

Substitution am Azulen. II¹⁾

Von H. FRANKE und M. MÜHLSTÄDT

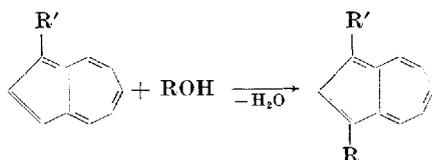
Inhaltsübersicht

Es wird die Reaktionsfähigkeit von α -Hydroxy-carbonsäuren bzw. deren Ester sowie der Hydrate von Carbonylverbindungen gegenüber Azulen beschrieben.

Analog der von uns bereits beschriebenen Umsetzungen des Azulens mit Alkoholen¹⁾ sollten auch Hydroxy-carbonsäuren bzw. deren Ester sowie Hydrate von Carbonylverbindungen diesen Kohlenwasserstoff in 1- bzw. 3-Stellung elektrophil substituieren. Die Reaktionsbedingungen wurden ähnlich wie für Carbinole beschrieben gewählt.

In der Reihe der α -Hydroxy-carbonsäuren wurden Verbindungen eingesetzt, die durch schrittweises Ersetzen der Phenylreste im Triphenylcarbinol durch Carboxylgruppen bzw. der Phenylreste der Benzilsäure durch Methylgruppen oder H-Atome entstehen.

Die erwarteten Umsetzungsprodukte wurden jedoch nur bei der Reaktion von Azulen mit Benzilsäure und Diphenylenglykolsäure erhalten. Die entstehenden Säuren wurden nicht isoliert, sondern mit Diazomethan in die besser zu reinigenden Methylester (I, II bzw. III) überführt.



I: R = $(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{COOCH}_3)\text{C}-$, R' = H

II: R = R' = $(\text{C}_6\text{H}_5)_2(\text{COOCH}_3)\text{C}-$

III: R = 9-Carbomethoxyfluorenyl-, R' = H

IV: R = $(\text{p-CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4)(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2\text{C}-$, R' = H

VII: R = $(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2(\text{OH})\text{C}-$, R' = H

VIII: R = R' = $(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2(\text{OH})\text{C}-$

IX: R = R' = Hexahydro-2,4,6-triketo-5-hydroxy-pyrimidyl-(5)-

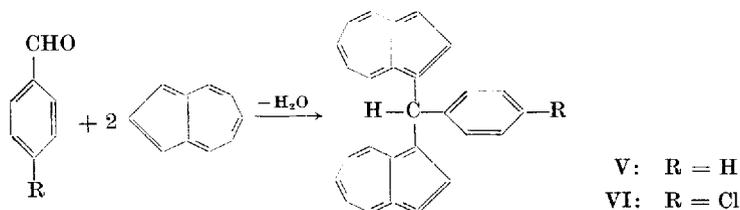
X: R = Hexahydro-2,4,6-triketo-5-hydroxy-pyrimidyl-(5)-, R' = H

¹⁾ 1. Mitteilung: H. FRANKE u. M. MÜHLSTÄDT, Z. Chem. 2, 275 (1962). H. FRANKE u. M. MÜHLSTÄDT, vorstehende Mitteilung.

Ein geringer Umsatz wird zwischen Azulen und p-Tolyltartronester in Gegenwart von H_2SO_4 festgestellt, jedoch entspricht die Mikroanalyse (C und H) der blauen, kristallinen Substanz nicht der erwarteten Verbindung, obwohl sichtbares und IR-Spektrum mit der Struktur IV im Einklang stehen.

Tartronsäure sowie Zitronensäure (-ester), Atrolactinsäure (-ester) und Mandelsäure (-ester) zeigen keine Reaktionen mit Azulen.

Mit Mandelsäurenitril entsteht nicht das α -Phenyl- α -(1-azulenyl)-acetonitril, sondern ein Kohlenwasserstoff V, dessen Entstehen nur mit dem Auftreten von Benzaldehyd — intermediär aus Mandelsäurenitril gebildet — zu erklären ist.



V wird in schlechter Ausbeute auch aus Benzaldehyd und Azulen durch Erwärmen in Eisessig erhalten. Entsprechend tritt bei der Reaktion mit p-Chlorbenzaldehyd p-Chlorphenyl-diazulenylmethan (VI) auf.

Wie bereits H. ARNOLD und K. PAHLS²⁾ beschrieben, bildet sich bei der Reaktion von Guajazulen und Formalin Diguajazulenylmethan. Ein Mechanismus für diese Art von Reaktionen über die Azuleniumsalsze ist bei E. C. REID und D. H. KIRBY³⁾⁴⁾ angegeben.

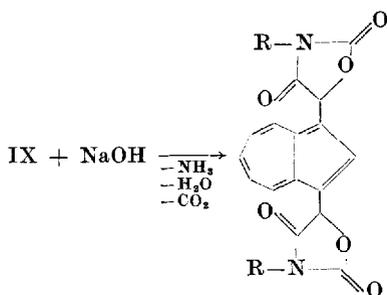
Weitaus reaktionsfreudiger als α -Hydroxy-carbonsäuren verhalten sich Hydrate von Ketocarbonsäuren bzw. deren Ester wie beispielsweise das Mesoxalesterhydrat gegenüber Azulen. Bei dieser Umsetzung erhielten wir unter geeigneten Reaktionsbedingungen 1-Azulenyl-tartronsäure-diäthylester (VII) und 1,3-Bis-(dicarbäthoxy-hydroxymethyl)-azulen (VIII) als feste Substanzen. — Aus dem Reaktionsgemisch von Mesoxalester mit Azulen konnte dagegen kein definiertes Produkt isoliert werden.

In nahezu quantitativer Ausbeute entsteht durch Erhitzen von Azulen mit einem Überschuß von Alloxanmonohydrat in Eisessig oder Wasser das rote 1,3-Bis-[5-hydroxy-2,4,6-triketo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-azulen (IX), vgl. Tab. 2 bzw. 3.

²⁾ H. ARNOLD u. K. PAHLS, Chem. Ber. **89**, 121 (1956).

³⁾ E. C. KIRBY u. D. H. REID, J. chem. Soc. (London) **1960**, 494.

⁴⁾ E. C. KIRBY u. D. H. REID, J. chem. Soc. (London) **1961**, 3579.



XI: R = H-; XII: R = CH₃-

Für die Struktur IX sprechen Mikroanalyse, sichtbares und IR-Spektrum. Außerdem läßt sich IX mit Alkali zum 1,3-Bis-[2,4-dioxo-oxazolidyl-(5)]-azulen (XI) abbauen: Unter Auftreten von Ammoniakgeruch löst sich IX mit blauer Farbe in verdünnter NaOH, und beim Ansäuern mit 2n HCl fällt unter CO₂-Entwicklung eine Verbindung aus, die mit IX nicht mehr identisch ist.

Dieser Abbau steht im Einklang mit Beobachtungen, die J. W. CLARK-LEWIS et al.⁵⁾ an anderen Dialursäuren machten.

XI löst sich leicht in Sodalösung, läßt sich mit 2n HCl wieder ausfällen und mit Diazomethan in Äthersuspension oder Methanol zum N-Methyl-derivat (XII) methylieren.

Auch die 5-(1-Azulenyl)-dialursäure (X) wurde erhalten, jedoch ist die Bildungstendenz von IX so groß, daß das disubstituierte Produkt stets mit anfällt. Das Reaktionsgemisch läßt sich durch Chromatographie an Al₂O₃ mit Dioxan/Wasser trennen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch „Boëtius“ bestimmt (korr. Werte).

Die Umsetzungen und Aufarbeitungen wurden, wenn nicht anders angegeben, nach der in der voranstehenden Mitteilung¹⁾ beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Darstellung alkylierter Azulene aus Azulen und Carbinolen bzw. Olefinen in siedendem Eisessig durchgeführt.

Umsetzungen mit α -Hydroxy-carbonsäuren

Diphenyl-azulenyl-(1)-essigsäuremethylester (I) und 1,3-Bis-[(diphenyl-carbomethoxy)-methyl]-azulen (II)

Bei der Aufarbeitung fällt nach Verdünnen mit Wasser eine feste, blaue Substanz aus, die sich in heißer Sodalösung löst und in der Kälte wieder auskristallisiert. Die Sodalösung

⁵⁾ F. E. KING, J. W. CLARK-LEWIS u. C. R. P. MORGAN, J. chem. Soc. (London) 1951, 3074. F. E. KING u. J. W. CLARK-LEWIS, *dto.* 1951, 3077ff. (siehe auch dort angegebene Literatur-Zitate).

Tabelle 1
Umsetzungsprodukte von Azulen und α -Hydroxy-carbonsäuren

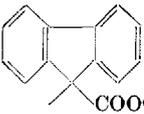
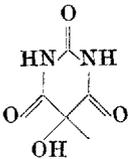
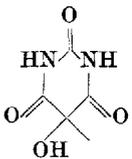
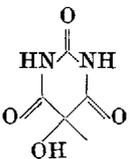
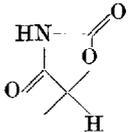
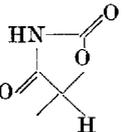
| Verbin- dung | Molver- hältnis Azulen : Säure | Reaktionsbedingungen | Aus- beute (%) | Schmp. | $\lambda_{\max}/\epsilon/\text{Lösungsmittel}$ | Summen- formel (Mol.-Gew.) | Analyse | | Chromatographie an Al_2O_3 Aktivität/Eluionsmittel |
|-----------------|---|--|----------------------|---|--|---|--------------------------|--------------|---|
| | | | | | | | C | H | |
| I | 1:2 | EE/Siedetemp./ 3 Stdn. | 85—40 | 176—177° blaue Kristalle | (715) (640) 600/ (105) (300) 360/ Bzl. | $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (352,4) | ber. 85,20 gef. 86,02 | 5,72 6,10 | II/Benzol |
| II | 1:2 | EE/Siedetemp./ 3 Stdn. | 15—20 | 216° blaue Kristalle, Äthanol | (730) (657) 608/ (105) (295) 355/ Bzl. | $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (356,7) | ber. 83,31 gef. 83,26 | 5,59 6,11 | III/Benzol |
| III | 1:2 | EE/Siedetemp./ 6 Stdn. | 11 | 132—133° dunkle Kristalle, Äthanol | 720 647 593/ 95 295 320/ CH | $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (350,4) | ber. 85,69 gef. 85,36 | 5,18 5,48 | II/Cyclohexan: Äther = 10:1 |
| IV | 1:2 | EE/(H ⁺)/Raumtemp./ 25 Min. | | 45—48° blaue Kristalle, krist. schwer | (690) (626) 585/ (195) (535) 635/ Bzl. | $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (376,5) | ber. 76,57 gef. 78,64 | 6,43 5,73 | III/CH/Benzol |
| V | 1:2 | EE/Siedetemp./ 90 Min. | 12 | 140—141° blaue Kristalle | 735 660 (627) 603 (532)/ 199 572 (611) 688 (576)/ Bzl. | $\text{C}_{22}\text{H}_{26}$ (344,5) | ber. 94,15 gef. 94,11 | 5,85 6,11 | II/PÄ: Benzol = 3:1 |

Tabelle 2
Umsetzungsprodukte von Azulen und Hydraten von Carbonylverbindungen

| Verbin- dung | Molver- hältnis Azulen : Hydrat | Reaktionsbedingungen | Aus- beute (%) | Schmp. | λ_{\max}/ϵ Lösungsmittel | Summen- formel (Mol.-Gew.) | Analyse | | | Chromatographie an Al_2O_3 Aktivität/Elutionsmittel |
|-----------------|--|------------------------------|----------------------|--|---|---|--------------------------|--------------|----------------|---|
| | | | | | | | C | H | N | |
| IX | 1:3 | EE/Siedetemp./ 15 Min. | 95 | Zers., rote Nadeln (Wasser) | 564 (sehr breit) | $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_8$ (412,3) | ber. 52,43 gef. 52,51 | 2,93 3,51 | 13,59 13,42 | (Kristalle absaugen u. nach- einander mit EE, H_2O , Äthanol u. Äther waschen). |
| VIII | | EE/Siedetemp./ 2–3,5 Min. | 42 | 100–103° blaue Kristalle, lösen in Bzl./fä- len mit n-Hexan | (690) (615) 580/ Bzl. | $\text{C}_{34}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$ (476,5) | ber. 60,50 gef. 61,26 | 5,92 5,97 | | V/Benzol: Äther = 10:4 |
| VII | | EE/Raumtemp./ 5 Min. | 16 | 60–62° blaue Kristalle, krist. schwer | 688 (620) 579/ 105 (390) 355/ CH | $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_8$ (302,3) | ber. 67,54 gef. 67,75 | 6,00 5,86 | | V/Cyclohexan: Äther = 10:3 |

PÄ = Petroläther (60–90°). Bei λ_{\max} stehen Schulterstellen in Klammern; Hauptmaxima sind fett gedruckt.

Tabelle 3
IR-spektroskopische Daten

| R | R ₁ | C=O cm ⁻¹ | COOR cm ⁻¹ | NH cm ⁻¹ | OH cm ⁻¹ | Ver- bdg. Nr. |
|---|---|-------------------------|--------------------------|--|------------------------|---------------------|
| $(C_6H_5)_2C-COOCH_3$ | H | | 1734 1223 | | | I |
| $(C_6H_5)_2C-COOCH_3$ | $(C_6H_5)_2C-COOCH_3$ | | 1741 1230 | | | II |
|  | H | | 1724 1228 | | | III |
| $(p-CH_3 \cdot C_6H_4)$ $(C_2H_5OOC)_2C-$ | H | | 1730 1238 | | | IV |
| $\begin{array}{l} COOC_2H_5 \\ \\ -C- \\ \\ COOC_2H_5 \\ \\ OH \end{array}$ | H | | 1745 1258 b | | 3485 | VII |
| $\begin{array}{l} COOC_2H_5 \\ \\ -C- \\ \\ COOC_2H_5 \\ \\ OH \end{array}$ | $\begin{array}{l} COOC_2H_5 \\ \\ -C- \\ \\ COOC_2H_5 \\ \\ OH \end{array}$ | | 1740 b 1260 | | 3460 b | VIII |
|  | H | 1730 b | | 3110 b, 3330, bzw. breite Banden- absorption von 3100—3380 | 3215 b 3380 | X |
|  |  | 1720 b 1768 ss | | 3090 b, 3250, bzw. breite Banden- absorption von 3050—3520 | 3520 | IX |
|  |  | 1820 1750 b | | 3100 3210 b | | XI |

b = breit, ss = sehr schwach

Tabelle 3 (Fortsetzung)

| R | R ₁ | C=O cm ⁻¹ | COOR cm ⁻¹ | NH cm ⁻¹ | OH cm ⁻¹ | Ver- bdg. Nr. |
|---|----------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| | | 1810 1730b | | | | XII |

wird mit Äther ausgeschüttelt, das Säuregemisch aus der wäßrigen Phase mit 2 n H₂SO₄ ausgefällt, in Äther gelöst und mit einer ätherischen Diazomethanlösung verestert, der Äther verdampft und chromatographiert.

Diphenyl-azulenyl-(1)-essigsäuremethylester (III)

An Stelle von Sodalösung wird Wasser zum Waschen verwendet, die Ätherextrakte über Na₂SO₄ getrocknet, eingengt und die Säure mit Diazomethanlösung verestert.

Diazulenyl-phenyl-methan (V)

Dieser Kohlenwasserstoff konnte auch durch Kochen (20 Minuten) von 0,5 mMol Azulen und 0,25 mMol Benzaldehyd in 2,5 ml Eisessig erhalten werden.

Diazulenyl-p-chlorphenyl-methan (VI)

0,5 mMol Azulen und 0,25 mMol p-Chlorbenzaldehyd werden in 2,5 cm³ Eisessig 20 Min. am Rückfluß gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Al₂O₃ (Akt. II) mit Cyclohexan:Benzol = 6:1 als Elutionsmittel. Ausbeute 16%. Schmp. 158°, blaue Kristalle.

C₂₇H₁₉Cl (378,9) ber.: Cl 9,36;
gef.: Cl 9,20.

Umsetzungen mit Hydraten von Carbonylverbindungen

1,3-Bis-[5-hydroxy-2,4,6-triketo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-azulen (IX)

IX kann nicht nur in siedendem Eisessig aus Azulen und Alloxanmonohydrat, sondern auch im wäßrigen Milieu synthetisiert werden. Dazu löst man 3 mMol Alloxanmonohydrat in 3,5 cm³ Wasser und versetzt mit 1 mMol Azulen. Unter Schütteln wird etwa 3 Minuten bei 100° erhitzt. Bereits vor Erreichen der Siedetemperatur färbte sich die Lösung rot, und rote, verfilzte Nadeln scheiden sich ab. Nach Abkühlen wird vom Niederschlag abgesaugt, mit Eisessig, Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und über P₂O₅ getrocknet. Ausbeute 71%.

Abbau von IX zum 1,3-Bis-[2,4-dioxo-oxazolidyl-(5)]-azulen (XI)

100 mg IX werden in 1 cm³ NaOH (2 n) gelöst und die blaue Lösung einige Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen (Geruch nach Ammoniak). Man säuert vorsichtig mit

2 n HCl an, wobei sich unter CO_2 -Entwicklung blaugviolette Flocken abscheiden. Diese werden mehrfach durch Lösen in 1 n Na_2CO_3 und Ansäuern mit 2 n HCl umgefällt und anschließend aus Äthanol umkristallisiert, wobei die Verbindung als rötlich-blaugviolettes Pulver anfällt. XI besitzt keinen Schmelzpunkt, sondern färbt sich beim Erhitzen unter Zersetzung schwarz. Die Reinigung ist sehr erschwert, da bereits beim Erwärmen in Äthanol teilweise Zersetzung eintritt. Ausbeute 78%.

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$ (326,3) ber.: C 58,90; H 3,09; N 8,59;
gef.: C 59,58; H 3,03; N 8,40.

λ_{max} : 562 (in Dioxan).
 ϵ : 460

Methylierung von XI zum 1,3-Bis-[N-methyl-2,4-dioxo-oxazolidyl-(5)]-azulen (XII)

50 mg XI werden in 3 cm^3 Methanol aufgeschlämmt und portionsweise unter Kühlen und Schütteln mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt (N_2 -Entwicklung). Man läßt noch etwa 1 Stunde im Eisbad stehen und entfernt das überschüssige XI durch Ausschütteln der rotbraunen Lösung mit 2 n Sodalösung und Wasser. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in warmem Benzol gelöst und an Al_2O_3 (Akt. V) mit Benzol:Methylenchlorid = 10:3 chromatographiert. Das rotviolette Eluat wird eingedampft und der schwammig-feste Rückstand durch Umkristallisation aus Benzol gereinigt. Ausbeute 43%. Schmp. 220–230° (Zers.), rotviolette Blättchen.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (354,3) ber.: C 61,01; H 3,98;
gef.: C 61,50; H 4,11.

λ_{max} : 560 (in Dioxan).
 ϵ : 460

Azulenyl-(1)tartronsäurediäthylester (VII) und 1,3-Bis-[(dicarbäthoxyhydroxy-methyl)]-azulen (VIII)

Werden 0,5 mMol Azulen in 1 cm^3 Eisessig mit 1 mMol Mesoxalesterhydrat in 2 cm^3 Eisessig versetzt und 25 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen, so erhält man VII und VIII nebeneinander.

Die Chromatographie an Al_2O_3 (Akt. V) mit Benzol liefert zwei breite blaue Zonen, von denen die eine identisch mit VII ist. VIII läßt sich anschließend mit Benzol:Äther = 10:4 eluieren.

1-[5-Hydroxy-2,4,6-triketo-hexahydro-pyrimidyl-(5)]-azulen

(= 5-(Azulenyl)-(1)-5-hydroxybarbitursäure bzw. 5-(1-Azulenyl)-dialursäure) (X)

128 mg Azulen (1 mMol) werden in 4 ml Äthanol gelöst, mit einer Lösung von 80 mg (0,5 mMol) Alloxanmonohydrat in 1,5 ml Wasser versetzt und 2–3 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Dioxan aufgenommen und an Al_2O_3 (Akt. V) in Dioxan⁶⁾ chromatographiert. Es läuft eine starke blaue Zone, die unumgesetztes Azulen enthält. Eine weitere starke blaue Zone bleibt zusammen mit einer blau-rot-violetten zurück. Die blaue Zone kann mit Dioxan-Wasser-

⁶⁾ Dioxan wurde vor der Verwendung zweimal über Al_2O_3 (Akt. I) filtriert.

Gemisch (Dioxan:Wasser = 5:0,1 bzw. = 5:0,15) eluiert werden. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein fester dunkel-violetter Rückstand, der aus Wasser umkristallisiert wird. Ausbeute 37% d. Th. X besitzt keinen Schmelzpunkt. Bei höheren Temperaturen allmählich Schwarzfärbung (Zersetzung).

$C_{14}H_{10}N_2O_4$ (270,3) ber.: C 62,22; H 3,73; N 10,37;
gef.: C 62,47; H 3,65; N 10,01.

λ_{\max} : (677) (609) **567** (in Dioxan).
 ϵ : 440

Leipzig, Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 21. Oktober 1966.