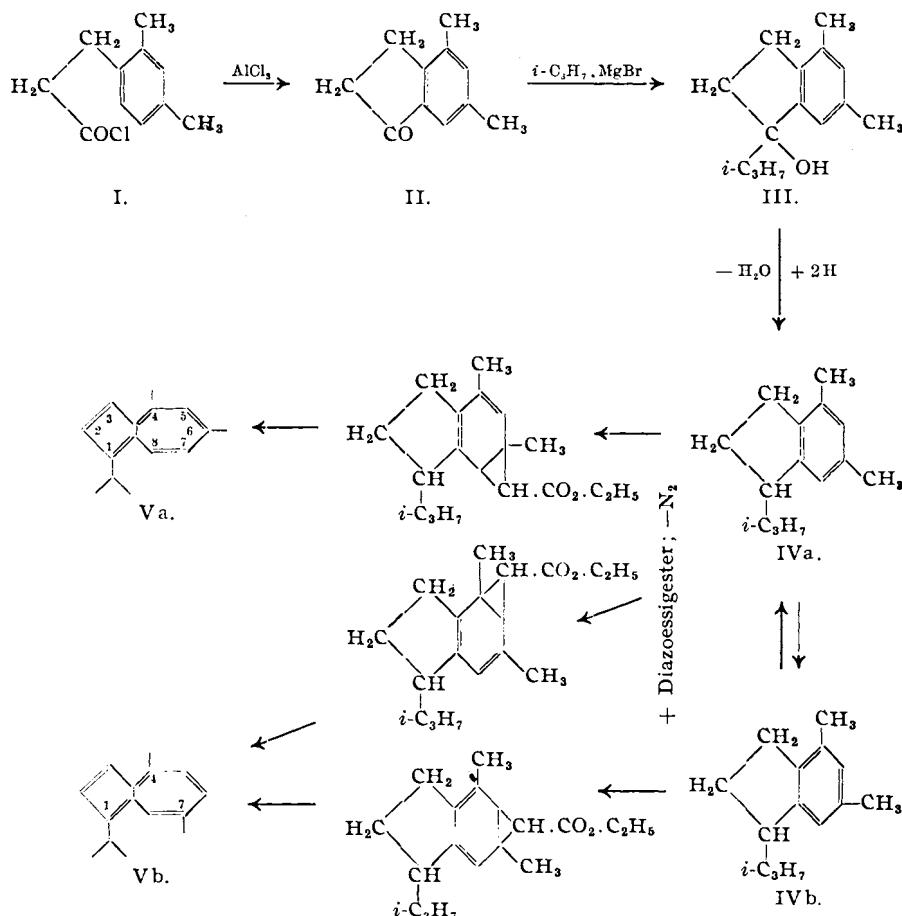


175. Theodor Wagner-Jauregg, Herbert Arnold und Friedrich Hüter: Synthese des 1-Isopropyl-4.7(4.6?) -dimethyl-azulens.

[Aus d. Chem. Abteil. d. Forschungsinstituts für Chemotherapie, Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 7. September 1942.)

In Fortsetzung unserer Arbeit über Azulene¹⁾ führten wir, ausgehend vom 2.4-Dimethyl-hydrozimtsäurechlorid (I), entsprechend dem von Pfau und Plattner²⁾ angegebenen, allgemein anwendbaren Verfahren folgende Synthese durch:

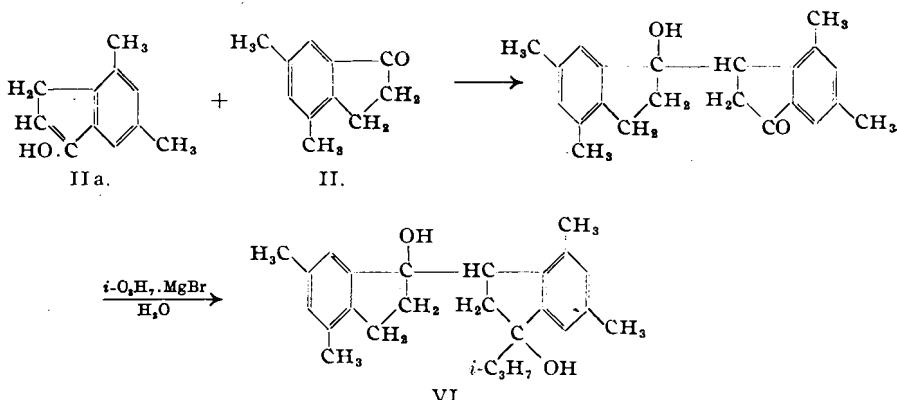


Recht unbefriedigend verläuft in dieser Reaktionsfolge die Umsetzung des 4.6-Dimethyl-indanons-(1) (II) mit der Grignard-Lösung; dabei bleibt die Hauptmenge des substituierten cycl. Ketons unverändert. Wir führen dies darauf zurück, daß wohl ein Teil des 4.6-Dimethyl-indanons-(1) (II) in Form des tautomeren 4.6-Dimethyl-indenols-(1) (IIa) der Reaktion

¹⁾ B. **74**, 1522 [1941].

²⁾ Helv. chim. Acta **22**, 202 [1939].

ausweicht. Außerdem tritt ein unerwünschtes Nebenprodukt vom Schmp. 200–203° auf, das wohl durch Dimerisation des 4,6-Dimethyl-indanons-(1) und nachträgliche Grignardierung in folgender Weise entsteht:



Die Anlagerung des Diazoessigesters und die damit verbundene Ringerweiterung bewirkt eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Konstitution des erhaltenen Endproduktes³⁾. Aus sterischen Gründen ist wohl vorauszusehen, daß die einfach substituierten Benzoldoppelbindungen leichter addieren werden als die bisubstituierten, und daß die Methylgruppe die Addition des Diazoessigesters weniger behindert als Ringsubstituenten. Nimmt man ferner an, daß im 1-Isopropyl-4,6-dimethyl-indan die Doppelbindungen vorwiegend entsprechend Formel IVb verteilt sind, wie dies nach Mills und Dixon⁴⁾ für substituierte Indane gilt, dann besitzt das durch Formel Vb dargestellte Azulen die größere Bildungswahrscheinlichkeit als das sich von diesem durch die Stellung der einen Methylgruppe in 6 statt in 7 unterscheidende Produkt Va. Wir glauben daher, daß der aus dem Reaktionsgemisch in Form seines Pikrats isolierte Kohlenwasserstoff das 1-Isopropyl-4,7-dimethyl-azulen (Vb) ist.

Für die 1,4,7-Stellung der Substituenten spricht weiter die Farbe des aus dem Pikrat wiedergewonnenen Azulens; diese ist rein blau, wie diejenige des natürlichen Kamillen-Azulens. Auch der direkte spektroskopische Vergleich ergab, daß die Lage der Absorptionsbanden des synthetischen Produktes höchstens um wenige $\mu\mu$ von derjenigen des Chamazulens verschieden sein kann (es wurden zwei Hauptbanden, eine im Rot, eine im Orange beobachtet). Nach Messungen von H. Willstaedt⁵⁾ besitzen auch Guajazulen und Lactarazulen im Sichtbaren die gleiche Absorption wie Chamazulen und Pl. A. Plattner⁶⁾ wies nach, daß ferner im 1-Methyl-azulen und im 1,4,7-Trimethyl-azulen die Banden an der gleichen Stelle liegen. Im letztgenannten Kohlenwasserstoff stehen die Substituenten an den gleichen Orten des Azulen-Kerns wie im Guajazulen (= 1,4-Dimethyl-7-isopropyl-azulen). Daraus wurde der Schluß gezogen, daß vor allem die Stellung der Alkyl-

³⁾ Vergl. auch H. A. Plattner u. H. Roninger, Helv. chim. Acta **25**, 590 [1942].

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **1930**, 2510.

⁵⁾ B. **69**, 997 [1936].

⁶⁾ Helv. chim. Acta **24**, 283 E [1941].

reste und erst in zweiter Linie ihre Größe und Natur für die Lichtabsorption von wesentlicher Bedeutung sind. Allerdings ist über die Beeinflussung der Azulenfarbe durch einen Alkylsubstituenten in 6-Stellung, was für die oben angeführte Synthese auch in Betracht zu ziehen wäre (Va), nichts bekannt.

Mit den farbgleichen, in ihrer Konstitution noch unerforschten Azulenen der Kamille und des Reizkers ist der hier beschriebene Kohlenwasserstoff nicht identisch. Der Schmelzpunkt seiner Pikrinsäure-Verbindung liegt bei 117—118°, demnach zwischen demjenigen des Chamazulenpikrats (115°) und des S-Guajazulenpikrats (122.5—123°). Das Lactarazulen liefert nach H. Willstaedt⁶⁾ nur eine recht unbeständige Pikrinsäureverbindung. Die Formeln Va und Vb lassen sich auch nicht zu regelmäßigen Sesquiterpen-(Drei-isopren-)ketten aufschneiden, wie dies bei dem konstitutionell aufgeklärten natürlichen Vetiv- und Guajazulen der Fall ist⁷⁾.

Der Chemiewerk „Homburg“ A.-G., Frankfurt a. M., danken wir für ein Hrn. Dr. Hüter gewährtes Forschungsstipendium.

Beschreibung der Versuche⁸⁾.

2,4-Dimethyl-benzylchlorid⁹⁾: 2 Mole *m*-Xylool (212 g) wurden mit 212 g 40-proz. Formalin und 1060 g konz. Salzsäure unter Einleiten von Chlorwasserstoff zur Reaktion gebracht. Nach der üblichen Aufarbeitung siedet die Hauptfraktion bei 98—102° (13 mm). n_D^{19} 1.5394. Ausb. 182 g (59% d. Th.).

[2,4-Dimethyl-benzyl]-malonsäure-diäthylester: Wir setzten 325 g Malonester, 46 g Natrium und 306 g 2,4-Dimethyl-benzylchlorid in Xylool um. Die Destillation lieferte ein blaß gelbliches Öl vom Sdp.₁ 161—165°. Ausb. 260 g.

2,4-Dimethyl-hydrozimtsäure und -chlorid: Eine Mischung von 260 g des substit. Malonesters und der gleichen Gewichtsmenge 50-proz. Kalilauge wurde mit 475 g Alkohol 22 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Neben 13 g Unverseiftem erhielten wir 182 g krystallisierte Dicarbonsäure, die durch Decarboxylierung 143 g rohe, substituierte Hydrozimtsäure in blättrigen Krystallen¹⁰⁾ vom Schmp. 100—101° ergab. Durch Kochen der Säure mit der gleichen Gewichtsmenge Thionylchlorid erhielten wir das 2,4-Dimethyl-hydrozimtsäurechlorid (I) in einer Ausbeute von 94%. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₉ 132°. n_D^{19} 1.5282.

4,6-Dimethyl-indanon-(1) (II): Zu 77 g Aluminiumchlorid, die mit 190 ccm trocknem Benzol überschichtet sind, werden 117 g 2,4-Dimethyl-hydrozimtsäurechlorid langsam zugetropft. Nach 6-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur gibt man die Reaktionslösung auf Eis und versetzt mit 2-n. H_2SO_4 . Die Benzolschicht wird abgetrennt und nach dem Neutralwaschen und Trocknen über Na_2SO_4 das Lösungsmittel im Vak. verdampft. Das Keton geht bei 150—160°/0.5 mm unter schwacher Zersetzung über

⁷⁾ Pfau u. Plattner, Helv. chim. Acta **19**, 858 [1936].

⁸⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert im Kupferblock.

⁹⁾ v. Braun u. Nelles, B. **67**, 1096 [1934].

¹⁰⁾ Gattermann, A. **347**, 373 [1906]; vergl. Salway, C. **1914** I, 394.

und erstarrt in der Vorlage. Ausb. 62 g. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Benzin (Sdp. 80—100°) wird es in farblosen Nadeln vom Schmp. 121° erhalten. Läßt sich auch aus heißem Alkohol oder Methanol umkristallisieren. Schwer löslich in kaltem Petroläther (Sdp. 50°), leicht löslich in Essigester, flüchtig mit Wasserdampf.

4.190 mg Sbst.: 12.69 mg CO₂, 2.90 mg H₂O.

C₁₁H₁₂O (160.1). Ber. C 82.45, H 7.55. Gef. C 82.65, H 7.74.

1-Isopropyl-4,6-dimethyl-inden-(1): Die beste Ausbeute erzielten wir auf folgende Weise: Zu der aus 27.8 g Isopropylbromid und 5.5 g Magnesium in 130 ccm absol. Äther hergestellten Grignard-Lösung setzt man 24 g 4,6-Dimethyl-indanon in 250 ccm absol. Benzol unter mehrmaligem Umschütteln in rascher Tropfenfolge zu. Sodann wird 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, der Äther abgedampft, bis der Destillationsdampf 60° erreicht, und unter Rückfluß noch 1 Stde. weiter erhitzt. Man läßt über Nacht erkalten und zersetzt die Reaktionslösung in der üblichen Weise mit Eis und 2-n. HCl. Die abgetrennte Benzollösung wird nach dem Neutralwaschen über Na₂SO₄ getrocknet, der Verdampfungsrückstand mit Petroläther (50°) übergossen und gut verrührt. Nach 12-stdg. Stehenlassen im Eisschrank saugt man ab und verdampft das petrolätherische Filtrat im Vakuum. Der so erhaltene Rückstand wird mit etwas geglähtem Kaliumbisulfat im Hochvak. fraktioniert. Dabei geht das 1-Isopropyl-2,4-dimethyl-inden-(1) bei 125—130°/0.2 mm als blaßgelbes, leicht bewegliches Öl über. n_D^{25,5} 1.5426. Ausb. 6.5 g.

Der in Petroläther (Sdp. 50°) unlösliche Teil (etwa 10 g) enthält außer unverändertem Ausgangsmaterial das Nebenprodukt der wahrscheinlichen Formel VI. Zu dessen Reindarstellung krystallisiert man zuerst aus wenig Benzol, dann mehrmals aus Aceton um und erhält schöne Prismen vom Schmp. 200—203°.

4.018, 4.085 mg Sbst.: 12.08, 12.28 mg CO₂, 3.09, 3.15 mg H₂O. — 10.195 mg Sbst. (in Pyridin): 1.655 ccm CH₄ (24°, 753.4 mm).

C₂₅H₃₂O₂ (364.3). Ber. C 82.3, H 8.84, 2akt. H 0.55.

Gef., 82.05, 82.04, , 8.61, 8.63, akt. H 0.65.

1-Isopropyl-4,6-dimethyl-indan (IVa und b): 28 g 4,6-Dimethyl-1-isopropyl-inden wurden in 120 ccm reinem Alkohol mit Raney-Nickel hydriert (25 ccm einer 7.5-proz. wässr. Raney-Nickelsuspension wurden zentrifugiert, einmal mit Alkohol aufgerührt, wieder zentrifugiert und nach Abgießen des Waschalkohols das Nickel mit reinem Alkohol in die Hydrierente gespült). Die Aufnahme des Wasserstoffs erfolgte langsam und blieb nach 10 Tagen stehen. In dieser Zeit war etwas mehr als die ber. Wasserstoffmenge aufgenommen worden. Das Hydrierungsprodukt ging bei 118—120°/0.3 mm über. n_D^{25,5} 1.5215. Ausb. 23.5 g.

3.440 mg Sbst.: 11.29 mg CO₂, 3.23 mg H₂O.

C₁₄H₂₀ (188.2). Ber. C 89.29, H 10.71. Gef. C 89.57, H 10.51.

1-Isopropyl-4,7-(4,6?)-dimethyl-azulen.

Anlagerung von Diazoessigester: 23.5 g substituiertes Indan wurden auf 140—150° erhitzt und tropfenweise 6 g Diazoessigester zu-

gesetzt. Nach beendeter Stickstoff-Entwicklung gingen im Hochvak. folgende Fraktionen über:

Faktion I: 17.2 g, Sdp._{0.5} 118—124°,
 Faktion II: 4 g, Sdp._{0.5} 140—180°, n_D²⁵ 1.5190,
 Faktion III: 4.6 g, Sdp._{0.5} 180—188°, n_D²⁵ 1.5153.

Faktion I war unverändertes Indan; durch mehrfache Wiederholung der Diazoessigesteraddition an das wiedergewonnene Produkt konnten schließlich 20 g Anlagerungsprodukt (Faktion II und III) erhalten werden.

Verseifung: 20 g Diazoessigester-Additionsprodukt vom Sdp._{0.5} 135—185° wurden mit 50 g einer 50-proz. KOH-Lösung und 150 ccm Äthanol 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und ergaben 12 g Säure.

Decarboxylierung und Dehydrierung: Die Säure wurde in zwei Anteilen von je 6 g mit je 0.7 g Palladium-Tierkohle (20% Pd) in einem Destillationskölbchen unter gewöhnlichem Druck rasch erhitzt. Nach einem geringen farblosen Vorlauf ging das Azulen rein blau über.

Reinigung über die Phosphorsäure-Verbindung: Das gesamte Destillat wurde in 100 ccm Petroläther (40°) gelöst und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung mit 15 ccm vorgekühlter Phosphorsäure (d 1.7) durchgeschüttelt. Beim Stehenlassen im Eisschrank trat klare Trennung der Schichten ein. Nach dem Dekantieren des Petroläthers schüttelten wir noch einmal mit frischem Petroläther aus. Nach Abtrennung der Phosphorsäureschicht wurde diese mit 1500 ccm Äther und 500 ccm Eiswasser zerlegt. Die äther. Azulen-Lösung wurde mit n/5-NaOH und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene dunkelblaue zähe Öl im Vak. destilliert: Sdp.₂ 165—175°. Ausb. 1 g. Das Azulen ist rein blau und besitzt den typischen Geruch dieser Kohlenwasserstoffe. Als Destillationsrückstand hinterblieb eine geringe Menge eines dunkel blaugrünfarbigen Öls.

Pikrat: Das destillierte Azulen wird in der ausreichenden Menge absol. Alkohols gelöst und mit einer heiß gesättigten alkohol. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Nach kurzem Erhitzen bis zum Aufkochen scheidet sich das Pikrat beim Kühlen in schwarzen Nadeln ab. Einmal aus wenig Methanol umkristallisiert, liegt der Schmelzpunkt bei 108—109° und wird nach 4-maligem Umkristallisieren aus Methanol bei 117—118° konstant. Die Löslichkeit in Methanol nimmt mit fortschreitender Reinigung ziemlich ab.

5.820, 6.655 mg Sbst.: 0.499, 1.565 ccm N (25°, 26°, 754, 740 mm).
 $C_{21}H_{21}O_7N_3$. Ber. N 9.84. Gef. N 9.74, 9.51.

Die Bemühungen, aus der Pikrat-Mutterlauge unseres synthetischen Produktes ein möglicherweise gebildetes zweites Azulen zu isolieren, scheiterten daran, daß nach 4-wöchigem Aufbewahren im Eisschrank beim Zerlegen mit verd. Natronlauge kein blauer Kohlenwasserstoff mehr auftrat, deinnach Zersetzung eingetreten war.

Zu Vergleichszwecken wurde nach der Vorschrift von Ruzicka¹¹⁾ das natürliche Kamillen-Azulen aus Kamillenöl herausdestilliert und die bei 110—170°/12 mm übergegangene Fraktion über die Phosphorsäureverbindung gereinigt. Das so dargestellte Kamillen-Azulen besaß den Sdp.₁₂ 160—175°. Sein Pikrat wurde 2-mal aus absol. Äthanol umkristallisiert; Schmp. 112—113°. Der Mischschmelzpunkt der Pikrate des natürlichen Kamillen-Azulens und des synthetischen Azulens lag bei 102—103°.

¹¹⁾ Helv. chim. Acta **9**, 131 [1926].