalin gefunden. Die Rückwaagen (Azulen und Naphthalin) betragen stets mehr als 97% des eingesetzten **24**. Der Kühlfalleninhalt jeder Thermolyse wird durch Chromatographie an einer kleinen Kieselgelsäule mit Pentan getrennt, wobei jeweils ca. 2 mg Naphthalin anfallen. Zur  $^{13}\text{C}$ -NMR-Untersuchung des gebildeten Naphthalins und des zurückgewonnenen Azulens mit einem Bruker WM-400-Spektrometer (100.61 MHz) siehe Abschnitt „Thermolyse“ im allgemeinen Teil.

- 1) Zusammenfassung: <sup>1a)</sup> L. T. Scott, Acc. Chem. Res. **15**, 52 (1982). — <sup>1b)</sup> K.-P. Zeller, J. Chem. Soc., Pakistan **4**, 289 (1982). — <sup>1c)</sup> K.-P. Zeller, Bull. Soc. Chim. Belg. **91**, 444 (1982).
- 2) J. Becker, C. Wenstrup, E. Katz und K.-P. Zeller, J. Am. Chem. Soc. **102**, 5110 (1980).
- 3) K.-P. Zeller und C. Wenstrup, Z. Naturforsch., Teil B **36**, 852 (1981).
- 4) Alder et al.<sup>5)</sup> interpretieren die Azulen-Naphthalin-Umlagerung mit einer komplexen Serie konkurrierender Homoallyl-Cyclopropylcarbinyl-Umlagerungen in Azulen-Radikaladdukten, die aus einleitenden Additionen eines Radikals bzw. Wasserstoff-Atoms unspezifizierter Herkunft an Azulen hervorgehen sollen. Durch geeignete Linearkombination der zahlreichen konkurrierenden Schritte können die experimentellen Isotopenverteilungen im Naphthalin auf diese Weise ebenfalls beschrieben werden.
- 5) R. W. Alder, R. W. Whiteside, G. Whittacker und C. Wilshire, J. Am. Chem. Soc. **101**, 629 (1979), und dort zitierte frühere Arbeiten.
- 6) L. T. Scott und M. A. Kirms, J. Am. Chem. Soc. **103**, 5875 (1981).
- 7) K.-P. Zeller, Angew. Chem. **94**, 448 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 440 (1982); Angew. Chem. Suppl. **1982**, 1016.
- 8) L. T. Scott, M. A. Minton und M. A. Kirms, J. Am. Chem. Soc. **102**, 5110 (1980).
- 9) K. N. Welch, J. Chem. Soc. **1931**, 653.
- 10) V. Grignard und G. Vignon, C. R. Acad. Sci. **144**, 1358 (1907).
- 11) <sup>11a)</sup> M. Fields, M. A. Leaffer, S. Rothchild und J. Rohan, J. Am. Chem. Soc. **74**, 5498 (1952). — <sup>11b)</sup> A. Rieker, K. Scheffler und E. Müller, Liebigs Ann. Chem. **670**, 23 (1963). — <sup>11c)</sup> G. A. Braden und U. Hollstein, J. Labelled Compd. Radiopharm. **12**, 507 (1976).
- 12) J. L. Marshall, D. E. Müller und A. M. Ihrig, Tetrahedron Lett. **1973**, 3491; vermutlich wird diese Verteilung durch eine Wanderung der Methylgruppe am Benzolring bewirkt.
- 13) Eine ausführliche Diskussion ist in anderem Zusammenhang vorgesehen.
- 14) S. Berger und K.-P. Zeller, Tetrahedron **36**, 1891 (1980), und dort zitierte frühere Arbeiten.
- 15) Die Trennung des Dubletts und des zentralen Signals gelingt wegen der kleinen Kopplungskonstanten  $J(\text{C-6}, \text{C-1/3})$  im Bereich C-1/3 nur bei Anwendung der „Resolution-Enhancement“-Technik; vgl. Lit.<sup>3)</sup>
- 16) Y. Sugihara, T. Sugimura und I. Murata, J. Am. Chem. Soc. **103**, 6738 (1981).
- 17) R. F. C. Brown, F. W. Eastwood, K. J. Harrington und G. L. McMullen, Aust. J. Chem. **27**, 2393 (1974); R. F. C. Brown, F. W. Eastwood und G. P. Jackman, ebenda **30**, 1757 (1977).
- 18) M. Guthzeit und D. Dressel, Liebigs Ann. Chem. **256**, 171 (1980).
- 19) L. M. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Chemistry 1. Aufl. Bd. 1, S. 583, Wiley & Sons, New York-London-Sidney 1969.
- 20) A. Hochstetter, Monatsh. Chem. **23**, 1071 (1902).
- 21) J. A. Gardner und H. N. Rydon, J. Chem. Soc. **1938**, 42.
- 22) Handbook of Chemistry & Physics, 55. Aufl., S. C-453, CRC-Press, Cleveland, Ohio, 1974/1975.

[365/82]