

1636. Horst Pommer

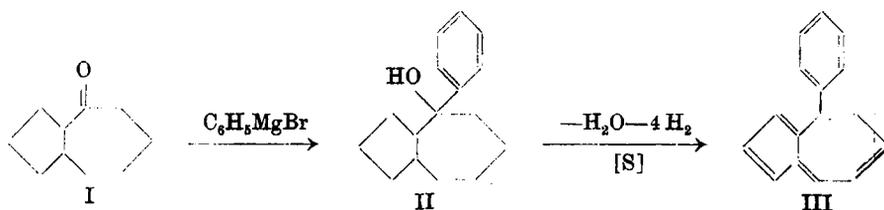
(experimentell mitbearbeitet von Klaus-Dieter Möhle)

Über das 4-, 5- und 6-Phenyl-azulen¹⁾

Aus dem Institut für organische Chemie an der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 2. August 1957)

Das 4-Phenylazulen (III) wurde bereits von *A. St. Pfau* und *Pl. A. Plattner*²⁾ in ihrer ersten grundlegenden Arbeit über synthetische Azulene beschrieben. Es wurde durch Schwefeldehydrierung von Bicyclo-(0, 3, 5)-2-phenyldecanol-2 (II) dargestellt, das seinerseits aus der Umsetzung des von *W. Hückel* und *L. Schnitzspahn*³⁾ beschriebenen Cyclopentanocycloheptanons (I) mit Phenylmagnesiumbromid resultierte.



Schon vor einigen Jahren¹⁾⁴⁾ wurde dargelegt, daß das aus Furfurrol herstellbare Bicyclo-(0,3,5)-decanon-2 identisch mit dem „Hückelschen“ Präparat ist. Naturgemäß wurde seinerzeit als erstes versucht, diese Identität u. a. auch durch Überführung in 4-Phenylazulen (III) entsprechend der Angaben von *A. St. Pfau* und *Pl. A. Plattner*²⁾ zu beweisen. Dabei wurde in Übereinstimmung mit den genannten Autoren 4-Phenylazulen (III) als violettes Öl erhalten, dessen Trinitrobenzolat einen Schmelzpunkt von 86 bis 87° aufwies.

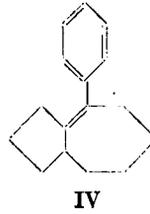
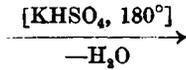
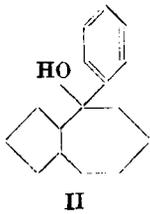
Da die Ausbeuten an reinem 4-Phenylazulen (III) bei der Dehydrierung mit Schwefel zu wünschen übrig ließen und für pharmakologische Untersuchungen eine größere Menge hergestellt werden sollte, wurde bei der Reproduktion zunächst aus dem Bicyclo-(0,3,5)-2-phenyl-decanol-2 (II) durch Dehydratisierung das Bicyclo-(0,3,5)-2-phenyldecen (IV) hergestellt.

¹⁾ I. Mitt. vgl. *H. Pommer*, *Naturwissenschaften* 39, 44 (1952); Habilitationsschrift Techn. Hochschule Braunschweig 1952; *Liebigs Ann. Chem.* 579, 47 (1953).

²⁾ *A. St. Pfau* und *Pl. A. Plattner*, *Helv. chim. Acta* 19, 858 (1936).

³⁾ *W. Hückel* und *L. Schnitzspahn*, *Liebigs Ann. Chem.* 505, 274 (1933).

⁴⁾ Anlässlich des XIV. Int. Kongr. für reine und angewandte Chemie in Zürich kam es im Anschluß an ein Referat von Herrn Prof. Dr. *W. Treibs*, Leipzig, zu einer längeren Diskussion über Konstitution und Eigenschaften des von ihm aus Indan und Phenyl Diazomethan gewonnenen 5-Phenylazulens. Es erscheint daher nun endlich angebracht, die experimentellen Einzelheiten einer bereits im Jahre 1952 abgeschlossenen Arbeit zur Synthese des 5-Phenylazulens zu veröffentlichen; vgl. Vortragsreferat in *Mitt. dtsch. Pharmaz. Ges.* 285, 52 (1952).



(die Lage der Doppel-
bindung in IV ist will-
kürlich angenommen)

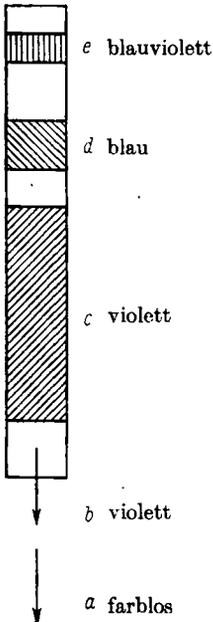


Abb. 1.

Dieses (IV) wurde durch Auftropfen auf 390° bis 400° heiße 20%ige Palladiumkohle in üblicher Weise dehydriert und mittels 85%iger Phosphorsäure das rohe 4-Phenylazulen (III) isoliert. Zur weiteren Reinigung wurde es in Petrolätherlösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Dabei wurde eine zwar verwaschene, aber deutliche Ausbildung von Zonen verschiedener Farbnuancen (vgl. stark schematisiert in Abb. 1) beobachtet.

Das war überraschend, denn das analoge Chromatogramm eines 4-Phenylazulen-Präparates, das mit Hilfe einer Schwefeldehydrierung gewonnen war, hatte nur eine violette Zone aufgewiesen. Die Zonen wurden zunächst mechanisch grob getrennt und dann einzeln fein chromatographiert. Dabei konnten insgesamt vier voneinander verschiedene Azulene abgetrennt werden. Im Vorlauf des Chromatogramms (Zonen a und b) konnten Diphenyl und spektroskopisch der Grundkörper der Azulene nachgewiesen werden, wobei es jedoch nicht gelang, letzteren völlig von farblosen Beimengungen zu befreien und kristallin zu erhalten. Aus der breiten violetten Zone c ließ sich das 4-Phenylazulen (III) als violettes, keinerlei Neigung zur Kristallisation zeigendes Öl isolieren. Zur weiteren Identifizierung wurde es in sein bei 86° schmelzendes Trinitrobenzolat übergeführt; beim Mischschmelzpunkt mit dem Trinitrobenzol, das aus einem 4-Phenylazulen-Präparat der Schwefeldehydrierung hergestellt war (F. 86 bis 87°), zeigte sich keine Depression. Die Absorptionsspektren aus beiden 4-Phenylazulen-Präparaten sind völlig gleich (vgl. Abb. 2).

Aus der blauen Zone d ließ sich ein Kristalliat gewinnen. Die aus Methanol tiefblauen, glitzernden Blättchen zeigten einen Schmelzpunkt von 98° . Durch Mischschmelzpunkt, Analyse und Vergleich des Absorptionsspektrums mit einem auf eindeutigen Wege (Synthese vgl. weiter unten) dargestellten 5-Phenylazulen-Präparat wurde die Identität der Kristalle aus Zone d mit 5-Phenylazulen (V) sichergestellt.

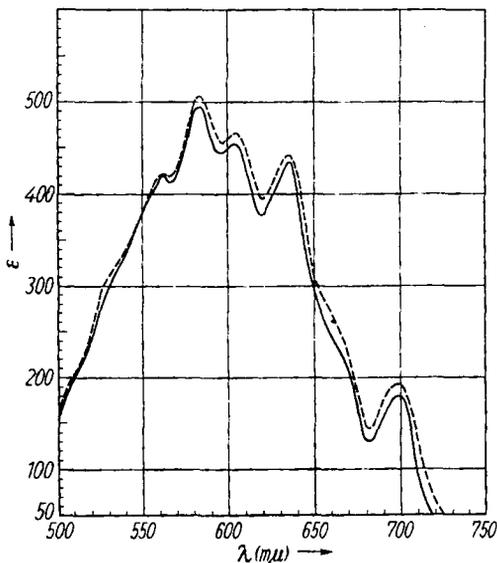


Abb. 2.

- = 4-Phenyl-azulen aus der Schwefel-Dehydrierung, chromatographiert; Öl.
 - - - = 4-Phenyl-azulen aus der Palladium-Kohle-Dehydrierung, gereinigt über das Trinitro-benzolat; Öl.

Maxima und Extinktionen des 4-Phenylazulens:

$$\begin{aligned} \epsilon_{617} &= 240 \text{ (Infl.)}; \epsilon_{638} = 335 \text{ (Infl.)}; \epsilon_{661} = 419; \\ \epsilon_{683} &= 502; \epsilon_{604} = 465; \epsilon_{638} = 442; \epsilon_{666} = 240 \\ &\text{und } \epsilon_{689} = 192. \end{aligned}$$

Aus der dunkelblauvioletten Zone e ließ sich ebenfalls ein Kristallisat gewinnen. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol wurden dunkelblaue Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 159° erhalten. Durch Umkristallisieren, Hochvakuumsublimation und Chromatographie ließ sich das Kristallisat nicht weiter reinigen. Es handelt sich mit größter Wahrscheinlichkeit um ein unreines 6-Phenylazulen. Herr Professor Dr. W. Treibs⁵⁾ teilte mir vor einiger Zeit mit, daß er bei der Umsetzung von Indan mit Phenyldiazomethan neben 5-Phenylazulen als Hauptprodukt noch ein weiteres Azulen mit einem Schmelzpunkt von 164° erhalten habe, das das gleiche Verhalten im Chromatogramm und Absorptionsspektrum zeige, wie das von mir erhaltene. Bei beiden Präparaten dürfte es sich um 6-Phenylazulen (VI) handeln.

⁵⁾ Leipzig, Universität, Herrn Prof. Treibs möchte ich an dieser Stelle meinen Dank für seine Mitteilung und fruchtbare Diskussion sagen. Vgl. auch W. Treibs, M. Quarg und E. J. Poppe, Liebigs Ann. Chem., 598, 32 (1956).

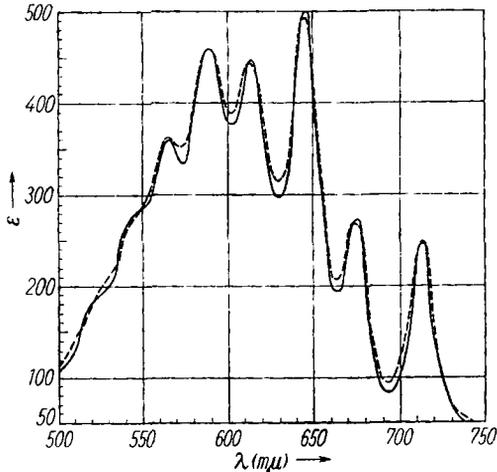


Abb. 3.

..... = 5-Phenyl-azulen F. 98,5°
 - - - - - = 5-Phenyl-azulen F. 98° aus der Umlager.

Maxima und Extinktionen des 5-Phenylazulens:

$\epsilon_{501} = 105$ (Infl.); $\epsilon_{522} = 180$ (Infl.); $\epsilon_{546} = 276$ (Infl.); $\epsilon_{564} = 360$; $\epsilon_{590} = 458$; $\epsilon_{615} = 445$;
 $\epsilon_{647} = 500$; $\epsilon_{676} = 270$; $\epsilon_{713} = 250$.

Es ergibt sich somit, daß durch Dehydrierung des Bicyclo-(0,3,5)-2-phenyldecens (IV) mit Schwefel bei 220 bis 240° ausschließlich 4-Phenylazulen (III) entsteht, während bei höherer Temperatur und bei Verwendung von Palladiumkohle als Dehydrierungskatalysator die Phenylgruppe teilweise wandert. Sicherergestellt ist dabei die Umlagerung zum 5-Phenylazulen (V), während die Bildung des 6-Phenylazulens (VI) nur vermutet werden kann.

Inzwischen wurde von *E. D. Bergmann* und *R. Ikan*⁶⁾ das 6-Phenylazulen synthetisiert. Von den genannten Autoren wird der Schmelzpunkt mit 150° angegeben.

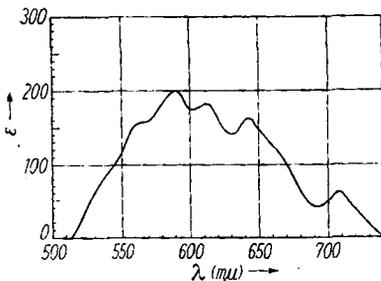
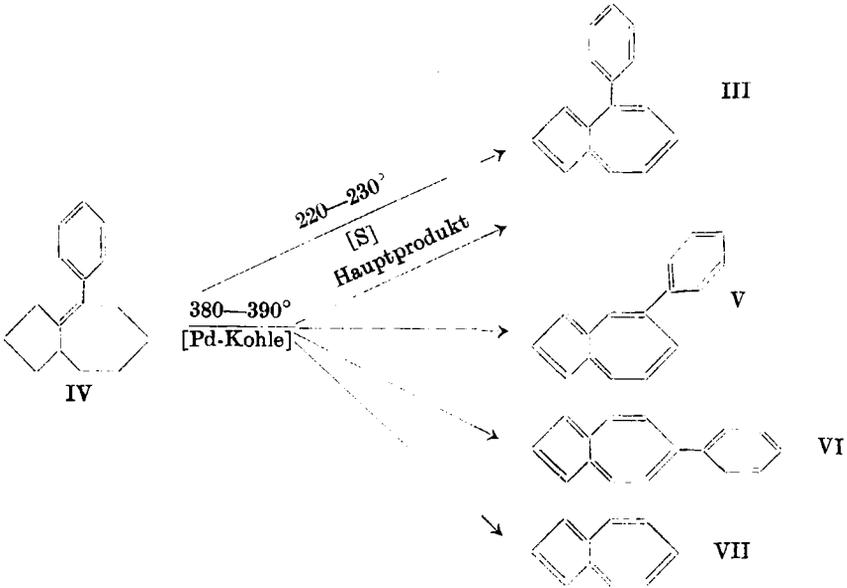


Abb. 4. 6-Phenyl-azulen? F. 159°

Die Analysenwerte zeigen ähnliche Abweichungen vom theoretischen Wert, wie die von mir angegebenen [Ber. C 94,08; H 5,92; gef. C 93,4; H 6,5 (B. I.) und C 93,12; H 6,79 (P.)], so daß vermutlich auch dieses 6-Phenylazulen-Präparat noch Verunreinigungen enthalten haben dürfte. Ebenso wie *E. D. Bergmann* und *R. Ikan* gelang es mir nicht, eine Additionsverbindung herzu-

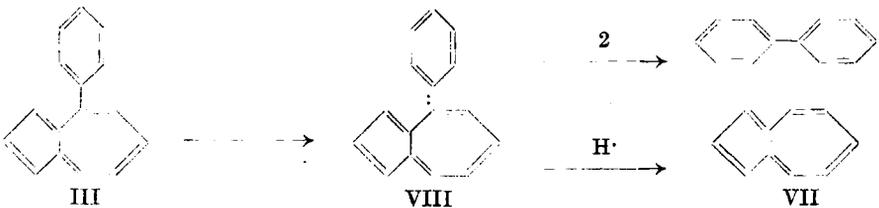
⁶⁾ *E. D. Bergmann* und *R. Ikan*, J. Amer. chem. Soc. 78, 1482 (1956).

stellen. Die Absorptionsspektren weisen die gleiche Lage der Banden auf, lediglich die Bande bei 638 $m\mu$ weicht im Extinktionswert ab.



Trotz des abweichenden Schmelzpunktes läßt sich danach die Annahme, daß bei der beschriebenen Phenylwanderung 6-Phenylazulen gebildet wird, aufrecht erhalten.

Das Auftreten des Grundkörpers der Azulene (**VII**) kann wohl durch die Annahme eines radikalischen Zwischenzustandes im Moment der Wanderung der Phenylgruppe erklärt werden.



Das Radikal **VIII** könnte sich auch zu einem Diazulenyl stabilisieren, jedoch erscheint eine solche Reaktion wegen der hohen Arbeitstemperatur unwahrscheinlich. Sowohl *E. Reinefeld*⁷⁾ als auch später *W. Treibs* und *H. Froitsheim*⁸⁾ konnten

⁷⁾ *E. Reinefeld*, Dissertation Braunschweig 1947.

⁸⁾ *W. Treibs* und *H. Froitsheim*, Liebigs Ann. Chem. 564, 43 (1949).

zeigen, daß das Diazulenyl bei hohen Temperaturen an der Verknüpfungsstelle unter Bildung des Azulengrundkörpers zerfällt. Es ist wohl anzunehmen, daß das Radikal VIII durch Wasserstoff aus dem Dehydrierungskatalysator abgesättigt wird. Eine Stütze erfährt diese Hypothese durch das Auffinden von Diphenyl im Verlauf des Chromatogramms (gemeinsam mit dem Azulengrundkörper). Das Diphenyl ist im Gegensatz zum Diazulenyl im Bereich der angewendeten Temperaturen völlig beständig.

Eine Wanderung von Substituenten bei der Dehydrierung ist in der Azulenchemie schon mehrfach, aber bisher ausschließlich aus der 1- in die 2-Stellung beobachtet worden⁹⁾. Den neuerdings von *W. Herz*¹⁰⁾ beobachteten Umlagerungen hingegen dürfte ein völlig anderer Reaktionsmechanismus als den hier beschriebenen zuzuordnen zu sein. Die Einheitlichkeit der von ihm erhaltenen Endprodukte und die milde Art der Dehydrierung lassen eine Substituentenwanderung während der Dehydrierungsreaktion unwahrscheinlich werden.

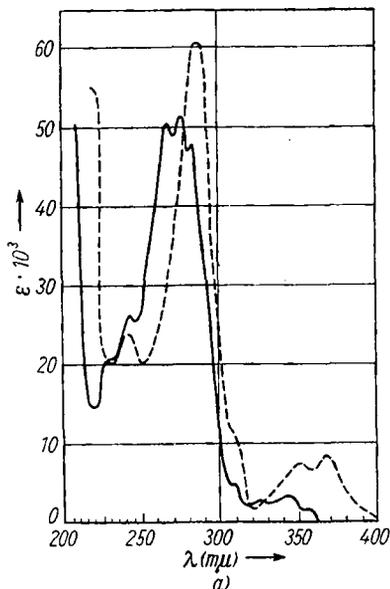


Abb. 5 a

— = 4-Phenyl-azulen
- - - = 5-Phenyl-azulen

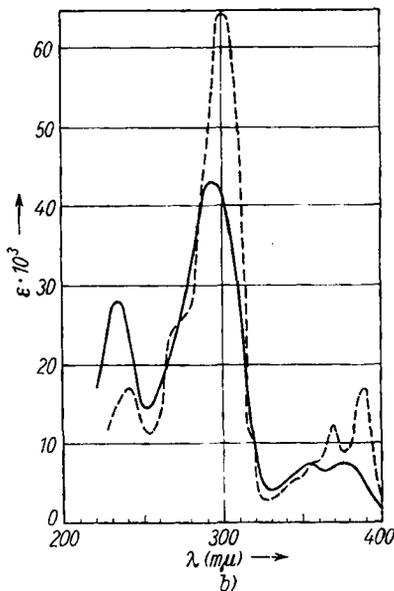


Abb. 5 b

— = 1-Phenyl-azulen
- - - = 2-Phenyl-azulen

Interessant ist, daß das nachstehend beschriebene Bicyclo-(0,3,5)-3-phenyldecen bei der Dehydrierung ausschließlich 5-Phenylazulen bildet.

⁹⁾ Vgl. zusammenfassend *H. Pommer*, *Angew. Chem.* 62, 281 (1950) und *M. Gordon*, *Chem. Reviews* 50, 127 (1952).

¹⁰⁾ *W. Herz*, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 3349 (1954).

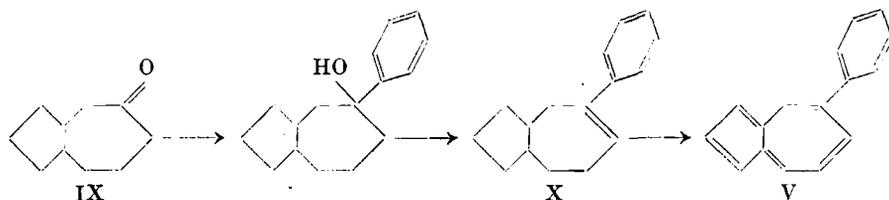
Im Guajazulen (1,4-Dimethyl-7-isopropyl-azulen) und im 1,5,8-Trimethylazulen tritt bei höherer Temperatur Wanderung der Methylgruppe von der 1- in die 2-Stellung auf, eine Tendenz, die beim 1-Methyl- oder beim 1,5-Dimethylazulen nicht beobachtet wird. Ehe wir uns nicht über die Raumstellung der Substituenten am Azulen Kern und die dadurch bedingte gegenseitige Beeinflussung reale Vorstellungen machen können, bleibt die Frage nach dem Mechanismus der Substituentenwanderung ungeklärt; daß eine sterische Hinderung bei der Wanderungstendenz von Substituenten — zumindest in der Reihe der Phenylazulene — eine Rolle spielen könnte, geht aus einem Vergleich der UV-Spektren hervor. So zeigen die UV-Spektren des 1- und des 4-Phenylazulens gegenüber denen des 2- und 5-Phenylazulens eine deutliche Erniedrigung der molaren Extinktion und eine Verschiebung der Maxima in das ultraviolette Gebiet, was beides auf eine sterische Hinderung deutet.

Wie ein Vergleich der Absorptionsspektren der Methylazulene mit denen der Phenylazulene im sichtbaren Gebiet zeigt, gehorchen nur das 1- und 5-Phenylazulen der Plattnerschen Regel, während das 2-, 4- und 6-Phenylazulen starke Abweichungen aufweisen.

1-Methylazulen ⁸⁾	607 m μ	605—610 m μ	1-Phenylazulen ¹¹⁾
2-Methylazulen ⁸⁾	562 (570) m μ	570—580 m μ	2-Phenylazulen ¹¹⁾
4-Methylazulen ⁸⁾	568 m μ	583 m μ	4-Phenylazulen
5-Methylazulen ⁸⁾	592 m μ	590 m μ	5-Phenylazulen
6-Methylazulen ⁸⁾	565 m μ	587 m μ	6-Phenylazulen ¹²⁾

Synthese des 5-Phenylazulens (V)

Die Synthese des 5-Phenylazulens (V) erfolgte durch Umsetzung des Bicyclo-(0,3,5)-decanons-3 (IX) mit Phenylmagnesiumbromid, Dehydratisierung des rohen Reaktionsproduktes zum Bicyclo-(0,3,5)-3-phenyldecen (X) und dessen Dehydrierung mittels Palladium-Kohle in der schon früher beschriebenen Weise¹⁾.



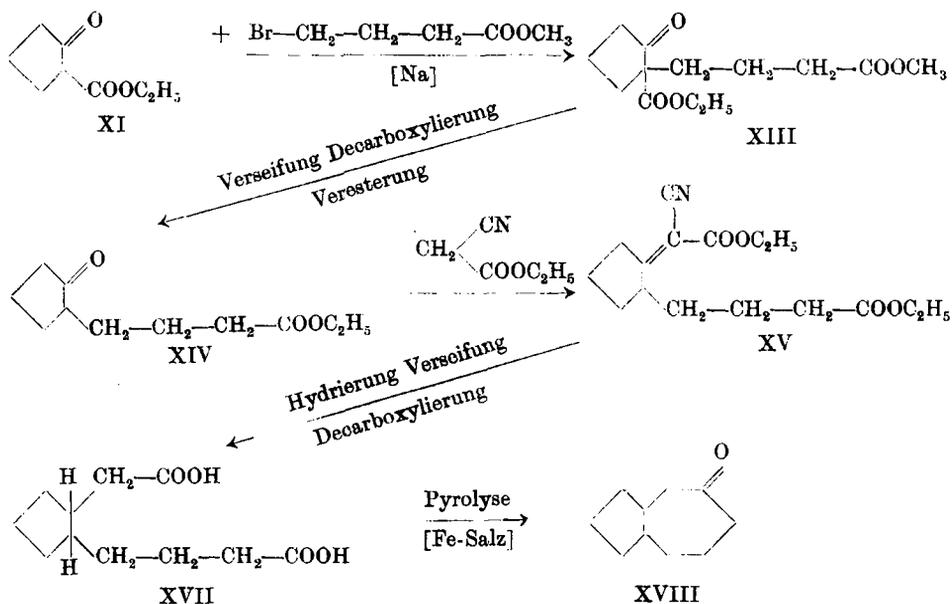
Das rohe 5-Phenylazulen (V) wurde sorgfältig an Aluminiumoxyd chromatographiert; irgendwelche Anzeichen, die auf eine Beimengung von 6-Phenylazulen schließen ließen, waren nicht erkennbar. Nach Umkristallisieren aus Methanol bildet das 5-Phenylazulen (V) breite, glitzernde, tiefblaue Blättchen mit einem Schmelzpunkt von 98°, der sich durch Sublimation im Hochvakuum auf 98,5° steigern ließ (Spektren vgl. Abb. 3 und Abb. 5).

¹¹⁾ Pl. A. Plattner, A. Fürst, M. Gordon und H. Zimmermann, *Helv. chim. Acta* 33, 1920 (1950).

¹²⁾ Konstitution nicht eindeutig bewiesen.

Das 5-Phenylazulen bildet ein in braunen, glitzernden Nadeln kristallisierendes Bis-trinitro-benzolat mit einem Schmelzpunkt von $100,5^{\circ}$.

Das Ausgangsmaterial dieser Synthese, das Bicyclo-(0,3,5)-decanon-3 (IX) wurde nach der Methode von *F. Šorm*¹³⁾ aus dem Cyclopentanoncarbonsäureester hergestellt. Leider war seinerzeit die tschechische Originalvorschrift nicht zugänglich und es mußte nach einem Referat in den „Chemical Abstracts“¹⁵⁾ gearbeitet werden. *F. Šorm*¹³⁾ kondensierte den Cyclopentanoncarbonsäureäthylester (XI) mit γ -Brombutyronitril. Da dieses nicht zur Verfügung stand, wurde es zunächst durch γ -Bromcrotonsäuremethylester und später gegen γ -Brombuttersäuremethylester¹⁴⁾ ersetzt. Da außerdem die experimentellen Methoden in einigen Stufen völlig geändert wurden, wird der Vollständigkeit halber die gesamte Synthese in den experimentellen Teil aufgenommen. Die Synthese nimmt folgenden Verlauf:



Abweichungen von den von *F. Šorm*¹³⁾ angegebenen Daten ergaben sich nur bei der cis-Cyclopentan-1-essig-2-buttersäure (XVII), deren Schmelzpunkt *F. Šorm* mit 137° angibt, während von mir regelmäßig nur ein solcher von 132° erhalten werden konnte.

Beschreibung der Versuche

(Die Analysen wurden von der analytischen Abteilung des Chemiewerkes Homburg A.G., Frankfurt a. M.¹⁶⁾, und von Herrn Dr. *A. Schoeller*, Kronach (Oberfranken), ausgeführt; alle Spektren wurden im UV- in Methanol und im sichtbaren Gebiet in Petroläther (40° bis 60°) gemessen.)

¹³⁾ *F. Šorm*, *Chemický Obzór*. 21, 23 (1946).

¹⁴⁾ *C. A.* 42, 555 (1948).

¹⁵⁾ Herrn Direktor Professor Dr. Dr. Dr. *W. Reppe*, Badische Anilin- u. Soda-Fabrik A.G., Ludwigshafen/Rhein, danke ich für Überlassung einer größeren Menge von Adipinsäure und γ -Butyrolacton.

¹⁶⁾ Dem Direktorium des Chemiewerkes Homburg danke ich für Unterstützung dieser Arbeit durch Überlassung von Chemikalien.

Bicyclo-(0,3,5)-2-phenyldecen (IV)

Aus 3,1 g Magnesium und 21,2 g Brombenzol in 100 ccm abs. Äther wurde eine Lösung von Phenylmagnesiumbromid bereitet und unter Eiskühlung 10 g Bicyclo-(0,3,5)-decanon-2¹⁾ (I) in 50 ccm abs. Äther gelöst, langsam zugetropft. Nachdem noch 2 Stunden zum Sieden erhitzt worden war, wurde auf Eis und 10%ige Schwefelsäure gegossen und das Reaktionsprodukt wie üblich isoliert. Es wurden so 16 g rohes Bicyclo-(0,3,5)-2-phenyldecanol-2 (II) erhalten. Diese wurden ohne weitere Reinigung mit 6,5 g entwässertem Kaliumbisulfat 10 Minuten auf 180° erhitzt. Nach Abkühlung wurde mit Äther versetzt, die Ätherlösung filtriert und nach Trocknen mit Natriumsulfat das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand destilliert. Nach einem aus Diphenyl bestehenden Vorlauf wurden 9,5 g IV vom Kp_{25} 184—185° als grünliches Öl erhalten. (Um das Vorhandensein von Diphenyl in IV sicher auszuschließen, wurden die Präparate vor der weiteren Umsetzung jeweils 3mal fraktioniert destilliert und an Aluminiumoxyd in Petrolätherlösung chromatographiert.)

Die angegebene Analyse stammt von einem nur einmal destillierten Präparat.

$C_{16}H_{20}$ (212,32)	Ber.: C 90,50	H 9,50
	Gef.: „ 90,29	„ 9,58

4-Phenylazulen

A. Entsprechend den Angaben von *A. St. Pfau* und *Pl. A. Plattner*²⁾ aus Bicyclo-(0,3,5)-2-phenyldecanol-2 durch Dehydrierung mittels Schwefel.

B. Aus dem vorstehend beschriebenen Bicyclo-(0,3,5)-2-phenyldecen (IV) durch Dehydrierung mit Schwefel: 5 g IV wurden in einem kleinen Kölbchen mit aufgesetztem Steigrohr mit 3,3 g Schwefel (Schwefelblume) 20 Minuten auf anfangs 200° und steigend bis auf 230° erhitzt. Das schwarze Reaktionsprodukt wurde dann erschöpfend mit Petroläther extrahiert und durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert. Dabei wurde ein schmutzigg-violettblaues Filtrat erhalten, das eingengt und nochmals sorgfältig an Aluminiumoxyd (Aktivität II, Länge der Säule 50 cm, \varnothing 2 cm) chromatographiert wurde; als Lösungsmittel diente Petroläther (35—55°). Nach einem farblosen Vorlauf wurde eine tief blauviolette Zone eluiert, die 400 mg rohes 4-Phenyl-azulen enthielt. Zur Reinigung wurde entsprechend den Angaben von *A. St. Pfau* und *Pl. A. Plattner*²⁾ das Trinitrobenzolat hergestellt, braunschwarze, breite Nadeln vom Schmelzpunkt 86—87°, ziemlich leicht löslich in Alkohol. Zur Analyse wurde nochmals aus bei 0° mit Trinitrobenzol gesättigtem Methanol umkristallisiert, Ausbeute 120 mg, F. 86—87°.

$C_{22}H_{16}O_6N_3$ (417,36)	Ber.: C 63,29	H 3,62	N 10,08
	Gef.: „ 63,17	„ 3,57	„ 10,06

Das freie 4-Phenyl-azulen wurde durch Zerlegung des 4-Phenyl-azulen-Trinitrobenzolats in üblicher Weise an Aluminiumoxyd gewonnen. Es wurde dann im Kugelrohr bei 0,005 mm und 180° (Luftbadtemperatur) destilliert.

Aus 100 mg Trinitrobenzolat wurden so 35 mg 4-Phenylazulen gewonnen. Violettblaues Öl, das keine Neigung zur Kristallisation zeigte.

C. Durch Dehydrierung von Bicyclo-(0,3,5)-2-phenyl-decen (IV) mit Hilfe von Palladium-Kohle.

Ein 50 ccm fassendes Fraktionierkölbchen wurde mit 1,5 g 20%iger Palladium-Kohle beschildet und 8,7 g Bicyclo-(0,3,5)-2-phenyl-decen (IV) durch eine Kapillare im Verlaufe von 90 Minuten aufgetropft. Die Badtemperatur betrug 400° und das gebildete Azulen destillierte zusammen mit nicht dehydrierten Anteilen ab.

In üblicher Weise wurde nun das Azulen mit Phosphorsäure dem Gemisch entzogen und die schwach grün gefärbten nichtdehydrierten Anteile erneut wie oben beschrieben dehydriert. Nach 7maliger Wiederholung der Operationen konnten nur noch 0,6 g nicht-

dehydrierter Anteile isoliert werden, während die Menge an vorgereinigtem rohem Azulen 3 g betrug.

Diese 3 g wurden in 20 cem Petroläther aufgenommen und sorgfältig chromatographiert. Die Säule (\varnothing 3 cm) war in einer Länge von 50 cm mit Aluminiumoxyd nach *Brockmann* (Aktivität I—II) gefüllt. Als Lösungsmittel wurde ausschließlich Petroläther (35—50°) benutzt.

Nach einem violetten Vorlauf (b) (vgl. Abb. 1) folgte ein farbloses Eluat (0,1 g), dem wiederum ein violettes (Hauptmenge) (c) folgte. Gegen Ende nahm das Eluat c allmählich eine rein blaue Farbe an und wurde dann gesondert aufgefangen (d). Im Chromatogramm verblieben dann eine blaue Zone (d) und am oberen Ende, sehr fest haftend, eine violettblaue Zone e. Die in der Säule verbliebenen Zonen wurden mechanisch getrennt und der Farbstoff mit Äther entzogen.

Alle Zonen und Eluate wurden nunmehr gesondert an Aluminiumoxyd in Petrolätherlösung nochmals chromatographiert.

Aus dem violetten Vorlauf b konnte so nochmals ein farbloses Eluat abgetrennt werden, das aus Alkohol in farblosen Nadeln kristallisierte (180 mg), F. 70°, und sich als Diphenyl erwies (Mischschmelzpunkt 70°). Das dann folgende rein violette Eluat konnte zwar nicht zur Kristallisation gebracht werden, zeigte aber mit großer Schärfe das charakteristische Spektrum des Azulen-Grundkörpers, Maxima: 697, 661, 633, 604, 579 und 556 μ . Die Menge betrug 100 mg.

Das Eluat c und die aus der Säule abgetrennte Zone c wurden gemeinsam erneut chromatographiert (Länge der Säule 60 cm, \varnothing 3 cm). Dabei wurde ein violettblaues Eluat erhalten, während scharf abgetrennt in der Säule eine blaue Zone haften blieb. Diese blaue Zone wurde mechanisch abgetrennt und mit der Zone d aus dem 1. Chromatogramm vereinigt.

Das blauviolette Eluat wurde eingedampft und so 1 g 4-Phenyl-azulen (III) erhalten. Die Identifizierung erfolgte durch Aufnahme des Absorptionsspektrums (λ_{\max} 483 μ , $\epsilon = 478$), sowie durch Überführung in das schon beschriebene Trinitrobenzolat und Mischschmelzpunkt. 800 mg des reinen Trinitrobenzolats wurden an Aluminiumoxyd zerlegt und 310 mg 4-Phenylazulen III so gewonnen. Zur Analyse wurde es im Hochvakuum destilliert, Kp. $0,005 = 100^\circ$ (Kugelrohr, Luftbadtemperatur).

Das freie 4-Phenyl-azulen (III) ist ein violettblaues, zähes Öl.

$C_{16}H_{12}$ (204,26)	Ber.: C 94,08	H 5,92
	Gef.: „ 93,99	„ 5,98

Mit dem erhaltenen Präparat wurde das quantitative Absorptionsspektrum im Sichtbaren aufgenommen, vgl. Abb. 2. Es erwies sich als identisch mit dem Spektrum des 4-Phenyl-azulen-Präparates aus der Schwefeldehydrierung.

Die reinblauen Zonen d (aus beiden Chromatogrammen) wurden ebenfalls erneut chromatographiert (Länge der Säule 40 cm, \varnothing 2 cm). Nach einem geringen blauvioletten Vorlauf (spektroskopisch als 4-Phenyl-azulen III identifiziert) wurde langsam die blaue Zone eluiert. Im Chromatogramm verblieben nur schmutzig grüne Produkte, die nicht näher untersucht wurden. Die tiefblaue Lösung des so eluierten Azulens (wie später ermittelt, 5-Phenyl-azulen [V]), insgesamt 1,5 Liter, enthielt 100 mg Öl, das beim Stehen allmählich fest wurde und aus Methanol umkristallisiert werden konnte. Nach zweimaligem Umkristallisieren wurden so 70 mg eines in tiefblauen, glitzernden Blättchen kristallisierenden Azulens vom Schmp. 98° erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit reinem 5-Phenyl-azulen (V) (Darstellung vgl. weiter unten) lag bei 98°. Die Absorptionsspektren waren völlig identisch (vgl. Abb. 3); das UV.-Spektrum ist in Abb. 5 wiedergegeben.

Die blauviolette Zone e wurde in Petroläther gelöst und im Durchlaufchromatogramm an Aluminiumoxyd von der Aktivität III—IV gereinigt. Das blaue Eluat erstarrte beim Abdunsten des Petroläthers zu tief dunkelblauen Nadeln, die nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol bei 159° schmolzen; die Ausbeute betrug 60 mg. Wie aus den

Analysenwerten und den sehr niedrigen Extinktionen der Maxima im Sichtbaren hervorgeht, handelte es sich um ein unreines Präparat. Mit großer Wahrscheinlichkeit kommt diesem Azulen die Konstitution des 6-Phenyl-azulens (VI) zu.

$C_{16}H_{12}$ (204,26)	Ber.: C 94,08	H 5,92
	Gef.: „ 93,12	„ 6,79

Darstellung des 5-Phenyl-azulens (V)

Cyclopentanon-(1)-carbonsäure-äthylester-(2)-crotonsäure-methylester-(2) (XII)

In einem 6-Liter-Kolben mit Rückflußkühler (CaCl₂-Verschluß), Tropftrichter und Hershberg-Rührer¹⁷⁾ wurden 3000 ccm abs. Toluol und 57,5 g metallisches Natrium bis zum Schmelzen des Natriums erhitzt und unter kräftigem Rühren das Metall fein verteilt. Unter Rühren ließ man nun auf 90° abkühlen und tropfte innerhalb von 2 Stunden 390 g Cyclopentanoncarbonsäureäthylester (XI) ein, wobei sich ein dicker Brei von ausgefallenem Natriumsalz bildete. Nun wurde noch 3 Stunden bei 105° gerührt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden innerhalb von 2 Stunden 430 g γ -Bromcrotonsäuremethylester¹⁸⁾ eingetropft, das Reaktionsgemisch langsam auf 90° erwärmt und noch 5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung wurden nun 1000 ccm Wasser zugesetzt und die Toluolschicht abgetrennt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Toluol im Vakuum abgedampft und der zähe Rückstand 2mal im Hochvakuum fraktioniert. Die Hauptfraktion siedete bei 0,05 mm und 135°, Ausbeute 352 g (58%).

$C_{13}H_{18}O_5$ (254,27)	Ber.: C 61,40	H 7,13
	Gef.: „ 61,35	„ 6,96

Das in üblicher Weise bereitete XII-Semicarbazon bildet feine weiße Nadeln vom F. 142,5°.

$C_{14}H_{21}O_5N_3$ (311,33)	Ber.: C 54,01	H 7,00	N 13,50
	Gef.: „ 54,00	„ 7,08	„ 13,45

Cyclopentanon-(1)-carbonsäureäthylester-(2)-buttersäure-methylester-(2) (XIII)

A.: Aus XII

350 g Cyclopentanon-(1)-carbonsäureäthylester-(2)-crotonsäuremethylester-(2) wurden in 350 ccm abs. Alkohol gelöst, 0,8 g Platinoxid (nach Adams¹⁹⁾) zugesetzt und bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck hydriert. In 3 Stunden wurden 30,15 Liter Wasserstoff aufgenommen. Nach Filtration vom Katalysator und Verdampfen des Lösungsmittels wurde im Hochvakuum destilliert, K_{p,0,4} 133°, Ausbeute 330 g (93%), farbloses Öl.

$C_{13}H_{20}O_5$ (256,29)	Ber.: C 60,92	H 7,88
	Gef.: „ 60,78	„ 7,96

Das XIII-Semicarbazon bildet feine weiße Nadeln aus Alkohol, F. 110°.

$C_{14}H_{23}O_5N_3$ (313,35)	Ber.: C 53,66	H 7,39	N 13,41
	Gef.: „ 53,90	„ 7,19	„ 13,50

¹⁷⁾ Organic Synthesis XVII, 30.

¹⁸⁾ K. Ziegler, A. Späth, E. Scharf, W. Schumann und E. Winkelmann, Liebigs Ann. Chem. 551, 80 (1942).

¹⁹⁾ R. Adams und R. L. Shriner, J. Amer. chem. Soc. 45, 2171 (1923).

γ -Brombuttersäuremethylester

86 g Butyrolacton wurden in 160 ccm Methanol gelöst und unter Eiskühlung trockener Bromwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Dann wurde das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt in 1,5 Liter kaltes Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 250 ccm 5%iger Natronlauge und mit Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand fraktioniert, Kp.₇₆₀ 186—188°, Ausbeute 138 g (76%).

Cyclopentanon-(1)-carbonsäureäthylester-(2)-buttersäuremethylester-(2)

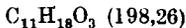
B. In gleicher Apparatur und Weise wie unter XII angegeben, wurden 54,8 g Natrium unter 2500 ccm abs. Xylol geschmolzen und durch Rühren fein verteilt. Bei 110° wurden zu dieser Suspension von Natrium in Xylol innerhalb von 2 Stunden 382 g Cyclopentanon-carbonsäure-äthylester (XI) eingetropf und noch 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Dann wurden innerhalb weiterer 2 Stunden 429 g γ -Brombuttersäuremethylester eingetropf und noch 15 Stunden unter kräftigem Rühren auf 120° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit 1000 ccm Wasser versetzt, die Xylolschicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Xylol im Vakuum abgedampft. Der Rückstand ist dann im Hochvakuum fraktioniert destilliert worden, Kp._{0,04} 131—132°, Ausbeute 330 g.

Das Semicarbazon zeigte F. 111°, der Mischschmelzpunkt mit dem unter A. bereiteten Semicarbazon (F. 110°) lag bei 110—111°.

Cyclopentanon-(1)-buttersäure-äthylester-(2) (XIV)

310 g Cyclopentanon-(1)-carbonsäureäthylester-(2)-buttersäuremethylester-(2) (XIII) wurden 6 Stunden mit 400 ccm konz. Salzsäure gekocht und die Salzsäure zusammen mit den bei der Verseifung gebildeten Alkoholen im Vakuum abdestilliert. Die so erhaltene rohe Cyclopentanon-(1)-buttersäure-(2) (250 g) wurde ohne weitere Reinigung mit 250 ccm abs. Alkohol, 500 ccm trockenem Benzol und 22 ccm konz. Schwefelsäure 15 Stunden am Rückfluß gekocht. Danach wurde mit 1500 ccm Wasser versetzt, die Benzolschicht abgetrennt, gründlich mit wäßriger Bicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Benzol abdestilliert. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Kp._{0,04} 98—100°, Ausbeute 186 g (78%).



Ber.: C 66,64 H 9,15

Gef.: „ 66,58 „ 9,18

Cyclopentyliden-(1)-cyanessigsäureäthylester-(2)-buttersäureäthylester (XV)

Aus einem Gemisch von 180 g Cyclopentanon-(1)-buttersäureäthylester-(2) (XIV), 89 g Cyanessigsäureäthylester und 16 g Acetamid in 215 g Eisessig wurden im Verlaufe von 6 Stunden 225 ccm Essigsäure (Kp.₇₆₀ 105—115°) abdestilliert. (Zur Methodik vgl. A. C. Cope²⁰). Der Destillationsrückstand wurde in Äther aufgenommen und mit wäßriger Sodalösung und Wasser gewaschen, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Bei der Destillation des Rückstandes im Vakuum ging zunächst Cyanessigsäureäthylester und im Hochvakuum unumgesetzter Cyclopentanon-buttersäureäthylester (XIV) (Kp._{0,8} bis 150°) über. Das gesuchte Kondensationsprodukt destillierte bei Kp._{0,08} von 150—175°.

Das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial (90 g) wurde mit 107 ccm Eisessig, 45 g Cyanessigsäureäthylester und 8 g Acetamid analog wie eben beschrieben behandelt und aufgearbeitet.

²⁰) A. C. Cope, J. Amer. chem. Soc. 59, 2327 (1937).

Die beiden Fraktionen $Kp_{0,08}$ 150—175° wurden gemeinsam nochmals redestilliert, $Kp_{0,07}$ 160—165°, Ausbeute 161 g (58%); zur Analyse wurde eine Probe im Kugelrohr destilliert, $Kp_{0,005}$ 115—120° (Luftbadtemperatur).

$C_{16}H_{25}O_4N$ (293,34)	Ber.: C 65,73	H 7,93	N 4,79
	Gef.: „ 65,70	„ 7,96	„ 4,79

Cyclopentan-(1)-cyanessigsäureäthylester-(2)-buttersäureäthylester (XVI)

156 g der vorstehend beschriebenen Verbindung XV wurden mit 400 ccm abs. Alkohol versetzt und 0,75 g Platinoyd (nach Adams) zugefügt. Bei der Hydrierung (Zimmertemperatur und Atmosphärendruck) wurden in 25 Stunden 13,27 Liter Wasserstoff aufgenommen. Nach Filtration vom Katalysator wurde der Alkohol abdestilliert und das Reaktionsprodukt im Hochvakuum destilliert.

$Kp_{0,008}$ 153°, Ausbeute 126 g (81%).

$C_{16}H_{25}O_4N$ (295,37)	Ber.: C 65,06	H 8,53	N 4,74
	Gef.: „ 65,11	„ 8,49	„ 4,71

Cyclopentan-(1)-essigsäure-(2)-buttersäure (XVII)

16 g der vorstehend erhaltenen Verbindung wurden mit 120 ccm konz. Salzsäure 15 Stunden am Rückfluß gekocht. Beim Erkalten fiel die Cyclopentan-1-essigsäure-2-buttersäure (XVII) kristallin aus und wurde abfiltriert. Die Rohausbeute (F. 128°) betrug 11,6 g. Eine Probe wurde mehrfach aus konz. Salzsäure umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 132° gesteigert werden konnte. Von F. Norm¹³⁾ wird ein Schmelzpunkt von 137° angegeben, der jedoch in keinem Falle erreicht werden konnte.

$C_{11}H_{18}O_4$ (214,26)	Ber.: C 61,66	H 8,47
	Gef.: „ 61,61	„ 8,44

Bicyclo-(0,3,5)-decanon-3 (XVIII)

11,6 g der rohen Cyclopentan-(1)-essigsäure-(2)-buttersäure (F. 128°) wurden mit 12 g ferrum reductum und 1 g Bariumhydroxyd vermischt und in der schon früher beschriebenen Weise¹⁾ der Pyrolyse unterworfen. Kp_{12} 123—124°, Ausbeute 6,8 g (82%).

$C_{10}H_{16}O$ (152,23)	Ber.: C 78,89	H 10,59
	Gef.: „ 78,95	„ 10,56

Das Semicarbazon wurde in üblicher Weise bereitet und schmolz nach mehrfachem Umkristallisieren aus 50%igem Methanol bei 203°.

$C_{11}H_{19}ON_3$ (209,29)	Ber.: C 63,12	H 9,38	N 19,75
	Gef.: „ 63,20	„ 9,09	„ 19,91

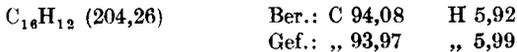
Bicyclo-(0,3,5)-3-phenyl-decen (XIX)

Aus 1,3 g Magnesium und 9 g Brombenzol in 120 ccm abs. Äther wurde eine Lösung von Phenyl-magnesiumbromid hergestellt und unter Kühlung 5 g Bicyclo-(0,3,5)-decanon-3 (XVIII), gelöst in 60 ccm Äther, zugetropft. Nachdem noch 2 Stunden im Sieden gehalten worden war, wurde die metallorganische Verbindung durch Aufgießen auf Eis und 10%ige Schwefelsäure zersetzt und das isolierte rohe Bicyclo-(0,3,5)-3-phenyl-decanol-3 ohne weitere Reinigung mit 2,5 g Kaliumbisulfat 10 Minuten auf 180° erhitzt. Nach üblicher Isolierung wurde das gebildete Bicyclo-(0,3,5)-3-phenyl-decen im Vakuum destilliert. Kp_{28} 192—193°, Ausbeute 5 g.

$C_{16}H_{20}$ (212,32)	Ber.: C 90,50	H 9,50
	Gef.: „ 90,31	„ 9,53

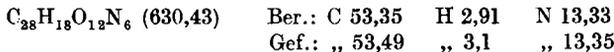
5-Phenyl-azulen (XXI)

4,5 g des vorstehend erhaltenen Bicyclo-(0,3,5)-3-phenyl-decens wurden in gleicher Weise wie unter IV beschrieben dehydriert. Die Metallbadtemperatur betrug 390°. Nach 5maliger Wiederholung der Operationen wurden noch 200 mg dehydrierbarer Anteile und 800 mg rohes 5-Phenyl-azulen (V) erhalten. Diese 800 mg (teilweise kristallisiert) wurden in 10 ccm Petroläther heiß gelöst und an Aluminiumoxyd (Akt. II—III, Länge der Säule 40 cm, \varnothing 3 cm) chromatographiert. Als Lösungsmittel wurde Petroläther (35—50°) verwendet. Es bildete sich im oberen Teil der Säule eine schmutzig grüne Zone aus und darunter eine breite rein blaue Zone. Die blaue Zone ließ sich mit Petroläther langsam eluieren und lieferte 650 mg kristallisiertes 5-Phenyl-azulen. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Methanol verblieben 450 mg, F. 98°, zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert. Sublimationspunkt_{0,005} 70°, F. 98,5°.



5-Phenyl-azulen-bis-trinitrobenzolat

20 mg 5-Phenyl-azulen wurden mit 35 g Trinitrobenzol in 2 ccm abs. Alkohol kurz aufgekocht, beim Erkalten fiel das Bis-trinitrobenzolat in braunen, glitzernden breiten Nadeln aus. Es wurde zweimal aus bei Zimmertemperatur halbgesättigter methanolischer Trinitrobenzollösung umkristallisiert und zeigte dann einen Schmelzpunkt von 100,5°.



Anschrift: Doz. Dr. H. Pommer, Badische Anilin- u. Soda Fabrik A.G., Ludwigshafen a. Rh., Bunsenstr. 4.

1637. H. Pfan \ddot{u} und E. Jassmann

Beiträge zur Synthese spasmolytisch wirksamer Verbindungen

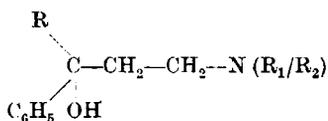
II. Mitteilung*): Über neue Darstellungsverfahren für tertiäre Aminoalkohole

Aus der Pharmazentischen Abteilung des VEB Fahlberg-List, Magdeburg-SO.

(Eingegangen am 29. August 1957)

Es werden neue Synthesen von pharmakologisch interessanten tert. Aminoalkoholen — insbesondere des 1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-piperidino-propanol-1 — beschrieben, und zwar durch „gemischte Grignardierung“ von β -Piperidinopropionsäure-ester sowie über β -Chlorpropiophenon, β -Chloräthylcyclohexylketon und β -Piperidinoäthylcyclohexylketon. Ein Teil der in diesem Zusammenhang hergestellten Verbindungen wird erstmalig beschrieben.

Unter den tert. Aminoalkoholen mit der allgemeinen Formel



R = Alkyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl,
Benzyl usw.

R₁/R₂ = Kurze Alkylketten, die auch zu
einem Ring geschlossen sein können

*) I. Mittell.: H. Pfan \ddot{u} , E. Jassmann und H. Breslauer, Arch. Pharm. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290./62, 170 (1957).